

Έννοιες στην Επιστήμη της Μνήμης

Σύντομη Ανάλυση Εννοιών, Φαινομένων και Μηχανισμών

Κωνσταντίνος Παπαθεοδωρόπουλος



Ελληνικά Ακαδημαϊκά Ηλεκτρονικά
Συγγράμματα και Βοηθήματα
www.kallipos.gr

HEALLINK
Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗ
ΕΠΕΑΕΚ 2
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ



ΕΣΠΑ
2007-2013
ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΠΑΠΑΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΣ

Αναπληρωτής Καθηγητής

Τμήμα Ιατρικής

Παν/μιο Πατρών

Έννοιες στην Επιστήμη της Μνήμης

Σύντομη Ανάλυση Εννοιών, Φαινομένων και Μηχανισμών



Ελληνικά Ακαδημαϊκά Ηλεκτρονικά

Συγγράμματα και Βοηθήματα

www.kallipos.gr

Έννοιες στην Επιστήμη της Μνήμης

Συγγραφή

Κωνσταντίνος Παπαθεοδωρόπουλος

Κριτικός αναγνώστης

Κυριακή Σιδηροπούλου

Συντελεστές έκδοσης

Γλωσσική Επιμέλεια: Άννα Μπίσμπα

Γραφιστική Επιμέλεια: Σπυρίδων Παπαβασιλείου

Τεχνική Επεξεργασία: Σπυρίδων Παπαβασιλείου

ISBN: 978-960-603-172-4

Copyright © ΣΕΑΒ, 2015



Το παρόν έργο αδειοδοτείται υπό τους όρους της άδειας Creative Commons Αναφορά Δημιουργού - Μη Εμπορική Χρήση - Όχι Παράγωγα Έργα 3.0. Για να δείτε ένα αντίγραφο της άδειας αυτής επισκεφτείτε τον ιστότοπο

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/gr/>

ΣΥΝΔΕΣΜΟΣ ΕΛΛΗΝΙΚΩΝ ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΩΝ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΩΝ

Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο

Ηρώων Πολυτεχνείου 9, 15780 Ζωγράφου

www.kallipos.gr

Στην Ελεάννα

Περιεχόμενα

Πίνακας συντομεύσεων-ακρωνύμια.....	13
Πρόλογος.....	14
1. Εισαγωγή	16
1.1 Αντικείμενο και Στόχοι	16
1.2 Περί της Σημαντικότητας των Εννοιών	16
1.3 Τρόπος Ανάλυσης των Εννοιών.....	18
Βιβλιογραφικές Αναφορές	21
2. Άδηλη Μνήμη	22
2.1 Ορισμός και Γενικά Χαρακτηριστικά.....	22
2.2 Υποκατηγορίες Μη Δηλωτικής Μνήμης.....	23
2.3 Δεξιότητες και Συνήθειες	23
2.4 Εξαρτημένη Μάθηση και Μνήμη.....	25
2.5 Προπαίδευση	27
2.6 Απλές Μορφές – Εξοκείωση και Ευαισθητοποίηση	28
Βιβλιογραφικές Αναφορές	31
3. Αισθητική Μνήμη	32
3. Περιγραφή και Χαρακτηριστικά.....	32
Βιβλιογραφικές Αναφορές	33
4. Αμνησία.....	34
4.1 Ορισμός.....	34
4.2 Είδη και Χαρακτηριστικά.....	34
4.2.1 Εμπροσθόδρομη και Οπισθόδρομη Αμνησία	35
4.2.2 Η περίπτωση του Η.Μ.....	35
4.2.3 Αμνησιακό Σύνδρομο.....	36
4.2.4 Το Σύνδρομο Korsakoff.....	36
4.2.5. Παροδική Καθολική Αμνησία	38
4.2.6. Αμνησία Ηλεκτροσπασμοθεραπείας και Παροδική Επιληπτική Αμνησία.....	38
4.2.7. Μετατραυματική Αμνησία.....	39
Βιβλιογραφικές Αναφορές	40
5. Αμυγδαλή	42
5.1 Ορισμός.....	42
5.2 Γενικά Ανατομικά Στοιχεία και Συνδέσεις	42
5.2.1 Εσωτερική Οργάνωση και Ροή της Πληροφορίας	42
5.3 Λειτουργικοί Ρόλοι.....	43

5.3.1 Ιστορικά Στοιχεία.....	44
5.3.2 Συγκίνηση και Κινητοποίηση.....	44
5.3.3 Τροποποίηση Μνήμης - Παγίωση.....	46
Βιβλιογραφικές Αναφορές.....	48
6. Ανάκτηση.....	50
6.1 Ορισμός.....	50
6.2 Γενικά Χαρακτηριστικά - Ιδιότητες.....	50
6.2.1 Παράγοντες Ανάκτησης – Ο ρόλος των Νύξεων και Συνειρμών.....	51
6.3 Λειτουργικός Ρόλος.....	53
6.3.1 Ανάκτηση και Μάθηση-Μνήμη.....	53
6.4 Νευροβιολογικά Στοιχεία.....	54
6.4.1 Ένα απλό Παράδειγμα: Κλασική Εξαρτημένη Μάθηση στην Aplysia.....	54
6.4.2 Ο Ρόλος των Συνειρμών.....	55
6.4.3 Το Παράδειγμα της περιοχής CA3 του Ιππόκαμπου.....	55
6.4.4 Εγκεφαλικά Συστήματα.....	55
6.4.5 Μοριακο-Κυτταρικοί Μηχανισμοί - Νευροδιαβιβαστές.....	56
6.5 Συμπερασματικά.....	57
Βιβλιογραφικές Αναφορές.....	58
7. Αναπαράσταση.....	60
7.1 Γενικός Ορισμός - Αναγκαιότητα - Λειτουργία.....	60
7.2 Νευροβιολογία Αναπαραστάσεων και Μνήμη.....	61
7.3 Στοιχεία για τη Βιολογική Ιστορία των Αναπαραστάσεων.....	63
Βιβλιογραφικές Αναφορές.....	64
8. Άνοια.....	66
8.2 Είδη και Χαρακτηριστικά.....	66
8.2.1 Νόσος του Alzheimer.....	67
8.2.2 Άνοια με σωματίδια Lewy και νόσος Parkinson.....	67
8.2.4 Νόσος του Huntington.....	67
Βιβλιογραφικές Αναφορές.....	69
9. Ασβέστιο.....	70
9.1 Γενικά Στοιχεία.....	70
9.2 Διάλυλοι Ασβεστίου.....	71
9.2.1 Διάλυλοι Ca ²⁺ στην Προσυναπτική Απόληξη και Απελευθέρωση Νευροδιαβιβαστή.....	72
9.2.2 Διάλυλοι Ca ²⁺ στην Σωματοδενριτική Περιοχή του Νευρώνα.....	72
9.2.2.1 Είσοδος Ca ²⁺ μέσω Συναπτικών Υποδοχέων.....	75
9.2.3 Ενδοκυττάριας Πηγής Ca ²⁺	75
9.2.4 Ενδοκυτταρική Σηματοδότηση Ca ²⁺ και Συναπτική Πλαστικότητα.....	76

9.2.4.1 Είσοδος Ca ²⁺ και CaM κινάση II	76
9.2.4.2 Άλλοι Στόχοι του Ca ²⁺ στο Κύτταρο.....	77
Βιβλιογραφικές Αναφορές	79
10. Αυτοβιογραφική Μνήμη.....	83
10.1 Ορισμός - Χαρακτηριστικά - Ρόλος	83
10.2 Παιδική Αμνησία και Διαφορές στην Αυτοβιογραφική Μνήμη	84
10.3 Εγκεφαλικοί Μηχανισμοί και Διαταραχές της Αυτοβιογραφικής Μνήμης.....	85
Βιβλιογραφικές Αναφορές	86
11. Αυτοσυνειρμικό Δίκτυο	87
11. Ορισμός - Χαρακτηριστικά – Λειτουργικός Ρόλος	87
Βιβλιογραφικές Αναφορές	90
12. Βιωματική Μνήμη.....	91
12.1 Ορισμός.....	91
12.2 Σύντομη Ιστορική Αναδρομή.....	91
12.3 Χαρακτηριστικά και Λειτουργίες.....	92
12.3.1 Βιωματική Μνήμη σε Άλλα Ζώα.....	95
12.4 Νευροβιολογία.....	97
12.4.1 Εγκεφαλικά Νευρωνικά Δίκτυα – Το Σύστημα του Έσω Κροταφικού Λοβού.....	97
12.4.2 Κυτταρική Δραστηριότητα.....	98
Βιβλιογραφικές Αναφορές	100
13. Βραχύχρονη Μνήμη	104
13.1 Ορισμός - Χαρακτηριστικά - Ρόλος	104
13.2 Νευροβιολογικό Υπόβαθρο.....	106
Βιβλιογραφικές Αναφορές	107
14. Γήρας.....	108
14.1 Γενικές Επισημάνσεις	108
14.2 Μνημονικά Χαρακτηριστικά	109
14.2.1 Χωρική Μνήμη	109
14.2.2 Μνήμη Αναγνώρισης.....	109
14.2.3 Προοπτική Μνήμη	110
14.2.4 Σημασιολογική Μνήμη.....	110
14.3 Νευροβιολογικά Χαρακτηριστικά στον Φυσιολογικό Εγκέφαλο	111
14.3.1 Γενικές Παρατηρήσεις	111
14.3.2 Αλλαγές - Νευροβιολογικοί Δείκτες.....	111
14.4 Από τη Φυσιολογία στην Παθολογία	113
Βιβλιογραφικές Αναφορές	114

15. Δηλωτική Μνήμη	116
15.1 Ορισμός.....	116
15.2 Χαρακτηριστικά και Μηχανισμοί	116
15.2.1 Νευροβιολογία.....	118
Βιβλιογραφικές Αναφορές	120
16. Εκμάθηση και Απαλοιφή Φόβου	122
16.1 Ορισμοί	122
16.2 Φόβος και Πειραματική Μελέτη	122
16.2.1. Το Σύστημα Φόβου	122
16.2.2. Εξαρτημένη Εκμάθηση Φόβου.....	123
16.2.3. Απαλοιφή Φόβου – Θεωρίες	125
16.3 Νευροβιολογία: Δίκτυα και Μοριακο-Κυτταρικοί Μηχανισμοί.....	125
16.4 Κλινικές Προεκτάσεις	128
Βιβλιογραφικές Αναφορές	129
17. Ενεργός Μνήμη	131
17.1 Ορισμός.....	131
17.2 Ιστορικά Στοιχεία και Θεωρήσεις του Φαινομένου.....	132
17.3 Νευροβιολογικοί Μηχανισμοί	133
17.4 Διαταραχές της Ενεργού Μνήμης.....	134
Βιβλιογραφικές Αναφορές	135
18. Ενισχυτικά Νόησης - Μνήμης.....	136
18.1 Ορισμός και Γενικά Στοιχεία Περί Ενισχυτικών Νόησης.....	136
18.2 Κατηγορίες Ουσιών & Γενικοί Μηχανισμοί Δράσης.....	137
18.2.1 Διεγερτικά – Ντοπαμινεργική και Νοραδρενεργική Διαβίβαση	138
18.2.2 Χολινεργική Διαβίβαση	139
18.2.3 Γλουταματεργική Διαβίβαση	139
18.2.4 Γλυκοκορτικοειδή	141
18.2.5 GABAεργική Διαβίβαση	141
18.3 Κοινωνικά & Νευροηθικά Ζητήματα	142
Βιβλιογραφικές Αναφορές	144
19. Επίμυς	149
Βιβλιογραφικές Αναφορές	151
20. Ιππόκαμπος.....	152
20.1 Γενικά και Ιστορικά Στοιχεία	152
20.2 Ανατομικά Στοιχεία.....	153
20.2.1 Εσωτερική Οργάνωση.....	153
20.2.1.1 Ιδιαιτερότητες – Πλεονεκτήματα του Ιππόκαμπου στην Έρευνα του Εγκεφάλου.....	156

20.2.2 Συνδέσεις με Άλλες Δομές	156
20.3 Σύγχρονες Αντιλήψεις των Λειτουργιών του Ιππόκαμπου	157
20.3.1 Ιππόκαμπος, Αναπαραστάσεις του Χώρου-Χρόνου και Μνήμη.....	158
20.3.1.1 Ιππόκαμπος και Βιωματική – Δηλωτική Μνήμη	158
20.3.1.2 Χώρος, Χρόνος και Ιππόκαμπος	159
20.3.1.3 Οι Θεωρίες της «Συσχετιστικής Μνήμης» και της «Συγκρότησης Σκηής»	161
20.3.1.4 Ιππόκαμπος και Μνημονική Παγίωση	163
20.3.2 Ο Ιππόκαμπος στη Λήψη Απόφασης.....	163
20.4 Κατανομή Λειτουργιών Κατά Μήκος της Δομής.....	164
20.5 Επιλογικά Σχόλια	166
Βιβλιογραφικές Αναφορές	167
21. Κύτταρα Περιοχής.....	174
21.1 Ορισμός και Ιστορικά Στοιχεία	174
21.2 Ιδιότητες και Λειτουργικός Ρόλος.....	175
21.3 Σχέση με τη Μνήμη	176
Βιβλιογραφικές Αναφορές	178
22. Λήθη	179
22.1 Ορισμός.....	179
22.2 Τύποι και Χαρακτηριστικά	179
22.2.1 Καμπύλη Λήθης	179
22.2.2 Παράγοντες Λήθης	180
22.3 Λειτουργικός Ρόλος.....	182
Βιβλιογραφικές Αναφορές	183
23. Μάθηση.....	184
23.1 Ορισμός και Γενικές Παρατηρήσεις	184
23.2 Χαρακτηριστικά.....	185
Βιβλιογραφικές Αναφορές	187
24. Μνήμη	188
24.1 Ορισμός – Χαρακτηριστικά – Λειτουργία και Γενικές Παρατηρήσεις	188
24.2 Πειραματικές Προσεγγίσεις και Νευροβιολογία της Μνήμης.....	190
24.3 Κατηγοριοποιήσεις - Είδη Μνήμης.....	192
Βιβλιογραφικές Αναφορές	195
25. Μνημονικά Συστήματα.....	197
25.1 Ορισμός.....	197
25.2 Τρέχουσες Αντιλήψεις.....	197
25.2.1 Ιστορικά Στοιχεία.....	199
25.3 Μνημονικά Συστήματα	200

25.3.1 Το Σύστημα του Κροταφικού Λοβού.....	200
25.3.2 Το Σύστημα Συγκινησιακής Μνήμης - Αμυγδαλή.....	202
Βιβλιογραφικές Αναφορές	203
26. Μνημονικό Αποτύπωμα	205
26.1 Ορισμός και Ιστορικά Στοιχεία	205
26.2 Σύγχρονες Αντιλήψεις και Νευροβιολογικά Στοιχεία	207
Βιβλιογραφικές Αναφορές	209
27. Νευροδιαβιβαστές.....	210
27.1 Γενικά και Ιστορικά Στοιχεία	210
27.2 Είδη Νευροδιαβιβαστικών Ουσιών και Ιδιότητες.....	211
27.2.1 Κριτήρια Καθορισμού Ουσίας ως Νευροδιαβιβαστή	212
27.2.2 Νευροδιαβιβαστές και Νευροτροποποιητές	213
27.2.3 Πολλαπλότητα Νευροδιαβιβαστών.....	214
27.3 Υποδοχείς Νευροδιαβιβαστών - Νευροτροποποιητών.....	214
27.3.1 Ιονοτροπικοί Υποδοχείς και Υποδοχείς Συζευγμένοι με G Πρωτεΐνες.....	216
Βιβλιογραφικές Αναφορές	218
28. Νόσος του Alzheimer	220
28.1 Ορισμός, Χαρακτηριστικά και Στάδια της Νόσου	220
28.2 Νευροπαθολογικά Ευρήματα και Διάγνωση.....	221
28.3 Αιτιολογία και Αντιμετώπιση της νόσου Alzheimer	222
Βιβλιογραφικές Αναφορές	224
29. Οξύαιμα Κύματα – Ριπιδισμοί.....	225
29.1 Ορισμός και Γενικά Στοιχεία	225
29.2 Φυσιολογία και Φαρμακολογία των Οξύαιμων Κυμάτων - Ριπιδισμών	226
29.3 Μνημονικός Ρόλος των Οξύαιμων Κυμάτων - Ριπιδισμών	228
Βιβλιογραφικές Αναφορές	230
30. Παγίωση.....	232
30.1 Ορισμός και Γενικά Στοιχεία	232
30.2 Ιστορικά Στοιχεία.....	233
30.3 Τα Δύο Είδη Μνημονικής Παγίωσης	234
30.3.1 Κυτταρική Παγίωση.....	235
30.3.2 Συστημική Παγίωση.....	235
30.4 Ο Ρόλος του Ύπνου στην Παγίωση.....	238
30.4.1 Ο Ρόλος του Ύπνου κατά την Ανάπτυξη	239
30.5 Επαναπαγίωση	239
30.6 Τροποποίηση της Παγίωσης.....	240
30.7 Επιλογικά Σχόλια	241

Βιβλιογραφικές Αναφορές	242
31. Πεδίο CA1 Ιππόκαμπου	246
31.1 Ορισμός - Γενικά Ανατομικά και Λειτουργικά Στοιχεία.....	246
31.2 Πιθανές Λειτουργίες της CA1 Περιοχής.....	246
Βιβλιογραφικές Αναφορές	249
32. Πλαστικότητα	250
32.1 Ορισμός και Γενικές Παρατηρήσεις	250
32.1.1 Σύντομη Ιστορική Αναδρομή.....	252
32.1.2 Συναπτική Πλαστικότητα	254
32.2 Βραχύχρονη Συναπτική Πλαστικότητα	255
32.3 Μακρόχρονη Συναπτική Πλαστικότητα.....	256
32.3.1 Μεθοδολογία και Συνθήκες Επαγωγής LTP	257
32.3.2 Οι Τρεις Ιδιότητες της NMDA και ο Ρόλος του Υποδοχέα NMDA.....	258
32.3.2.1 Ανάδρομα και Δενδριτικά Δυναμικά Ενέργειας – Πλαστικότητα Εξαρτώμενη από τον Χρονισμό του Δυναμικού Ενέργειας	261
32.3.3 Επαγωγή LTP Μέσω Τασεοελεγχόμενων Διαύλων Ca ²⁺	262
32.3.4 Επαγωγή LTP και το Εναρκτήριο Σήμα Ca ²⁺	262
32.3.5 Οι Φάσεις και η Διάρκεια της LTP: Πρώιμη και Ώριμη LTP	263
32.3.5.1 Μοριακά Μονοπάτια και Διάρκεια LTP	264
32.3.6 Ρύθμιση της LTP.....	266
32.4 Συναπτική Πλαστικότητα και Μνήμη	266
32.4.1 Μακρόχρονη Συναπτική Πλαστικότητα και Μνήμη.....	267
32.4.2 Λειτουργικοί Ρόλοι Βραχύχρονης Συναπτικής Πλαστικότητας	269
32.5 Επιλογικά Σχόλια	269
Βιβλιογραφικές Αναφορές	271
33. Προοπτική Μνήμη	277
33.1 Ορισμός.....	277
33.2 Χαρακτηριστικά και Κατηγοριοποίηση	277
33.2.1 Ο Ρόλος του Είδους των Νύξεων.....	277
33.3 Λειτουργικός Ρόλος και Εγκεφαλικοί Μηχανισμοί.....	278
33.4 Μεταβολές – Διαταραχές Προοπτικής Μνήμης	279
33.4.1 Προοπτική Μνήμη στο Γήρας	279
Βιβλιογραφικές Αναφορές	281
34. Σημειολογική Μνήμη	282
34.1 Ορισμός – Περιγραφή και Χαρακτηριστικά	282
34.2 Οργάνωση της Σημειολογικής Μνήμης.....	282
34.2.1 Σχήμα (Γνωσιακό Σχήμα)	283
34.2.2 Εγκεφαλικές Δομές	284

Βιβλιογραφικές Αναφορές	285
35. Σύναψη και Συναπτική Διαβίβαση	286
35.1 Εισαγωγικά και Σύντομα Ιστορικά Στοιχεία.....	286
35.2 Δομική Οργάνωση και Μορφολογία Σύναψης.....	287
35.3 Φυσιολογία Συναπτικής Διαβίβασης	289
35.3.1 Στάδια Διαβίβασης.....	289
35.3.2 Συναπτική Αποτελεσματικότητα.....	291
35.3.2.1 Εξωκυττάρια Καταγραφή Συναπτικών Δυναμικών	292
35.3.3 Ρύθμιση Απελευθέρωσης Διαβιβαστή.....	293
35.3.4 Διεγερτικές και Ανασταλτικές Συναψείς.....	294
35.3.5 Εξωσυναπτική Διαβίβαση και Συνδιαβίβαση	295
35.3.6 Συναπτική Ολοκλήρωση.....	295
35.4 Λειτουργίες Συναπτικής Διαβίβασης	296
Βιβλιογραφικές Αναφορές	298
36. Υποδοχέας NMDA	301
36.1 Γενικά και Δομικά Χαρακτηριστικά του Υποδοχέα NMDA	301
36.2 Λειτουργικές Ιδιότητες του Υποδοχέα NMDA.....	301
36.3 Μηχανισμοί Ρύθμισης του Υποδοχέα NMDA.....	303
36.4 Ρόλος του Υποδοχέα NMDA στη Συναπτική Πλαστικότητα και τη Μνήμη.....	304
Βιβλιογραφικές Αναφορές	307
Ευρετήριο.....	310
Ελληνο – Αγγλικό Γλωσσάρι.....	315
Αγγλο - Ελληνικό Γλωσσάρι	319

Πίνακας συντομεύσεων-ακρωνύμια

AC	Adenylyl cyclase
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
APP	Amyloid precursor protein
ATP	Adenosine triphosphate
CA	Cornu ammonis
CaMKII	Calmodulin-dependent protein kinase II
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate
CaM	Calmoduline
CO	Carbon monoxide
CREB	cAMP response element-binding <i>protein</i>
ΔE	Δυναμικό ενέργειας
DAG	Diacylglycerol
ΕΔ	Ενδοπλασματικό δίκτυο
EΚΛ	Έσω μούρα του κροταφικού λοβού ή έσω κροταφικός λοβός
EPSP	Excitatory postsynaptic potential
fMRI	Functional magnetic resonance imaging
GABA	γ -aminobutyric acid
IP3	Inositol triphosphate
LTD	Long-term depression
LTP	Long-term potentiation
mGlu receptor	Metabotropic glutamate receptor
ms	millisecond
NMDA	N-methyl-D-aspartic acid
NO	Nitrogen monoxide
PAM	preparatory attentional and memory processes
PET	Positron emission tomography
PK	Protein kinase
PKA	Protein kinase A
PKC	Protein kinase C
PP1	Protein phosphatase 1
REM	Rapid eye movement
RNA	Ribonucleic acid
s	Second
SNARE	Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment receptor
SWRs	Sharp wave-ripples
VDCC	Voltage-dependent calcium channel

Πρόλογος

Η μνήμη είναι μια εγκεφαλική λειτουργία που διέπει σχεδόν το σύνολο της συμπεριφοράς. Είναι μια λειτουργία του οργανισμού εξαιρετικά σημαντική τόσο για την αποτελεσματική καθημερινή λειτουργία του ατόμου όσο και για τη συγκρότηση της προσωπικότητάς του και τη λειτουργία του εντός του κοινωνικού χώρου. Αντίστοιχα, βλάβη στις μνημονικές λειτουργίες μπορεί να έχει σοβαρές επιπτώσεις στο ατομικό, οικογενειακό και κοινωνικό επίπεδο. Η σημαντικότητα της λειτουργίας της μνήμης σε συνδυασμό με τη βαρύτητα των επιπτώσεων της παθολογίας της αποτελεί μια σημαντική πρόκληση για τη διερεύνηση και κατανόηση του πώς οργανώνεται και εκφράζεται αυτή η εγκεφαλική λειτουργία, κάτω από ποιες συνθήκες βλάπτεται και πώς μπορούν να αντιμετωπιστούν οι διαταραχές της. Ο απώτερος στόχος, όπως και για κάθε άλλο βιολογικό φαινόμενο, είναι η κατανόηση των διεργασιών και μηχανισμών που υφίστανται στα διάφορα επίπεδα οργάνωσης του (νευρικού) συστήματος, από τις μοριακές και κυτταρικές αλληλεπιδράσεις μέχρι τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ ατόμων στο κοινωνικό επίπεδο, οι οποίες συμβάλλουν στη μνημονική λειτουργία. Η πειραματική μελέτη του φαινομένου της μνήμης στο επίπεδο της συμπεριφοράς είναι σχετικά πρόσφατη, συγκριτικά με άλλες πτυχές της συμπεριφοράς, με έναρξη κατά τα τέλη του 19ου αιώνα. Η ανάπτυξη δε της έρευνας των βιολογικών φαινομένων, διεργασιών και μηχανισμών μέσω των οποίων συγκροτείται η μνήμη, είναι ακόμα πιο πρόσφατη, με τα πιο σημαντικά βήματα να πραγματοποιούνται κατά το δεύτερο μισό του 20ου αιώνα. Κατά τις τελευταίες, μάλιστα, δεκαετίες έχει επιτευχθεί ιδιαίτερα σημαντική πρόοδος της γνώσης μας για τους μηχανισμούς στο μοριακό, συναπτικό, κυτταρικό και δικτυακό επίπεδο οργάνωσης που αφορούν τις μνημονικές λειτουργίες. Έτσι, η νευροβιολογία της μνήμης συνιστά έναν από τους ταχύτερα αναπτυσσόμενους τομείς της Νευροεπιστήμης με περισσότερες από 500 επιστημονικές δημοσιεύσεις ετησίως τα τελευταία λίγα χρόνια. Η ραγδαία αυτή ανάπτυξη της νευροβιολογίας της μνήμης προσέλκυσε τα βραβεία Nobel Φυσιολογίας ή Ιατρικής το 2000 και το 2014. Τα δεδομένα αυτά, ειδικά δε η συσσώρευση πληροφορίας που προέρχεται από πειραματική έρευνα στα διάφορα επίπεδα οργάνωσης του νευρικού συστήματος και η σχετική ανάπτυξη της γνώσης μας, καθιστά αναγκαία τη διδασκαλία ενός κριϊώματος, ενός πλαισίου δηλαδή βασικών γνώσεων γύρω από τις μνημονικές λειτουργίες, φαινόμενα και μηχανισμούς ήδη στο επίπεδο των προπτυχιακών σπουδών, ενώ επιβεβλημένη είναι η διδασκαλία στο επίπεδο μεταπτυχιακών σπουδών στα πεδία της Νευροεπιστήμης, Γνωσιακής Ψυχολογίας, Νευροψυχολογίας και συναφών κατευθύνσεων. Βάσει αυτού, έχει από εξαιτίας εισαχθεί από τον γράφοντα το μάθημα «Νευροβιολογία Μνημονικών Λειτουργιών» στο Τμήμα Ιατρικής του Παν/μιου Πατρών. Η διδασκαλία του μαθήματος αυτού κατέστησε σαφή την αναγκαιότητα ενός βοηθήματος, ενώ ταυτόχρονα αποτέλεσε ένα ισχυρό κίνητρο για τη συγγραφή ενός εγχειριδίου στο οποίο θα παρουσιάζονται και θα αναλύονται με σχετικά σύντομο τρόπο σημαντικές έννοιες που αφορούν φαινόμενα, διεργασίες και μηχανισμούς σε όλα τα επίπεδα οργάνωσης της μνημονικής λειτουργίας. Η χαρακτηριστική έλλειψη παρόμοιων εγχειριδίων στην ελληνική βιβλιογραφία αποτέλεσε ένα είδος επιταγής για την υλοποίηση του παρόντος. Παρ' ότι το παρόν σύγγραμμα απευθύνεται κυρίως σε όσους ασχολούνται στο πεδίο της Βιολογίας και Ιατρικής, έχει γενικά γραφεί με τρόπο, ώστε η παρουσίαση και ανάλυση των διάφορων εννοιών και φαινομένων να είναι προσιτή και σε επαρκή βαθμό κατανοητή από ένα ευρύ αναγνωστικό κοινό, στο οποίο περιλαμβάνονται φοιτητές και ερευνητές Ανθρωπιστικών και Θετικών Επιστημών, όσοι δηλαδή ασχολούνται με τα πεδία της Ψυχολογίας, της Γνωσιακής επιστήμης, της Παιδαγωγικής, της Φιλοσοφίας, της Πληροφορικής, αλλά και άλλων επιστημών. Ουσιαστικά, το παρόν απευθύνεται σε όποιον γενικά ενδιαφέρεται για την επιστημονική μελέτη του συναρπαστικού φαινομένου της μνήμης. Για την πιο αποτελεσματική μελέτη αρκετών κεφαλαίων του παρόντος απαιτούνται στοιχειώδεις γνώσεις βιολογίας του νευρικού συστήματος, ενώ ο σχεδιασμός του είναι τέτοιος που να διευκολύνει την άμεση πρόσβαση στις πραγματευόμενες έννοιες και την συνοπτική και περιεκτική ανάλυσή τους. Η επιτυχία της προσπάθειας αυτής θα κριθεί κατά το εκπαιδευτικό της αποτέλεσμα.

*

Κάθε βιβλίο έχει τους λόγους και τους τρόπους μέσω των οποίων διαμορφώνεται και ολοκληρώνεται. Πιο πάνω εξήγησα τους λόγους και ορισμένα σημαντικά κίνητρα πυροδότησης της συγγραφής αυτού του συγγράμματος. Εδώ θέλω να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στους προπτυχιακούς φοιτητές που παρακολούθησαν όλα τα προηγούμενα χρόνια το μάθημα «Νευροβιολογία των Μνημονικών Λειτουργιών» στο Τμήμα Ιατρικής του Παν/μιου Πατρών καθώς και τους μεταπτυχιακούς φοιτητές και συνεργάτες μου στην πειραματική έρευνα, που με τη φρεσκάδα, ζωηρότητα, απλότητα και οξύτητα των ερωτημάτων και παρεμβάσεών τους στις συζητήσεις μας με βοήθησαν και με βοηθούν να προχωρώ, εμπλουτίζοντας την σκέψη μου. Εξάλλου, ο διδάσκων δις διδάσκεται. Το περίβλημα συμπαράστασης, υπομονής, παρότρυνσης και πολύπτυχης βοήθειας

της συντρόφου μου Ελεάννας αποτέλεσε το έδαφος στο οποίο στερεώθηκε και ολοκληρώθηκε η προσπάθεια συγγραφής του παρόντος. Τέλος, είναι εντελώς σαφής ο ρόλος της Δράσης «Κάλλιπος» για την επιτυχή πραγματοποίηση ενός τέτοιου συγγράμματος μέσω των χρονικών οριοθετήσεων και της πολλαπλής βοήθειας της Ομάδας Υποστήριξης της Δράσης. Στο πλαίσιο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την κριτική αναγνώστρια ερευνήτρια Κυριακή Σιδηροπούλου και την επιμελήτρια φιλόλογο Άννα Μπίσμπα για την πολύπτυχη βοήθειά τους η οποία συνέβαλε στην ολοκλήρωση της παρούσας συγγραφικής προσπάθειας.

Κώστας Παπαθεοδωρόπουλος

Πάτρα, Νοέμβριος 2015

1. Εισαγωγή

«Ἀρχὴ παιδείσεως ἢ τῶν ὀνομάτων ἐπίσκεψις»

Επίκτητος

«Παντὸς γάρ, ὦ παῖ, μία ἀρχὴ τὸ εἶδέναι περὶ ὅτου ἔστιν ἡ ζήτησις»

Δημόκριτος

1.1 Αντικείμενο και Στόχοι

Το αντικείμενο του παρόντος συγγράμματος είναι η ανάλυση ενός αριθμού εννοιών, η επιλογή των οποίων βασίστηκε στην απαίτηση να καλύπτουν όλο το φάσμα φαινομένων στο επιστημονικό πεδίο της μνήμης, από το επίπεδο της συμπεριφοράς και τις θεωρητικές συλλήψεις γύρω από τη λειτουργία σημαντικών για τη μνήμη εγκεφαλικών περιοχών μέχρι τον ρόλο του ιόντος ασβεστίου και ορισμένων άλλων μορίων στο επίπεδο της συναπτικής διαβίβασης και πλαστικότητας. Οι αναλούμενες έννοιες αντιστοιχούν σε φαινόμενα συμπεριφοράς, εγκεφαλικές περιοχές, νευρωνικές διεργασίες και μοριακοκυτταρικούς μηχανισμούς και γενικά χρησιμοποιούνται ευρέως στην επιστήμη της μνήμης, διατρέχοντας όλο το φάσμα, από τη συμπεριφορά μέχρι τις μοριακές αλληλεπιδράσεις και τις συναπτικές διεργασίες, δια μέσου των εγκεφαλικών νευρωνικών συστημάτων και των πολύ πιο μικρών δικτύων νευρικών κυττάρων. Υπάρχουν αρκετές έννοιες, φαινόμενα και μηχανισμοί που δεν περιλαμβάνονται ως αυτόνομα κεφάλαια, αν και μπορεί να περιγράφονται εντός κάποιων κεφαλαίων.

Πρωταρχικός στόχος ήταν να δημιουργηθεί ένα εύχρηστο εγχειρίδιο για όλους όσους ενδιαφέρονται να ασχοληθούν με το επιστημονικό ζήτημα της μνήμης, στο οποίο να παρουσιάζονται και να αναλύονται με σαφήνεια και σχετικά σύντομο, περιεκτικό και επαρκώς ολοκληρωμένο τρόπο βασικές έννοιες για την κατανόηση του φαινομένου της μνήμης, ενσωματώνοντας ταυτόχρονα τα πιο πρόσφατα πειραματικά ευρήματα και ιδέες. Προς επίτευξη του στόχου αυτού επιλέχθηκε ο αλφαβητικός τρόπος παρουσίασης των εννοιών, ο οποίος υπηρετεί την ταχεία πρόσβαση σε συγκεκριμένες έννοιες, φαινόμενα και μηχανισμούς, ενώ οι διασταυρούμενες παραπομπές μεταξύ των κεφαλαίων θεωρείται ότι συμβάλλουν στην ευχερή χρήση του. Παρ' ότι τα περισσότερα ζητήματα στο πεδίο της μνήμης είναι ακόμα υπό διερεύνηση, έγινε προσπάθεια να δοθεί το πλαίσιο της τρέχουσας αντίληψης όσο το δυνατόν πιο ολοκληρωμένα, χωρίς να αναφέρονται οι μακροσκελείς συζητήσεις που ακολουθούν τα υπό διερεύνηση θέματα. Σε κάποιο βαθμό, ορισμένα από τα αναπάντητα ερωτήματα τέθηκαν με τρόπο που να πυροδοτεί τον στοχασμό του αναγνώστη.

1.2 Περί της Σημαντικότητας των Εννοιών

Κάθε επιστημονικός τομέας σε μεγάλο βαθμό καθορίζεται από την συγκρότηση ενός συγκεκριμένου, ιδιαίτερου πλαισίου εννοιών βάσει του οποίου προσανατολίζεται η επιστημονική έρευνα. Οι έννοιες είναι σημαντικές στη διαφοροποίηση μιας επιστήμης, στη διαμόρφωση της ταυτότητάς της, στον καθορισμό των αντικειμένων μελέτης και στον σχεδιασμό της μελέτης αυτής. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό στις νέες επιστήμες καθώς και σε αυτές των οποίων τα πειραματικά αποτελέσματα έχουν σημαντική επίδραση στο να κατευθύνουν την εξέλιξή τους, όπως συμβαίνει σε μεγάλο βαθμό με τη σύγχρονη νευροεπιστήμη (Dudai, Roediger III, & Tulvin, 2007).

Παρόλο που η ενασχόληση με την ανάλυση εννοιών δεν έχει τύχει ιστορικά κοινωνικής επιβράβευσης και επίσης υπάρχει η αντίληψη ότι η εννοιολογική ανάλυση δεν είναι επιστημονικά σημαντική, ωστόσο η ανάλυση των εννοιών είναι μια βασική επιστημονική διεργασία για συγκεκριμένους και ιδιαίτερα σημαντικούς λόγους. Έτσι, η διαμόρφωση των εννοιών συμβάλλει στο να καθίσταται εναργέστερη η αντίληψη των όρων και των φυσικών ή νοητικών οντοτήτων που αντιπροσωπεύουν και συνεπώς συμβάλλουν στην επιστημονική επικοινωνία, μειώνοντας την αμφισημία του τι εννοείται με έναν όρο. Η απόδοση σημασίας στη μελέτη και τον ορισμό μιας έννοιας ήταν η βασική προτροπή του Σωκράτη προς τον Μένωνα στον ομώνυμο πλατωνικό διάλογο με την ταυτόχρονη αναγνώριση ότι, για να γίνει αντιληπτή και κατανοητή μια έννοια, απαιτείται η αντίληψη και κατανόηση της έννοιας στο σύνολό της και όχι μόνον μέσω κάποιου συστατικού της (Πλάτων, 2008).

Οι έννοιες μπορούν να γίνουν αντιληπτές ως μονάδες σκέψης, ενώ πρέπει να εκφραστούν μέσω της γλώσσας, ώστε να συγκεκριμενοποιηθεί η επικοινωνία (Bunge, 1967/1998). Οι έννοιες αποτελούν νοητικές αναπαραστάσεις που κωδικοποιούν σύνολα χαρακτηριστικών τα οποία περιγράφουν πραγματικές ή φανταστικές

κατηγορίες πραγμάτων, διεργασιών ή σχέσεων και είναι πάντοτε συνδεδεμένες με άλλες έννοιες. Επίσης, αποτελούν ουσιώδη στοιχεία νοητικών μοντέλων και θεωριών και στο πεδίο της μνήμης (Tulving, 2000) αλλά και παράγωγα νοητικών μοντέλων και θεωριών (Rubin, 2007). Οι έννοιες είναι σταθερές κατασκευές, σε αντίθεση με τις μεθόδους, τις τεχνικές και τα μοντέλα. Οπότε, εξοικείωση με τις βασικές έννοιες προάγει την ταυτοποίηση και κατανόηση των προβλημάτων του πεδίου τα οποία δεν μεταβάλλονται (Tulving, 2000). Ο καθορισμός ενός στέρεου εννοιολογικού πλαισίου συμβάλλει στη διασφάλιση της επιστημονικής ταυτότητας ενός επιστημονικού πεδίου και ταυτόχρονα στη διαφοροποίησή του από άλλα, ενώ η διαφοροποίηση αυτή είναι βασική στη διασφάλιση ενός πλαισίου επαγγελματισμού εντός του συγκεκριμένου επιστημονικού πεδίου που θα προσφέρει σε βάθος γνώση των αντικειμένων του πεδίου. Έτσι, η ωριμότητα κάθε επιστημονικού τομέα αντανακλάται στην ωριμότητα και την οξύτητα των όρων και εννοιών που χρησιμοποιεί (Holton & Brush, 1973· Mayr, 1982). Η σύγκλιση και η προαγωγή του πεδίου της μνήμης, όπως και όλων των επιστημονικών πεδίων, απαιτεί τη χρήση εννοιών με όσο το δυνατόν πιο συγκεκριμένο ορισμό. Συνεπώς, αποτελεί πρόκληση και μέγιστο ζητούμενο η δημιουργία μιας κοινής επιστημονικής γλώσσας γύρω από τα διάφορα φαινόμενα, διεργασίες και μηχανισμούς που συγκροτούν και εκφράζουν αυτό που καλούμε μνήμη. Ιδιαίτερη δε δυσκολία μπορεί να ανακύψει κατά την προσπάθεια συγκερασμού και εναρμονισμού των διάφορων εννοιών και όρων που χρησιμοποιούνται από τις διάφορες επιστημονικές προσεγγίσεις, όπως περιγράφεται και πιο κάτω. Παράβλεψη των διαφορών στη σημασία και τη χρήση των εννοιών θα μπορούσε να παρεμποδίσει την αποτελεσματική επικοινωνία μεταξύ των επιστημόνων, να δημιουργήσει σύγχυση και να θολώσει τους ερευνητικούς στόχους του πεδίου, ενώ ταυτόχρονα σπαταλά διανοητικούς και φυσικούς πόρους (Dudai et al., 2007).

Η οδός της σύγχρονης επιστήμης συνίσταται στην πολυεπιστημονική προσέγγιση, η οποία εγκαθιδρύεται και γίνεται αποτελεσματική μέσω της μελέτης και συγκερασμού των εννοιών καθεμιάς συμβάλλουσας επιστημονικής προσέγγισης. Συνεπώς, η αναζήτηση, μελέτη και καθορισμός του νοηματικού περιεχομένου κάθε επιστημονικού όρου αποτελεί βασική υποχρέωση, αφού συμβάλλει στη διαμόρφωση τάξης και συνοχής ενός συνόλου παρατηρήσεων και ιδεών που σε διαφορετική περίπτωση θα αποτελούσε ένα συγκεχυμένο σύνολο δεδομένων. Το επιστημονικό πεδίο της μνήμης είναι σχετικά νέο και ταυτόχρονα αποτελεί ένα ταχέως αναπτυσσόμενο χώρο ερευνητικής μελέτης που ωθείται από πολύ σημαντικές παρατηρήσεις και πειραματικά αποτελέσματα τις τελευταίες δεκαετίες. Ειδικά το πεδίο της νευροβιολογίας, που ασχολείται με τους βιολογικούς μηχανισμούς που στηρίζουν τη μνήμη, είναι εξαιρετικά νέο, και αυτό εκφράζεται από το γεγονός ότι τα περισσότερα ζητήματα των μηχανισμών είναι ανοικτά, ενώ οι θεωρητικές κατασκευές που τροφοδοτούνται από τα πειραματικά δεδομένα τροποποιούνται συνεχώς προσαρμοζόμενες σε αυτά. Το πλήθος των πειραματικών δεδομένων της νευροβιολογίας της μνήμης έχει δώσει μια νέα διάσταση στην πολυεπιστημονική προσέγγιση της μνήμης στηρίζοντας αποφασιστικά το ζητούμενο της ολοκληρωμένης ανάλυσης του φαινομένου που ως έναν βασικό στόχο έχει τη δημιουργία ενός είδους κανόνων αντιστοίχισης, οι οποίοι θα επιτρέπουν την ευχερή, εννοιολογικά ομαλή μετάβαση από το ένα επίπεδο ανάλυσης στο επόμενο και θα επιτρέψει τη διαμόρφωση συστηματικών σχέσεων μεταξύ των πειραματικών ευρημάτων ενός επιπέδου ανάλυσης με αυτά σε άλλα επίπεδα ανάλυσης. Οι διάφορες προσεγγίσεις δεν έχουν, βέβαια, ακολουθήσει ιστορικά την ίδια ή έστω παρόμοια πορεία εξέλιξης. Έτσι, παραδοσιακά η μνήμη έχει μελετηθεί από την πλευρά της ψυχολογίας, ενώ στη σύγχρονη εποχή έχει καθοριστικά συμβάλει η βιολογική της διερεύνηση, αρχίζοντας με ιδέες πριν από περίπου έναν αιώνα και κορυφούμενη τα τελευταία χρόνια. Επίσης, για την κατανόηση των πολύπλοκων νευρωνικών διεργασιών που στηρίζουν διάφορες πτυχές της μνημονικής λειτουργίας, σημαντική είναι η συμβολή της μαθηματικής προσέγγισης, ενώ το πεδίο τροφοδοτείται συνεχώς με ιδέες από τη φιλοσοφία, αρχίζοντας από την αρχαία ελληνική. Κατά τις τελευταίες περιόδους υπάρχει κάποια σύγκλιση μεταξύ αυτών των προσεγγίσεων, με τον βαθμό σύγκλισης να εκφράζει τον βαθμό κατανόησης του φαινομένου της μνήμης. Ταυτόχρονα με την ανάπτυξη των διαφορετικών προσεγγίσεων κάθε επιστημονική προσέγγιση έχει αναπτύξει τη δική της ορολογία, η οποία σε αρκετές περιπτώσεις μπορεί να είναι κοινή, να εναρμονίζεται εννοιολογικά με αυτές άλλων προσεγγίσεων, σε άλλες όμως περιπτώσεις διαφέρει. Έτσι, μια ορισμένη δυσκολία στη δημιουργία ενός ενιαίου πλαισίου γνώσης στο πεδίο της μνήμης είναι το διαφορετικό νοηματικό περιεχόμενο με το οποίο συνοδεύεται ή στο οποίο παραπέμπει ένας όρος που χρησιμοποιείται στις διακριτές προσεγγίσεις της νευροεπιστήμης και της ψυχολογίας. Υφίσταται, δηλαδή, ένα ζήτημα νοηματικού καθορισμού των εννοιών. Το πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η ίδια η έννοια της «μνήμης», η οποία μπορεί να οριστεί με διαφορετικούς τρόπους, δηλαδή με «ιδιώματα» που αποδίδουν, εκφράζουν τους ιδιαίτερους τρόπους μέσω των οποίων γίνεται φανερή η μνήμη, τα παράγωγά της ή οι μηχανισμοί της. Έτσι η μνήμη μπορεί για παράδειγμα να γίνει αντιληπτή ως συμπεριφορά, ως ιδιότητα, ως κατάσταση, ως διεργασία, ως εγκεφαλική λειτουργία, ως πρότυπο νευρωνικής δραστηριότητας. Ένα άλλο παράδειγμα αποτελεί η έννοια της μνημονικής παγίωσης, ένας όρος που αφορά διαφορετικά (αλλά πάντοτε αλληλεπιδρώντα) επίπεδα οργάνωσης του νευρικού

συστήματος και συνεπώς επιστημονικής ανάλυσης. Έτσι, στο επίπεδο της συμπεριφοράς η παγίωση γίνεται αντιληπτή ως μία διεργασία μέσω της οποίας μια παροδική μνήμη εδραιώνεται μακροπρόθεσμα, ενώ από τη νευροβιολογική σκοπιά ως παγίωση γίνεται αντιληπτό το σύνολο των μοριακοκυτταρικών μηχανισμών μέσω των οποίων επιτυγχάνεται η μακρόχρονη εδραίωση της μνήμης. Ως αποτέλεσμα, διαμορφώνονται δύο «θυγατρικές» έννοιες παγίωσης, τις έννοιες της *συστημικής* και *κυτταρικής* παγίωσης, οι οποίες εφαρμόζονται σε διαφορετικά επίπεδα οργάνωσης του νευρικού συστήματος και μπορούν να περιγραφούν και να αναλυθούν με διακριτούς, αν και αλληλεπιδρώντες, μηχανισμούς και διεργασίες. Ένα άλλο παράδειγμα μη παγιωμένης και γενικά αποδεκτής αντίληψης αφορά τις σχετιζόμενες έννοιες της *βραχύχρονης* και *ενεργού* μνήμης, οι οποίες παρουσιάζονται είτε ως ξεχωριστές οντότητες είτε ως συνώνυμα του ίδιου φαινομένου. Επίσης, ένα παράδειγμα όρου που χρησιμοποιείται με διαφορετικό νόημα μεταξύ συμπεριφορικής και νευροβιολογικής προσέγγισης είναι οι έννοιες του «βραχύχρονου» και «μακρόχρονου». Έτσι, ως «μακρόχρονη» μνήμη στο επίπεδο της συμπεριφοράς, αλλά και της νευροβιολογίας που προσεγγίζεται μέσω *in vivo* μεθοδολογιών, αποδίδεται η συγκράτηση πληροφορίας για ημέρες ή μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Αντίθετα, στην *in vitro* νευροβιολογική προσέγγιση ο ίδιος όρος («μακρόχρονη») χρησιμοποιείται για μεταβολές της συναπτικής πλαστικότητας που διαρκούν περισσότερο από μόλις περίπου μία ώρα, ενώ υπάρχουν και διαβαθμίσεις του όρου «μακρόχρονη» ως συνέπεια και προσαρμογή στις πειραματικές παρατηρήσεις. Άρα, οι διαφορετικές επιστημονικές προσεγγίσεις ενός φαινομένου μπορεί να αποδίδουν διαφορετικά χαρακτηριστικά στην έννοια ενός όρου. Ωστόσο, από το γεγονός ότι στην ουσία μελετάται το ίδιο φαινόμενο, αλλά σε διαφορετικά επίπεδα οργάνωσης, καθίσταται αναγκαίο να διευκρινιστούν τα επιμέρους χαρακτηριστικά των υποκείμενων διεργασιών και να δημιουργηθεί ένα εναρμονισμένο σημασιολογικό υπόβαθρο, κοινό για όλες τις επιστημονικές προσεγγίσεις. Βέβαια, για να γίνει αυτό, θα πρέπει να κατανοηθούν όλες ή τουλάχιστον οι βασικές πτυχές των συγκεκριμένων υποκείμενων διεργασιών, κάτι το οποίο με την σειρά του αποτελεί μία συνεχή προσπάθεια, μια δυναμικά μεταβαλλόμενη επιστημονική διεργασία. Έτσι, στην περίπτωση, για παράδειγμα, της παγίωσης αναμένεται ότι ακριβώς λόγω του αλληλένδετου των διεργασιών της συστημικής και κυτταρικής παγίωσης, η ωρίμανση της επιστημονικής διερεύνησης της μνημονικής παγίωσης θα πρέπει να οδηγήσει κάποτε στην περιγραφή και ανάλυση των δύο ως να είναι ένα φαινόμενο, αφού είναι ένα. Φαντάζει, έτσι, τόσο επίκαιρη στη μελέτη της μνήμης η διαπίστωση που εκφράζει ο Πλάτωνας μέσω του Σωκράτη για την απαίτηση να υπάρχει συμφωνία για το τι ακριβώς σημαίνει μια έννοια, ένας όρος (Πλάτων, 2008). Ορισμένοι σημειώνουν ότι η δυσκολία ορισμού των εννοιών σε ένα επιστημονικό πεδίο το οποίο βρίσκεται στην αιχμή της εξέλιξής του εμπεριέχει τον κίνδυνο να εγκλωβίσουμε, να περιορίσουμε τα φυσικά φαινόμενα εντός των δικών μας ιδεών (Burke, 2015). Ωστόσο, παράλληλα με τα εννοιολογικά προβλήματα που αναδεικνύονται μέσω των διαφορετικών προσεγγίσεων, αυτή η πολλαπλότητα όρων δύναται να αποτελεί και σημαντικό θετικό στοιχείο εμπλουτισμού του γενικότερου θεωρητικού εννοιολογικού χώρου του πεδίου, μέσω της «επικονίασης» μιας προσέγγισης με ιδέες από τον χώρο της άλλης προσέγγισης, και άρα, αφενός να συμβάλλει στην προώθηση της κατανόησης του φαινομένου της μνήμης, αφετέρου να οδηγεί στην ανάδειξη και ανάπτυξη νέων πρακτικών προσεγγίσεων. Έτσι, μερικές φορές αυτή η εννοιολογική ετερογένεια και η «εισαγωγή» μιας έννοιας από μια οδό επιστημονικής προσέγγισης σε μια άλλη μπορεί να παρέχει την ευκαιρία για επινόηση πειραμάτων τα οποία θα είναι και παραγωγικά αλλά και θα αποτρέπουν την πραγματοποίηση άλλων περιττών πειραμάτων (Dudai et al., 2007). Καταλήγουμε, λοιπόν, στο ότι οι έννοιες, οι όροι, με τη νοηματική τους διεισδυτικότητα διευρύνουν την αντιληπτική μας ικανότητα συμβάλλοντας στην κατανόηση των βιολογικών φαινομένων που υφίστανται στη συμπεριφορά. Επίσης, επισημαίνεται ότι ο νοηματικός καθορισμός των όρων και εννοιών είναι απαραίτητος, ακόμα και εάν είναι παροδικός, όπως συμβαίνει με τις υπό ταχεία εξέλιξη επιστήμες.

1.3 Τρόπος Ανάλυσης των Εννοιών

Σύμφωνα με την εκπαιδευτική αρχή του τρίπτυχου «Ορισμός – Μηχανισμός – Λειτουργία» που αποτελεί και διδακτική τακτική του συγγραφέα στην εξέταση βιολογικών φαινομένων, κάθε κεφάλαιο – έννοια αρχίζει με τον ορισμό ή τους εναλλακτικούς ορισμούς της υπό ανάλυση έννοιας, καθώς και τα βασικά χαρακτηριστικά του φαινομένου. Στη συνέχεια, και επειδή η επιστημονική δραστηριότητα αποτελεί μια πτυχή της ανθρώπινης δραστηριότητας και συνεπώς χαρακτηρίζεται από τις ιδιότητες της ιστορικότητας, κάτω από την οπτική της οποίας η ανθρώπινη κατάσταση και δράση καθίστανται καλύτερα κατανοητές, σε ορισμένα κεφάλαια, όπου έχει ιδιαίτερη σημασία, παρουσιάζεται συνοπτικά η ιστορική διαδρομή της ανάπτυξης των ιδεών και της πειραματικής μελέτης του υπό ανάλυση φαινομένου. Το μεγαλύτερο μέρος κάθε κεφαλαίου αφιερώνεται στην περιγραφή και ανάλυση των χαρακτηριστικών, ιδιοτήτων, και βέβαια των νευροβιολογικών μηχανισμών, γνωστών ή θεωρούμενων, στους οποίους βασίζεται το φαινόμενο, στις περιπτώσεις βέβαια που αυτό είναι δυνατό.

Ορισμένα κεφάλαια απαιτούν την ύπαρξη ενός βασικού γνωστικού υπόβαθρου κυτταρικής βιολογίας και οργάνωσης του νευρικού συστήματος, ενώ η βαθύτερη κατανόηση ορισμένων φαινομένων απαιτεί την περαιτέρω μελέτη πιο εκτεταμένων και λεπτομερών επιστημονικών εργασιών, στις οποίες ο αναγνώστης παραπέμπεται. Εκτός της πολλαπλότητας των εννοιών, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, ένα άλλο πρόβλημα που ανακύπτει είναι η απόδοση όρων από μία γλώσσα σε μία άλλη. Αυτό ορισμένες φορές είναι καθοριστικής σημασίας για την αντίληψη και κατανόηση των φαινομένων και εμπεριέχει τον κίνδυνο εννοιολογικής «εκτροπής», αλλαγής του νοήματος το οποίο αποδόθηκε στον αρχικό όρο. Η αλλαγή του νοήματος ενός όρου, βέβαια, μπορεί να υπόκειται σε συνεχή τροποποίηση λόγω της δυναμικής μεταξύ των εμπειρικών παρατηρήσεων και της γλώσσας: νέα ευρήματα μπορούν να οδηγήσουν σε κάποια τροποποίηση του νοήματος στο οποίο παραπέμπει ένας όρος. Εντούτοις, είναι σημαντικό για λόγους συνέπειας, σε μία συγκεκριμένη χρονική περίοδο να υπάρχει μια εναρμονισμένη χρήση του όρου από όλους τους ερευνητές, ανεξαρτήτως γλωσσικών διαφορών, μέχρι να επέλθει η επόμενη, επιστημονικώς-επαγόμενη τροποποίηση. Αυτό είναι ένα μόνιμο και εγγενές πρόβλημα της προσπάθειας μετάφρασης της ορολογίας, και ο πιο απλός τρόπος συνίσταται στην πιστή, λεξικολογική απόδοση του όρου. Υπάρχει, όμως, η πιθανότητα ο τρόπος αυτός να οδηγήσει ορισμένες φορές σε παρερμηνεία ή ακόμα και πραγματική εκτροπή του συγκεκριμένου νοήματος με το οποίο χρησιμοποιείται ο συγκεκριμένος όρος, για να περιγράψει ένα συγκεκριμένο φαινόμενο, από το γεγονός ότι όμοιοι όροι μπορούν να χρησιμοποιούνται διαφορετικά στις διάφορες εθνικές γλώσσες. Ένα συγγενές πρόβλημα είναι η απόδοση όρων για πρώτη φορά από μία γλώσσα σε μια άλλη. Κατά τη συγγραφή του παρόντος κειμένου δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση και καταβλήθηκε μεγάλη προσπάθεια, ώστε η μεταφορά των αγγλικών όρων στην ελληνική να οδηγεί στο ίδιο νοητικό αποτέλεσμα με εκείνο της χρήσης τους στην αγγλική. Επίσης, σημειώνεται ότι μπορεί είτε λόγω της πρόσφατης εισαγωγής ενός όρου στην επιστήμη ή/και της πρόσφατης ή με πρότερης απόδοσής του στην ελληνική, η απόδοσή του μπορεί να βρίσκεται σε κάποιο βαθμό δοκιμασίας. Ένα απλό παράδειγμα συνίσταται στην απόδοση του όρου «declarative memory» που έχει αποδοθεί ως «έκδηλη μνήμη» και ως «δηλωτική μνήμη», και του όρου «non declarative» που έχει αποδοθεί ως «άδηλη» και «μη δηλωτική». Προς τον σκοπό αυτό, σε ορισμένες περιπτώσεις δίνονται περισσότεροι του ενός όροι στην ελληνική. Στο τέλος του βιβλίου παρατίθενται δύο ευρετήρια όρων οι οποίοι χρησιμοποιούνται στο κείμενο, ένα αγγλο-ελληνικό και ένα ελληνο-αγγλικό.

Το βιβλίο αυτό είναι σε ορισμένο βαθμό εισαγωγικό και δεν αποσκοπεί στην ευρύτατη κάλυψη όλων των θεμάτων που σχετίζονται με τη μνήμη, κάτι το οποίο θα ήταν εκτός των πλαισίων ενός τέτοιου είδους εγχειριδίου. Βέβαια, επιχειρήθηκε να υπάρξει ισορροπημένη επιλογή – παρουσίαση εννοιών που αναφέρονται σε διαφορετικά επίπεδα ανάλυσης. Έτσι, τα κεφάλαια που μπορεί να θεωρηθεί ότι πραγματεύονται έννοιες αμιγώς ή κυρίως στο επίπεδο της συμπεριφοράς (π.χ. Ανάκτηση, Αναπαράσταση, Μνήμη, Μάθηση) είναι περίπου δέκα, ενώ άλλα τόσα κεφάλαια αφιερώνονται σε αμιγώς «νευροβιολογικά» φαινόμενα (π.χ. Ασβέστιο, Νευροδιαβιβαστές, Υποδοχέας NMDA). Επίσης, ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε σε φαινόμενα, εγκεφαλικές δομές και μηχανισμούς που έχουν απασχολήσει με ξεχωριστό τρόπο την επιστημονική έρευνα, με χαρακτηριστικά παραδείγματα την βιοματική μνήμη, την εγκεφαλική δομή του ιππόκαμπου και τα φαινόμενα και μηχανισμούς της συναπτικής πλαστικότητας. Ακόμα, επιλέχθηκαν και παρουσιάζονται φαινόμενα για τα οποία υπάρχουν πρόσφατα σημαντικά πειραματικά ευρήματα ή ιδέες και απόψεις, όπως είναι η νευρωνική δραστηριότητα των οξυαιχμών κυμάτων – ριπιδισμών και τα ενισχυτικά νόησης και μνήμης. Πιο αναλυτικά, στο παρόν παρουσιάζονται και αναλύονται όλα τα είδη μνήμης που προκύπτουν από τη βασική «ποιοτική» κατηγοριοποίηση της μνήμης, δηλαδή την άδηλη μνήμη, τη δηλωτική μνήμη, τη βιοματική μνήμη, και τη σημασιολογική μνήμη. Επίσης, αναλύεται και το ετερογενές «υβριδικό» θα λέγαμε είδος της αυτοβιογραφικής μνήμης, το οποίο αποτελεί μια ιδιαίτερα σημαντική μορφή μνήμης στον άνθρωπο. Από την άποψη δε της χρονικής κυρίως κατηγοριοποίησης, πολύ σημαντικός για την καθημερινή ζωή αποτελεί ο ετερογενής μνημονικός χώρος της ενεργού μνήμης, μια μορφή χρονικής αλλά και ποιοτικής μνήμης που συγκρίνεται με την καλούμενη βραχύχρονη μνήμη, η οποία περιλαμβάνει και την αισθητική μνήμη που παρουσιάζεται κυρίως, για να γίνει αντιληπτό το χρονικό εύρος των διεργασιών μνήμης. Επίσης, παρουσιάζεται και η προοπτική μνήμη, μια μορφή καθημερινής και σημαντικής μνήμης, για της οποίας την ποιότητα και αυτονομία δεν υπάρχει ακόμα κοινή συμφωνία. Στο ανώτερο νευροβιολογικό επίπεδο ανάλυσης που αφορά εγκεφαλικές δομές και περιοχές, παρουσιάζονται σε αυτόνομα κεφάλαια οι δομές του ιππόκαμπου και της αμυγδαλής, συνδεδεμένες με συγκεκριμένα είδη μνήμης, ενώ διάφορα πρόσθετα στοιχεία δίνονται στο κεφάλαιο περί μνημονικών συστημάτων και πεδίου CA1 του ιππόκαμπου. Σε ορισμένα αυτόνομα κεφάλαια αναλύονται σημαντικές μνημονικές διεργασίες, όπως είναι η ανάκτηση, η λήθη και η παγίωση, ενώ σημαντικές πτυχές μηχανισμών που συμβάλλουν στη λειτουργία της μνήμης αναλύονται στα κεφάλαια ασβέστιο, πλαστικότητα, παγίωση, αυτοσυνειρμικό δίκτυο, κύτταρα περιοχής και οξυαιχμα κύματα – ριπιδισμοί. Εδώ σημειώνεται ότι παρόλο που για λόγους απλοποίησης παρουσι-

άζονται ως αυτόνομες ή ημιαυτόνομες έννοιες φαινομένων, διεργασιών, δομών και μηχανισμών, είναι σαφές ότι υφίσταται ένα «συνεχές» μεταξύ μηχανισμών, διεργασιών, εγκεφαλικών περιοχών και μορφών μνήμης. Συνεπώς, όταν συζητούμε για παράδειγμα περί μνημονικών διεργασιών στο επίπεδο των εγκεφαλικών δομών και περιοχών, αναγκαστικά θα περιλάβουμε ή θα υποθέσουμε την ύπαρξη συγκεκριμένων κυτταρικών μηχανισμών που στηρίζουν αυτές τις διεργασίες. Ένα πολύ χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η διεργασία της μνημονικής παγίωσης, συζήτηση επί της οποίας, εκτός από το είδος της μνήμης, περιλαμβάνει συγκεκριμένες εγκεφαλικές περιοχές και (ενδεχόμενους ή υποψήφιους) μοριακοκυτταρικούς μηχανισμούς. Σε ορισμένα κεφάλαια (Σύναψη – Συναπτική διαβίβαση, Νευροδιαβιβαστές, Υποδοχέας NMDA) δίνονται ορισμένα βασικά στοιχεία για επιλεγμένες πτυχές της λειτουργικής οργάνωσης του νευρικού συστήματος που είναι σημαντικά για την κατανόηση των περιεχομένων άλλων κεφαλαίων στα οποία πραγματεύονται μηχανισμοί και διεργασίες. Περιπτώσεις και παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με απόκλιση ή σοβαρή διαταραχή μνημονικών λειτουργιών αναλύονται στα ξεχωριστά κεφάλαια αμνησία, άνοια, γήρας, νόσος του Alzheimer, εκμάθηση και απαλοιφή φόβου. Σε αυτόνομο κεφάλαιο παρουσιάζεται το ιδιαίτερα ενδιαφέρον από κοινωνική άποψη ζήτημα της επεμβατικής μεθόδου ενίσχυσης των μνημονικών και γενικότερα νοητικών ικανοτήτων (Ενισχυτικά νόησης και μνήμης). Πιο αφηρημένες, αδρές αντιλήψεις περί του βιολογικού υποβάθρου της μνήμης παρουσιάζονται στα κεφάλαια Αναπαράσταση και Μνημονικό αποτύπωμα.

Μέρος από τα πραγματευόμενα στο παρόν σύγγραμμα θέματα ή πιο εκτενείς συζητήσεις σε άλλα, μπορούν να βρεθούν σε βιντεοσκοπημένες διαλέξεις-συζητήσεις του μαθήματος «Νευροβιολογία Μνημονικών Λειτουργιών», του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μιου Πατρών, στον ιστότοπο <https://eclass.upatras.gr/courses/MED845/>. Η βιντεοσκόπηση των διαλέξεων αυτών πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του επιχειρησιακού προγράμματος εκπαίδευσης και δια βίου μάθησης «Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα».

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Bunge, M. (1967/1998). *Philosophy of Science, Vol. 1*. New Brunswick, NJ: Transaction Publishers.
- Burke, E. (2015). *A Philosophical Enquiry Into the Origin of Our Ideas of the Sublime and Beautiful* (2nd Revised edition ed.): Oxford University Press.
- Dudai, Y., Roediger III, H. L., & Tulvin, E. (2007). Memory concepts. In H. L. Roediger III, Y. Dudai & S. M. Fitzpatrick (Eds.), *Science of Memory: Concepts* (pp. 1-9). Oxford: Oxford University Press.
- Holton, G., & Brush, S. (1973). *Introduction to Concepts and Theories in Physical Science* (2nd ed.). Reading: Addison-Wesley.
- Mayr, E. (1982). *The Growth of Biological Thought*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Rubin, D. C. (2007). Forgetting: Its role in the science of memory. In H. L. Roediger III, Y. Dudai & S. M. Fitzpatrick (Eds.), *Science of Memory: Concepts* (pp. 325-328). Oxford: Oxford University Press.
- Tulving, E. (2000). Concepts of Memory. In E. Tulvin & F. I. M. Craik (Eds.), *The Oxford Handbook of Memory* (pp. 33-43): Oxford University Press.
- Πλάτων. (2008). *Μένων*. Αθήνα: Πόλις.

2. Άδηλη Μνήμη

Σύνοψη

Η άδηλη ή μη δηλωτική μνήμη είναι το είδος εκείνο μνήμης, στην οποία το περιεχόμενο, σε αντίθεση με τις δηλωτικές μορφές μνήμης, δεν μπορεί να εκφραστεί ρητά, δηλωτικά αλλά μόνον μέσω της συμπεριφοράς. Η άδηλη μνήμη είναι μια ετερογενής κατηγορία, στην οποία ανήκουν οι αισθητικοκινητικές δεξιότητες, οι συνήθειες, μορφές εξαρτημένης μάθησης και μνήμης, η προπαίδευση, όπως και η εξοικείωση και η ευαισθητοποίηση που αποτελούν απλές μορφές μη συνειρμικής μάθησης και μνήμης. Σε γενικές γραμμές η άδηλη μνήμη απαιτεί αρκετές επαναλήψεις, για να εγκατασταθεί, και επίσης δύσκολα τροποποιείται ή απαλείφεται, με αυτά τα χαρακτηριστικά να αποτελούν πρόσθετα κριτήρια διάκρισης από τη δηλωτική ή έκδηλη μνήμη. Έτσι, θεωρείται ότι η δηλωτική μνήμη αντανακλά ουσιαστικά ως μακρόχρονη μάλλον παρά βραχύχρονη μνήμη.

Προαπαιτούμενη γνώση

Για καλύτερη κατανόηση των άδηλων μορφών μάθησης και μνήμης συνιστάται η μελέτη των κεφαλαίων «Δηλωτική Μνήμη», «Βιωματική Μνήμη» και «Σηματολογική Μνήμη». Επίσης, στο κεφάλαιο «Εκμάθηση και Απαλοιφή Φόβου» αναλύονται διεργασίες που αφορούν άδηλες μορφές μνήμης.

2.1 Ορισμός και Γενικά Χαρακτηριστικά

Άδηλη ή μη δηλωτική μνήμη (implicit, non declarative memory) είναι το είδος εκείνο μακρόχρονης μνήμης το οποίο αφορά προσληφθείσα πληροφορία, συνήθειες και εκμαθημένες αισθητικοκινητικές ικανότητες, δεξιότητες που εκφράζονται μέσω της συμπεριφοράς, αλλά το μνημονικό «περιεχόμενο» τους δεν μπορεί να εκφραστεί δηλωτικά, δηλαδή μέσω του λόγου, δηλαδή στην περίπτωση της μη δηλωτικής μνήμης η ύπαρξη της μάθησης συνάγεται μέσω της αλλαγής της συμπεριφοράς. Για παράδειγμα, η ταχεία πληκτρολόγηση στον υπολογιστή, η εκτέλεση μουσικού κομματιού μέσω ενός οργάνου, οι κινήσεις που εκτελούμε κατά την οδήγηση του αυτοκινήτου, και βέβαια οι πολύπλοκες συντονισμένες κινήσεις κατά την εκφορά του λόγου, την ομιλία, αλλά και η απότομη κίνηση που εκδηλώνουμε, όταν αντικρίζουμε ξαφνικά κάτι δυνάμει επικίνδυνο, όπως και πλήθος άλλα παραδείγματα της καθημερινής ζωής, αποτελούν εκμαθημένες συμπεριφορές, των οποίων το περιεχόμενο υφίσταται ουσιαστικά και για την εκδήλωσή του περιεχομένου αυτού στη συμπεριφορά δεν απαιτείται συνειδητή πρόσβαση. Αντιθέτως, σε πολλές περιπτώσεις η εμπλοκή της συνείδησης, της προσπάθειας ελέγχου πάνω στο εκφραζόμενο περιεχόμενο αυτής της μνήμης μπορεί να έχει καταστρεπτικά αποτελέσματα επί του αποτελέσματος. Μπορούμε να σκεφθούμε, για παράδειγμα, το αποτέλεσμα της συνειδητής σκέψης στην ευστοχία κατά την προσπάθεια για τρίποντο στο μπάσκετ. Πολλές φορές, που σε ορισμένες περιπτώσεις είναι και οι πιο εύστοχες, δεν υπάρχει καν χρόνος για σκέψη. Έτσι, μπορούμε ταχύτατα να τροποποιούμε και να ρυθμίζουμε τις συμπεριφορές μας αποκρινόμενοι σ' ένα μεταβαλλόμενο περιβάλλον και να αποκτούμε συμπεριφορικές δεξιότητες. Ένα εντυπωσιακό παράδειγμα του γεγονότος ότι παρόλο που ο άνθρωπος έχει περιορισμένη ικανότητα να συγκρατεί πληροφορία χωρίς νόημα, εντούτοις η ικανότητα αυτή μπορεί να αυξηθεί μέσω της πρακτικής εξάσκησης εκφράζεται με το παράδειγμα κάποιου φοιτητή, ο οποίος μετά από εκπαίδευση απέκτησε την ικανότητα να θυμάται έναν σειριακό αριθμό με 80 ψηφία.

Άδηλη ή μη δηλωτική είναι το είδος της μνήμης της οποίας το περιεχόμενο εκφράζεται, εκφέρεται μέσω της επίδοσης, της συμπεριφορικής απόδοσης, χωρίς να μπορεί να γίνει δηλωτική αναφορά του περιεχομένου αυτού. Η μη δηλωτική μνήμη, δηλαδή, δεν απαιτεί και ούτε μπορεί να εκφραστεί μέσω συνειδητής λεκτικής αναφοράς στο περιεχόμενό της. Έτσι, στη μη δηλωτική μνήμη συγκαταλέγονται, ανήκουν μορφές συμπεριφοράς που εμπλέκουν αισθητοκινητικές δεξιότητες, αυτοματισμούς και εξαρτημένες αποκρίσεις σε ερεθίσματα. Η μη δηλωτική μνήμη αντιπαραβάλλεται με το είδος της δηλωτικής ή έκδηλης μνήμης στο σύστημα διαχωρισμού ή κατάταξης της μνήμης που βασίζεται στα ποιοτικά χαρακτηριστικά της προς συγκράτηση πληροφορίας από το νευρικό σύστημα. Η μη εμπλοκή της συνείδησης στη μη δηλωτική μνήμη εκφράζεται και με τον ορισμό της ως μη ρητής, άρρητης μορφής μνήμης, σε αντίθεση με τη ρητή δηλωτική μνήμη. Επίσης, η μη δηλωτική μνήμη απαιτεί συνήθως πολλές επαναλήψεις της μαθησιακής διεργασίας και, όταν εγκατασταθεί, είναι δύσκολο να «ξεχαστεί». Για παράδειγμα, η εκμάθηση ενός μουσικού οργάνου απαιτεί μακρόχρονη εκπαίδευση, αλλά είναι πολύ ανθεκτική στον χρόνο και δύσκολα τροποποιείται (το κλασικό παράδειγμα είναι η εκμάθηση οδήγησης ποδηλάτου). Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα ακόμα είναι η εκμάθηση της υπογραφής

μας, η οποία άπαξ και εγκατασταθεί (στα νευρωνικά δίκτυα) αποτελεί ένα τόσο σταθερό και πιστό πρότυπο κινητικής δράσης που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ταυτοποίησή μας! Αντίθετα, η δηλωτική μνήμη μπορεί να δημιουργηθεί εύκολα (τα βιώματά μας συμβαίνουν άπαξ!), αλλά μπορεί και να χαθεί, να λησμονηθεί εύκολα (πιθανότατα δεν θυμόμαστε τι ακριβώς κάναμε πριν από τέσσερις εβδομάδες), ενώ επίσης είναι επιδεκτική στην τροποποίηση (και αυτό πιθανώς είναι από τα κύρια πλεονεκτήματά της). Για παράδειγμα, τη μνήμη μιας εμπειρίας μας ή ενός ιστορικού γεγονότος (δηλαδή βιώματα και γνώσεις) μπορούμε να την τροποποιήσουμε μετά από επεξεργασία του περιεχομένου τους κατά την ανάκλησή τους (βλ. κεφ. «Παγίωση»). Και βέβαια, ενώ η δηλωτική μνήμη εξαρτάται από τη λειτουργία του έσω κροταφικού λοβού, άλλες εγκεφαλικές περιοχές είναι οι σημαντικές για τις μη δηλωτικές μορφές μάθησης και μνήμης (βλ. πιο κάτω).

Η κατηγορία της μη δηλωτικής ή άδηλης μάθησης και μνήμης προκύπτει από τη διάκριση μεταξύ αυτής και της δηλωτικής μάθησης-μνήμης. Η περίπτωση του ασθενούς Η.Μ. (βλ. κεφ. «Αμνησία») αποτέλεσε την αφετηρία των εμπειρικών ενδείξεων για τη διάκριση αυτή, καθώς ο Η.Μ., ενώ παρουσίασε απόλυτη αδυναμία για δημιουργία νέας δηλωτικής μνήμης, διατηρούσε την ικανότητα ανάπτυξης και βελτιούμενης επίδοσης σε δοκιμασίες δεξιοτήτων, προπαίδευσης και εξαρτημένης μάθησης, οι οποίες στηρίζονται σε διεργασίες μη δηλωτικής μάθησης και μνήμης. Γενικά, η ανάδειξη των μη δηλωτικών μορφών μνήμης συνεχίζει να συμβαίνει με εντυπωσιακό τρόπο στις περιπτώσεις των αμνησιακών ασθενών που παρουσιάζουν αμνησία για βιωματικά γεγονότα και οι οποίοι διατηρούν ακέραια την ικανότητά τους για τους τύπους μνήμης που δεν απαιτούν τη συμμετοχή της συνείδησης. Εδώ, βέβαια, θα μπορούσε να υπογραμμιστεί ότι το βασικό κριτήριο ταξινόμησης των μη δηλωτικών μορφών μνήμης σε μία ενιαία κατηγορία συνίσταται σε κριτήριο αποκλεισμού μάλλον παρά σε κάποια κοινά ιδιαίτερα χαρακτηριστικά. Δηλαδή, η κατάταξη στηρίζεται στο χαρακτηριστικό το οποίο δεν έχουν αυτές οι μορφές μνήμης, δηλαδή την ιδιότητα να συνδέουν βιωματικά στοιχεία και να τα ανακτούν με συνειδητό τρόπο, ιδιότητα του εγκεφάλου που απαιτεί τη λειτουργία του έσω κροταφικού λοβού. Άρα, η κατηγορία της μη δηλωτικής μνήμης είναι μία ετερογενής κατηγορία μαθησιακών-μνημονικών φαινομένων και διεργασιών και όχι μια κατηγορία με κοινές, ενιαίες ιδιότητες.

2.2 Υποκατηγορίες Μη Δηλωτικής Μνήμης

Η μη δηλωτική μνήμη συνίσταται σε μία ετερογενή κατηγορία διακριτών μεταξύ τους μνημονικών ικανοτήτων με κοινό χαρακτηριστικό το ότι εκφράζονται μέσω της συμπεριφορικής απόδοσης ή επίδοσης χωρίς την απαίτηση για εμπλοκή της συνείδησης. Οι αισθητικοκινητικές δεξιότητες, όπως είναι ο συσχετισμός μεταξύ ερεθισμάτων ή συνήθειες που περιλαμβάνουν σχέσεις μεταξύ ερεθίσματος και απόκρισης και οι οποίες μαθαίνονται με επαναλήψεις κατά τη διάρκεια εκτέλεσης απλών δοκιμασιών εξαρτημένης μάθησης (Cavaco, Anderson, Allen, Castro-Caldas, & Damasio, 2004· Corkin, 2002) αποτελούν περιπτώσεις της κατηγορίας αυτής. Επίσης, στην κατηγορία της μη δηλωτικής μάθησης-μνήμης εμπίπτουν και οι απλές μορφές μη συνειδητικής μάθησης, όπως είναι η εξοικείωση και η ευαισθητοποίηση. Έτσι, είναι γενικά αποδεκτό ότι στην κατηγορία της μη δηλωτικής μνήμης μπορούν να αναγνωριστούν τρεις υποκατηγορίες: μορφές κινητικής μάθησης, όπως δεξιότητες και συνήθειες, η εξαρτημένη μορφή μάθησης-μνήμης και η προπαίδευση. Οι τρεις αυτοί τύποι μη δηλωτικής μνήμης στηρίζονται σε διαφορετικές εγκεφαλικές περιοχές, έχουν όμως ως κοινό χαρακτηριστικό το ότι δεν εξαρτώνται από την περιοχή του έσω κροταφικού λοβού, από τον οποίο εξαρτάται η δηλωτική μνήμη (βλ. κεφ. «Δηλωτική Μνήμη» και «Μνημονικά Συστήματα»). Αντίθετα, στη μακρόχρονη συγκράτηση των διάφορων μορφών μη δηλωτικής μνήμης φαίνεται να εμπλέκονται τα βασικά γάγγλια, η αμυγδαλή και διάφορες περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού, εκτός του έσω κροταφικού λοβού και της μέσης γραμμής του διεγκεφάλου, όπως ο προμετωπιαίος φλοιός, ο αισθητικός συνειρμικός φλοιός καθώς και η παρεγκεφαλίδα. Η βραχύχρονη συγκράτηση της πληροφορίας ίσως εμπλέκει εκτεταμένα νευρωνικά δίκτυα τα οποία όμως παραμένουν άγνωστα.

2.3 Δεξιότητες και Συνήθειες

Η εκμάθηση αισθητικοκινητικών προτύπων συμπεριφοράς, δεξιοτήτων και οι συμπεριφορικές συνήθειες αποτελούν κλασικά παραδείγματα μορφών μη συνειδητής μάθησης και μη συνειδητής ανάκτησης μνήμης. Δεξιότητα είναι η σταδιακή βελτίωση επίδοσης ως αποτέλεσμα πρακτικής εκπαίδευσης μιας κινητικής, αντιληπτικής ή νοητικής δοκιμασίας. Οι μορφές αυτές μάθησης μπορούν να περιλαμβάνονται στον όρο *διαδικαστική μάθηση-μνήμη* (procedural learning and memory), γιατί είναι το αποτέλεσμα ενός ευρύτατου φάσματος συντονισμένων συμπεριφορών τις οποίες πραγματοποιούμε στην καθημερινή ζωή μας (Eichenbaum, 2012). Στη διαδικαστική μνήμη συγκαταλέγονται επίσης μορφές κινητικής μάθησης που συνίστανται σε εξειδικευμένες

αισθητικο-κινητικές προσαρμογές, όπως είναι η διορθωτική ρύθμιση των αντανακλαστικών και η απόκτηση εξαρτημένων αντανακλαστικών, που περιλαμβάνουν νέες κινητικές αποκρίσεις σε νέες σχέσεις ενδεχομενικότητας μεταξύ αισθητικών ερεθισμάτων. Παράδειγμα της τελευταίας αυτής μορφής μάθησης περιγράφεται στην ενότητα της εξαρτημένης μάθησης πιο κάτω. Σε γενικές γραμμές, η διαδικαστική μνήμη εμπλέκει ένα εξαιρετικά περίπλοκο σύμπλεγμα εγκεφαλικών δομών και δικτύων, στο οποίο εξέχουσα θέση έχει ο πρωτοταγής κινητικός φλοιός, ο προκινητικός φλοιός και οι υποφλοιϊκές δομές του ραβδωτού σώματος και της παρεγκεφαλίδας. Παρόλο που οι διαδικαστικές μνήμες μπορούν να δημιουργηθούν νωρίς στη ζωή, μπορούν εντούτοις να συνεχίζουν να τροποποιούνται και να βελτιώνονται μέσω της εμπειρίας και της επανάληψης κατά τη διάρκεια όλης της ζωής.

Είναι γεγονός ότι οι κινητικές επιδόσεις, οι δεξιότητες συνδέονται στενά με τη λειτουργία της μνήμης. Η κινητική επιτέλεση, η εκτέλεση δηλαδή μιας κινητικής συμπεριφοράς, είναι η εκούσια έξοδος του εγκεφάλου, ο πρώτιστος τρόπος συμπεριφορικής έκφρασης. Οι κινητικές μας επιδόσεις αντανακλούν τη δράση των διάφορων κινητικών προγραμμάτων που έχουμε μάθει και αποθηκεύσει, συγκρατήσει κατά τη διάρκεια της ζωής μας. Και τα προγράμματα αυτά συνεχώς τροποποιούνται μέσω της εμπειρίας, προσαρμοζόμενα κατά τη διάρκεια της πρακτικής επανάληψης. Πράγματι, ένα από τα πιο αξιοσημείωτα συμπεριφορικά φαινόμενα είναι η συνεχής βελτίωση των κινητικών δεξιοτήτων με την πρακτική άσκηση. Υπάρχουν πολλές πτυχές κινητικών επιδόσεων και αντίστοιχα διακριτές εγκεφαλικές δομές και ανατομικές οδοί και μηχανισμοί, μέσω των οποίων η λειτουργία της μνήμης επιδρά και διαμορφώνει τις κινητικές μας επιδόσεις. Ένα παράδειγμα εξαιρετικά περίπλοκης νευρωνικής και κινητικής δραστηριότητας που μαθαίνεται σταδιακά κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής μας είναι η βάρδια. Η εκμάθηση μουσικών οργάνων, αυτόματης («τυφλής») πληκτρολόγησης κειμένου ή η εκμάθηση σωστής εκφοράς ευφραδούς λόγου αποτελούν άλλα κλασικά παραδείγματα. Κατά την επανάληψη, αναπτύσσονται και παγιώνονται κινητικά πρότυπα, τα οποία είναι διαμορφωμένα με ακρίβεια, για να επιτελούν συγκεκριμένες συμπεριφορές με πιστότητα χωρίς ιδιαίτερη συμμετοχή συνειδητού ελέγχου. Ειδικά σε περιπτώσεις όπως της βάρδιας και της ομιλίας, πιθανότατα υφίσταται αλληλεπίδραση μεταξύ των εξωγενών ερεθισμάτων και αναπτυξιακών διεργασιών στο νευρικό σύστημα. Ένα παράδειγμα αντιληπτικής δεξιότητας είναι η ικανότητα ταχύτητας, «αυτόματης» αναγνώρισης του σχήματος ενός πτηνού που βρίσκεται μέσα στα κλαδιά ενός δένδρου από κάποιον εκπαιδευμένο παρατηρητή, ενώ κάποιος που δεν έχει αναπτύξει αυτή την αντιληπτική ικανότητα δεν είναι σε θέση να διακρίνει, να αναγνωρίσει το ιδίομορφο σχήμα ανάμεσα στην ποικιλομορφία των σχημάτων, ακόμα και με εντατική παρατήρηση. Υπό μία έννοια, η εκμάθηση δεξιότητας θεωρείται ότι είναι μια συνειρμική διεργασία μεταξύ των δράσεων ενός υποκειμένου και της ανταμοιβής, η οποία μπορεί να συνίσταται στην αυτοαξιολόγηση της εκμάθησης της δεξιότητας ή στην επιβράβευση για τη σωστή επιτέλεση της πράξης, της δεξιότητας. Άπαξ και έχει πραγματοποιηθεί η επίτευξη της δεξιότητας, σε γενικές γραμμές καθίσταται συνήθεια και σχετικά ανεξάρτητη από την ανταμοιβή. Οι δεξιότητες οι οποίες καθίστανται συνήθειες παρουσιάζουν μεγάλη σταθερότητα στο χρόνο.

Η εκμάθηση δεξιοτήτων εξαρτάται από τα βασικά γάγγλια και τις φλοιϊκές περιοχές που σχετίζονται με τον συγκεκριμένο τύπο μάθησης. Έτσι, οι βρεγματικές περιοχές εμπλέκονται στην εκμάθηση κινητικών δεξιοτήτων, ενώ οι ατρακτοειδείς περιοχές του κροταφικού λοβού στην αντιληπτική μάθηση. Από τα βασικά γάγγλια, κεντρικό ρόλο στις μορφές αυτές μάθησης και μνήμης παίζει το ραβδωτό σώμα, ή απλά ραβδωτό (striatum). Το ραβδωτό αποτελείται από τον κερκοφόρο πυρήνα και το κέλυφος και αποτελεί την είσοδο στο σύμπλεγμα αυτό των πυρήνων, δεχόμενο προσαγωγή πληροφορίας ουσιαστικά από κάθε φλοιϊκή περιοχή, είτε κινητική είτε αισθητική. Τα βασικά γάγγλια δημιουργούν ένα σύστημα παλίνδρομου βρόγχου με τον φλοιό, από τον οποίο δέχονται πληροφορία, την οποία επεξεργάζονται, και προωθούν το αποτέλεσμα αυτής της επεξεργασίας στον μετωπιαίο φλοιό (κινητικό, προκινητικό και προμετωπιαίο φλοιό) μέσω του θαλάμου. Οι φλοιϊκές προβολές στο ραβδωτό έχουν ικανότητα πλαστικότητας που επάγεται μέσω της δραστηριότητας. Βάσει αυτού του δικτύου τα βασικά γάγγλια συντονίζουν τα κινητικά προγράμματα δράσης, χωρίς όμως να ελέγχουν άμεσα την κίνηση και χωρίς να ευθύνονται για τις μαθησιακές διεργασίες ανεξάρτητα από τον φλοιό. Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, στο δίκτυο αυτό πολύ σημαντικό ρόλο παίζουν ο πρωτοταγής κινητικός και ο προκινητικός φλοιός. Έτσι, ο βρόγχος που συνδέει αμφίδρομα τα βασικά γάγγλια με τον προμετωπιαίο κυρίως φλοιό, συγκροτεί ένα εγκεφαλικό σύστημα το οποίο είναι πολύ σημαντικό για την κινητική μάθηση. Βλάβη στο σύστημα αυτό προκαλεί σοβαρή αδυναμία εκμάθησης νέων κινητικών δεξιοτήτων. Τέτοια ελλείμματα παρουσιάζουν οι ασθενείς με βλάβες στον προμετωπιαίο φλοιό λόγω όγκων ή εγκεφαλικής συμφόρησης, καθώς επίσης ασθενείς της νόσου του Huntington, στους οποίους υφίσταται ατροφία του κερκοφόρου πυρήνα και του κελύφους του ραβδωτού σώματος. Ασθενείς με τη νόσο Parkinson παρουσιάζουν παρόμοια ελλείμματα, αφού η απώλεια της ντοπαμινεργικής νευρώσεως στη μέλαινα ουσία των ασθενών αυτών φυσιολογικά παίζει σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του ραβδωτού. Νευροαπεικονιστικές μέθοδοι έχουν επιβεβαιώσει την εμπλοκή των περιοχών αυτών.

Έτσι, το σύστημα του ραβδωτού στηρίζει τις στερεότυπες κινητικές συμπεριφορές και εμπλέκεται με κρίσιμο τρόπο στη δημιουργία-εκμάθηση συνηθειών, οι οποίες εγκαθίστανται μέσω της επανάληψης (συνήθεια) και συνίστανται σε καλά εδραιωμένες κινητικές αποκρίσεις που εκφράζονται με αυτόματο τρόπο. Ιδιαίτερα δε το ραβδωτό εμπλέκεται στην εκμάθηση αλληλουχιών αποκρίσεων ως απάντηση σε συγκεκριμένα ερεθίσματα. Για παράδειγμα, όταν ξυπνάμε το πρωί, σηκώνομαστε και εκτελούμε ένα (προ)καθορισμένο πρότυπο (εκμαθημένης) κινητικής συμπεριφοράς, ακολουθώντας μια συγκεκριμένη πορεία από δωμάτιο σε δωμάτιο που περιλαμβάνει και επιμέρους πράξεις. Επίσης, εισερχόμενοι στον χώρο εργασίας και βγαίνοντας από τον ανελκυστήρα στρίβουμε προς πάντοτε προς μία συγκεκριμένη κατεύθυνση οδεύοντας π.χ. προς το γραφείο. Παρόμοια, τελειώνοντας την εργασία κατευθυνόμαστε προς ένα συγκεκριμένο σημείο στον χώρο στάθμευσης (στην οποία έχουμε μάθει, βέβαια, να σταθμεύουμε το αυτοκίνητο), ακόμα και εάν κάποιες (λίγες, σποραδικές) φορές το έχουμε σταθμεύσει αλλού. Είναι εντυπωσιακή αυτή η δύναμη της συνήθειας και η δυσκολία να τροποποιηθεί, όταν μεταβάλλονται οι συνθήκες. Υπάρχουν, επίσης, ισχυρές ενδείξεις για τη συμμετοχή του ραβδωτού στη σηματοδότηση της ανταμοιβής, που οδηγεί στην ενίσχυση της σύνδεσης μεταξύ ερεθισμάτων και συμπεριφορικών αποκρίσεων και φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην εκμάθηση τέτοιων συνδέσεων. Γενικά, το ραβδωτό αποτελεί τον χώρο δημιουργίας αναπαραστάσεων ενός ευρέως φάσματος νύξεων, κινητικών αποκρίσεων και ανταμοιβών αλλά όχι ιδιαίτερα χωρικών αναπαραστάσεων. Έτσι, φαίνεται ότι το ραβδωτό αποτελεί μια κρίσιμη εγκεφαλική περιοχή για μάθηση αλληλουχιών και άλλων τύπων μάθησης συνηθειών που περιλαμβάνουν την απόκτηση στερεότυπων και μη συνειδητών συμπεριφορικών κινητικών προτύπων. Σε γενικές γραμμές οι συνήθειες δεν γίνονται αντιληπτές με συνειδητό τρόπο, όπως μπορεί να γίνει κατανοητό από τα προαναφερθέντα παραδείγματα, εκτός και εάν υπάρξει κάποια σημαντική αλλαγή τους. Στοιχεία για τις δεξιότητες και συνήθειες αντλήθηκαν από (Baddeley, 2009· Dudai, 2004· Eichenbaum, 2012· Purves et al., 2008· Ragozzino, 2007· Rudy, 2008).

2.4 Εξαρτημένη Μάθηση και Μνήμη

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν σχετικά απλοί συνειρμοί είτε μεταξύ διαφορετικών ερεθισμάτων (κλασική εξαρτημένη μάθηση και μνήμη) ή μεταξύ ερεθισμάτων και του αποτελέσματος της συμπεριφοράς (συντελεστική μάθηση-μνήμη). Κλασική εξαρτημένη μάθηση (classical conditioning) συμβαίνει, όταν ένα εγγενές, έμφυτο αντανακλαστικό τροποποιείται με τέτοιο τρόπο, ώστε δημιουργείται συνειρμός μεταξύ του ερεθίσματος που φυσιολογικά εκλύει το αντανακλαστικό αυτό και ενός νέου, άσχετου ερεθίσματος, το οποίο έτσι καθίσταται ικανό να εκλύει την αντανακλαστική απόκριση με την ανεξάρτητη παρουσίασή του (καθιστάμενο, όμως έτσι, εξαρτημένο από τη σύζευξή του με το φυσιολογικό, ανεξάρτητο ερέθισμα). Δηλαδή, η εξαρτημένη μάθηση και μνήμη συνίσταται στη δημιουργία μιας νέας απόκρισης, η οποία επάγεται σταδιακά, όταν ένα νέο ερέθισμα συζεύγνυται με ένα ερέθισμα, το οποίο φυσιολογικά προκαλεί τη συγκεκριμένη απόκριση. Έτσι, στο είδος αυτό μάθησης, ένα αρχικά ουδέτερο ερέθισμα, αφού έχει συνδυαστεί προηγουμένα με ένα βιολογικώς σημαντικό, μη εξαρτημένο ερέθισμα (unconditioned stimulus), προσλαμβάνει την ικανότητα να προκαλεί *εξαρτημένη απόκριση* (conditioned response) και έτσι καθίσταται ένα *εξαρτημένο ερέθισμα* (conditioned stimulus). Σύμφωνα με αυτή τη σχέση, μαθαίνεται η προβλεπτική σχέση μεταξύ δύο ερεθισμάτων, δηλαδή η παρουσία ενός ερεθίσματος στο περιβάλλον αποτελεί πρόβλεψη επερχόμενης άφιξης ενός άλλου ερεθίσματος. Το σημαντικό δηλαδή στοιχείο που ενσωματώνει ο οργανισμός στην περίπτωση της εξαρτημένης μάθησης είναι η χρονική συνάφεια μεταξύ γεγονότων και η πιθανότητα να συμβεί κάποιο σημαντικό για την επιβίωση γεγονός, ιδιότητες του εξωτερικού κόσμου που του παρέχουν την ικανότητα προβλεπτικότητας, που αποτελεί ίσως την πεμτούσια της λειτουργίας του νευρικού συστήματος. Με τον τρόπο αυτό η σύνδεση μεταξύ ερεθισμάτων αντανακλά την υφή των αιτιακών σχέσεων στον πραγματικό κόσμο (Dickinson, 1980). Η ταχεία εγκατάσταση και η αυτόματη ανάκτηση τέτοιου είδους πληροφορίας δηλώνουν και τη σημαντικότητα των διεργασιών εξαρτημένης μάθησης και μνήμης. Η σημαντικότητα της προβλεπτικότητας στην εξαρτημένη μάθηση φανερώνεται και από τις παρατηρήσεις που δείχνουν ότι η μάθηση αυτή είναι πολύ μειωμένη, όταν το εξαρτημένο ερέθισμα παρουσιάζεται μετά από το μη εξαρτημένο, και αναστέλλεται, όταν το εξαρτημένο ερέθισμα παρουσιάζεται επαναλαμβανόμενα αρκετές φορές πριν τη συζευγμένη παρουσίαση και εφαρμογή της σύνδεσης των δύο ερεθισμάτων.

Η εξαρτημένη είναι η μορφή μάθησης και μνήμης που έχει μελετηθεί περισσότερο κατά τον τελευταίο αιώνα, τόσο στο επίπεδο της ψυχολογίας-συμπεριφοράς (από την αρχή) όσο και στο νευροβιολογικό (μοριακο-κυτταρικό) επίπεδο (κατά τις τελευταίες δεκαετίες). Ο πρώτος ο οποίος παρατήρησε το φαινόμενο της εξαρτημένης μάθησης και έγινε γνωστός για την παρατήρησή του αυτή ήταν ο Ρώσος φυσιολόγος Ivan P. Pavlov, περί τα τέλη του 19^{ου} και τις αρχές του 20^{ου} αιώνα, ενώ μελετούσε τα αντανακλαστικά της πέψης στον

σκύλο (για την οποία τιμήθηκε με το βραβείο Nobel το 1904). Το αντανακλαστικό το οποίο μελέτησε ο Pavlov και οι συνεργάτες του αφορούσε την εγγενή αντανακλαστική (μη εξαρτημένη απόκριση) σιελόρροια από μέρους του πειραματόζωου ως απόκριση στην εικόνα ή την οσμή της τροφής (μη εξαρτημένο ερέθισμα). Επαναλαμβανόμενη, χρονικά συσχετισμένη παρουσία του ερεθίσματος της τροφής με τον ήχο ενός κουδουνίσματος από ένα καμπανάκι που προηγείτο της εμφάνισης της τροφής (εξαρτημένο ερέθισμα), οδηγούσε σε συνδυασμό, συνειρμό μεταξύ του ήχου και της (πρόβλεψης της επερχόμενης) τροφής, με αποτέλεσμα, αργότερα, το κουδούνισμα από μόνο του να προκαλεί σιελόρροια (εξαρτημένη απόκριση). Ο Pavlov παρατήρησε, επίσης, ότι η επαναλαμβανόμενη παρουσία του κουδουνίσματος χωρίς την έλευση της τροφής, σταδιακά αποδυνάμωσε τη σύνδεση και την ικανότητα του ήχου να εκλύει σιελόρροια, και ονόμασε το φαινόμενο αυτό *απαλοιφή* της εξαρτημένης απόκρισης (για περισσότερα στοιχεία περί απαλοιφής βλ. κεφ. «Εκμάθηση και Απαλοιφή Φόβου»). Θα πρέπει εδώ να σημειωθεί, για την ιστορική αντίληψη της ανθρώπινης επιστημονικής δραστηριότητας, ότι την ίδια εποχή, ή ίσως και νωρίτερα, η παρατήρηση της εξαρτημένης απόκρισης είχε παρατηρηθεί από τον νεαρό Αμερικανό ψυχολόγο Edwin B. Twitmyer, οποίος ανέφερε (το 1902) εξαρτημένη απόκριση στο μυοτατικό αντανακλαστικό έκτασης του ποδιού (μετά από επιγονάτιο χτύπημα). Στην εξαρτημένη αυτή απόκριση υπήρχε σύνδεση μεταξύ ενός κουδουνίσματος και του χτυπήματος στον τένοντα του γονάτου, έτσι που ο ήχος ήταν σε θέση να προκαλέσει ορισμένες φορές έκταση του ποδιού χωρίς να υπάρχει χτύπημα. Ο Twitmyer ανέφερε ενθουσιωδώς την περίπτωση αυτή στο συνέδριο της Αμερικανικής Ψυχολογικής Εταιρείας, όμως ο πρόεδρος της συνεδρίασης, φιλόσοφος, θεμελιωτής της ψυχολογίας στην Αμερική και καθηγητής στο Harvard, William James, δεν βρήκε προφανώς καθόλου ενδιαφέρουσα την παρατήρηση αυτή και διέκοψε τη συνεδρίαση, για να μην υπάρξει καθυστέρηση στο γεύμα (Baddeley, 2009).

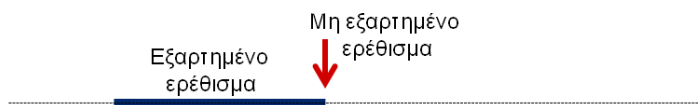
Η συντελεστική εξαρτημένη μάθηση (operant conditioning) συνίσταται στο γεγονός ότι η πιθανότητα να προκληθεί μια συμπεριφορική απάντηση μεταβάλλεται, όταν η απάντηση συνδεθεί με ανταμοιβή είτε, σε ορισμένες περιπτώσεις, με τιμωρία. Έτσι, π.χ. τα πειραματόζωα μαθαίνουν να πιέζουν έναν μοχλό και να δραπέτευουν από έναν χώρο, για να αποκτήσουν πρόσβαση σε τροφή. Η σύνδεση, δηλαδή ο συνειρμός μεταξύ της συμπεριφοράς και του αποτελέσματος της, αρχικά μπορεί να συμβεί τυχαία, ενώ στη συνέχεια, όταν η πιθανότητα να συμβεί το συγκεκριμένο αποτέλεσμα αυξηθεί, γίνεται πιο «σκόπιμα».

Τόσο στην κλασική όσο και στη συντελεστική εξαρτημένη μάθηση η αρχική φάση της εκμάθησης καλείται πρόσληψη ή απόκτηση (μάθησης), ενώ όταν επαναλαμβάνεται το εξαρτημένο ερέθισμα χωρίς την εμφάνιση του μη εξαρτημένου ή χωρίς η συμπεριφορά να οδηγεί σε ανταμοιβή, τότε σταδιακά λύεται η σχέση, ο συνειρμός, μεταξύ των δύο ερεθισμάτων ή της συμπεριφοράς και του αποτελέσματος, ένα φαινόμενο που καλείται *απαλοιφή*. Το φαινόμενο της εξαρτημένης μάθησης και *απαλοιφής* στην περίπτωση της συγκινησιακής κατάστασης του φόβου εξετάζεται στο κεφάλαιο «Εκμάθηση και Απαλοιφή Φόβου». Όπως αναφέρεται στην περίπτωση της εξαρτημένης μάθησης φόβου, έτσι και σε συγκινησιακά ουδέτερες καταστάσεις, το μη εξαρτημένο ερέθισμα μπορεί να δοθεί με δύο διαφορετικούς τρόπους. Είτε στο τέλος της διάρκειας του εξαρτημένου ερεθίσματος, μετά δηλαδή από μια καθυστέρηση από την έναρξη του εξαρτημένου ερεθίσματος, αλλά ενόσω υφίσταται αυτό, και με τα δύο ερεθίσματα να περατώνονται την ίδια χρονική στιγμή, με τη σχετική μάθηση να καλείται *εξαρτημένη μάθηση μέσω καθυστέρησης* (*delay conditioning*), είτε με την ύπαρξη ενός ενδιάμεσου χρονικού διαστήματος μεταξύ του τέλους του εξαρτημένου και της έναρξης του μη εξαρτημένου ερεθίσματος, κατά το οποίο δεν υφίσταται ερέθισμα, αλλά που θεωρείται ότι υφίσταται κάποιου είδους αποτύπωμα (το οποίο και θα συνδυαστεί με το επερχόμενο μη εξαρτημένο ερέθισμα), που οδηγεί στο είδος μάθησης που καλείται *εξαρτημένη μάθηση μέσω αποτυπώματος* (*trace conditioning*) (Εικόνα 2.1). Οι δύο αυτές μορφές κλασικής εξαρτημένης μάθησης διαφέρουν ως προς τη συμμετοχή διαφορετικών εγκεφαλικών συστημάτων, όπως έχει μελετηθεί σχολαστικά στο παράδειγμα της εξαρτημένης μάθησης βλεφαρισμού. Στην περίπτωση αυτή, που αποτελεί μία μορφή αισθητικο-κινητικής εξαρτημένης μάθησης, ένα ελεγχόμενο φύσημα αέρα που διοχετεύεται στο μάτι (και κανονικά προκαλεί έναν αντανακλαστικό βλεφαρισμό) αν συνδυαστεί, συζευχθεί χρονικά με έναν ήχο (π.χ. έναν τόνο), αργότερα (μετά από τις επαναλήψεις εκμάθησης) θα οδηγήσει σε αντανακλαστικό βλεφαρισμό, όποτε παρουσιάζεται (μόνον) ο τόνος. Έχει βρεθεί ότι η εκμάθηση της αντίδρασης αυτής μέσω καθυστέρησης απαιτεί τη δομή της παρεγκεφαλίδας και μάλιστα του εμβόλιμου πυρήνα και του φλοιού της παρεγκεφαλίδας. Βλάβες στην παρεγκεφαλίδα, που προκύπτουν από έμφρακτα στη δομή αυτή, έχουν αποτέλεσμα τη σοβαρή βλάβη της εξαρτημένης εκμάθησης βλεφαρισμού. Εντούτοις, στην εκδοχή της μάθησης μέσω αποτυπώματος, απαιτείται ο ιππόκαμπος. Πράγματι, παρόλο που ο ιππόκαμπος δεν συμμετέχει στη μάθηση μέσω καθυστέρησης, καταστροφή του ιππόκαμπου προκαλεί βλάβη στη μάθηση μέσω αποτυπώματος αλλά όχι μέσω καθυστέρησης, τόσο σε πειραματόζωα όσο και στον άνθρωπο. Μελέτες σε ασθενείς έχουν δείξει ότι η εκμάθηση βλεφαρισμού μέσω αποτυπώματος, αλλά όχι μέσω καθυστέρησης, εξαρτάται από τη συνειδητή επίγνωση από μέρους των υποκειμένων του χρονικού συσχετισμού μεταξύ των ερεθισμάτων.

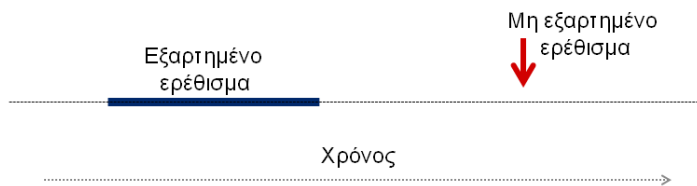
Η συμμετοχή του ιππόκαμπου σε μια μορφή θεωρούμενης άδηλης μάθησης και μνήμης δημιουργεί έτσι μια φαινομενική αντίφαση, αφού ο ιππόκαμπος αποτελεί βασική δομή ή μπορεί ακόμα να εκληφθεί ως το νευροβιολογικό αντίστοιχο της δηλωτικής μνήμης. Οι παρατηρήσεις αυτές οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η μάθηση μέσω αποτυπώματος, η οποία κατά τα άλλα είναι μία εξαρτημένη μορφή μάθησης και ανήκει στη μη δηλωτική μνήμη, στην πραγματικότητα συνίσταται σε μία μορφή δηλωτικής μάθησης και μνήμης. Το παράδειγμα αυτό δείχνει έτσι τη δυσκολία να διαχωριστούν πλήρως οι μαθησιακές και μνημονικές διεργασίες σε δηλωτικές και μη δηλωτικές και ταυτόχρονα καταδεικνύει ότι στον εγκέφαλο (έτσι όπως και στη φύση γενικά) δεν υφίσταται ασυνέχεια και δεν υπάρχουν μάλλον εγκεφαλικές διεργασίες που να είναι εντελώς απομονωμένες μεταξύ τους. Αντίθετα, δείχνει ότι μορφές μνήμης κάποιας κατηγορίας μπορούν να περιέχουν στοιχεία από μια άλλη κατηγορία (Dudai, 2004).

Συνειρμική – Εξαρτημένη Μάθηση

Εξαρτημένη Μάθηση Μέσω Καθυστέρησης



Εξαρτημένη Μάθηση Μέσω Αποτυπώματος



Εικόνα 2.1 Σχεδιάγραμμα που δείχνει τη διαφορετική σχέση μεταξύ εξαρτημένου και μη εξαρτημένου ερεθίσματος στις δύο μορφές εξαρτημένης μάθησης: μέσω καθυστέρησης και μέσω αποτυπώματος.

Στο είδος της εξαρτημένης μάθησης εμπίπτει και η καλούμενη *εκμάθηση αξίας* (*value learning*) και *συγκινησιακή μνήμη* (*emotional memory*), ένα σχετικά πρόσφατα αναγνωρισμένο ως ιδιαίτερο είδος μάθησης-μνήμης, όπως έχει αναδειχτεί μέσω της πειραματικής έρευνας. Η μάθηση αξίας και η συνεπαγόμενη συγκινησιακή μνήμη υφίστανται, όταν παραβιάζονται οι προσδοκίες του υποκειμένου (άνθρωπος ή άλλο ζώο) γύρω από την ανταμοιβή. Έτσι, η μάθηση που αποκτάται αφορά το ποια από αυτά που συναντά ο οργανισμός στο περιβάλλον του συνδέονται με θετική ή αρνητική για τον οργανισμό έκβαση, και συνεπώς σημαίνονται (συγκινησιακά) ανάλογα. Οπότε με την εξαρτημένη συγκινησιακή μάθηση αποκτάται η πρόβλεψη για τη θετική ή αρνητική σηματοδότηση που έχουν συγκεκριμένα ερεθίσματα σχετικά με τα επερχόμενα συμβάντα. Η εγκεφαλική περιοχή που έχει συσχετιστεί περισσότερο από κάθε άλλη με αυτόν τον τύπο μάθησης είναι η αμυγδαλή (βλ. ομώνυμο κεφάλαιο).

2.5 Προπαίδευση

Προπαίδευση (*priming*) είναι η διευκολυνόμενη επεξεργασία ενός συγκεκριμένου ερεθίσματος βάσει προηγούμενης εμπειρίας με το συγκεκριμένο αυτό ερέθισμα ή κάποιο άλλο σχετικό ερέθισμα. Είναι η αλλαγή στις επιδόσεις ως αποτέλεσμα προηγούμενης εμπειρίας. Η διεργασία της προπαίδευσης είναι υπεύθυνη για το ότι μπορούμε να αναγνωρίσουμε αντικείμενα που γνωρίζουμε βλέποντας μόνο ένα τμήμα τους, ή αναγνωρίζουμε εύκολα κάποιον βλέποντάς τον από πίσω ή ακόμα και για την ταχεία «είσοδο» στη σκέψη, κατά τη διάρκεια μιας συζήτησης, διάφορων προηγούμενων σχετιζόμενων γεγονότων. Ένα κλασικό παράδειγμα πειραματικής μελέτης της προπαίδευσης συνίσταται σε μια δοκιμασία κατά την οποία παρουσιάζεται στο υποκείμενο ένας κατάλογος από το αρχικό τμήμα κάθε λέξης και καλείται να τις συμπληρώσει με την πρώτη λέξη που «του έρχεται» στο μυαλό. Προπαίδευση είναι η αυξημένη πιθανότητα να του έρθουν στο μυαλό (μη συνειδητά) και

να συμπληρώσει τις ελλειπείς λέξεις χρησιμοποιώντας αυτές τις οποίες συνάντησε προηγουμένα κατά την πειραματική διεργασία απ' ό,τι με άλλες. Δηλαδή, η προπαίδευση φαίνεται ως μία διεργασία μη συνειδητού επηρεασμού της συμπεριφοράς από προηγουμένες εμπειρίες. Σε μια άλλη εκδοχή αυτής της δοκιμασίας δίδεται κατάλογος με ολοκληρωμένες τις λέξεις, τον οποίο το υποκείμενο μελετά, πριν του ζητηθεί να συμπληρώσει τις λέξεις στον κατάλογο με τις ελλειπείς λέξεις (άρα να τις επεξεργαστεί και να προσπαθήσει να τις ανακτήσει συνειδητά). Αμνησιακοί ασθενείς ως προς τη δηλωτική μνήμη αποτυγχάνουν στη δεύτερη εκδοχή της δοκιμασίας, ενώ στην πρώτη μη δηλωτική εκδοχή παρουσιάζουν παρόμοιες επιδόσεις με τους υγιείς (Graf, Squire, & Mandler, 1984). Η αμφίδρομη διάκριση στην ικανότητα μεταξύ δηλωτικής μνήμης και προπαίδευσης έχει δείξει πιο πρόσφατα με τη μέθοδο της λειτουργικής νευροαπεικόνισης. Η διεργασία της προπαίδευσης ουσιαστικά υφίσταται συνεχώς κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης ή ακόμα και κατά τον ύπνο, στα όνειρα. Είναι μη συνειδητή και αυτόματη, έξω από την εποπτεία της προσοχής και γι' αυτό συνήθως δεν την αντιλαμβανόμαστε. Φαίνεται να απαιτεί την εμπλοκή διάφορων περιοχών του εγκεφαλικού φλοιού και δεν μεταβάλλεται εύκολα κατά το γήρας, μετά από εγκεφαλικές βλάβες, ή ακόμα και στην άνοια.

Διακρίνονται τρία υποείδη προπαίδευσης, η αντιληπτική, η εννοιολογική και η σημασιολογική, στα οποία συμμετέχουν αντίστοιχα οι οπίσθιες φλοιϊκές περιοχές, η πρόσθια κάτω περιοχή του αριστερού προμετωπιαίου φλοιού και ο αριστερός πρόσθιος κροταφικός φλοιός (Purves et al., 2008). Η συστηματική μελέτη της προπαίδευσης είναι πρόσφατη, και συμβαδίζει με την αναγνώριση της χρησιμότητάς της στη μελέτη της γλώσσας στον άνθρωπο, της διεργασίας της ανάκτησης και στη διάκριση μεταξύ μνημονικών συστημάτων, ειδικά δε με την παρατήρηση ότι την ικανότητα αυτή τη διατηρούν αμνησιακοί ασθενείς. Η ετερογένεια των διεργασιών που εμπίπτουν στο φαινόμενο της προπαίδευσης, που φαίνεται ότι βασίζονται σε πολλαπλά εγκεφαλικά νευρωνικά δίκτυα, οδηγεί στο ερώτημα κατά πόσο η προπαίδευση αποτελεί ένα αυτόνομο μνημονικό σύστημα ή μία πτυχή της μνήμης που μπορεί να υφίσταται σε διαφορετικά μνημονικά συστήματα. Είναι αλήθεια ότι αντιμετωπίζεται, πράγματι, ως μία ξεχωριστή (ή μάλλον ξεχωριστά μελετώμενη) μορφή μνήμης, γιατί οι διεργασίες που εμπίπτουν στην κατηγορία αυτή έχουν το κοινό χαρακτηριστικό ότι συνίστανται σε μη συνειδητή διευκόλυνση της επεξεργασίας και ανάκτησης πραγμάτων από τη μνήμη βάσει της (προηγουμένης) χρήσης τους από το υποκείμενο και τη σχετικότητά τους, το πόσο δηλαδή ειδικά είναι. Η εξειδίκευση διαφοροποιεί αυτήν την κατηγορία από την *ευαισθητοποίηση*, η οποία παρ' ό,τι και αυτή είναι μη συνειδητή διεργασία και διευκολύνει τη μελλοντική επεξεργασία, δεν είναι όμως ειδική. Μια ενδιαφέρουσα αντίληψη θεωρεί ότι εξελικτικά η προπαίδευση αναδύθηκε ως μνημονική ικανότητα μετά από τα συστήματα διαδικαστικής μνήμης και πριν την ανάπτυξη της δηλωτικής μνήμης (Tulving, 1983). Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την εξέλιξη της αντίληψης της προπαίδευσης βλέπε (Dudai, 2004).

2.6 Απλές Μορφές – Εξοικείωση και Ευαισθητοποίηση

Ο εθισμός (habituation) και η ευαισθητοποίηση (sensitization) αποτελούν απλές μορφές μη συνειρμικής μάθησης και μνήμης, στις οποίες δεν υφίσταται εκμάθηση των σχέσεων ενός ερεθίσματος ή συμβάντος με ένα άλλο. Ωστόσο, ορισμένοι ερευνητές αμφισβητούν κατά πόσο υπάρχουν καν μορφές μη συνειρμικής μάθησης (Dudai, 2004).

Εξοικείωση είναι η σταδιακή γενικευμένη μείωση της στερεότυπης απόκρισης του οργανισμού σε ένα ερέθισμα μετά από επαναλαμβανόμενη ή συνεχή παρουσία ενός (του ίδιου ή παρεμφερούς) ασθενούς, ήπιου, μη σημαντικού για τον οργανισμό ερεθίσματος. Ένα παράδειγμα εξοικείωσης είναι όταν μετακομίζουμε σε ένα νέο περιβάλλον με διαφορετικούς, μη συνηθισμένους σε εμάς ήχους, όπως σε μία πιο πολυσύχναστη περιοχή με περισσότερη κίνηση στους γύρω δρόμους ή ακόμα και στην εξοχή με τους άγνωστους για μερικούς ανθρώπους ήχους. Σ' αυτές τις περιπτώσεις, κατά το πρώτο διάστημα, οι νέοι ήχοι αποτελούν ενοχλητικούς ή ανησυχητικούς θορύβους και μπορούν να δημιουργήσουν πρόβλημα στον ύπνο, ακόμα και όταν πρόκειται για τον χαριτωμένο ήχο των τριζονιών και των γρούλλων. Στη συνέχεια, όμως, τους συνηθίζουμε και τους αγνοούμε. Ο οργανισμός επανέρχεται στην πρότερη κατάσταση (προ εξοικείωσης) μετά την παρέλευση ενός επαρκούς διαστήματος μετά τον πέρας της επαναλαμβανόμενης παρουσίας του ερεθίσματος που προκαλεί την εξοικείωση, οπότε το ίδιο ερέθισμα θα προκαλεί πλέον μια απόκριση όμοια με αυτή που προκαλούσε πριν την επαγωγή εξοικείωσης.

Όπως και η εξοικείωση, έτσι και η ευαισθητοποίηση είναι ένας τύπος μη συνειρμικής μάθησης και συνίσταται στην ενίσχυση των αποκρίσεων σε μία ευρεία ποικιλία ερεθισμάτων που παρατηρείται μετά την επίδοση ενός έντονου δυνητικά επικίνδυνου ερεθίσματος. Για παράδειγμα, ένα ζώο που έχει υποστεί ευαισθητοποίηση μετά την επίδοση ενός επίπνου ερεθίσματος, θα αντιδρά πιο έντονα σε ένα ήπιο ερέθισμα αφής. Συνήθως το ερέθισμα που προκαλεί ευαισθητοποίηση συνίσταται σε ένα ισχυρό, αλγογόνο ή επιβλαβές ερέθισμα απ'

ό,τι προηγούμενα. Η ευαισθητοποίηση μπορεί να εκδηλωθεί ως μια συνεχής διέγερση του οργανισμού και ουσιαστικά συνίσταται σε άμεση και περίπλοκη σωματισθητική απόκριση σε ένα απροσδόκητο, απρόσμενο ερέθισμα. Αυτό συμβαίνει, για παράδειγμα, στην περίπτωση ενός έντονου, στρεσογόνου ερεθίσματος, όπως ένας έντονος, τρομακτικός ήχος που αντιλαμβανόμαστε ξαφνικά, χωρίς προειδοποίηση. Για μια περίοδο θα αντιδρούμε πιο έντονα ή πιο εύκολα ακόμα και σε ασθενέστερους ήχους, όταν έχουμε προηγουμένως ευαισθητοποιηθεί από έναν τέτοιο ήχο. Ο λειτουργικός ρόλος της ευαισθητοποίησης έγκειται ακριβώς στην προσαρμοστική μείωση του κατωφλίου απόκρισης σε ερεθίσματα, όταν έχει προηγηθεί κάποιο δυνητικά επικίνδυνο ερέθισμα. Στην περίπτωση που η ευαισθητοποίηση πραγματοποιείται, ενώ έχει προηγούμενα επέλθει εξοικείωση, το αποτέλεσμα της εμπειρίας που προκαλεί ευαισθητοποίηση ονομάζεται απεξοικείωση (dehabituation). Στην περίπτωση αυτή, η ευαισθητοποίηση δρᾶσει υπερισχύει των αποτελεσμάτων της εξοικείωσης.

Η ευαισθητοποίηση είχε μελετηθεί από τον Pavlov στο επίπεδο της συμπεριφοράς, ενώ αρκετές δεκαετίες αργότερα μελετήθηκαν, και σε ορισμένες περιπτώσεις διευκρινίστηκαν με λεπτομέρεια, οι υποκείμενοι μηχανισμοί. Το φαινόμενο της ευαισθητοποίησης απαντάται σε μεγάλο εύρος οργανισμών από σχετικά απλά ασπόνδυλα μέχρι τον άνθρωπο, και σε συνδυασμό με τους πολλούς τύπους και εκφράσεις του συνάδει με την ύπαρξη πολλαπλών υποκείμενων μηχανισμών.

Τόσο στην επιστήμη της μνήμης, όπως και σε κάθε άλλο βιολογικό φαινόμενο, ένα σταθερό ζητούμενο είναι η διασαφήνιση των μηχανισμών που στηρίζουν, που αποτελούν δηλαδή τη βιολογική βάση του φαινομένου. Η πολυπλοκότητα του φαινομένου της μνήμης καθιστά εξαιρετικά δύσκολη την προσπέλαση στους μηχανισμούς της, ειδικά στους λεγόμενους πολύπλοκους οργανισμούς, όπως είναι τα θηλαστικά, στα οποία ανήκει ο άνθρωπος. Μία επιλογή συνίσταται στην προσπάθεια προσέγγισης των μηχανισμών που υφίστανται κατά τις απλές σχετικά μορφές μάθησης και μνήμης σε οργανισμούς με απλό νευρικό σύστημα. Έτσι, οι μηχανισμοί απλών μορφών εξοικείωσης και ευαισθητοποίησης έχουν μελετηθεί εκτενέστατα σε απλούς οργανισμούς, και κυρίως στο θαλάσσιο σαλιγκάρι *Aplysia californica*, από τον Eric Kandel και τους συνεργάτες του, αρχίζοντας κατά τη δεκαετία του '60. Πράγματι, τα γάγγλια που συγκροτούν το νευρικό σύστημα της *Aplysia* περιέχουν μόνο μερικές χιλιάδες νευρώνων μεγάλου μεγέθους, που μπορούν να αναγνωριστούν και να ταυτοποιηθούν εύκολα, καθιστώντας την πειραματική μελέτη του ρόλου τους σε συγκεκριμένες συμπεριφορές πολύ πιο ευχερή απ' ό,τι σε έναν εγκέφαλο ανώτερου οργανισμού. Στην *Aplysia* μελετήθηκε τόσο το φαινόμενο του εθισμού όσο και της ευαισθητοποίησης στο αντανακλαστικό απόσυρσης του βραγχίου, το οποίο συνίσταται στην απόσυρση του σημαντικού για τον οργανισμό οργάνου του βραγχίου με ερεθισμό της δερματικής περιοχής του σίφωνα, ενός παρακείμενου οργάνου. Είναι ένα αμυντικό προστατευτικό αντανακλαστικό το οποίο βασίζεται στις συνδέσεις μεταξύ αισθητικών και κινητικών νευρώνων, όπου χρησιμοποιείται ως διαβιβαστής το γλουταμικό οξύ. Συνοπτικά, οι κύριοι νευρώνες είναι ο αισθητικός νευρώνας του δέρματος του σίφωνα, ο κινητικός νευρώνας του βραγχίου και διάμεσοι διεγερτικοί και ανασταλτικοί νευρώνες. Οι διάμεσοι νευρώνες δέχονται είσοδο από τον αισθητικό και συνάπτονται πάνω στον κινητικό νευρώνα χρησιμοποιώντας και αυτοί ως διαβιβαστή το γλουταμικό. Εξοικείωση επάγεται μετά από επαναλαμβανόμενο ήπιο ερεθισμό του σίφωνα (π.χ. με ένα μαλακό πινέλο) και συνίσταται στη σταδιακή μείωση της αντανακλαστικής συμπεριφοράς απόσυρσης του βραγχίου. Ο κάθε διαδοχικός ερεθισμός επιδίδεται μετά τη χαλάρωση από την προηγούμενη απόσυρση. Είναι χαρακτηριστικό ότι εξοικείωση επέρχεται ήδη μετά από δέκα ήπιους ερεθισμούς και παραμένει για περίπου 15 λεπτά. Όταν, όμως, η διαδικασία της εξοικείωσης επαναλαμβάνεται για μερικές ημέρες με καθημερινές συνεδρίες, η εξοικείωση μπορεί να διατηρηθεί για αρκετές εβδομάδες, που θα μπορούσαν να ληφθούν ως βραχύχρονη και μακρόχρονη μνήμη αντίστοιχα. Οι αλλαγές αυτές καλούνται ομοσυναπτικές, γιατί πραγματοποιούνται στα ίδια νευρικά κύτταρα που συγκροτούν το αντανακλαστικό. Έχει αποδειχτεί ότι η βραχύχρονη εξοικείωση οφείλεται σε αλλαγές στις συνάψεις μεταξύ των διεγερτικών νευρώνων, δηλαδή αισθητικού και διεγερτικών διάμεσων, και του αισθητικού νευρώνα που έχουν αποτέλεσμα τη μείωση της συναπτικής διαβίβασης. Αυτό συνίσταται στο ότι ένα δυναμικό ενέργειας στον αισθητικό νευρώνα προκαλεί μικρότερη συναπτική ενεργοποίηση του διάμεσου (διεγερτικού) και του κινητικού νευρώνα και έτσι, συνεπώς, μειώνεται η πιθανότητα επαγωγής δυναμικού ενέργειας στον κινητικό νευρώνα (άρα δεν κινητοποιείται ο μυς του βραγχίου). Οι συναπτικές αυτές αλλαγές εντοπίζονται ακριβώς στην προσυναπτική απόληξη του αισθητικού νευρώνα και συνίστανται σε μείωση του αριθμού των συντηκόμενων συναπτικών κυστιδίων σε κάθε ενεργοποίηση του αισθητικού νευρώνα (και παραγωγή δυναμικού ενέργειας την απόληξη), και μάλιστα μείωση στον αριθμό των προσδεμένων, «αγκυροβολημένων» στην προσυναπτική μεμβράνη κυστιδίων (βλ. «Σύναψη και Συναπτική Διαβίβαση»). Στην περίπτωση της επαγωγής μακρόχρονης διατήρησης της εξοικείωσης, υφίσταται μείωση του αριθμού των συνάψεων μεταξύ του αισθητικού νευρώνα και των διάμεσων διεγερτικών νευρώνων καθώς και του κινητικού νευρώνα βραγχίου.

Στο φαινόμενο της ευαισθητοποίησης, προκαλείται ενδυνάμωση του αντανακλαστικού απόσυρσης του

βραγχίου μετά από έντονο, επώδυνο ερεθισμό της ουράς της *Aplysia* με έναν ηλεκτρικό παλμό που διατηρείται για μερικά λεπτά, ενώ η ευαισθητοποίηση που επάγεται μέσω μίας αλληλουχίας διαδοχικών έντονων ερεθισμών μπορεί να διατηρηθεί για εβδομάδες. Η ευαισθητοποίηση θα μπορούσε έτσι να γίνει αντιληπτή ως ένα απλό παράδειγμα επίκτητου φόβου. Στην ευαισθητοποίηση επάγεται αύξηση της απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστή (δηλαδή διευκόλυνση) από την απόληξη του αισθητικού νευρώνα, ο οποίος συνάπτεται με τον κινητικό νευρώνα. Έτσι, κάθε δυναμικό ενέργειας στον αισθητικό νευρώνα του σίφωνα θα προκαλέσει πιο εύκολα διέγερση (δηλαδή πρόκληση δυναμικού ενέργειας) στον κινητικό νευρώνα του βραγχίου. Η συναπτική αυτή αλλαγή προκαλείται μέσω της οδού που περιλαμβάνει αισθητικούς νευρώνες της ουράς, οι οποίοι ενεργοποιούν τροποποιητικούς νευρώνες, οι οποίοι με τη σειρά τους συνάπτονται με τις απολήξεις του αισθητικού νευρώνα του σίφωνα. Το κυτταρικό αποτέλεσμα του έντονου ευαισθητοποιού ερεθίσματος είναι η πρόκληση συναπτικής διευκόλυνσης μεταξύ αισθητικού νευρώνα (του βραγχίου) και του κινητικού νευρώνα καθώς και μεταξύ του αισθητικού και διεγερτικών διάμεσων νευρώνων (που όπως αναφέρθηκε αποτελούν επίσης στόχους του αισθητικού νευρώνα). Οι αλλαγές αυτές οδηγούν σε αύξηση της πιθανότητας επαγωγής δυναμικού ενέργειας στον κινητικό νευρώνα. Έτσι, η διευκόλυνση συνίσταται σε βιοχημικές αλλαγές στις προσυναπτικές απολήξεις του αισθητικού νευρώνα. Συγκεκριμένα, ενεργοποίηση μεταβοτροπικών υποδοχέων της σεροτονίνης, η οποία είναι ο νευροδιαβιβαστής των τροποποιητικών νευρώνων, στη μεμβράνη της απόληξης του αισθητικού νευρώνα επάγοντας έναν καταρράκτη ενδοκυττάρων γεγονότων. Συγκεκριμένα, αυξάνονται τα επίπεδα κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) και διακυλγλυκερόλης (DAG) στην προσυναπτική απόληξη του αισθητικού νευρώνα. Στη συνέχεια, επάγεται η ενεργοποίηση ενός αριθμού κυτταρικών διεργασιών μέσω της ενεργοποίησης πρωτεϊνοκινάσων από την cAMP και την επακόλουθη φωσφορύλιωση άλλων πρωτεϊνικών στόχων, με τελικό κυτταρικό αποτέλεσμα την αύξηση της απελευθέρωσης του νευροδιαβιβαστή από τις απολήξεις του αισθητικού νευρώνα και την αύξηση της ενεργοποίησης του κινητικού νευρώνα. Τα ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μονοπάτια περιλαμβάνουν ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων, επαγωγή έκφρασης γονιδίων, πρωτεϊνοσύνθεση και ενσωμάτωση των νέων προϊόντων στη σύναψη. Επίσης, σε περισσότερο διαρκή ευαισθητοποίηση υφίσταται συμμετοχή και μετασυναπτικών μηχανισμών, που περιλαμβάνουν ενσωμάτωση νέων υποδοχέων γλουταμικού, ενώ στην περίπτωση επαγωγής μακρόχρονης ευαισθητοποίησης σχηματίζονται νέες συνάψεις μεταξύ αισθητικού και κινητικού νευρώνα. Οι αλλαγές που συμβαίνουν στην ευαισθητοποίηση καλούνται ετεροσυναπτικές, γιατί αφορούν τροποποίηση του νευρωνικού δικτύου του αντανεκλαστικού μέσω ενός άλλου, διαφορετικού συνόλου νευρικών κυττάρων, τα οποία συγκροτούν την αισθητική οδό της ουράς. Βλέπουμε, λοιπόν, ότι και οι δύο τύποι διαφορετικής μαθησιακής συμπεριφοράς, η εξοικείωση και η ευαισθητοποίηση, βασίζονται ουσιαστικά στο ίδιο δίκτυο νευρικών κυττάρων, αν και διαφέρουν ως προς τους συναπτικούς μηχανισμούς (ομοσυναπτικοί καταστολή διαβίβασης και ετεροσυναπτικοί διευκόλυνσης της διαβίβασης, στην εξοικείωση και ευαισθητοποίηση αντίστοιχα). Εκτενείς περιγραφές των μελετών αυτών περιέχονται σε ανασκοπήσεις (Alberini, Ghirardi, Huang, Nguyen, & Kandel, 1995· Bailey, Alberini, Ghirardi, & Kandel, 1994· Bailey & Kandel, 2008· Frost, Clark, & Kandel, 1988· Hawkins, Kandel, & Bailey, 2006· Schacher et al., 1990). Η σημαντικότητα των μελετών αυτών που ανεδείκνυαν τη συνεχή σύνδεση μεταξύ μοριακών μηχανισμών και συμπεριφοράς εκτιμήθηκε και εκφράστηκε αποδίδοντας στον E. Kandel το βραβείο Nobel στη Φυσιολογία ή Ιατρική το 2000.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Alberini, C. M., Ghirardi, M., Huang, Y. Y., Nguyen, P. V., & Kandel, E. R. (1995). A molecular switch for the consolidation of long-term memory: cAMP-inducible gene expression. *Ann N Y Acad Sci*, 758, 261-286.
- Baddeley, A. (2009). Learning. In A. Baddeley, M. W. Eysenck & M. C. Anderson (Eds.), *Memory* (pp. 69-91): Psychology Press.
- Bailey, C. H., Alberini, C., Ghirardi, M., & Kandel, E. R. (1994). Molecular and structural changes underlying long-term memory storage in Aplysia. *Adv Second Messenger Phosphoprotein Res*, 29, 529-544.
- Bailey, C. H., & Kandel, E. R. (2008). Synaptic remodeling, synaptic growth and the storage of long-term memory in Aplysia. *Prog Brain Res*, 169, 179-198. doi: 10.1016/S0079-6123(07)00010-6
- Cavaco, S., Anderson, S. W., Allen, J. S., Castro-Caldas, A., & Damasio, H. (2004). The scope of preserved procedural memory in amnesia. *Brain*, 127(Pt 8), 1853-1867. doi: 10.1093/brain/awh208
- Corkin, S. (2002). What's new with the amnesic patient H.M.? *Nat Rev Neurosci*, 3(2), 153-160. doi: 10.1038/nrn726
- Dickinson, A. (1980). *Contemporary Animal Learning Theory*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Dudai, Y. (2004). *Memory from A to Z*: Oxford University Press.
- Eichenbaum, H. (2012). A Brain System for Procedural Memory. In H. Eichenbaum (Ed.), *The Cognitive Neuroscience of Memory* (pp. 267-289). New York: Oxford University Press.
- Frost, W. N., Clark, G. A., & Kandel, E. R. (1988). Parallel processing of short-term memory for sensitization in Aplysia. *J Neurobiol*, 19(4), 297-334. doi: 10.1002/neu.480190402
- Graf, P., Squire, L. R., & Mandler, G. (1984). The information that amnesic patients do not forget. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 10(1), 164-178.
- Hawkins, R. D., Kandel, E. R., & Bailey, C. H. (2006). Molecular mechanisms of memory storage in Aplysia. *Biol Bull*, 210(3), 174-191.
- Purves, D., Brannon, E. M., Cabeza, R., Huettel, S. A., LaBar, K. S., Platt, M. L., & Woldorff, M. G. (2008). *Principles of Cognitive Neuroscience*. Sunderland, Massachusetts.: Sinauer Associates, Inc.
- Ragozzino, M. E. (2007). Role of the Striatum in Learning and Memory. In R. P. Kesner & J. L. Martinez (Eds.), *Neurobiol Learn Mem* (2nd ed., pp. 355-379): Academic Press.
- Rudy, J. W. (2008). Actions, Habits, and the Cortico-Striatal System. In J. W. Rudy (Ed.), *The Neurobiology of Learning and Memory* (pp. 301-323). Sunderland, Massachusetts.: Sinauer Associates, Inc.
- Schacher, S., Glanzman, D., Barzilai, A., Dash, P., Grant, S. G., Keller, F., . . . Kandel, E. R. (1990). Long-term facilitation in Aplysia: persistent phosphorylation and structural changes. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 55, 187-202.
- Tulving, E. (1983). *Elements of episodic memory*. Oxford: Oxford University Press.

3. Αισθητική Μνήμη

Σύνοψη

Αισθητική μνήμη είναι το χρονικά πιο αρχικό και πιο σύντομο είδος μνήμης. Έχει μελετηθεί κυρίως στο πεδίο της γνωσιακής ψυχολογίας. Θεωρείται ότι ουσιαστικά συνίσταται από την τρέχουσα, παροδική νευρωνική δραστηριότητα που προκαλείται κατά την είσοδο της αισθητικής πληροφορίας στο νευρικό σύστημα.

Προαπαιτούμενη γνώση

Πολύ βασικές και αδρές γνώσεις νευροανατομίας και νευροφυσιολογίας.

3. Περιγραφή και Χαρακτηριστικά

Η αισθητική μνήμη (sensory memory) μπορεί να γίνει αντιληπτή ως ένα συστατικό της βραχύχρονης μνήμης. Ο όρος αισθητική μνήμη χρησιμοποιείται κυρίως από τους γνωσιακούς ψυχολόγους και αναφέρεται σε έναν χώρο «αποθήκευσης» που θεωρείται ότι δέχεται πληροφορία από τα αισθητικά συστήματα, την οποία και συγκρατεί για πολύ σύντομο χρονικό διάστημα, της τάξης των δευτερολέπτων. Δηλαδή, συνίσταται στην παροδικά συγκρατούμενη τρέχουσα αισθητική πληροφορία που υφίσταται συνεχώς σε έναν οργανισμό, ο οποίος αλληλεπιδρά με το περιβάλλον του. Μπορεί να θεωρηθεί ένα είδος βραχύχρονης μνήμης που συγκροτεί την κατηγορία της λεγόμενης άμεσης μνήμης. Αυτό το είδος μνήμης συνίσταται στη συγκράτηση σχετικά μεγάλου όγκου πληροφορίας, η οποία δεν έχει ακόμα υποστεί επεξεργασία, δεν έχει «ερμηνευτεί» και, συνεπώς, δεν έχει «κατηγοριοποιηθεί». Συνίσταται απλώς στο σύνολο πρωτογενούς πληροφορίας που συνοδεύει την τρέχουσα αισθητική είσοδο στο νευρικό σύστημα. Κάποια από τα στοιχεία της αισθητικής μνήμης θα επιλεγούν από το νευρικό σύστημα για περαιτέρω συγκράτηση στον «χώρο» της βραχύχρονης μνήμης. Παρόλο που δεν είναι εύκολο να καθοριστεί το χρονικό σημείο στο οποίο τερματίζεται η διεργασία της αντίληψης και αρχίζει η συγκράτηση της πληροφορίας υπό τη μορφή βραχύχρονης μνήμης, είναι ωστόσο σαφές ότι η πληροφορία η οποία εμπεριέχεται στο σύνολο της αισθητικής εισόδου θα πρέπει να διατηρηθεί για ένα ορισμένο, σύντομο διάστημα, προκειμένου να καταστεί δυνατόν να υποστεί επεξεργασία και, συνεπώς, να αποτελέσει ενδεχόμενα μέρος της πληροφορίας που θα συγκρατηθεί μακροπρόθεσμα. Θεωρείται ότι για τις διάφορες αισθήσεις (π.χ. όραση, ακοή, κ.λπ.) υφίστανται διαφορετικές, ανεξάρτητες «αποθήκες». Έτσι, για την αίσθηση της όρασης υφίσταται η εικονική μνήμη και για την ακοή η ηχοϊκή μνήμη, μνήμη ήχων. Από αυτό το ετερογενές και πολύ πλούσιο σύνολο αισθητικής πληροφορίας που συγκρατείται στην «αποθήκη» της αισθητικής μνήμης, μόνον ένα μικρό μέρος επιλέγεται κάθε στιγμή για περαιτέρω βραχύχρονη συγκράτηση και πρόσθετη επεξεργασία. Το μεγαλύτερο τμήμα αυτής της αισθητικής πληροφορίας θα χαθεί.

Ως παράδειγμα εμπειρίας της αισθητικής μνήμης θα μπορούσε να αναφερθεί η τρέχουσα, συνεχώς μεταβαλλόμενη και φευγαλέα συγκράτηση οπτικών εικόνων του περιβάλλοντος που γίνονται αντιληπτές κατά τη διάρκεια ενός ταξιδιού σε αυτοκινητόδρομο, ή η οπτική εικόνα που αφήνουν στον εγκέφαλο τα ταχέως εμφανιζόμενα και εξαφανιζόμενα φωτεινά σχήματα των βεγγαλικών. Ή ακόμα πιο απλά, η φωτεινή γραμμή που δημιουργείται ως φευγαλέα εντύπωση, όταν ένα φωτεινό αντικείμενο κινείται γρήγορα μέσα σε ένα σκοτεινό δωμάτιο. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται στη διατήρηση της εικόνας του φωτεινού αντικειμένου για διάστημα αρκετό, ώστε να υπάρξει η εντύπωση της φωτεινής γραμμής, και αποτελεί τη βάση των κινηματογραφικών ταινιών, στις οποίες μια αλληλουχία στατικών και διαχωριζόμενων μεταξύ τους εικόνων παρουσιάζεται αρκετά γρήγορα, ώστε να δημιουργεί την εντύπωση της μη διακοπτόμενης εικόνας. Έτσι, η αισθητική μνήμη μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στην αντίληψη συνέχειας που έχουμε για αντιλαμβανόμενα συμβάντα.

Το νευρωνικό υπόβαθρο της αισθητικής μνήμης θεωρείται ότι συνίσταται στη δραστηριότητα των νευρικών κυττάρων που προκαλείται από την ενεργοποίηση των αισθητικών εισόδων. Συνεπώς, διακοπή της αισθητικής εισόδου σηματοδοτεί τον τερματισμό της διάρκειας της αισθητικής μνήμης. Οι αισθητικές και συνειρμικές περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού θεωρούνται ως βασικό υπόβαθρο της αισθητικής μνήμης. Στοιχεία για το παρόν κεφάλαιο αντλήθηκαν από (Baddeley, 2009· Sweatt, 2010).

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Baddeley, A. (2009). What is memory? In A. Baddeley, M. W. Eysenck & M. C. Anderson (Eds.), *Memory* (pp. 1-17): Psychology Press.
- Sweatt, D. J. (2010). Introduction. In D. J. Sweatt (Ed.), *Mechanisms of Memory* (pp. 3-23): Academic Press.

4. Αμνησία

Σύνοψη

Αμνησία είναι η απώλεια ικανότητας εγκατάστασης νέων μνημών (εμπροσθόδρομη αμνησία) ή ανάκτησης προηγούμενων (οπισθόδρομη αμνησία) χωρίς να υπάρχει διαταραχή σε άλλες γνωσιακές λειτουργίες. Υπάρχουν πολλές μορφές αμνησίας. Η σχολαστική μελέτη της αμνησίας σε ασθενείς προσφέρει μέγιστη συμβολή στην κατανόηση των φυσιολογικών μνημονικών διεργασιών. Η πιο φημισμένη και καθοριστική περίπτωση ήταν αυτή του ασθενούς H.M., που οδήγησε εκτός των άλλων στην αντίληψη της ύπαρξης διακριτών ειδών μνήμης. Ο όρος αμνησία συνήθως αναφέρεται σε μορφές δηλωτικής μνήμης και μπορεί να προέλθει από εγκεφαλική παθολογική βλάβη ή τραυματισμό σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου και κυρίως σε περιοχές του έχω κροταφικού λοβού με κεντρική δομή τον ιππόκαμπο. Σημαντικό ρόλο παίζει επίσης η επικοινωνία των δομών του έσω κροταφικού λοβού με δομές του διεγκεφάλου και με τον νεοφλοιό και διαταραχή της λειτουργίας των περιοχών αυτών μπορεί να οδηγήσει σε αμνησία. Η διαταραχή της διεργασίας της παγίωσης φαίνεται ότι αποτελεί μια βασική αιτία πρόκλησης αμνησίας για βιωματικές αναμνήσεις.

Προαπαιτούμενη γνώση

Ο αναγνώστης προτρέπεται να μελετήσει τα κεφάλαια «Ανάκτηση», «Βιωματική Μνήμη», «Δηλωτική Μνήμη», «Γήρας», «Νόσος του Alzheimer», «Λήθη», «Μνημονικά Συστήματα», «Παγίωση» και «Ιππόκαμπος», για πιο σφαιρική αντίληψη του φαινομένου της αμνησίας.

4.1 Ορισμός

Αμνησία είναι η απώλεια ή η απουσία μνήμης χωρίς την ύπαρξη ελλείμματος σε άλλες γνωσιακές λειτουργίες. Είναι το αρνητικό αποτέλεσμα που μπορεί να έχουν ορισμένες περιπτώσεις εγκεφαλικής βλάβης ή τραύματος.

4.2 Είδη και Χαρακτηριστικά

Υπό τον όρο «αμνησία» συναθροίζονται πολλές διαφορετικές περιπτώσεις ανικανότητας δημιουργίας (κωδικοποίησης, συγκράτησης) νέων μνημών ή ανάκτησης μνημονικού υλικού το οποίο είχε προσληφθεί προηγουμένα και οι οποίες προκαλούνται από επίσης από ένα μεγάλο εύρος πολύ διαφορετικών αιτιών. Στο κεφάλαιο αυτό θα περιγραφούν συνοπτικά κύριες μορφές αμνησίας, ορισμένες εκ των οποίων θα χρησιμοποιηθούν ως παραδείγματα για την κατάδειξη του πώς οι κλινικές αυτές περιπτώσεις μπορούν να συμβάλλουν στην επιστημονική μελέτη του φαινομένου της μνήμης. Πράγματι, παρόλο που η μελέτη της αμνησίας ουσιαστικά οδηγείται από την ανάγκη αντιμετώπισης κλινικών περιπτώσεων που δημιουργούν σημαντικά προβλήματα στη λειτουργία του ατόμου, ουσιαστικά αποτελεί μία πολύ σημαντική οδό για τη μελέτη και κατανόηση της φυσιολογικής μνημονικής λειτουργίας. Έτσι, ταυτόχρονα με το γεγονός ότι η αντιμετώπιση αμνησιακών περιπτώσεων σε μεγάλο βαθμό προσδιορίζεται από το θεωρητικό πλαίσιο για τη μνήμη που έχει συγκροτηθεί προηγουμένα, η μελέτη της αμνησίας τροφοδοτεί και διαμορφώνει το πλαίσιο αυτό. Άρα, από επιστημονική άποψη η μελέτη της αμνησίας αποτελεί μία πολύ σημαντική πτυχή της μελέτης της μνήμης. Ένα ιδιαίτερα χαρακτηριστικό και κλασικό παράδειγμα της πολύ σημαντικής συμβολής αμνησιακών περιπτώσεων στη μελέτη της μνήμης αποτελεί η λεγόμενη περίπτωση του ασθενούς H.M., ενός ασθενούς ο οποίος έχασε παντελώς την ικανότητά του να δημιουργεί βιωματικές αλλά όχι άλλου τύπου μνήμες μετά από αμφοτερόπλευρη χειρουργική αφαίρεση εγκεφαλικών δομών (βλ. πιο κάτω). Η περίπτωση αυτή όχι μόνον προσέφερε εξαιρετικά σημαντικά στοιχεία στη μελέτη της μνήμης, αλλά αποτέλεσε πραγματική ιστορική τομή στην επιστημονική θεώρηση του φαινομένου της μνήμης διαμορφώνοντας το γενικότερο πλαίσιο το οποίο ουσιαστικά και σε μεγάλο βαθμό ακολουθείται μέχρι σήμερα.

Στη μελέτη της αμνησίας, όπως και άλλων μνημονικών φαινομένων, μπορούν να δημιουργηθούν ορισμένες σημαντικές κατηγοριοποιήσεις θεματολογίας και ερωτημάτων, όπως είναι οι αιτίες που προκαλούν αμνησία, ποια είδη μνήμης βλάπτονται, ποια ακριβώς μνημονική διεργασία μεταβάλλεται και ποιοι είναι οι εγκεφαλικοί και κυτταρικοί μηχανισμοί που βρίσκονται στη βάση της αμνησίας (Παπανικολάου, 2007). Η αμνησία μπορεί να είναι ελαφρά και φυσιολογική ή αποτέλεσμα παθολογικών διεργασιών. Για παράδειγμα, κατά το γήρας, ήπια εξασθένιση της μνήμης μπορεί να συμβεί εντός φυσιολογικών ορίων, ένα θέμα που αναλύεται διεξοδικά

στο κεφάλαιο «Γήρας». Αντίθετα, η σημαντικού βαθμού εξασθένηση της μνήμης μέχρι και η πολύ σοβαρή αμνησία αποτελούν το κυριότερο φαινομενολογικό χαρακτηριστικό των παθολογικών καταστάσεων που μπορούν να συνοδεύουν το γήρας και κατηγοριοποιούνται ως άνοιες (βλ. ομώνυμο κεφάλαιο). Για μια εμπειριστατωμένη μελέτη των διάφορων τύπων ή συνδρόμων αμνησίας καθώς και για αναλυτικές περιγραφές μεγάλου πλήθους κλινικών περιπτώσεων ο αναγνώστης παραπέμπεται στο σύγγραμμα Οι *Αμνησίες* (Παπανικολάου et al., 2007).

4.2.1 Εμπροσθόδρομη και Οπισθόδρομη Αμνησία

Μία σημαντική γενική κατηγοριοποίηση των συνδρόμων αμνησίας διαχωρίζει την αμνησία σε εμπροσθόδρομη και οπισθόδρομη. Η διάκριση αυτή γίνεται πιο αντιληπτή, όταν η αμνησία προκαλείται από κάποιο πολύ συγκεκριμένο και περιορισμένο χρονικά γεγονός, όπως ένα χτύπημα ή μία χειρουργική επέμβαση. Ως εμπροσθόδρομη αμνησία αναφέρεται η ανικανότητα κωδικοποίησης, συγκράτησης ή ανάκτησης νέας πληροφορίας, η οποία να μπορεί να χρησιμοποιηθεί μελλοντικά. Οπισθόδρομη αμνησία είναι η ανικανότητα ανάκτησης, πρόσβασης σε γεγονότα που συνέβησαν πριν το γεγονός που προκάλεσε την ανικανότητα αυτή, δηλαδή την έναρξη της αμνησίας. Είναι πιθανόν οι δύο μορφές αμνησίας να συνυπάρχουν παρόλο που δεν είναι εντελώς συνδεδεμένες. Η περίπτωση του ασθενούς H.M. που αναφέρεται πιο κάτω αποτελεί κλασικό παράδειγμα εμπροσθόδρομης αμνησίας.

Οι υποθέσεις που προσπαθούν να ερμηνεύσουν την οπισθόδρομη αμνησία (Alvarez & Squire, 1994· McClelland, McNaughton, & O'Reilly, 1995· Murre, 1999) βασίζονται στον θεωρούμενο ρόλο του ιππόκαμπου στην συστημική παγίωση, η οποία σε γενικές γραμμές συνιστά μια διεργασία σταδιακής αναδιοργάνωσης των περιοχών που συμμετέχουν στη (βιωματική) μνήμη με αποτέλεσμα τη μεταφορά της πληροφορίας από την μία εγκεφαλική περιοχή στην άλλη και την επακόλουθη παγίωσή της (μακρόχρονη συγκράτηση). Πράγματι, καθολική είναι η παραδοχή ότι σημαντικό ρόλο στη διεργασία αυτή της παγίωσης έχει ο ιππόκαμπος και οι γύρω περιοχές, ενώ η πληροφορία συγκρατείται μακρόχρονα στο κύκλωμα του νεοφλοιού. Παρόλο που υπάρχει έντονη συζήτηση για τη χρονική έκταση που ο ιππόκαμπος συμμετέχει καθοριστικά στην παγίωση και ανάκτηση της πληροφορίας, διαταραχή στη διεργασία της παγίωσης αναμένεται να προκαλεί απώλεια των πληροφοριών οι οποίες δεν έχουν παγιωθεί οριστικά με αποτέλεσμα την εμφάνιση οπισθόδρομης αμνησίας. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη συστημική παγίωση και τον ρόλο του ιππόκαμπου στη διεργασία αυτή βλέπε τα κεφάλαια «Παγίωση», «Ιππόκαμπος», «Βιωματική μνήμη».

4.2.2 Η περίπτωση του H.M.

Η λεγόμενη περίπτωση του ασθενούς H.M. συνίστατο σε μία κλινική περίπτωση ενός ασθενούς ο οποίος παρουσίασε απρόσμενη δραματική αλλαγή στη μνημονική του ικανότητα μετά από μία χειρουργική επέμβαση κατά την οποία αφαιρέθηκε ορισμένο τμήμα εγκεφαλικού ιστού αμφοτερόπλευρα (δηλ. και από τα δύο ημισφαίρια). Η περίπτωση αυτή αποτέλεσε κομβικό σημείο στην ιστορία της μελέτης της μνήμης (Corkin, 2002· Eichenbaum, 2013· Squire & Wixted, 2011). Συγκεκριμένα, επρόκειτο για έναν νεαρό 27χρονο άνδρα στον οποίο το 1953 αφαιρέθηκε χειρουργικά το μεγαλύτερο τμήμα των κροταφικών λοβών για την αντιμετώπιση της χρόνιας, βαριάς και φαρμακευτικά ανθεκτικής μορφής γενικευμένων επιληπτικών κρίσεων από τις οποίες υπέφερε. Η αφαιρεθείσα εγκεφαλική περιοχή περιελάμβανε το μεγαλύτερο τμήμα του ιππόκαμπου, τον ενδορινικό φλοιό, τμήμα του περιρινικού και παραϊπποκάμπειου φλοιού καθώς και την περιοχή της αμυγδαλής (Corkin, 2002). Πράγματι, η χειρουργική επέμβαση απελευθέρωσε τον H.M. από τις κρίσεις επιληψίας, αλλά ταυτόχρονα προκάλεσε εξαιρετικά εντυπωσιακές όσο και απρόσμενες παράπλευρες συνέπειες επί της μνημονικής του ικανότητας, οι οποίες μπορούν να συνοψιστούν στην αδυναμία του να δημιουργεί ορισμένου τύπου νέες μνήμες (Scoville & Milner, 1957). Συγκεκριμένα, μετά το χειρουργείο ο H.M. δεν ήταν σε θέση να θυμηθεί για παράδειγμα τα πρόσωπα με τα οποία είχε έρθει σε επαφή πριν λίγο ή ακόμα και το γεγονός ακριβώς ότι είχε υπάρξει συνάντηση με τα πρόσωπα αυτά. Έτσι, δεν μπορούσε να συγκρατήσει το γεγονός ότι είχε πριν λίγη ώρα συναντηθεί με τον επιβλέποντα γιατρό του. Στην πραγματικότητα, δεν μπορούσε να συγκρατήσει κανένα νέο συμβάν. Είναι ιδιαίτερα χαρακτηριστικό ότι, όπως αναφέρεται, κάθε φορά θρηνούσε με τον ίδιο τρόπο στο άκουσμα του θανάτου του πατέρα του, αφού η είδηση ήταν γι' αυτόν πάντα μία νέα είδηση. Ίσως ακόμα πιο δραματική έκφραση της μνημονικής του αναπηρίας ήταν το γεγονός ότι η προσωπικότητά του σταμάτησε να εξελίσσεται και συμπεριφέρονταν για το υπόλοιπο της ζωής του (μέχρι το 2008, οπότε απεβίωσε) ως ένας 27χρονος, όσο δηλαδή ήταν, όταν χειρουργήθηκε. Αυτό καταδεικνύει εντελώς γλαφυρά τη σημασία της μνημονικής λειτουργίας στην συγκρότηση της προσωπικότητας. Συνοπτικά, οι κύριες παρατηρήσεις επί του ασθενούς αυτού μετά το χειρουργείο ήταν:

1. Εντυπωσιακή διατήρηση αισθητικών και αντιληπτικών λειτουργιών και γενικότερης νοητικής ικανότητας.
2. Διατήρηση ικανότητας βραχύχρονης (λεπτά της ώρας) διατήρησης της τρέχουσας πληροφορίας (δηλ. ενεργού μνήμης).
3. Αδυναμία συγκράτησης νέων μνημών για διαφορετικά είδη πληροφορίας δηλωτικού περιεχομένου (λέξεις, ονόματα, χώρους, συμβάντα: εμπροσθόδρομη αμνησία).
4. Χρονικά κλιμακωτή διατήρηση αναμνήσεων γεγονότων που συνέβησαν από μερικά έως περίπου δέκα χρόνια πριν το χειρουργείο (μερική οπισθόδρομη αμνησία).
5. Δραματική αδυναμία συγκράτησης και ανάκτησης νέων μνημών βιωματικού περιεχομένου, δηλ. συμβάντα (ολική εμπροσθόδρομη αμνησία).
6. Διατήρηση ικανότητας μνήμης που εκφράζεται μέσω της συμπεριφορικής επίδοσης, όπως οι αισθητικοκινητικές δεξιότητες.

Τα κύρια γενικά συμπεράσματα που προοδευτικά εξήχθησαν από την περίπτωση του Η.Μ. θα μπορούσαν να συνοψιστούν ως εξής:

1. Διακρίθηκαν ποιοτικώς διαφορετικά είδη μνήμης (δηλωτική-μη δηλωτική μνήμη).
2. Συνδέθηκαν συγκεκριμένες εγκεφαλικές δομές με συγκεκριμένο είδος μνήμης (ιππόκαμπος με δηλωτική μνήμη).
3. Διακρίθηκε ο ρόλος διαφορετικών εγκεφαλικών δομών στις χρονικές διεργασίες (ή στάδια) μνημονικής επεξεργασίας (βραχύχρονη αποθήκευση, παγίωση, μακρόχρονη αποθήκευση).
4. Διαμορφώθηκε η αντίληψη της διεργασίας ή σταδίου της συστημικής παγίωσης.

Η περίπτωση του Η.Μ. για πρώτη φορά κατέστησε σαφή τον κρίσιμο ρόλο των δομών της έσω μοίρας του κροταφικού λοβού, σε ορισμένο είδος μνήμης, που περιγράφηκε ως δηλωτική μνήμη. Συγκεκριμένα, οι παρατηρήσεις επί της περίπτωσης του Η.Μ. σε συνδυασμό με κατοπινές παρόμοιες κλινικές περιπτώσεις έδειξαν ότι οι δομές της έσω μοίρας του κροταφικού λοβού:

1. Εμπλέκονται θεμελιωδώς στη δημιουργία συγκεκριμένου είδους μνήμης (δηλωτικής, βιωματικής) αλλά όχι σε αντιληπτικές και γενικότερες νοητικές εκτελεστικές λειτουργίες.
2. Εμπλέκονται στη βραχύχρονη συγκράτηση της πληροφορίας αλλά όχι στη μακρόχρονη αποθήκευσή της.
3. Απαιτούνται για τη μετάβαση από τη βραχύχρονη στη μακρόχρονη συγκράτηση της πληροφορίας.

4.2.3 Αμνησιακό Σύνδρομο

Η καθαρή και πλήρης αμνησία που συνιστά το λεγόμενο αμνησιακό σύνδρομο, ουσιαστικά προέρχεται από καταστροφή στο νευρωνικό δίκτυο που συνδέει τους κροταφικούς λοβούς, τον ιππόκαμπο και τον νεοφλοιό και συνδέεται με ένα εύρος αιτιών, περιλαμβανομένων: α) της αμφίπλευρης βλάβης των κροταφικών λοβών και βεβαίως του ιππόκαμπου, β) το σύνδρομο Korsakoff, γ) την παρατεταμένη ανοξία και δ) τη λοιμώδη εγκεφαλίτιδα (Baddeley, 2009). Παρόλο που η αμνησία μπορεί να είναι αμιγής, στις περισσότερες περιπτώσεις υφίστανται παράλληλα γνωσιακά ελλείμματα. Στο αμνησιακό σύνδρομο, η ενεργός μνήμη διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα, παρόλο που υπάρχει δυσκολία ενσωμάτωσης νέας σημασιολογικής πληροφορίας. Επίσης, ο ρυθμός λήθης δεν έχει αλλάξει. Στην περίπτωση της λεγόμενης μεταιχμιακής αμνησίας που προκαλείται από βλάβες στην έσω μοίρα του κροταφικού λοβού (ιππόκαμπο, παραϊπποκάμπειο, ενδορινικό και περιρινικό φλοιό), τη βασική μοίρα του πρόσθιου εγκεφάλου και διεγκεφαλικές δομές (μαστία και πυρήνες θαλάμου), υφίσταται εμπροσθόδρομη και οπισθόδρομη αμνησία δηλωτικής πληροφορίας, με προεξάρχον σύμπτωμα τη βλάβη της βιωματικής μνήμης.

4.2.4 Το Σύνδρομο Korsakoff

Το σύνδρομο Korsakoff (ή ψύχωση Korsakoff) είναι μία διαταραχή που προκύπτει από μια σοβαρή ανεπάρκεια της βιταμίνης Β₁ (θειαμίνης) στον οργανισμό. Το χαρακτηριστικό του γνώρισμα είναι η πολύ σοβαρή εμπροσθόδρομη αμνησία, ανεξαρτήτως μνημονικού περιεχομένου. Η διαταραχή αυτή της μνήμης είναι πολύ πιο έντονη σε σύγκριση με άλλες πτυχές γνωσιακής λειτουργίας. Μπορεί, επίσης, να υπάρχει διαταραχή στις αναμνήσεις προηγούμενων βιωμάτων και γεγονότων (οπισθόδρομη αμνησία). Ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστι-

κό του συνδρόμου που σχετίζεται με τη μνημονική λειτουργία είναι οι ψευδείς αναμνήσεις που αναφέρουν οι ασθενείς, οι οποίοι καταφεύγουν σε μυθοπλασίες που παρατηρούνται συνήθως μετά την οξεία φάση της νόσου που οδηγεί τον ασθενή στο νοσοκομείο. Οι μυθοπλασίες είναι φανταστικές ιστορίες με λογική, όμως, συνοχή, και οι ασθενείς δεν φαίνεται να έχουν επίγνωση του γεγονότος αυτού, μπορεί δε να οφείλονται είτε σε μεταβολή υπαρχόντων μνημονικών αποτυπωμάτων είτε σε δυσλειτουργία της διεργασίας ανάκτησής τους (Billingsley-Marshall, Σίμος, & Παπανικολάου, 2007). Στα συμπτώματα του συνδρόμου περιλαμβάνονται επίσης αισθήματα φόβου, άγχους, γενική ευερεθιστότητα και κατάθλιψη. Όπως και στην περίπτωση του ασθενούς H.M., δεν επηρεάζονται οι άδηλες μνήμες. Οι ασθενείς με σύνδρομο Korsakoff τείνουν να υποτιμούν τη χρονική διάρκεια παραμονής τους στο νοσοκομείο αλλά και την ηλικίας τους. Γενικά, τείνουν να μεταθέτουν χρονικά τις αναμνήσεις τους. Τα αρχικά σημάδια της διαταραχής ποικίλλουν, ενώ σε ήπια μορφή το σύνδρομο μπορεί να μείνει αδιάγνωστο και να απαιτείται σχολαστική εξέταση. Επίσης, στην αρχική φάση του συνδρόμου οι ψευδείς αναμνήσεις τους παρουσιάζουν συνέπεια με την εικόνα που έχουν για τον εαυτό τους και πραγματικά προέρχονται από αναμνήσεις πραγματικών γεγονότων. Οι συνέπειες του συνδρόμου μπορούν να αναστραφούν μέχρι ενός ορισμένου σημείου.

Το σύνδρομο αυτό περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1887 από τον Ρώσο ψυχίατρο Sergei S. Korsakoff σε μια ομάδα αλκοολικών ασθενών, οι οποίοι εισήχθησαν στην κλινική σε κατάσταση ολικής σύγχυσης, κατάσταση που βελτιώθηκε σταδιακά. Η περιγραφή της απώλειας μνήμης ήταν παρόμοια με αυτή που χαρακτηρίζει τα αρχικά στάδια της νόσου Alzheimer. Με το σύνδρομο αυτό είχαν συνδεθεί πολλές διαταραχές της μνήμης κατά το διάστημα μεταξύ 19^{ου} και 20^{ου} αιώνα (Markowitsch, 2000). Οι πιο εντυπωσιακές «ψυχικές» εκφράσεις της διαταραχής που περιέγραψε ο Korsakoff ήταν οι μνημονικές διαταραχές και οι κατασκευασμένες απαντήσεις που έδιναν οι ασθενείς στις ερωτήσεις του και τις οποίες περιέγραψε ως μυθοπλασίες. Έτσι, το σύνδρομο Korsakoff έχει παραδοσιακά συσχετιστεί με την κατάχρηση αλκοόλ και, πράγματι, αποτελεί την πιο σοβαρή συνέπεια του αλκοολισμού, αλλά μπορεί επίσης να συμβεί και σε μη αλκοολικούς ασθενείς, των οποίων το πεπτικό σύστημα δεν απορροφά επαρκώς την Β₁ για λόγους διαφορετικούς από την κατανάλωση αλκοόλ, όπως για παράδειγμα η τοπική εντερίτιδα (φλεγμονή βλεννογόνου εντέρου) και ο καρκίνος του στομάχου. Επίσης, η εμμένουσα βλάβη στη μνήμη μπορεί να προκληθεί και από άλλη αιτία εκτός του αλκοολισμού, δηλαδή από διατροφική ανεπάρκεια, αν και πλέον αυτή η πιθανότητα έχει μειωθεί λόγω των βελτιωμένων διατροφικών συνθηκών. Διατροφική ανεπάρκεια μπορεί, βέβαια, να υφίσταται και ως παράπλευρη συνέπεια του αλκοολισμού (παραμέληση σωστής διατροφής). Η μακρόχρονη παρεντερική διατροφή μπορεί συχνά να οδηγήσει σε ανεπάρκεια θειαμίνης. Το σύνδρομο Korsakoff μπορεί να παρουσιαστεί αμέσως μετά από ένα κώμα λόγω κατανάλωσης αλκοόλ ή μπορεί να αναπτύσσεται προοδευτικά και αργά για διάστημα αρκετών ετών.

Οι σοβαρές συνέπειες στη διαταραχή του μεταβολισμού της Β₁ οφείλονται στον σημαντικό ρόλο της Β₁ στη φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου, αφού η βιταμίνη αυτή είναι βασική για τη σύνθεση νευροδιαβιβαστικών ουσιών, ιδιαίτερα δε ακετυλοχολίνης και γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA). Η αλκοόλη παρεμβαίνει στη μεταφορά της θειαμίνης κατά μήκος της γαστρεντερικής οδού. Επίσης, στη χρόνια ηπατίτιδα, που αποτελεί μια συνηθισμένη συνέπεια του αλκοολισμού, μπορεί να διαταραχτεί η ικανότητα του ήπατος να αποθηκεύει θειαμίνη.

Το νευροπαθολογικό υπόστρωμα περιλαμβάνει εκφύλιση κυρίως του πρόσθιου και ραχιαίου έσω πυρήνα του θαλάμου και των μαστίων, αν και οι βλάβες μπορεί να είναι πιο εκτεταμένες και να περιλαμβάνουν τον ιππόκαμπο, την αμυγδαλή και τον προμετωπιαίο φλοιό (Kril, Halliday, Svoboda, & Cartwright, 1997). Ωστόσο παραμένει ασαφής η ακριβής σχέση μεταξύ της έλλειψης θειαμίνης και των εγκεφαλικών βλαβών. Επειδή οι δομές του θαλάμου και των μαστίων δέχονται συνδέσεις από την έσω μοίρα του κροταφικού λοβού, φαίνεται να είναι πιθανό οι επιπτώσεις της εκφύλισης των δομών αυτών να οφείλονται σε κάποιο βαθμό στην επικοινωνία τους με δομές του κροταφικού λοβού. Αυτό υποδεικνύει εξάλλου το γεγονός ότι αμνησία προκύπτει μετά από αμφίπλευρη καταστροφή της ψαλίδας, της οδού δηλαδή που συνδέει τον ιππόκαμπο με τα μαστία (Brodal, 1998). Μπορεί να θεωρηθεί, λοιπόν, ότι σε γενικές γραμμές η αμνησία που χαρακτηρίζει το σύνδρομο Korsakoff σηματοδοτείται από βλάβες στην έσω μοίρα του κροταφικού λοβού και τον διάμεσο εγκέφαλο, βλάβες δηλαδή σε περιοχές σημαντικές για τη βιωματική μνήμη. Επίσης, οι συνδέσεις του θαλάμου με τον προμετωπιαίο φλοιό υποδεικνύουν ότι ο προμετωπιαίος φλοιός μπορεί να έχει σημαντική ανάμειξη στην αμνησία. Αυτό υποστηρίζεται από νευροαπεικονιστικές μελέτες, οι οποίες έχουν δείξει διάχυτες δομικές και μεταβολικές ανωμαλίες στην περιοχή των μετωπιαίων λοβών. Επίσης, στο σύνδρομο αυτό η κατανάλωση γλυκόζης μειώνεται στον ιππόκαμπο, τον θάλαμο, τον φλοιό του προσαγωγίου και περιοχές του κοιλιακού προμετωπιαίου φλοιού, όπως αποδεικνύεται με την τεχνική νευροαπεικόνισης PET (τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων). Ο ρόλος του προμετωπιαίου φλοιού, κυρίως έναντι του ιππόκαμπου, στη μνημονική διαταραχή που συνοδεύει το σύνδρομο Korsakoff επισημαίνεται και από το γεγονός ότι η οπισθόδρομη αμνησία είναι

χρονικά επίπεδη και όχι βαθμιδωτή και μάλιστα για αυτογραφικές αναμνήσεις. Έχει υποστηριχτεί ότι αυτού του είδους η αμνησία υφίσταται μόνον, όταν η βλάβη εκτείνεται πέραν του κροταφικού λοβού. Βλάβη του προμετωπιαίου φλοιού συσχετίζεται με διαταραχές της λεγόμενης μνήμης προέλευσης (source memory), που είναι η ικανότητα ανάκλησης του πού και πότε συνέβη μία εμπειρία και αποτελεί ουσιαστικά το χαρακτηριστικό των βιωματικών αναμνήσεων. Αναλυτικά ιστορικά στοιχεία για το σύνδρομο Korsakoff μπορούν να αντληθούν από (Finger, 1994· Kopelman, 1995), ενώ για περισσότερες πληροφορίες για άλλες πτυχές του συνδρόμου βλ. (Fama, Pitel, & Sullivan, 2012· Jung, Chanraud, & Sullivan, 2012· Kopelman, Thomson, Guerrini, & Marshall, 2009· Zubaran, Fernandes, & Rodnight, 1997).

4.2.5. Παροδική Καθολική Αμνησία

Η παροδική καθολική (ή σφαιρική) αμνησία (Bartsch & Butler, 2013· Szabo, 2014) είναι μια διαταραχή αγνώστου αιτιολογίας που συμβαίνει σε υγιά κατά τα άλλα άτομα και αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά στις αρχές του προηγούμενου αιώνα (Pearce & Bogousslavsky, 2009). Η παροδική καθολική αμνησία έχει αιφνίδια και ορισμένες φορές δραματική έναρξη και εκφράζεται με την αδυναμία του ατόμου να δημιουργεί νέες μνήμες (εμπροσθόδρομη αμνησία) και να έχει αναμνήσεις σχετικά πρόσφατων βιωμάτων (Arena & Rabinstein, 2015). Η παροδική καθολική αμνησία έχει μια συχνότητα 6.8 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα και ανά έτος (Berli, Hutter, Waespe, & Bachli, 2009). Ο ασθενής παρουσιάζει σοβαρή εμπροσθόδρομη αμνησία για πληροφορίες δηλωτικού τύπου (γνώσεις και βιωματικά συμβάντα) και σε μικρότερο βαθμό οπισθόδρομη αμνησία βιωμάτων με μεγάλη διακύμανση χρονικής έκτασης (από ώρες έως χρόνια). Ο ασθενής έχει επίγνωση της ταυτότητάς του, αλλά είναι αποπροσανατολισμένος. Όπως περιγράφουν οι Σίμος & Παπανικολάου, «..οι επαναλαμβανόμενες ερωτήσεις αποτελούν ένα από τα κυριότερα χαρακτηριστικά της παροδικής καθολικής αμνησίας και υποδηλώνουν τη βαρύτητα της εμπροσθόδρομης αμνησίας που χαρακτηρίζει τη διαταραχή..» (Σίμος & Παπανικολάου, 2007). Τα συμπτώματα υποχωρούν πλήρως εντός μερικών ωρών ή το πολύ εντός ενός 24ώρου (Berli et al., 2009· Kirshner, 2011), όμως τα γεγονότα που συνέβησαν κατά τη διάρκεια του επεισοδίου της αμνησίας καθώς και λίγο πριν την έναρξη, δεν συγκρατούνται και αυτό αποτελεί χαρακτηριστικό στοιχείο αυτού του τύπου αμνησίας. Η αμνησία αυτή δεν είναι ψυχογενής, ενώ μελέτες λειτουργικής απεικόνισης δείχνουν την πιθανότητα παροδικής δυσλειτουργίας σε δομές της έσω μοίρας του κροταφικού λοβού ή στην περιοχή των μετωπιαίων λοβών. Πολύ ενδιαφέρουσα είναι η πρόσφατη παρατήρηση της εντελώς εστιασμένης μεταβολικής διαταραχής στην περιοχή CA1 του ιππόκαμπου (Bartsch et al., 2006). Η παροδική καθολική αμνησία καταδεικνύει πολύ χαρακτηριστικά πόσο εύθραυστα και ευπαθή σε καταστροφή είναι τα νεοσχηματισθέντα μνημονικά αποτυπώματα και, συνεπώς, αναδεικνύει με γλαφυρό τρόπο τη σημασία της διεργασίας της παγίωσης. Ωστόσο, δεν μπορεί να υπάρξει συστηματική μελέτη του φαινομένου της παροδικής καθολικής αμνησίας, αφού η έναρξη δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί, ώστε να καταστεί δυνατή η σχολαστική του παρατήρηση.

4.2.6. Αμνησία Ηλεκτροσπασμοθεραπείας και Παροδική Επιληπτική Αμνησία

Ηλεκτροσπασμοθεραπεία (το κοινώς λεγόμενο ηλεκτροσόκ) είναι μία κλινική εφαρμογή εξωγενούς πρόκλησης ηλεκτρικής δραστηριότητας στον εγκέφαλο και αποτελεί μια από τις πιο αποτελεσματικές αλλά και πιο ασφαλείς θεραπευτικές μεθόδους στην αντιμετώπιση της μείζονος φαρμακοανθεκτικής κατάθλιψης και ψυχωτικής κατάθλιψης (Κοσμίδου & Παπανικολάου, 2007a). Μία παράπλευρη συνέπεια της μεθόδου αυτής είναι και η πρόκληση κυρίως εμπροσθόδρομης αλλά και οπισθόδρομης αμνησίας. Έτσι, αμέσως μετά την εφαρμογή ηλεκτροσπασμοθεραπείας, οι ασθενείς μπορεί να έχουν έκπτωση στην αυτοβιογραφική μνήμη (Jelovac, O'Connor, McCarron, & McLoughlin, 2015), ακόμα και όταν οι μνήμες έχουν δημιουργηθεί στο απώτερο παρελθόν (Fraser, O'Carroll, & Ebmeier, 2008), ενώ στη σημασιολογική μνήμη δεν παρατηρείται μεταβολή. Η μνημονική ικανότητα επανέρχεται εν μέρει μέσα στο επόμενο διάστημα αρκετών μηνών. Συνήθως οι ασθενείς έχουν μερική απώλεια μνήμης για τα δύο χρόνια που προηγούνταν της θεραπείας. Με την πάροδο του χρόνου φαίνεται ότι η ηλεκτροσπασμοθεραπεία βελτιώνει την κλινική εικόνα του ασθενούς ως προς την κατάθλιψη, παρόλο που ο μηχανισμός της δράσης αυτής είναι ακόμα άγνωστος (Sanchez Gonzalez, Alcoverro, Payerols, & Rojo, 2009). Επίσης, η έκταση της προκαλούμενης αμνησίας περιορίζεται πλέον από σύγχρονες τεχνικές βελτιώσεις της μεθόδου, όπως η χρήση αναισθησίας και μικρής διάρκειας ηλεκτρικού παλμού καθώς και άλλες (Trevino, McClintock, & Husain, 2010). Παρόλο που μπορεί να υπάρχουν περιπτώσεις μόνιμων προβλημάτων με την εμπροσθόδρομη απόκτηση ή οπισθόδρομη ανάκτηση μνημών (Koopowitz, 2004), δεν έχει σαφώς τεκμηριωθεί η υπόθεση μόνιμης επίδρασης της ηλεκτροσπασμοθεραπείας στη μνημονική ικανό-

τητα ή στην κατάσταση εγκεφαλικών περιοχών. Η διεργασία που θεωρείται ότι διαταράσσεται κυρίως με την ηλεκτροσπασμοθεραπεία είναι η μνημονική παγίωση. Το γεγονός ότι η οπισθόδρομη αμνησία είναι χρονικά βαθμιδωτή συνάδει με την ιδέα αυτή. Επίσης, είναι ιδιαίτερα σημαντικό από την άποψη της μελέτης της μνήμης ότι οι ασθενείς παρουσιάζουν σοβαρότατη απώλεια της μνήμης για γεγονότα που συνέβησαν εντός μερικών ημερών από τη θεραπεία, εντός δηλαδή του χρονικού πλαισίου κατά το οποίο συμβαίνουν διεργασίες πολύ σημαντικές στη μνημονική παγίωση. Έτσι, οι ελεγχόμενες συνθήκες κατά την εφαρμογή της ηλεκτροσπασμοθεραπείας επιτρέπουν τη συστηματική μελέτη των αμνησιακών επιπτώσεων και, κατά συνέπεια, την εξαγωγή ελεγχόμενων αποτελεσμάτων επί του φαινομένου της μνημονικής παγίωσης. Αυτή είναι, λοιπόν, μία περίπτωση που υποδεικνύει την εξαιρετική σημασία της διεργασίας (ή διεργασιών) της παγίωσης.

Ο πιθανός ρόλος της επίπτωσης της παροδικά ανώμαλης (αυξημένης) ηλεκτρικής δραστηριότητας των νευρικών κυττάρων επί των μνημονικών διεργασιών υποδηλώνεται και από τα αμνησιακά αποτελέσματα που μπορεί να έχουν οι επιληπτικές κρίσεις, οι οποίες συνιστούν υπέρμετρη πληθυσμιακή δραστηριότητα των νευρικών κυττάρων (Butler & Zeman, 2011). Η παροδική επιληπτική αμνησία μοιάζει, αλλά δεν ταυτίζεται, με την παροδική καθολική αμνησία (Bilo, Meo, Ruosi, de Leva, & Striano, 2009). Η παροδική επιληπτική αμνησία χαρακτηρίζεται από οπισθόδρομη αλλά και σε κάποιο βαθμό οπισθόδρομη αμνησία για βιωματικά συμβάντα και περιγράφεται ως παροδική επιληπτική αμνησία, θεωρείται δε ότι προκαλείται από επεισόδια επιληπτικής δραστηριότητας στην περιοχή της έσω μοίρας του κροταφικού λοβού και ιδιαίτερα του ιππόκαμπου (Κοσμίδου & Παπανικολάου, 2007b). Η ιδέα αυτή είναι συμβατή τόσο με τον γνωστό ρόλο της έσω μοίρας του κροταφικού λοβού στη βιωματική μνήμη όσο και με το γεγονός ότι οι έσω περιοχές του κροταφικού λοβού είναι όντως η γενεσιουργός περιοχή των συγκεκριμένων επιληπτικών κρίσεων, όπως εξάλλου έχει δείχτει με καταγραφή της νευρωνικής ηλεκτρικής δραστηριότητας με εν τω βάθει ηλεκτρόδια. Η επαγωγή της αμνησίας φαίνεται να συμβαίνει τόσο κατά τη φάση της επιληπτικής δραστηριότητας όσο και κατά το κατοπινό διάστημα. Θεωρείται βέβαιο ότι συνήθως τα προβλήματα με την οπισθόδρομη μνήμη είναι μόνιμα. Από νευροβιολογική άποψη η αμνησία λόγω επιληψίας θα μπορούσε να ερμηνευτεί είτε από την αποτυχία κωδικοποίησης και παγίωσης νέας πληροφορίας είτε μέσω της μεταβολής, της αποδιοργάνωσης των παρελθουσών, ήδη παγιωμένων μνημών.

4.2.7. Μετατραυματική Αμνησία

Μετατραυματική αμνησία (post-traumatic amnesia) καλείται η κατάσταση που συχνά ακολουθεί έντονο χτύπημα ή τράνταγμα του εγκεφάλου. Ο ασθενής που υπέστη κρανιοεγκεφαλική κάκωση δυσκολεύεται να δημιουργήσει νέες μνήμες και να τις ανακαλέσει αργότερα, μια κατάσταση που βελτιώνεται με τον χρόνο. Γενικά, η μετατραυματική αμνησία είναι και οπισθόδρομη και εμπροσθόδρομη.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Alvarez, P., & Squire, L. R. (1994). Memory consolidation and the medial temporal lobe: a simple network model. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *91*(15), 7041-7045.
- Arena, J. E., & Rabinstein, A. A. (2015). Transient global amnesia. *Mayo Clin Proc*, *90*(2), 264-272. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.12.001
- Baddeley, A. (2009). Amnesia. In A. Baddeley, M. W. Eysenck & M. C. Anderson (Eds.), *Memory* (pp. 245-265): Psychology Press.
- Bartsch, T., Alfke, K., Stingele, R., Rohr, A., Freitag-Wolf, S., Jansen, O., & Deuschl, G. (2006). Selective affection of hippocampal CA-1 neurons in patients with transient global amnesia without long-term sequelae. *Brain*, *129*(Pt 11), 2874-2884. doi: 10.1093/brain/awl248
- Bartsch, T., & Butler, C. (2013). Transient amnesic syndromes. *Nat Rev Neurol*, *9*(2), 86-97. doi: 10.1038/nrneurol.2012.264
- Berli, R., Hutter, A., Waespe, W., & Bachli, E. B. (2009). Transient global amnesia - not so rare after all. *Swiss Med Wkly*, *139*(19-20), 288-292. doi: smw-12465
- Billingsley-Marshall, R., Σίμος, Π. Γ., & Παπανικολάου, Α. (2007). Μεταιχμιακή αμνησία. In σ. Παπανικολάου (Ed.), *Οι Αμνησίες* (pp. 181-219): Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης.
- Bilo, L., Meo, R., Ruosi, P., de Leva, M. F., & Striano, S. (2009). Transient epileptic amnesia: an emerging late-onset epileptic syndrome. *Epilepsia*, *50* Suppl 5, 58-61. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02124.x
- Brodal, P. (1998). Limbic Structures. In P. Brodal (Ed.), *Nervous System. Structure and Function* (pp. 555-581). New York, Oxford: Oxford University Press.
- Butler, C. R., & Zeman, A. (2011). The causes and consequences of transient epileptic amnesia. *Behav Neurol*, *24*(4), 299-305. doi: 10.3233/ben-2011-0340
- Corkin, S. (2002). What's new with the amnesic patient H.M.? *Nat Rev Neurosci*, *3*(2), 153-160. doi: 10.1038/nrn726
- Eichenbaum, H. (2013). What H.M. taught us. *J Cogn Neurosci*, *25*(1), 14-21. doi: 10.1162/jocn_a_00285
- Fama, R., Pitel, A. L., & Sullivan, E. V. (2012). Anterograde episodic memory in Korsakoff syndrome. *Neuropsychol Rev*, *22*(2), 93-104. doi: 10.1007/s11065-012-9207-0
- Finger, S. (1994). Defining and Controlling the Circuits of Emotion. In S. Finger (Ed.), *Origins of Neuroscience. A History of Exploration into Brain Function* (pp. 280-296). Oxford: Oxford University Press.
- Fraser, L. M., O'Carroll, R. E., & Ebmeier, K. P. (2008). The effect of electroconvulsive therapy on autobiographical memory: a systematic review. *J ECT*, *24*(1), 10-17. doi: 10.1097/YCT.0b013e3181616c26
- Jelovac, A., O'Connor, S., McCarron, S., & McLoughlin, D. M. (2015). Autobiographical Memory Specificity in Major Depression Treated With Electroconvulsive Therapy. *J ECT*. doi: 10.1097/yct.0000000000000267
- Jung, Y. C., Chanraud, S., & Sullivan, E. V. (2012). Neuroimaging of Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's syndrome. *Neuropsychol Rev*, *22*(2), 170-180. doi: 10.1007/s11065-012-9203-4
- Kirshner, H. S. (2011). Transient global amnesia: a brief review and update. *Curr Neurol Neurosci Rep*, *11*(6), 578-582. doi: 10.1007/s11910-011-0224-9
- Koopowitz, L. F. (2004). Review: at least one third of people report persistent memory loss after electroconvulsive therapy. *Evid Based Ment Health*, *7*(1), 27.
- Kopelman, M. D. (1995). The Korsakoff syndrome. *Br J Psychiatry*, *166*(2), 154-173.
- Kopelman, M. D., Thomson, A. D., Guerrini, I., & Marshall, E. J. (2009). The Korsakoff syndrome: clinical aspects, psychology and treatment. *Alcohol Alcohol*, *44*(2), 148-154. doi: 10.1093/alcalc/agn118
- Kril, J. J., Halliday, G. M., Svoboda, M. D., & Cartwright, H. (1997). The cerebral cortex is damaged in chronic alcoholics. *Neuroscience*, *79*(4), 983-998.
- Markowitsch, H. J. (2000). Neuroanatomy of Memory. In E. Tulvin & F. I. M. Craik (Eds.), *The Oxford Handbook of Memory* (pp. 465-484): Oxford University Press.
- McClelland, J. L., McNaughton, B. L., & O'Reilly, R. C. (1995). Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol Rev*, *102*(3), 419-457.
- Murre, J. M. (1999). Interaction of cortex and hippocampus in a model of amnesia and semantic dementia.

- Rev Neurosci*, 10(3-4), 267-278.
- Pearce, J. M., & Bogousslavsky, J. (2009). 'Les ictus amnesiques' and transient global amnesia. *Eur Neurol*, 62(3), 188-192. doi: 10.1159/000228263
- Sanchez Gonzalez, R., Alcoverro, O., Pagerols, J., & Rojo, J. E. (2009). Electrophysiological mechanisms of action of electroconvulsive therapy. *Actas Esp Psiquiatr*, 37(6), 343-351.
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 20(1), 11-21.
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, J. T. (1991). The cognitive neuroscience of human memory since H.M. *Annu Rev Neurosci*, 14, 297-324. doi: 10.1146/annurev-neuro-061010-113720
- Szabo, K. (2014). Transient global amnesia. *Front Neurol Neurosci*, 34, 143-149. doi: 10.1159/000356431
- Trevino, K., McClintock, S. M., & Husain, M. M. (2010). A review of continuation electroconvulsive therapy: application, safety, and efficacy. *J ECT*, 26(3), 186-195. doi: 10.1097/YCT.0b013e3181efal1b2
- Zubaran, C., Fernandes, J. G., & Rodnight, R. (1997). Wernicke-Korsakoff syndrome. *Postgrad Med J*, 73(855), 27-31.
- Κοσμίδου, Μ., & Παπανικολάου, Α. (2007a). Αμνησία προκαλούμενη από ηλεκτροσπασμοθεραπεία. In Α. Παπανικολάου (Ed.), *Οι Αμνησίες* (pp. 291-305): Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης.
- Κοσμίδου, Μ., & Παπανικολάου, Α. (2007b). Παροδική επιληπτική αμνησία. In σ. Παπανικολάου (Ed.), *Οι Αμνησίες* (pp. 1-35): Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης.
- Παπανικολάου, Α. (2007). Φαινόμενα και εννοιολογικές καταστασκευές. In σ. Παπανικολάου (Ed.), *Οι Αμνησίες* (pp. 1-35): Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης.
- Παπανικολάου, Α., Billingsley, R., Blum, S., Γιαζκουλίδου, Α., Dash, P. K., Hebert, A. E., . . . Σίμος, Π. Γ. (2007). *Οι Αμνησίες Οι Αμνησίες*: Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης.
- Σίμος, Π. Γ., & Παπανικολάου, Α. (2007). Παροδική καθολική αμνησία. In Α. Παπανικολάου (Ed.), *Οι Αμνησίες* (pp. 243-269): Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης.

5. Αμυγδαλή

Σύνοψη

Η αμυγδαλή είναι μια εγκεφαλική περιοχή, η οποία εμπλέκεται σε πολλές και περίπλοκες ανώτερες γνωσιακές λειτουργίες, όπως η συγκίνηση και η συγκινησιακά εξαρτημένη συμπεριφορά. Η αμυγδαλή συγκροτείται από ένα σύνολο δικτύων, τα οποία λειτουργούν παράλληλα, επεξεργάζονται πληροφορία από το εξωτερικό και εσωτερικό περιβάλλον του οργανισμού και επηρεάζουν πολλαπλές πτυχές της συγκινησιακής συμπεριφοράς. Οι πιο σημαντικοί πυρήνες για τις λειτουργίες αυτές είναι ο έξω βασικός και ο κεντρικός αμυγδαλικός πυρήνας. Η αμυγδαλή λειτουργεί ως ένας ανιχνευτής δυνάμει επικίνδυνων, αρνητικών αλλά και θετικών ερεθισμάτων και καταστάσεων του περιβάλλοντος, αξιολογώντας ταχύτατα την «αξία» τους και συμβάλλοντας στη διαμόρφωση της προσαρμοστικά πιο κατάλληλης συμπεριφοράς και αντίδρασης του οργανισμού.

Προαπαιτούμενη γνώση

Συνιστάται η μελέτη του σχετιζόμενου κεφαλαίου «Εκμάθηση και Απαλοιφή Φόβου» καθώς και του κεφ. «Παγίωση».

5.1 Ορισμός

Η αμυγδαλή (ή αμυγδαλοειδής πυρήνας) είναι ένα ετερογενές σύμπλεγμα, μία αλληλουχία υποπυρήνων που εντοπίζεται εντός της έσω μοίρας του κροταφικού λοβού, κάτω από τον φλοιό, πρόσθια της ουράς του κερκοφόρου πυρήνα και μόλις μπροστά από τον ιππόκαμπο. Θεωρείται ότι αποτελεί βασικό τμήμα του συστήματος που είναι υπεύθυνο για τη συγκινησιακή έκφραση, τη συγκινησιακή μνήμη καθώς και για τη ρύθμιση της διεργασίας της μνημονικής παγίωσης μέσω της συγκίνησης.

5.2 Γενικά Ανατομικά Στοιχεία και Συνδέσεις

Περιγράφηκε για πρώτη φορά και ονομάστηκε έτσι από τον Γερμανό ανατόμο Burdach, στις αρχές του 19^{ου} αιώνα. Σε μετωπιαία διατομή του εγκεφάλου πράγματι εμφανίζεται να έχει αμυγδαλοειδές σχήμα. Η αμυγδαλή εντοπίζεται κεντρικά μεταξύ φλοιϊκών δομών επεξεργασίας της πληροφορίας, του στεφανιαίου (μεταιχμιακού) δικτύου και υποθαλαμικών εξόδων προς το εγκεφαλικό στέλεχος που διαμεσολαβούν τις συγκινησιακές αποκρίσεις, συνδέεται δε με πολλές φλοιϊκές και υποφλοιϊκές δομές (Brodal, 1998).

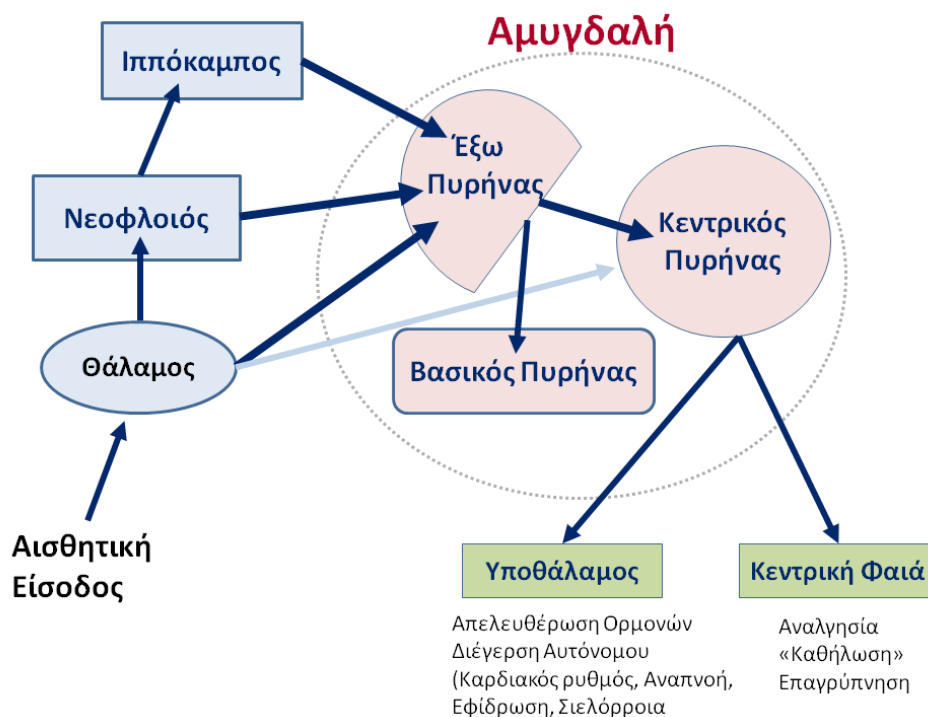
Η αμυγδαλή δέχεται είσοδο απ' όλα τα είδη των αισθήσεων, όπως ακοή, όραση, όσφρηση, γεύση, σωματισθησία και σπλαγγικές αισθήσεις, ενώ οι έξοδοί της φανερώνουν ότι μπορεί να συντονίζει ένα πολύ μεγάλο εύρος συμπεριφορικών επιδράσεων. Συνδέεται με ανώτερες εγκεφαλικές περιοχές επεξεργασίας της πληροφορίας, όπως είναι ο προμετωπιαίος φλοιός, ο ιππόκαμπος και ο περιρινικός φλοιός. Γενικά, η αμυγδαλή προβάλλει σε ένα ευρύ φάσμα άλλων περιοχών του κεντρικού νευρικού συστήματος, εκ των οποίων σημαντικές για την έκφραση της φοβικής συμπεριφοράς είναι το εγκεφαλικό στέλεχος, περιοχές του οποίου είναι υπεύθυνες για την εκδήλωση των αμυντικών συμπεριφορικών αποκρίσεων, όπως η καθήλωση, και την προσαρμοστική αλλαγή φυσιολογικών παραμέτρων της ομοιοστασίας, μέσω τροποποίησης της δραστηριότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος και του συστήματος έκλυσης ορμονών του στρες. Η κύρια έξοδος της αμυγδαλής φέρεται μέσω του κεντρικού πυρήνα προς τον υποθάλαμο και περιοχές του εγκεφαλικού στελέχους υπεύθυνες για τις αποκρίσεις του αυτόνομου, τις ορμονικές και αμυντικές αποκρίσεις. Σημαντικές είναι και οι συνδέσεις της με το ραβδωτό σώμα. Η πυκνή νεύρωση των αμυγδαλικών πυρήνων με περιοχές φλοιού που επεξεργάζονται απλή αισθητική πληροφορία, με συνειρμικές φλοιϊκές περιοχές που ολοκληρώνουν πολυποικίλη πληροφορία καθώς και με υποφλοιϊκές δομές, υποδεικνύει σε γενικές γραμμές την ιδέα ότι η αμυγδαλή εμπλέκεται σε ορισμένες πτυχές επεξεργασίας αισθητικής και περισσότερο ολοκληρωμένης πληροφορίας, λειτουργώντας ως κεντρικός επεξεργαστής.

5.2.1 Εσωτερική Οργάνωση και Ροή της Πληροφορίας

Οι πιο σημαντικοί πυρήνες της αμυγδαλής για τις αναλυόμενες στο κεφάλαιο αυτό λειτουργίες είναι το σύμπλεγμα των έξω και βασικών πυρήνων καθώς και ο κεντρικός αμυγδαλικός πυρήνας. Το έξω-βασικό τμήμα

της αμυγδαλής μπορεί να διακριθεί στις ομάδες του έξω πυρήνα, του βασικού πυρήνα και του έσω-βασικού, ενώ ο κεντρικός αμυγδαλικός πυρήνας διακρίνεται σε έξω και έσω τμήματα (βλ. Εικόνα 5.1).

Ο κάθε υποπυρήνας της αμυγδαλής έχει ξεχωριστή εσωτερική οργάνωση, νευροδιαβιβαστές και συνδέσεις με άλλες δομές. Γενικά, οι συνδέσεις των δύο ομάδων πυρήνων της αμυγδαλής θα μπορούσαν να υποδηλώνουν ότι οι έσω κεντρικοί πυρήνες εμπλέκονται σε λειτουργίες του αυτόνομου νευρικού συστήματος (αφού συνδέονται κυρίως με τον οσφρητικό βολβό, τον υποθάλαμο και τους σπλαγχνικούς πυρήνες του εγκεφαλικού στελέχους), ενώ ο έξω βασικός πυρήνας (που συνδέεται κυρίως με τον θάλαμο και προμετωπιαίο φλοιό) σχετίζεται περισσότερο με τις ενσυνείδητες λειτουργίες, στις οποίες εμπλέκονται οι μετωπιαίοι και κροταφικοί λοβοί. Σε γενικές γραμμές, η πληροφορία διατρέχει την αμυγδαλή εισερχόμενη σε έναν πυρήνα και εξερχόμενη από άλλον. Η ροή πληροφορίας στην αμυγδαλή θα μπορούσε να συνοψιστεί ως εξής (Janak & Tye, 2015): πληροφορία από το εξωτερικό περιβάλλον προερχόμενη από τον θάλαμο και τις αισθητικές περιοχές του φλοιού εισέρχεται στην αμυγδαλή προβάλλοντας ισχυρά στον έξω αμυγδαλικό πυρήνα. Από τον έξω πυρήνα η πληροφορία προωθείται στον βασικό και έσω βασικό πυρήνα καθώς και στον κεντρικό πυρήνα. Από την περιοχή των έσω βασικών αμυγδαλικών πυρήνων η πληροφορία διανέμεται εκτεταμένα προς τις φλοιϊκές περιοχές, αλλά η ροή αυτή πληροφορίας από την αμυγδαλή προς τον φλοιό σε μεγάλο βαθμό ελέγχεται από τις διεγερτικές επιδράσεις ακριβώς αυτών των περιοχών προς την αμυγδαλή. Επίσης, ορισμένα στοιχεία της συνδεσμολογίας δείχνουν ότι οι αμοιβαίες συνδέσεις της αμυγδαλής με άλλες δομές μπορεί να είναι ετεροβαρείς, δηλαδή περισσότερες προς τη μία κατεύθυνση. Έτσι, σχεδόν μονόδρομες είναι οι συνδέσεις από τον έξω βασικό πυρήνα τόσο προς τον κεντρικό πυρήνα όσο και προς τον επικλινή πυρήνα και βασικό πυρήνα της τελικής ταινίας του ραβδωτού, περιοχές που θεωρείται ότι μεταφράζουν την πληροφορία από την αμυγδαλή σε συμπεριφορική έξοδο. Για περισσότερα καθώς και πρόσφατα στοιχεία γύρω από την ανατομία και φυσιολογία της αμυγδαλής βλ. (Dunbarci & Pare, 2014).



Εικόνα 5.1 Αδρό σχήμα εισόδων στην αμυγδαλή, εσωτερικών συνδέσεων μεταξύ των πυρήνων της και επιδράσεις των εξόδων της.

5.3 Λειτουργικοί Ρόλοι

Γενικά, είναι καλά εδραιωμένη η αντίληψη της εμπλοκής της αμυγδαλής στις λειτουργίες της συγκίνησης και της κινητοποίησης του οργανισμού σε σχέση με συγκεκριμένα ερεθίσματα του περιβάλλοντος, ενώ έχει επίσης αναδειχτεί και ο εξαιρετικά σημαντικός της ρόλος στις διεργασίες της μνημονικής παγίωσης. Οι συνδέσεις της αμυγδαλής υποδηλώνουν ότι η περιοχή αυτή του εγκεφάλου αποτελεί τη διεπαφή μεταξύ των αισθητικο-αντιληπτικών συστημάτων και των δομών του μεσεγκεφάλου, όπως είναι ο πλάγιος υποθάλαμος

και η κεντρική φαιά ουσία του μεσεγκεφάλου. Ο έξω βασικός πυρήνας θεωρείται ότι συμμετέχει στη σύνδεση μεταξύ ερεθίσματος και αξίας, ενώ ο κεντρικός πυρήνας φαίνεται να εμπλέκεται σε ένα σύστημα μέσω του οποίου εκφράζεται η συγκινησιακή κατάσταση του οργανισμού επηρεάζοντας το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Έτσι, το πρώτο δίκτυο επηρεάζει τη συνειδητή εκούσια συμπεριφορά, ενώ το δεύτερο συμμετέχει στην αυτόματη συγκινησιακή αντίδραση, και θα μπορούσαν να παραλληλιστούν με τη διαφορά μεταξύ των ευέλικτων δηλωτικών συστημάτων και των πιο άκαμπτων και στερεότυπων συμπεριφορών, όπως είναι οι συνήθειες.

5.3.1 Ιστορικά Στοιχεία

Οι παραδοσιακά πιο γνωστές ενδείξεις για την εμπλοκή της αμυγδαλής στη συμπεριφορά προέρχονται από τα πειράματα των Klüver & Bucy το 1938 σε πιθήκους, οι οποίοι παρατήρησαν και περιέγραψαν τις συνέπειες πειραματικών καταστροφών των πυρήνων της αμυγδαλής επί της συμπεριφοράς των ζώων, τα οποία καθίσταντο ουσιαστικά άφοβα. Συνοπτικά, η κατάσταση αυτή αποδίδεται ως σύνδρομο Klüver & Bucy του οποίου το προεξάρχον χαρακτηριστικό είναι η μείωση της απόκρισης των ζώων σε συγκινησιακά ερεθίσματα, μια κατάσταση που συνοπτικά περιγράφεται ως συγκινησιακή τύφλωση. Βέβαια, προηγούμενες παρατηρήσεις των Brown & Schafer (1888) είχαν δώσει την εντύπωση ότι τέτοιες βλάβες οδηγούσαν σε ένα είδος «ανόητης» συμπεριφοράς. Πιο πρόσφατα, είχε αναγνωριστεί ότι η αμυγδαλή δεν περιορίζεται στο να αντιπροσωπεύει ερεθίσματα που σηματοδοτούν φόβο, αλλά υπεισέρχεται και σε συμπεριφορές που απαιτούν αναγνώριση, αξιολόγηση της θετικής έκβασης που μπορεί να έχει μια κατάσταση και περιγράφεται ως *ανταμοιβή* (Everitt, Cadogan, & Robbins, 1989· Weiskrantz, 1956). Η χειρουργική αφαίρεση της αμυγδαλής σε πιθήκους, οδηγεί σε μια κατάσταση στην οποία τα ζώα δεν εκδηλώνουν αποκρίσεις σε μη αναμενόμενα έντονα ερεθίσματα, όπως είναι ξαφνικοί κρότοι ή σε οπτικά ερεθίσματα, τα οποία συνήθως επάγουν αύξηση του καρδιακού και αναπνευστικού ρυθμού. Επίσης, εκδηλώνουν μειωμένη επιλεκτικότητα στην πρόσληψη τροφών και μειωμένη ευαισθησία στην αποστέρηση τροφής (που φυσιολογικά προκαλεί έντονο αίσθημα πείνας). Παρόμοιες συνέπειες έχουν παρατηρηθεί και σε άλλα ζώα, περιλαμβανομένων του επίμου και του ανθρώπου. Για παράδειγμα, χαρακτηριστικές συμπεριφορικές εκφράσεις της αφαίρεσης της αμυγδαλής είχαν παρατηρηθεί στον αμνησιακό ασθενή H.M., ο οποίος είχε υποστεί αφαίρεση μεγάλου τμήματος της έσω μοίρας του κροταφικού λοβού, περιλαμβανομένης ολόκληρης της αμυγδαλής (βλ. κεφ. «Αμνησία»). Συγκεκριμένα, ο H.M. παρουσίασε μειωμένη αποκριτικότητα στον πόνο και μειωμένη ευαισθησία στην πείνα. Δεν ήταν σε θέση να αξιολογήσει τον επώδυνο ερεθισμό και να τον διακρίνει από έναν ανώδυνο, όπως για παράδειγμα να χαρακτηρίσει ένα έντονο θερμικό ερέθισμα (που φυσιολογικά προκαλεί πόνο) ως επώδυνο. Επίσης, είτε είχε ολοκληρώσει ένα γεύμα είτε δεν το είχε καν αρχίσει, αξιολογούσε την πείνα του με παρόμοιο τρόπο. Τα συμπεριφορικά αυτά στοιχεία δεν οφείλονταν στη μνημονική βλάβη από την οποία υπέφερε ο H.M., αφού δεν εμφανίζονταν σε άλλους ασθενείς με παρόμοια αμνησία, οι οποίοι όμως δεν είχαν βλάβη στην αμυγδαλή. Ως ένα γενικό συμπέρασμα από τις παρατηρήσεις αυτές θεωρείται ότι η αφαίρεση της αμυγδαλής συνεπάγονταν μειωμένη ικανότητα πρόσβασης στην πληροφορία που σχετίζεται με την εσωτερική κατάσταση του οργανισμού (Eichenbaum, 2012). Επίσης, ανατομικές, φυσιολογικές και συμπεριφορικές μελέτες έχουν πρόσφατα υποδείξει με κατηγορηματικό τρόπο την εμπλοκή της αμυγδαλής στη συγκινησιακή έκφραση και τη συγκινησιακή μνήμη. Έχει δηλαδή αποδειχτεί ότι η αμυγδαλή είναι ένα βασικό εγκεφαλικό σύστημα υπεύθυνο για την ολοκλήρωση ή τη δημιουργία συνειρμών στο πλαίσιο ελέγχου των συγκινησιακών αποκρίσεων (Bechara et al., 1995· LeDoux & Doyere, 2011).

5.3.2 Συγκίνηση και Κινητοποίηση

Με τις μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί κατά τις τελευταίες δεκαετίες έχει αποδειχτεί η σημαντική εμπλοκή της αμυγδαλής στη συμπεριφορά που σχετίζεται με τη συγκίνηση και είναι γεγονός ότι η σύγχρονη έρευνα της μελέτης των εγκεφαλικών συστημάτων που εμπλέκονται στη συγκινησιακή μνήμη εστιάζονται στη δομή της αμυγδαλής. Η αμυγδαλή εμπλέκεται σε έμφυτες, εγγενείς, ενστικτώδεις συμπεριφορές αντιδράσεις φόβου. Αυτό επιτυγχάνεται με το να έχει πρόσβαση στα δίκτυα αναπαραστάσεων πραγμάτων και καταστάσεων που φυλογενετικά έχει αποδειχτεί ότι είναι επικίνδυνα. Έτσι, η περισσότερο μελετημένη περίπτωση συγκίνησης, στην οποία εμπλέκεται με βασικό τρόπο η αμυγδαλή, είναι αυτή που σχετίζεται με καταστάσεις που προκαλούν φόβο και η σχέση αυτή έχει μελετηθεί εκτεταμένα (LeDoux, 1998). Στη μελέτη του ρόλου της αμυγδαλής στο σύστημα του φόβου το πιο χρησιμοποιημένο ίσως πειραματικό παράδειγμα είναι αυτό της εξαρτημένης εκμάθησης φόβου, ένα είδος μη δηλωτικής μάθησης και μνήμης, το οποίο περιγράφεται αναλυτικά στο ομώνυμο κεφάλαιο («Εκμάθηση και Απαλοιφή Φόβου»). Έτσι, βλάβες στην αμυγδαλή εμποδίζουν την εκμάθηση νέων

εξαρτημένων αποκρίσεων ή έκφραση προϋπαρχουσών, αλλά δεν μεταβάλλουν τις αποκρίσεις του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε απεχθή ερεθίσματα που οργανώνονται από τον υποθάλαμο.

Μια παρεμφερής και πολύ ενδιαφέρουσα λειτουργία της αμυγδαλής που έχει πρόσφατα αναδειχτεί και μελετηθεί κυρίως στον άνθρωπο, είναι η επεξεργασία και ανάλυση της συγκινησιακής πληροφορίας που δέχεται ένα άτομο. Πειραματικά, αυτή η λειτουργία έχει μελετηθεί χρησιμοποιώντας κυρίως τη μέθοδο των αποκρίσεων του υποκειμένου σε εικόνες άλλων προσώπων με συγκινησιακά διαφορετικές εκφράσεις. Έτσι, άτομα με αμφοτερόπλευρη βλάβη της αμυγδαλής παρουσιάζουν ανικανότητα αναγνώρισης, ταυτοποίησης των συγκινησιακών εκφράσεων του προσώπου άλλων ανθρώπων. Είναι ιδιαίτερος χαρακτηριστικό δε ότι σε ένα σπάνιο σύνδρομο, στο οποίο υφίσταται επιλεκτική ασβεστοποίηση της αμυγδαλής, και όχι των γύρω εγκεφαλικών περιοχών, υφίσταται μια εξειδικευμένη αδυναμία αναγνώρισης των εκφράσεων φόβου σε άλλα πρόσωπα, όπως και των σχετιζόμενων με αυτές εκφράσεων έκπληξης και θυμού, αλλά και αδυναμία αναγνώρισης ομοιοτήτων μεταξύ συγκινήσεων που εκφράζουν άλλα άτομα (Markowitsch & Staniloiu, 2011· Siebert, Markowitsch, & Bartel, 2003). Είναι ενδιαφέρον ότι σε αυτές τις περιπτώσεις ο ασθενής αναγνωρίζει ότι υφίστανται συγκινησιακές εκφράσεις, αλλά δεν μπορεί να τις ταυτοποιήσει. Νευροβιολογικά, η πειραματική μέθοδος τόσο της καταγραφής της δραστηριότητας μεμονωμένων νευρώνων όσο και αυτή της λειτουργικής νευροαπεικόνισης δείχνουν ότι υφίσταται αυξημένη δραστηριότητα στην αμυγδαλή ως απόκριση στις εκφράσεις φόβου.

Φαίνεται ότι η αμυγδαλή εμπλέκεται στην επεξεργασία τόσο αρνητικών όσο και θετικών συγκινήσεων, διαδραματίζοντας έναν σημαντικό ρόλο στην αξιολόγηση των ερεθισμάτων. Αξιολογεί, δηλαδή, τις σχέσεις μεταξύ ερεθίσματος και αξίας του ερεθίσματος (για τον οργανισμό). Έτσι, πειράματα σε πιθήκους έχουν δείξει ότι η αμυγδαλή συμμετέχει στις μορφές μάθησης που σχετίζονται με συμπεριφορές «ορεκτικές» ή «ανταμοιβής», συμπεριφορές δηλαδή των οποίων η έκβαση είναι θετική (π.χ. ανταμείβονται με δυνατότητα πρόσβασης σε τροφή, νερό ή σεξ), και αποτελούν συμπεριφορές προσέγγισης αντί απομάκρυνσης, εκτός από το να συμμετέχει σε επεξεργασία συγκινησιακών καταστάσεων που συνοδεύουν τις καταστάσεις φόβου όπου η έκβαση είναι απεχθής ή συνίσταται σε «τιμωρία». Για παράδειγμα, στην περίπτωση της θρέψης, η τροφή για ένα πεινασμένο άτομο αποτελεί *θετικό ενισχυτή* για τη συμπεριφορά κινητοποίησης προς λήψη της τροφής, μέχρι όμως του σημείου κορεσμού, οπότε και υφίσταται το λεγόμενο φαινόμενο υποτίμησης ενισχυτή που ισχύει, βέβαια, για συγκεκριμένο ερέθισμα. Πίθηκοι στους οποίους είχε αφαιρεθεί η αμυγδαλή, δεν παρουσίαζαν αυτό το φαινόμενο (Malkova, Gaffan, & Murray, 1997), περίπου όπως είχε παρατηρηθεί και στην περίπτωση του ασθενούς H.M. Οι παρατηρήσεις στηρίζουν την ιδέα ότι η αμυγδαλή παίζει σημαντικό ρόλο στη σύνδεση μεταξύ ερεθισμάτων και τη σχετική αξία τους για τον οργανισμό. Είναι χαρακτηριστικό ότι η αξιολόγηση της τρέχουσας κατάστασης από την αμυγδαλή πραγματοποιείται (δηλαδή οι νευρώνες της ενεργοποιούνται) πριν από οποιαδήποτε συνειδητή νοητική υπολογισμό και εκτίμηση της κατάστασης. Καταστροφή της αμυγδαλής αμφοτερόπλευρα προκαλεί μειωμένη ικανότητα μάθησης συνειρμών μεταξύ ερεθισμάτων (οπτικών ή άλλων) μεταξύ των οποίων ένα κύριο ερέθισμα συνίσταται είτε σε ανταμοιβή είτε σε τιμωρία (και το οποίο δεν υπόκειται σε μάθηση). Δηλαδή, τα πειραματόζωα με βλάβη στην αμυγδαλή παρουσιάζουν αδυναμία να συνδυάσουν ένα ερέθισμα (π.χ. την εικόνα ενός αντικειμένου) με το κατά πόσο αυτό προκαλεί ανταμοιβή (θετική έκβαση) ή είναι δυνάμει επικίνδυνο (άρα συνδέεται με αρνητική έκβαση, τιμωρία). Τέτοιες παρατηρήσεις υποδεικνύουν τον σημαντικό ρόλο της αμυγδαλής στο εγκεφαλικό σύστημα που εμπλέκεται στην ανάλυση της συγκινησιακής πληροφορίας. Για εκτενείς συζητήσεις επί του θέματος βλ. πρόσφατες ανασκοπήσεις (Janak & Tye, 2015· Murray, 2007· Stamatakis et al., 2014) και (Rolls, 2014).

Έχει λοιπόν υποστηριχτεί (Ono, Nishijo, & Uwano, 1995) ότι η αμυγδαλή μπορεί να λειτουργεί ως ένας μνημονικός νευρωνικός χώρος, ο οποίος κωδικοποιεί και συγκρατεί τις συνδέσεις, τους συνειρμούς μεταξύ αρχικώς ουδέτερων από άποψη κινητοποίησης ερεθισμάτων του περιβάλλοντος (τα οποία μέσω της μάθησης θα καταστούν εξαρτημένα και τα οποία αντιπροσωπεύουν τις νύξεις για τη μνημονική ανάκτηση) και σημαντικών από άποψη πάλι κινητοποίησης, εκβάσεων των καταστάσεων που τα ερεθίσματα σηματοδοτούν, όπως για παράδειγμα φόβος, τροφή ή σεξ. Αυτή η ιδέα στηρίζεται στη συνδεσμολογία της αμυγδαλής, η οποία δέχεται συγκλίνουσα πολλαπλά επεξεργασμένη αισθητική πληροφορία (που είναι το εξαρτημένο ερέθισμα) από τις αισθητικές περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού και πιο πρωτογενή πληροφορία από τις σπλαγχνικές, γευστικές ή άλλες προσαγωγούς οδούς οι οποίες αντιπροσωπεύουν την έκβαση της κατάστασης (το μη εξαρτημένο ερέθισμα). Έτσι, η αμυγδαλή εμπλέκεται στη ρύθμιση της συμπεριφοράς κινητοποίησης, μέσω αλληλεπιδράσεων με τον εγκεφαλικό φλοιό και το ραβδωτό σώμα (Burns, Robbins, & Everitt, 1993· Cador, Robbins, & Everitt, 1989). Αυτές και άλλες παρατηρήσεις προσφέρουν ισχυρές ενδείξεις οι οποίες υποδεικνύουν τη σημαντική εμπλοκή της αμυγδαλής σε συμπεριφορές κινητοποίησης και σε αντίστοιχες διεργασίες εκμάθησης της *αξίας* συγκεκριμένων ερεθισμάτων με την ικανότητα ταχείας «ενημέρωσης» (δηλαδή επαναξιολόγησης) της τρέχουσας αξίας των ερεθισμάτων σύμφωνα με τις (τρέχουσες) αισθητικές τους ιδιότητες. Σημαντικό ρόλο σ'

αυτές τις λειτουργίες φαίνεται να παίζει ο έξω βασικός πυρήνας. Οι ρόλοι αυτοί της αμυγδαλής σε μαθησιακές διεργασίες συγκινησιακά σημαντικών καταστάσεων και την επεξεργασία της αξίας (θετικής ή αρνητικής) των ερεθισμάτων υποδεικνύουν τον ενδεχόμενο σημαντικό ρόλο που μπορεί να παίζει η αμυγδαλή στην κοινωνική συμπεριφορά (Machado et al., 2008). Η σημαντικότητα κατανόησης των λειτουργικών ρόλων της αμυγδαλής καθίσταται ιδιαίτερα φανερή από την εμπλοκή της εγκεφαλικής αυτής περιοχής σε καταστάσεις, όπως είναι το στρες, οι διαταραχές άγχους, ο εθισμός σε ουσίες και ο αυτισμός (Belujon & Grace, 2011· Koob, 2009· Roozendaal, McEwen, & Chattarji, 2009· Zalla & Sperduti, 2013).

Συνοψίζοντας, φαίνεται ότι η αμυγδαλή παίζει κεντρικό ρόλο στην εκμάθηση συνειρμών μεταξύ ερεθισμάτων και της συγκινησιακής του αξίας (με άλλα λόγια κατά πόσο ένα ερέθισμα είναι θετικό ή αρνητικό για τον οργανισμό), και έτσι μπορεί να αξιολογεί τη σημασία της τρέχουσας κατάστασης και να οργανώνει τις κατάλληλες σπλαγγικές αποκρίσεις και τις ανάλογες συμπεριφορές κινητοποίησης (προσέγγισης ή απομάκρυνσης).

5.3.3 Τροποποίηση Μνήμης - Παγίωση

Αποτελεί καθολική εμπειρία ότι ένας από τους πιο αποτελεσματικούς τρόπους δημιουργίας μακρόχρονων και ισχυρών μνημών είναι η «διεγερτικότητα», το ενδιαφέρον του περιεχομένου τους, και αυτό είναι κάτι το οποίο νευρωνικά καθορίζεται και ρυθμίζεται μέσω των καλούμενων συστημάτων τροποποίησης. Γενικά, τροποποίηση της μνήμης είναι οι διεργασίες που είτε διευκολύνουν είτε δυσχεραίνουν τη σταθεροποίηση και παγίωση της μνήμης (βλ. «Παγίωση»), και πραγματοποιούνται με τη δράση ορμονών και την πολύ σημαντική εμπλοκή της αμυγδαλής (McGaugh, 2000). Τα συστήματα που εμπλέκονται τροποποιητικά στις μνημονικές διεργασίες θεωρείται ότι ουσιαστικά ρυθμίζουν τις κυτταρικές διεργασίες που οδηγούν σε συναπτική πλαστικότητα στα νευρωνικά δίκτυα που συγκρατούν την πληροφορία και γενικά δεν συμμετέχουν τα ίδια ως υπόβαθρο για την αποθήκευση της μνήμης. Επίσης, θεωρείται ότι οι τροποποιητικοί παράγοντες της μνήμης δρουν για μία σχετικά σύντομη χρονική περίοδο που περιορίζεται στο διάστημα αμέσως μετά τη βιωματική εμπειρία κατά την οποία προσλήφθηκε η πληροφορία και κατά την οποία υφίσταται η λεγόμενη παγίωση του μνημονικού αποτυπώματος, επιδρώντας έτσι στις πολύ πρόσφατες μνήμες. Επίσης, τα συστήματα μνημονικής τροποποίησης μπορούν να συμμετέχουν στη διεργασία ανάκτησης της μνήμης.

Οι πειραματικές βάσεις για την ανάπτυξη της ιδέας της μνημονικής παγίωσης και την περαιτέρω μελέτη της τέθηκαν από τον James McGaugh και τους συνεργάτες του με την παρατήρηση ότι οι μαθησιακές επιδόσεις των πειραματόζων που ο Karl Lashley (1917, βλ. «Μνημονικό Αποτύπωμα») μελετούσε βελτιώνονταν, όταν τους εισήγαγε χαμηλές δόσεις στρυχνίνης, η οποία έχει διεγερτική δράση (McGaugh, 1973). Ο McGaugh παρατήρησε ότι έγχυση της ουσίας αμέσως μετά, αλλά όχι πριν, την εκπαίδευση των πειραματόζων σε μία δοκιμασία βελτίωνε την επίδοσή τους και ενίσχυε τη μνήμη τους, οδηγώντας ακριβώς στο συμπέρασμα ότι υπάρχει ένα συγκεκριμένο και σύντομο χρονικό διάστημα, το οποίο ακολουθεί αμέσως μετά την εμπειρία η οποία οδηγεί στη δημιουργία ενός (πρωτογενούς) μνημονικού αποτυπώματος, μιας μνήμης, κατά το οποίο διάστημα το μνημονικό αποτύπωμα είναι δυνατόν να τροποποιηθεί. Έτσι, κατά τη δεκαετία του '70 άρχισε να γίνεται αντιληπτός ένας διαχωρισμός μεταξύ των συστημάτων που αποτελούν το υπόβαθρο «αποθήκευσης» της μνήμης και εκείνων τα οποία μπορούν να επενεργήσουν τροποποιητικά στη δημιουργία της μνήμης (Gold & McGaugh, 1975). Σταδιακά η ιδέα αυτή έγινε γενικά αποδεκτή και επικράτησε, συνδεδεμένη στενά με την έννοια της μνημονικής παγίωσης (McGaugh, McIntyre, & Power, 2002). Είναι πλέον σαφές ότι η αμυγδαλή παίζει σημαντικό τροποποιητικό ρόλο στις μνημονικές διεργασίες και κυρίως στις διεργασίες μνημονικής παγίωσης (Hermans et al., 2014· McGaugh, 2004· Pare, 2003· Power, Vazdarjanova, & McGaugh, 2003). Όπως αναφέρθηκε, διαφορετικοί υποπυρήνες της αμυγδαλής συμβάλλουν στις διαφορετικές πτυχές της συγκινησιακής συμπεριφοράς, αλλά ο ρόλος της αμυγδαλής στη ρύθμιση της μνημονικής παγίωσης φαίνεται να περνά κυρίως μέσω του έξω βασικού αμυγδαλικού πυρήνα (LaLumiere, Nawar, & McGaugh, 2005· McGaugh, 2000· McIntyre, McGaugh, & Williams, 2012· Pare, 2003).

Οι διεργασίες που οδηγούν στην παγίωση της μνήμης, όπως για παράδειγμα η πρωτεϊνοσύνθεση (βλ. «Παγίωση»), αποτελούν στόχους τροποποιητικών καταστάσεων και παραγόντων, όπως είναι το επίπεδο της εγρήγορης και διάφορες ενδογενείς ουσίες (νευροτροποποιητές και νευροδιαβιβαστές). Οι κάτωθι ανασκοπήσεις (Cahill & McGaugh, 1996· Campolongo et al., 2009· Dalmaz, Introini-Collison, & McGaugh, 1993· Finsterwald & Alberini, 2014· Izquierdo & McGaugh, 2000· McGaugh, 2000· McGaugh & Roozendaal, 2009· Morena & Campolongo, 2014· Power et al., 2003· Roozendaal & McGaugh, 2011), αποτελούν παραδείγματα της συνεχώς αυξανόμενης βιβλιογραφίας περί των ενδογενών μηχανισμών μνημονικής τροποποίησης. Επίσης, ένα μεγάλο εύρος εξωγενών φυσικών ή άλλων ουσιών έχει δείξει ότι μπορούν να παρεμβαίνουν στις μνημο-

νικές διεργασίες και να τις τροποποιούν (βλ. για παράδειγμα στο κεφ. «Ενισχυτικά Μνήμης»).

Πιο κάτω παρατίθεται μία συνοπτική περιγραφή ενός γενικού μηχανιστικού σχήματος, το οποίο βέβαια περιέχει και ορισμένες παραδοχές, μέσω του οποίου η αμυγδαλή τροποποιεί τη μνήμη. Σύμφωνα μ' αυτή τη θεώρηση, η βιωματική εμπειρία επάγει τη δημιουργία αναπαραστάσεων σε εγκεφαλικά νευρωνικά δίκτυα, τα οποία και θα αποθηκεύσουν το περιεχόμενο της εμπειρίας. Επίσης, όταν η εμπειρία περιέχει στοιχεία που προκαλούν φυσιολογικά αυξημένη διέγερση, έντονο ενδιαφέρον, όπως είναι συμβάντα με έντονο συγκινησιακό, στρεσογόνο για παράδειγμα περιεχόμενο (π.χ. ο φόβος που προκαλείται σε ένα παρ' ολίγο ατύχημα) ή και νεωτερικά ερεθίσματα (π.χ. όταν σε μία εκδρομή στη φύση βλέπουμε για πρώτη φορά ένα νέο είδος ζώου), ενεργοποιούνται επίσης τα επινεφρίδια (ο μυελός των επινεφριδίων) και εκκρίνουν εντός της κυκλοφορίας αδρεναλίνη, μια ορμόνη που σε γενικές γραμμές κινητοποιεί τον οργανισμό για την αντιμετώπιση της τρέχουσας κατάστασης. Η αδρεναλίνη, στη συνέχεια, δεσμεύεται και ενεργοποιεί τους αντίστοιχους υποδοχείς της πάνω στο πνευμονογαστρικό κρανιακό νεύρο, το οποίο συνδέεται με τον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας στο εγκεφαλικό στέλεχος, νευρώνες του οποίου προβάλλουν στην αμυγδαλή και συνάπτονται με νευρώνες του έξω βασικού αμυγδαλικού πυρήνα ενεργοποιώντας τους, χρησιμοποιώντας τον νευροδιαβιβαστή νοραδρεναλίνη, μιας συγγενικής ουσίας με την αδρεναλίνη. Έτσι, η αδρεναλίνη δρα άμεσα προετοιμάζοντας τον οργανισμό για επερχόμενη αλλαγή συμπεριφοράς και έμμεσα ειδοποιεί τον εγκέφαλο για την ύπαρξη ενός διεγερτικού συμβάντος. Οι πρώτες ενδείξεις για τον ενισχυτικό ρόλο της αδρεναλίνης στη μνήμη αφορούσαν παρατηρήσεις της ενίσχυσης της εκμάθησης μιας συμπεριφοράς αποφυγής (ενός ηλεκτρικού ερεθισμού σε ένα πειραματικό πρωτόκολλο εκμάθησης φόβου) σε πειραματόζωα στα οποία είχε γίνει έγχυση αδρεναλίνης λίγο μετά την επίδοση ενός ήπιου ηλεκτρικού ερεθισμού που προκαλούσε ήπια μόνο διέγερση στο ζώο και από μόνος του δεν προκαλούσε εκμάθηση φόβου (Gold & Van Buskirk, 1975· Gold, van Buskirk, & McGaugh, 1975). Η φφφγγφφH δόση της αδρεναλίνης μιμούνταν την αύξηση της ενδογενούς αδρεναλίνης που συμβαίνει με πιο έντονο ερεθισμό, ενώ το μαθησιακό αποτέλεσμα ήταν χρονοεξαρτώμενο και πιο έντονο, όταν η ορμόνη εκχεόταν εντός ενός ή λίγων λεπτών μετά το ήπιο ερέθισμα. Το εντυπωσιακό είναι ότι η εκμάθηση με τη συμβολή της αδρεναλίνης πραγματοποιήθηκε με μόνον μία πειραματική δοκιμασία (εφαρμογή του πρωτοκόλλου), κάτι που συμβαίνει και στη φυσική κατάσταση, αφού τα γεγονότα της ζωής συμβαίνουν άπαξ. Είναι επίσης εντυπωσιακό ότι, για να απελευθερωθεί νοραδρεναλίνη στην αμυγδαλή με φυσικό τρόπο, και όχι με πειραματική έγχυση αδρεναλίνης), απαιτείται (στο συγκεκριμένο παράδειγμα) η ύπαρξη τόσο του ηλεκτρικού ερεθισμού όσο και η έκφραση συμπεριφοράς εξερεύνησης του περιβάλλοντος από το ζώο. Εκτός της αδρεναλίνης, ως απάντηση σε έντονα διεγερτικά ερεθίσματα, τα επινεφρίδια (ο φλοιός των επινεφριδίων) απελευθερώνουν στην κυκλοφορία τη γλυκοκορτικοειδή ορμόνη κορτικοστερόνη (στον επίμυ, και κορτιζόλη στον άνθρωπο) που μπορεί να δράσει τόσο στην αμυγδαλή όσο και σε άλλες περιοχές που αντιπροσωπεύουν τη βιωματική εμπειρία, όπως είναι ο ιππόκαμπος. Η συνδυασμένη δράση των δύο ουσιών, νοραδρεναλίνης και κορτικοστερόνης στον εγκέφαλο είναι που θα οδηγήσει τελικά στην ενίσχυση της μνήμης του συγκεκριμένου βιώματος. Επίσης, ο ιππόκαμπος δέχεται νοραδρενεργική νεύρωση από την περιοχή του υπομέλανα τόπου. Είναι πιθανό η σύγκλιση των εισόδων από αμυγδαλή και υπομέλανα τόπο στον ιππόκαμπο να προάγει τις κυτταρικές διεργασίες που περιλαμβάνουν διακίνηση υποδοχέων στη μετασυναπτική περιοχή, επαγωγή γονιδιακής έκφρασης και πρωτεϊνοσύνθεση (Hu et al., 2007· Krugers & Hoogenraad, 2009· Krugers, Hoogenraad, & Groc, 2010· McReynolds, Anderson, Donowho, & McIntyre, 2014). Είναι μάλλον σαφές ότι η ενδυνάμωση της μνήμης (μέσω ενδυνάμωση της μνημονικής παγίωσης) των γεγονότων που προκάλεσαν χαρακτηριστική διέγερση, έντονο ενδιαφέρον, έχει προσαρμοστικό ρόλο, αφού τα συμβάντα αυτά πρέπει να είναι ιδιαίτερω σημαντικά για τον οργανισμό, οπότε είναι σκόπιμο να διασφαλίσει τη μακρόχρονη συγκράτησή τους.

Συνοψίζοντας, συγκινησιακά έντονες βιωματικές εμπειρίες προκαλούν την έκλυση ορμονών και ενεργοποίηση εγκεφαλικών δομών, συμπεριλαμβανομένων της αμυγδαλής και του ιππόκαμπου. Ενεργοποίηση της αμυγδαλής και των συνδέσεών της με τις περιοχές αναπαραστάσεως της βιωματικής εμπειρίας σε συνδυασμό με νευροδιαβιβαστικές και ορμονικές δράσεις στις εμπλεκόμενες περιοχές συνεπάγεται ενδυνάμωση της μνημονικής παγίωσης της εμπειρίας (Krugers & Hoogenraad, 2009· Krugers et al., 2010· McIntyre et al., 2012).

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., Adolphs, R., Rockland, C., & Damasio, A. R. (1995). Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science*, *269*(5227), 1115-1118.
- Belujon, P., & Grace, A. A. (2011). Hippocampus, amygdala, and stress: interacting systems that affect susceptibility to addiction. *Ann N Y Acad Sci*, *1216*, 114-121. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05896.x
- Brodal, P. (1998). Limbic Structures. In P. Brodal (Ed.), *Nervous System. Structure and Function* (pp. 555-581). New York, Oxford: Oxford University Press.
- Burns, L. H., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (1993). Differential effects of excitotoxic lesions of the basolateral amygdala, ventral subiculum and medial prefrontal cortex on responding with conditioned reinforcement and locomotor activity potentiated by intra-accumbens infusions of D-amphetamine. *Behav Brain Res*, *55*(2), 167-183.
- Cador, M., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (1989). Involvement of the amygdala in stimulus-reward associations: interaction with the ventral striatum. *Neuroscience*, *30*(1), 77-86.
- Cahill, L., & McGaugh, J. L. (1996). Modulation of memory storage. *Curr Opin Neurobiol*, *6*(2), 237-242.
- Campolongo, P., Roozendaal, B., Trezza, V., Hauer, D., Schelling, G., McGaugh, J. L., & Cuomo, V. (2009). Endocannabinoids in the rat basolateral amygdala enhance memory consolidation and enable glucocorticoid modulation of memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *106*(12), 4888-4893. doi: 10.1073/pnas.0900835106
- Dalmaz, C., Introini-Collison, I. B., & McGaugh, J. L. (1993). Noradrenergic and cholinergic interactions in the amygdala and the modulation of memory storage. *Behav Brain Res*, *58*(1-2), 167-174.
- Duvarci, S., & Pare, D. (2014). Amygdala microcircuits controlling learned fear. *Neuron*, *82*(5), 966-980. doi: 10.1016/j.neuron.2014.04.042
- Eichenbaum, H. (2012). A Brain System for Declarative Memory. In H. Eichenbaum (Ed.), *The Cognitive Neuroscience of Memory* (pp. 235-266). New York: Oxford University Press.
- Everitt, B. J., Cador, M., & Robbins, T. W. (1989). Interactions between the amygdala and ventral striatum in stimulus-reward associations: studies using a second-order schedule of sexual reinforcement. *Neuroscience*, *30*(1), 63-75.
- Finsterswald, C., & Alberini, C. M. (2014). Stress and glucocorticoid receptor-dependent mechanisms in long-term memory: from adaptive responses to psychopathologies. *Neurobiol Learn Mem*, *112*, 17-29. doi: 10.1016/j.nlm.2013.09.017
- Gold, P. E., & McGaugh, J. L. (1975). A single-trace, two-processes view of memory storage processes. In D. Deutsch & J. A. Deutsch (Eds.), *Short-term memory* (pp. 355-378). New York: Academic.
- Gold, P. E., & Van Buskirk, R. B. (1975). Facilitation of time-dependent memory processes with posttrial epinephrine injections. *Behav Biol*, *13*(2), 145-153.
- Gold, P. E., van Buskirk, R. B., & McGaugh, J. L. (1975). Effects of hormones on time-dependent memory storage processes. *Prog Brain Res*, *42*, 210-211.
- Hermans, E. J., Battaglia, F. P., Atsak, P., de Voogd, L. D., Fernandez, G., & Roozendaal, B. (2014). How the amygdala affects emotional memory by altering brain network properties. *Neurobiol Learn Mem*, *112*, 2-16. doi: 10.1016/j.nlm.2014.02.005
- Hu, H., Real, E., Takamiya, K., Kang, M. G., Ledoux, J., Huganir, R. L., & Malinow, R. (2007). Emotion enhances learning via norepinephrine regulation of AMPA-receptor trafficking. *Cell*, *131*(1), 160-173. doi: 10.1016/j.cell.2007.09.017
- Izquierdo, I., & McGaugh, J. L. (2000). Behavioural pharmacology and its contribution to the molecular basis of memory consolidation. *Behav Pharmacol*, *11*(7-8), 517-534.
- Janak, P. H., & Tye, K. M. (2015). From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature*, *517*(7534), 284-292. doi: 10.1038/nature14188
- Koob, G. F. (2009). Brain stress systems in the amygdala and addiction. *Brain Res*, *1293*, 61-75. doi: 10.1016/j.brainres.2009.03.038
- Krugers, H. J., & Hoogenraad, C. C. (2009). Hormonal regulation of AMPA receptor trafficking and memory formation. *Front Synaptic Neurosci*, *1*, 2. doi: 10.3389/neuro.19.002.2009
- Krugers, H. J., Hoogenraad, C. C., & Groc, L. (2010). Stress hormones and AMPA receptor trafficking in synaptic plasticity and memory. *Nat Rev Neurosci*, *11*(10), 675-681. doi: 10.1038/nrn2913

- LaLumiere, R. T., Nawar, E. M., & McGaugh, J. L. (2005). Modulation of memory consolidation by the basolateral amygdala or nucleus accumbens shell requires concurrent dopamine receptor activation in both brain regions. *Learn Mem*, *12*(3), 296-301. doi: 10.1101/lm.93205
- LeDoux, J. E. (1998). *The Emotional Brain*. London: Weidenfeld & Nicolson.
- LeDoux, J. E., & Doyere, V. (2011). Emotional Memory Processing: Synaptic Connectivity. In S. Nalbantian, P. M. Matthews & J. L. McClelland (Eds.), *The Memory Process. Neuroscientific and Humanistic Perspectives* (pp. 153-171). Cambridge, Massachusetts.: The MIT Press.
- Machado, C. J., Emery, N. J., Capitanio, J. P., Mason, W. A., Mendoza, S. P., & Amaral, D. G. (2008). Bilateral neurotoxic amygdala lesions in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*): consistent pattern of behavior across different social contexts. *Behav Neurosci*, *122*(2), 251-266. doi: 10.1037/0735-7044.122.2.251
- Malkova, L., Gaffan, D., & Murray, E. A. (1997). Excitotoxic lesions of the amygdala fail to produce impairment in visual learning for auditory secondary reinforcement but interfere with reinforcer devaluation effects in rhesus monkeys. *J Neurosci*, *17*(15), 6011-6020.
- Markowitsch, H. J., & Staniloiu, A. (2011). Amygdala in action: relaying biological and social significance to autobiographical memory. *Neuropsychologia*, *49*(4), 718-733. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.10.007
- McGaugh, J. L. (1973). Drug facilitation of learning and memory. *Annu Rev Pharmacol*, *13*, 229-241. doi: 10.1146/annurev.pa.13.040173.001305
- McGaugh, J. L. (2000). Memory--a century of consolidation. *Science*, *287*(5451), 248-251.
- McGaugh, J. L. (2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu Rev Neurosci*, *27*, 1-28. doi: 10.1146/annurev.neuro.27.070203.144157
- McGaugh, J. L., McIntyre, C. K., & Power, A. E. (2002). Amygdala modulation of memory consolidation: interaction with other brain systems. *Neurobiol Learn Mem*, *78*(3), 539-552.
- McGaugh, J. L., & Roozendaal, B. (2009). Drug enhancement of memory consolidation: historical perspective and neurobiological implications. *Psychopharmacology (Berl)*, *202*(1-3), 3-14. doi: 10.1007/s00213-008-1285-6
- McIntyre, C. K., McGaugh, J. L., & Williams, C. L. (2012). Interacting brain systems modulate memory consolidation. *Neurosci Biobehav Rev*, *36*(7), 1750-1762. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.11.001
- McReynolds, J. R., Anderson, K. M., Donowho, K. M., & McIntyre, C. K. (2014). Noradrenergic actions in the basolateral complex of the amygdala modulate Arc expression in hippocampal synapses and consolidation of aversive and non-aversive memory. *Neurobiol Learn Mem*, *115*, 49-57. doi: 10.1016/j.nlm.2014.08.016
- Morena, M., & Campolongo, P. (2014). The endocannabinoid system: an emotional buffer in the modulation of memory function. *Neurobiol Learn Mem*, *112*, 30-43. doi: 10.1016/j.nlm.2013.12.010
- Murray, E. A. (2007). The amygdala, reward and emotion. *Trends Cogn Sci*, *11*(11), 489-497. doi: 10.1016/j.tics.2007.08.013
- Ono, T., Nishijo, H., & Uwano, T. (1995). Amygdala role in conditioned associative learning. *Prog Neurobiol*, *46*(4), 401-422.
- Pare, D. (2003). Role of the basolateral amygdala in memory consolidation. *Prog Neurobiol*, *70*(5), 409-420.
- Power, A. E., Vazdarjanova, A., & McGaugh, J. L. (2003). Muscarinic cholinergic influences in memory consolidation. *Neurobiol Learn Mem*, *80*(3), 178-193.
- Rolls, E. T. (2014). *Emotion and Decision-Making Explained*. Oxford: Oxford University Press.
- Roozendaal, B., McEwen, B. S., & Chattarji, S. (2009). Stress, memory and the amygdala. *Nat Rev Neurosci*, *10*(6), 423-433. doi: 10.1038/nrn2651
- Roozendaal, B., & McGaugh, J. L. (2011). Memory modulation. *Behav Neurosci*, *125*(6), 797-824. doi: 10.1037/a0026187
- Siebert, M., Markowitsch, H. J., & Bartel, P. (2003). Amygdala, affect and cognition: evidence from 10 patients with Urbach-Wiethe disease. *Brain*, *126*(Pt 12), 2627-2637. doi: 10.1093/brain/awg271
- Stamatakis, A. M., Sparta, D. R., Jennings, J. H., McElligott, Z. A., Decot, H., & Stuber, G. D. (2014). Amygdala and bed nucleus of the stria terminalis circuitry: Implications for addiction-related behaviors. *Neuropharmacology*, *76 Pt B*, 320-328. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.05.046
- Weiskrantz, L. (1956). Behavioral changes associated with ablation of the amygdaloid complex in monkeys. *J Comp Physiol Psychol*, *49*(4), 381-391.
- Zalla, T., & Sperduti, M. (2013). The amygdala and the relevance detection theory of autism: an evolutionary perspective. *Front Hum Neurosci*, *7*, 894. doi: 10.3389/fnhum.2013.00894

6. Ανάκτηση

Σύνοψη

Ανάκτηση είναι η έκφραση πρόσβασης στην προηγουμένως προσληφθείσα και αποθηκευμένη πληροφορία, ώστε να καταστήσει διαθέσιμη την πληροφορία αυτή και να επιδράσει επί της τρέχουσας συμπεριφοράς τροποποιώντας την. Σημαντικό ρόλο στη διεργασία της ανάκτησης παίζουν οι νύξεις, τα στοιχεία δηλαδή της εμπειρίας που θα πυροδοτήσουν την έναρξη της ανάκτησης καθώς και οι συνειρμοί μεταξύ των διαφορετικών στοιχείων μιας μνήμης. Από μαθησιακή άποψη φαίνεται ότι η πρακτική της ανάκτησης πρόσφατα προσληφθείσας πληροφορίας ενδυναμώνει τη συγκράτησή της και προάγει την εκμάθηση των γνώσεων με τέτοιον τρόπο που οι ανακτούμενες αυτές γνώσεις μπορούν με ευελιξία να προσαρμοστούν σε διαφορετικά πλαίσια γνώσης. Γενικά, πολύ λίγα είναι γνωστά για τους νευροβιολογικούς μηχανισμούς ανάκτησης στα θηλαστικά. Σχετικά με τη βιοματική μνήμη σημαντικές εγκεφαλικές περιοχές είναι ο ιππόκαμπος και οι γύρω από αυτόν φλοιικές περιοχές καθώς και ο προμετωπιαίος φλοιός. Επίσης, το δίκτυο της περιοχής CA3 του ιπποκάμπου φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάκτηση βιοματικών αναμνήσεων. Η διεργασία της ανάκτησης μπορεί να συμβάλλει στην καλύτερη παγίωση της ανακτημένης, επανενεργοποιημένης πληροφορίας μέσω του φαινομένου της επαναπαγίωσης. Έτσι, η ανάκτηση μπορεί να είναι μια δημιουργική διεργασία αναδιοργάνωσης του μνημονικού υλικού.

Προαπαιτούμενη γνώση

Ο αναγνώστης παραπέμπεται στα κεφάλαια «Αυτοσυνειρμικό Δίκτυο» για περισσότερα στοιχεία πιθανών νευροβιολογικών διεργασιών ανάκτησης βιοματικής μνήμης και «Παγίωση» για καλύτερη αντίληψη και κατανόηση του πιθανού ρόλου της ανάκτησης στη διεργασία της επαναπαγίωσης.

6.1 Ορισμός

Η έννοια της ανάκτησης αναφέρεται στην ικανότητα πρόσβασης στην αποθηκευμένη πληροφορία που βρίσκεται υπό μορφή αποτυπωμάτων, ή αλλιώς στην επανενεργοποίηση ή ανασύνθεση αυτών των αποτυπωμάτων με σκοπό να καταστεί η πληροφορία αυτή διαθέσιμη και ικανή να επηρεάσει την τρέχουσα συμπεριφορά (Anderson, 2009· Roediger III, 2007). Επίσης, μπορεί να θεωρηθεί ως η ικανότητα πρόσβασης στα εναπομείναντα στοιχεία των παρελθόντων εμπειριών και (σε ορισμένες περιπτώσεις) ως η μετατροπή αυτών σε ενσυνείδητη εμπειρία (Roediger III, 2000). Ή ακόμα, ως η διεργασία μέσω της οποίας διαφορετικά χαρακτηριστικά μιας μνήμης καθίστανται ενεργά με τη δυνατότητα να επηρεάσουν την τρέχουσα συμπεριφορά (Spear, 2007). Ένας ορισμός της ανάκτησης μπορεί να είναι η πραγμάτωση της μάθησης (Dudai, 2004).

Από τη γνωσιακή άποψη, η διεργασία της ανάκτησης γίνεται αντιληπτή ως μία δημιουργική ή ανασυνθετική διεργασία προσπάθειας ανασύστασης των παρελθόντων συμβάντων με βάση την αποθηκευμένη πληροφορία, συγκεκριμένες νύξεις καθώς και τις γενικές γνώσεις. Από νευροβιολογική άποψη, η ανάκτηση συνήθως θεωρείται ως επανενεργοποίηση λανθανόντων μνημονικών αποτυπωμάτων. Επίσης, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η έννοια της ανάκτησης είναι ευρύτερη της έννοιας της ενθύμησης (remembering), η οποία κατά τον Endel Tulving (Tulving, 1987) αναφέρεται στην ιδιαίτερη εκείνη ικανότητα (του ανθρώπου) να μπορεί «να ταξιδεύει νοητικά στον χρόνο» και να επαναβιώνει γεγονότα του παρελθόντος. Η διεργασία της ενθύμησης με τη σειρά της αντιπαραβάλλεται με την έννοια της γνώσης, η οποία δεν περιέχει την αίσθηση της εμπειρίας του παρελθόντος. Σημειώνεται ότι στο κεφάλαιο αυτό η έννοια της ανάκτησης χρησιμοποιείται εναλλακτικά με την έννοια της ανάκτησης (retrieval) ή ανάσυρσης, ως περισσότερο χρησιμοποιούμενη στην ελληνική για την απόδοση της ενέργειας ενός υποκειμένου να ανακαλέσει, να αποκτήσει πρόσβαση δηλαδή σε μια μνημονικά αποθηκευμένη πληροφορία. Οι έννοιες της ανάκτησης και ανάσυρσης ουσιαστικά είναι συνώνυμες και αφορούν στην πρόσβαση σε κάθε είδους μνημονικό περιεχόμενο, αλλά η έννοια της ανάκτησης παραπέμπει στην ειδική εκείνη περίπτωση ενσυνείδητης ανάκτησης βιοματικής μνήμης. Ωστόσο, και οι τρεις έννοιες θα χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά στο παρόν κείμενο.

6.2 Γενικά Χαρακτηριστικά - Ιδιότητες

Η ανάκτηση αποτελεί ένα στάδιο της μνημονικής λειτουργίας που, όπως συμβαίνει και με άλλα στάδια, συνίσταται σε ένα ετερογενές σύνολο διεργασιών, οι οποίες έχουν ένα κοινό λειτουργικό ρόλο. Ο ρόλος αυτός

θεωρείται ότι είναι η επίδραση επί της τρέχουσας συμπεριφοράς. Η σημασία και η ευρύτητα της έννοιας της ανάκτησης εκφράζεται τόσο με το γεγονός ότι αφορά σε κάθε διαφορετικό είδος μνήμης, όπως είναι η αισθητική μνήμη, η ενεργός μνήμη, η βιωματική και σημασιολογική μνήμη και η μη δηλωτική μνήμη, όσο και με τη διαπίστωση ότι μία μνήμη, ένα μνημονικό αποτύπωμα, για να έχει νόημα συμπεριφορικά, θα πρέπει να ανακτάται.

Η διεργασία της ανάκτησης μπορεί να γίνει αντιληπτή ως ένα από τα τρία βασικά και επικαλυπτόμενα στάδια του συνολικού φαινομένου της μνήμης, με τα άλλα δύο να είναι η κωδικοποίηση (ή πρόσληψη ή μάθηση) και η αποθήκευση ή συγκράτηση της πληροφορίας. Ωστόσο, η ανάκτηση δεν μπορεί να νοηθεί ως ένα αυτόνομο στάδιο, αφού η ανάκτηση ενός π.χ. συμβάντος εξαρτάται από τον τρόπο μέσω του οποίου κωδικοποιήθηκε καθώς και από τις νύξεις οι οποίες θα συμβάλουν στην κατοπινή του ανάκτηση (βλ. πιο κάτω). Υπογραμμίζεται, έτσι, η δυναμική σχέση μεταξύ της διεργασίας της ανάκτησης και άλλων μνημονικών σταδίων, όπως είναι η κωδικοποίηση. Ο τρόπος με τον οποίο κωδικοποιούνται (και αποθηκεύονται, συγκρατούνται) νέα βιωματικά γεγονότα ή γνώσεις εξαρτάται με πολύ σημαντικό τρόπο από προηγούμενες εμπειρίες. Η ανάκτηση αυτών των προηγούμενων στοιχείων καθορίζει με ποιον τρόπο ένα συμβάν ή μια νέα γνώση θα γίνει αντιληπτή, θα ερμηνευτεί και θα κωδικοποιηθεί. Μ' αυτή την έννοια, η κωδικοποίηση συνεπάγεται ανάκτηση και η ανάκτηση συνεπάγεται κωδικοποίηση (Gardiner, 2007). Ένα ιδιαίτερα σημαντικό ζήτημα, το οποίο καταδεικνύει τη ζωτική σχέση που μπορεί να υπάρχει μεταξύ της ανάκτησης και της κωδικοποίησης, είναι το φαινόμενο (ή η ιδέα) της επαναπαγίωσης, σύμφωνα με την οποία η ανάκτηση μιας μνήμης μπορεί να οδηγήσει σε μια νέα διεργασία παγίωσης (και έτσι ισχυροποίησης της παγίωσης, δηλαδή επαναπαγίωσης) λόγω του ότι η διεργασία ανάκτησης είναι ταυτόχρονα και ένα γεγονός κωδικοποίησης. Η ανάκτηση, βέβαια, είναι ένα μνημονικό στάδιο διακριτό από αυτό της αποθήκευσης της πληροφορίας, έχοντας σχέση με την προσβασιμότητα στο μνημονικό αποτύπωμα το οποίο και «φέρει» τη συγκρατούμενη πληροφορία, τη μνήμη δηλαδή.

Σύμφωνα με τα πιο πάνω, ένα σημαντικό ερώτημα που αναδεικνύεται, αφορά στο κατά πόσο η ανακτώμενη μνήμη συνίσταται στην ίδια αναπαράσταση στον εγκέφαλο με αυτήν της αρχικής μνήμης ή δημιουργεί μια νέα αναπαράσταση. Στην πρώτη περίπτωση μπορεί να υφίσταται η διεργασία της επαναπαγίωσης, ενώ στη δεύτερη περίπτωση υπάρχει η δυνατότητα μεταβολής ή τροποποίησης του προϋπάρχοντος αποτυπώματος. Πράγματι, μια επικρατούσα ιδέα θεωρεί την ανάκτηση ως μία διεργασία εγγενώς αναπλαστική, επεξεργαστική. Ωστόσο, παρ' ότι αυτό μπορεί να ισχύει για ορισμένες περιπτώσεις, είναι μάλλον απίθανο η διεργασία της ανάκτησης να απαιτεί επεξεργασία και ανάπτυξη του μνημονικού περιεχομένου. Για παράδειγμα, η αναγνώριση μέσω μηχανισμών οικειότητας (βλ. πιο κάτω), οι εξαρτημένοι συνειρμοί ή οι τελειοποιημένες κινητικές ικανότητες, εκφράζονται πολύ γρήγορα, για να επιδέχονται αναπλαστικής επεξεργασίας (Spear, 2007). Ωστόσο, γίνεται φανερό ότι σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις που περιγράφηκαν πιο πάνω, με τον ένα ή τον άλλο τρόπο εμπεριέχεται η έννοια της μεταβολής του μνημονικού αποτυπώματος. Τα πιο πάνω αναδεικνύουν πολύ ενδιαφέροντα ερωτήματα για τις σχέσεις μεταξύ της διεργασίας της ανάκτησης και άλλων πτυχών της μνήμης. Για παράδειγμα, ποια είναι η σχέση μεταξύ μιας επανενεργοποιούμενης και μιας πρόσφατης μνήμης; Ποια είναι και η σχέση μεταξύ της επίπτωσης της διεργασίας ανάκτησης και του παράγοντα που προκάλεσε λήθη; Έτσι, ενώ η επανενεργοποίηση ενδυναμώνει τις μνήμες οι οποίες λησμονήθηκαν λόγω του μικρού διαστήματος συγκράτησης (Miller, Jagielo, & Spear, 1991) σε σχέση με τις πιο απομακρυσμένες μνήμες, οι παλιότερες μνήμες που καταστάθηκαν μη προσβάσιμες λόγω αμνησιακών χειρισμών εξασθενούν μετά την επανενεργοποίηση σε σχέση με τις πρόσφατες μνήμες (Roberts, 1995).

6.2.1 Παράγοντες Ανάκτησης – Ο ρόλος των Νύξεων και Συνειρμών

Σε κάθε προσπάθεια ανάκτησης ουσιαστικά υφίσταται κάποιο ειδοποιό στοιχείο, μία νύξη, που πρέπει να προσδιορίζει αυτό το οποίο πρέπει να ανακτηθεί. Το στοιχείο αυτό θα ξεκινήσει τη διεργασία πρόσβασης στη μνημονική πληροφορία-στόχο. Θεωρώντας ότι τα μνημονικά αποτυπώματα συνδέονται μεταξύ τους μέσω συνειρμών, συνδέσεων, η διεργασία της ανάκτησης μπορεί να γίνει αντιληπτή ως μια διεργασία μετάβασης από ένα ή περισσότερα στοιχεία στη μνήμη-στόχο μέσω συνειρμικών συνδέσεων. Τα στοιχεία ή νύξεις προέρχονται είτε από το περιβάλλον είτε είναι εσωτερικά νοητικά, δημιουργούμενα από το υποκείμενο, και μπορούν να προκαλέσουν τους κατάλληλους συνειρμούς για την επιτυχή πρόσβαση στη μνήμη στην οποία στοχεύει το υποκείμενο. Οι δε συνειρμοί μπορούν να θεωρηθούν ως δομολειτουργικές συνδέσεις μεταξύ μνημονικών αποτυπωμάτων, οι οποίες ποικίλλουν σε ισχύ. Λόγω αυτών των συνδέσεων μεταξύ των αποτυπωμάτων που αντιπροσωπεύουν διακριτές αλλά συνδεδεμένες μεταξύ τους μνημονικές πληροφορίες, η πρόσβαση σε μία μνήμη-στόχο είναι εφικτή μέσω διαφορετικών στοιχείων, νύξεων. Τα στοιχεία-νύξεις μπορούν να συνιστανται στα ποικίλα συστατικά μιας εμπειρίας, όπως είναι ο χρόνος ή ο χώρος που συνέβη ένα γεγονός, τα πρόσωπα

που συμμετείχαν στο γεγονός, άλλες αισθητικές πληροφορίες, όπως οπτικές, ακουστικές, κ.λπ. Ουσιαστικά, οποιαδήποτε πτυχή ενός μνημονικού αποτυπώματος μπορεί να λειτουργήσει ως νύξη, ως στοιχείο ανάκτησης μιας βιωματικής εμπειρίας, μια ιδιότητα που καλείται *μνήμη διευθυνόμενη βάσει περιεχομένου* (content addressable memory). Έτσι, σε γενικές γραμμές, ανάκτηση είναι η σταδιακή μετάβαση από ένα ή περισσότερα στοιχεία-νύξεις προς τη μνήμη-στόχο μέσω συνειρμών, συνειρμικών δηλαδή συνδέσεων (Anderson, 2009). Όσο μεγαλύτερη η διαθεσιμότητα νύξεων και όσο πιο ισχυρές οι συνειρμικές συνδέσεις τόσο ευχερέστερη η προσβασιμότητα στη μνήμη-στόχο. Συνεπώς, η επιτυχία ανάκτησης εξαρτάται από τη διαθεσιμότητα κατάλληλων νύξεων. Είναι, συνεπώς, εντελώς σαφές ότι η διεργασία της ανάκτησης εξαρτάται άμεσα και ζωτικά από την ύπαρξη και το είδος των στοιχείων, των νύξεων που θα προκαλέσουν την έναρξη, την πυροδότησή της, με τις πιο αποτελεσματικές νύξεις να είναι αυτές που υπήρξαν κατά την περίοδο της αρχικής κωδικοποίησης της υπό μνημόνευση πληροφορίας (Tulving & Thompson, 1973). Οι νύξεις είναι πολύ βασικές ακόμα και εάν υφίστανται σε λανθάνουσα μορφή. Για παράδειγμα, ένα ψηφίο σε έναν δεκαψηφίο αριθμό προσωπικής ταυτοποίησης αποτελεί νύξη για το επόμενο ψηφίο (Dudai, 2004). Βλέπουμε, λοιπόν, ότι η διεργασία της ανάκτησης συμβαίνει μέσω παρουσίας στοιχείων που συνδέονται συνειρμικά, είτε άμεσα είτε έμμεσα, με το υπό ανάκτηση μνημονικό υλικό, μνημονικό αποτύπωμα. Αυτή η στρατηγική ακολουθείται για την πρόκληση ανάκτησης σε πειραματόζωα και την ταυτόχρονη μελέτη των νευροβιολογικών μηχανισμών. Θα πρέπει, όμως, να σημειωθεί ότι είναι πολύ δύσκολο να εφαρμοστεί πρακτικά αυτή η στρατηγική χωρίς να επηρεαστούν οι διεργασίες της προσοχής, της αντίληψης ή της κινητοποίησης.

Οι παράγοντες, λοιπόν, που προάγουν ή και καθορίζουν την επιτυχία ανάκτησης είναι οι ακόλουθοι:

1. νύξεις στις οποίες δίνεται προσοχή,
2. σχέση των νύξεων με την υπό αναζήτηση-ανάκτηση μνήμη,
3. ένταση σύνδεσης μεταξύ νύξης και μνήμης-στόχου,
4. ο αριθμός των νύξεων,
5. η ισχύς της ίδιας μνήμης-στόχου,
6. εγκεφαλικός τρόπος ανάκτησης.

Όσο περισσότερο προσέχουμε μία νύξη, μία ένδειξη, τόσο περισσότερο ενεργοποιείται το αντίστοιχο αποτύπωμα και τόσο περισσότερο πιθανή είναι η ενεργοποίηση του (συνδεδεμένου) υπό αναζήτηση αποτυπώματος. Η απόσπαση της προσοχής επιδεινώνει την ανάκτηση, κυρίως όταν πρόκειται να ανακτήσουμε μία μνήμη μέσω αποκλειστικά εσωτερικής προσπάθειας, χωρίς εξωτερικές νύξεις. Επίσης, η διάσπαση, η διαίρεση της προσοχής σε περισσότερα αντικείμενα μειώνει την ικανότητα ανάκτησης, κυρίως όταν τα αντικείμενα σχετίζονται μεταξύ τους. Εδώ σημειώνεται ότι η αρνητική επίδραση της διάσπασης είναι μεγαλύτερη, όταν συμβαίνει κατά την ανάκτηση παρά όταν συμβαίνει κατά την αρχική κωδικοποίηση της πληροφορίας. Χρήσιμες για την ανάκτηση νύξεις είναι αυτές οι οποίες είναι παρούσες κατά την περίοδο της κωδικοποίησης και κωδικοποιούνται (σε συνδυασμό) με το υπό αναζήτηση αποτύπωμα. Η επιτυχία ανάκτησης ενός αποτυπώματος μέσω νύξης εξαρτάται από το πόσο ισχυρά έχει συνδεθεί η συγκεκριμένη νύξη με το υπό αναζήτηση αποτύπωμα, αφού η ισχυρή σύνδεση θα οδηγήσει σε μεγαλύτερο ρυθμό εξάπλωσης της ενεργοποίησης μεταξύ των δύο αποτυπωμάτων. Όσο πιο πολύ χρόνο και προσοχή διαθέτουμε συσχετίζοντας τα δύο κατά την περίοδο της κωδικοποίησης τόσο μεγαλύτερη η επιτυχία της κατοπινής ανάκτησης. Η εξάπλωση της ενεργοποίησης προς τη μνήμη-στόχο θα είναι μεγαλύτερη και όταν ενεργοποιούνται περισσότερες από μία νύξεις, στις οποίες βέβαια δόθηκε προσοχή κατά την αρχική κωδικοποίηση. Ένα αποτύπωμα-στόχος ισχυροποιείται, εάν αναπαριστά για παράδειγμα μία έννοια που επαναλαμβάνεται αρκετές φορές κατά την ομιλία, πιθανώς γιατί αντιπροσωπεύεται με πιο ισχυρό τρόπο στον εγκέφαλο. Τέλος, ένας άλλος παράγοντας που μπορεί να συμβάλει στην επιτυχή ανάκτηση μιας μνήμης είναι ο λεγόμενος τρόπος ανάκτησης, κάτι σαν εγκεφαλική κατάσταση ανάκτησης, που να ευνοεί δηλαδή την ανάκτηση.

Ένας σημαντικός παράγοντας ανάκτησης μιας βιωματικής μνήμης είναι το συγκεκριμένο πλαίσιο στο οποίο συνέβη και κωδικοποιήθηκε η συγκεκριμένη μνήμη. Το πλαίσιο μπορεί να είναι το χωροχρονικό πλαίσιο, το περιβάλλον δηλαδή που συνέβη ένα γεγονός μαζί με τη χρονική στιγμή που συνέβη, καθώς και άλλα διαφορετικά στοιχεία, όπως είναι για παράδειγμα η διάθεση που έχει το υποκείμενο, όταν βιώνει ένα γεγονός, ή επίσης η συγκεκριμένη εσωτερική φυσιολογική κατάσταση του υποκειμένου, το οποίο μπορεί να βιώνει π.χ. πείνα, δίψα, στρες, κ.λπ. Σχετικά με αυτό, είναι ενδιαφέρον ότι υπάρχει τάση να ανακαλούμε μνήμες με τέτοιον τρόπο που να υπάρχει συμφωνία, αντιστοιχία μεταξύ της τρέχουσας διάθεσης και της διάθεσης που συνδέεται με την ανακαλούμενη μνήμη. Δηλαδή, όταν είμαστε χαρούμενοι, έχουμε την τάση να ανακαλούμε χαρούμενες εμπειρίες, ενώ σε κατάσταση θλίψης ανακαλούνται με μεγαλύτερη ευχέρεια οι δυσάρεστες εμπει-

ρίες. Κατ' επέκταση, ό,τι έχει προσληφθεί κάτω από μία συγκεκριμένη διάθεση (ανεξάρτητα εάν είναι θετική, αρνητική ή ουδέτερη) ανακαλείται καλύτερα κάτω από παρόμοια διάθεση του ατόμου.

6.3 Λειτουργικός Ρόλος

Όπως αναφέρεται στον γενικό ορισμό, στόχος της ανάκτησης, ανάκλησης είναι η επίδραση επί της τρέχουσας συμπεριφοράς. Στην περίπτωση των δηλωτικών μνημών η ανάκτηση συμβαίνει με συνειδητό τρόπο. Ωστόσο, υπάρχουν περιπτώσεις κατά τις οποίες ο επηρεασμός της συμπεριφοράς, και μάλιστα για μεγάλο χρονικό διάστημα, διαφεύγει της συνειδητής επίγνωσης. Πολύ χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η περίπτωση του παράδοξου της παιδικής αμνησίας (βλ. «αυτοβιογραφική μνήμη»). Το παράδοξο συνίσταται στο ότι οι παιδικές εμπειρίες μπορούν να επηρεάζουν δραματικά την κατοπινή συμπεριφορά, παρόλη την ανικανότητα ανάμνησης των εμπειριών αυτών είτε από μέρος του παιδιού σε αργότερο χρόνο είτε κατά την ενήλικη ζωή του ατόμου. Συνεπώς, η παιδική αμνησία μπορεί σε κάποιο βαθμό να ερμηνευτεί ως αποτυχία συνειδητής ανάκτησης των εμπειριών αυτών, οι οποίες όμως μπορούν να ανακτηθούν μέσω άλλων εμπειριών που θα προκαλέσουν ενεργοποίησή τους. Μια άλλη πτυχή αυτού του παράδοξου μπορεί να περιλαμβάνει την επίδραση των αρχικών αυτών εμπειριών επί της κατοπινής συμπεριφοράς μέσω επιγενετικών μηχανισμών, όπως είναι π.χ. η μεταβολή της ενεργότητας γονιδίων, οι οποίοι γενικά δεν θεωρούνται ότι αποτελούν τμήματα της μνημονικής λειτουργίας (Weaver et al., 2004).

6.3.1 Ανάκτηση και Μάθηση-Μνήμη

Ένα χαρακτηριστικό της ανάκτησης το οποίο έχει εμφανέστατες, πολύ σημαντικές συνέπειες τόσο για την επιστημονική διερεύνηση της μνήμης όσο και για την εφαρμογή που μπορεί να έχει από εκπαιδευτική άποψη, συνίσταται στην ενίσχυση της μνήμης, στην ενίσχυση δηλαδή της παγίωσης αυτών που έχουν προηγούμενα προσληφθεί, μέσω της ανάκτησης. Έχει δειχθεί ότι η μνημονική αυτή ενδυνάμωση μπορεί να είναι ιδιαίτερα ισχυρή συγκριτικά με την επαναλαμβανόμενη μελέτη ενός αντικειμένου (Marsh, Roediger, Bjork, & Bjork, 2007· McDaniel, Roediger, & McDermott, 2007· Pashler, Rohrer, Cepeda, & Carpenter, 2007).

Κατά την παραδοσιακή αντίληψη η περίοδος της εξέτασης που έπεται μια περίοδο εκμάθησης αποτελεί ένα ουδέτερο γεγονός από μαθησιακή άποψη, και αυτή η παραδοχή έχει ενσωματωθεί στα τρέχοντα εκπαιδευτικά συστήματα. Και βέβαια, διαδεδομένη είναι η αντίληψη ότι εκμάθηση υφίσταται κατά τη διάρκεια των διαλέξεων και με την κατά μόνας ή κατά ομάδες μελέτη. Όμως, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η πρακτική της ανάκτησης του μαθησιακού περιεχομένου συχνά προάγει την εκμάθηση του περιεχομένου αυτού σε μεγαλύτερο βαθμό απ' ό,τι η επαναλαμβανόμενη μελέτη, ένα φαινόμενο που καλείται *συνέπεια εξέτασης* (Roediger & Karpicke, 2006). Είναι ενδιαφέρον ότι παρ' ό,τι το φαινόμενο αυτό έχει παρατηρηθεί από παλιά, η συστηματική πειραματική μελέτη του πραγματοποιείται πρόσφατα. Ο Αριστοτέλης είχε ήδη παρατηρήσει και περιγράψει ότι η εξάσκηση με την επαναλαμβανόμενη ανάκληση ενός πράγματος ενδυναμώνει την μνήμη. Για μία αναδρομή σε παλαιότερες μελέτες βλ. (Roediger & Karpicke, 2006). Αρα φαίνεται ότι είναι πολύ πιο αποδοτικό μαθησιακά να ανακαλεί κάποιος από τη μνήμη του αυτό που έχει προηγούμενα μάθει απ' ό,τι να το μελετά, να το διαβάζει επαναλαμβανόμενα. Πιο αποτελεσματική είναι η τακτική αυτή, όταν η ανάκτηση πραγματοποιείται σε σύντομο διάστημα μετά την περίοδο εκμάθησης ή από προηγούμενες περιόδους ανάκτησης. Έτσι, στο λεγόμενο πρόγραμμα επεκτεινόμενης ανάκτησης, μία περίοδος εκμάθησης, δηλαδή μελέτης, ακολουθείται σε σύντομο διάστημα από μία περίοδο εξέτασης και ανάκτησης του εκμαθημένου υλικού, έτσι ώστε να πιστοποιηθεί ότι η πρόσληψη της γνώσης είναι σωστή. Αργότερα, και σε προοδευτικά μεγαλύτερα μεσοδιαστήματα, πραγματοποιούνται επαναλαμβανόμενες εξετάσεις-ανακτήσεις του περιεχομένου. Βέβαια, μπορεί μία ή δύο επαναλήψεις της εξέτασης να είναι αρκετές (Kornell & Bjork, 2008· Pyc & Rawson, 2007), κάτι που εξαρτάται από το υπό εκμάθηση υλικό και τα χαρακτηριστικά του μανθάνοντος υποκειμένου.

Επίσης, η πρακτική αυτή της ανάκτησης προάγει την εκμάθηση των γνώσεων με τέτοιο τρόπο που οι γνώσεις αυτές μπορούν να ανακτηθούν και με ευέλικτο τρόπο και μπορούν να προσαρμοστούν σε διαφορετικά πλαίσια γνώσης. Συμβάλλει δηλαδή σε ένα είδος προσαρμοστικής μάθησης, κατά την οποία προσλαμβάνόμενες γνώσεις για ένα αντικείμενο μπορούν ευέλικτα να χρησιμοποιηθούν για την ενίσχυση της μάθησης ενός άλλου αντικειμένου. Οπότε είναι σαφείς οι σημαντικές συνέπειες που μπορεί να έχει η διεργασία αυτή ανάκτησης τόσο για τη μνημονική ενίσχυση όσο και για τη μαθησιακή ανάπτυξη ενός ατόμου.

Σε σχέση με τις εξετάσεις (π.χ. κατά τις πανεπιστημιακές σπουδές), φαίνεται ότι η μάθηση μπορεί να ενισχύεται από την πρακτική ανάκτησης, όταν γίνεται γνωστή η σωστή απάντηση (μετά τις εξετάσεις). Ωστόσο, είναι εντυπωσιακό ότι η πρακτική ανάκτησης είναι συχνά αποτελεσματική ακόμα και στην περίπτωση που δεν

γίνεται γνωστή η σωστή απάντηση. Σχετικά με αυτό, είναι πολύ ενδιαφέρουσα η παρατήρηση ότι οι εξετάσεις πολλαπλής επιλογής μπορούν να οδηγήσουν σε εκμάθηση της λάθος απάντησης η οποία (λάθος απάντηση) επαναλαμβάνεται από τον φοιτητή σε κατοπινές εξετάσεις (Marsh et al., 2007· Roediger & Marsh, 2005). Αυτό φαίνεται ότι συμβαίνει, επειδή οι εξετάσεις συνιστούν μια διεργασία μάθησης ακριβώς λόγω της ανάκτησης ή προσπάθειας ανάκτησης γνώσεων. Έτσι, οι φοιτητές μπορεί να παγιώσουν, να μάθουν δηλαδή, τη λάθος απάντηση που επέλεξαν (έχοντας βέβαια την πίστη ότι είναι σωστή). Το γεγονός αυτό υποδεικνύει έντονα την αναγκαιότητα πληροφόρησης των φοιτητών, από μέρους των διδασκόντων, των σωστών απαντήσεων, μετά τις εξετάσεις. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό στο είδος εκείνο των εξετάσεων που απαιτούν *αναγνώριση* της σωστής απάντησης, όπως είναι οι εξετάσεις πολλαπλής επιλογής. Έχει παρατηρηθεί ότι η πληροφόρηση των σωστών απαντήσεων μηδενίζει ουσιαστικά τις μαθησιακά αρνητικές επιπτώσεις της εξέτασης (όταν βέβαια επιλέγονται λάθος απαντήσεις). Φαίνεται ότι η επίδοση των σωστών απαντήσεων μετά την ολοκλήρωση της συνολικής εξέτασης λειτουργεί πιο θετικά σε σύγκριση με την παρουσίαση των σωστών απαντήσεων αμέσως μετά από κάθε ερώτηση ή θέμα πολλαπλής επιλογής.

Οι παρατηρήσεις αυτές καταδεικνύουν τη μεγάλη σημασία που μπορεί να έχει από εκπαιδευτική άποψη η διερεύνηση και εφαρμογή των τακτικών ανάκτησης γνώσεων. Ως μια πρώτη ιδέα μπορεί, συνεπώς, να θεωρηθεί ότι επαναλαμβανόμενη πρακτική ανάκτησης των εκμαθημένων γνώσεων είτε μέσα στις αίθουσες διδασκαλίας είτε στην κατά μόνας μελέτη, κατά το διάστημα της πολύμηνης διδασκαλίας ενός αντικειμένου, μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της μακρόχρονης συγκράτησης του μαθησιακού περιεχομένου και μεγαλύτερη πεποίθηση για τις δημιουργούμενες γνώσεις στους σπουδαστές. Για περισσότερες πληροφορίες γύρω από το θέμα βλέπε (Roediger & Butler, 2011).

6.4 Νευροβιολογικά Στοιχεία

Είναι παράδοξο ότι οι γνώσεις μας για τους μηχανισμούς ανάκτησης είναι πολύ περιορισμένες, δεδομένης τόσο της σημασίας της μνημονικής ανάκτησης στη συμπεριφορά όσο και των εκτενών θεωρητικών αναλύσεων και των προσεγγίσεων της πειραματικής ψυχολογίας επί του φαινομένου της ανάκτησης. Μία γενική παραδοχή, ωστόσο, θα μπορούσε να συνιστάται στο ότι παρόλο που τα νευρωνικά δίκτυα, τα οποία εμπλέκονται στη διεργασία της ανάκτησης διαφορετικών μορφών μνήμης, μπορεί να διαφέρουν πολύ μεταξύ τους, σε όλες τις περιπτώσεις το μοριακοκυτταρικό υπόβαθρο αναμένεται να είναι καθολικό (Dudai & Eisenberg, 2004). Πιο κάτω παρατίθενται ορισμένα στοιχεία για το πώς μπορεί να μελετηθεί η διεργασία της ανάκτησης πειραματικά, δίνοντας παράδειγμα από έναν απλό οργανισμό (και νευρικό σύστημα), ποιες είναι οι ιδέες για τη διεργασία ανάκτησης στο επίπεδο των νευρωνικών δικτύων (που μπορούν να συνιστούν το υπόβαθρο του μνημονικού αποτυπώματος) σε πολύπλοκους οργανισμούς, όπως ο άνθρωπος, καθώς και πειραματικές παρατηρήσεις για τις εγκεφαλικές περιοχές αλλά και τα νευροδιαβιβαστικά συστήματα που φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο σε διάφορες πτυχές ανάκτησης.

6.4.1 Ένα απλό Παράδειγμα: Κλασική Εξαρτημένη Μάθηση στην *Aplysia*

Η ανάκτηση ενός μνημονικού αποτυπώματος, μιας μνήμης, μπορεί να γίνει αντιληπτή στο παράδειγμα μιας μη συνειρμικής μορφής μάθησης-μνήμης, της κλασικής εξαρτημένης μάθησης-μνήμης του αντανακλαστικού απόσυρσης στον θαλάσσιο οργανισμό (μαλάκιο, σαλιγκάρι) *Aplysia californica*, το οποίο αντανακλαστικό βασίζεται στις συναπτικές συνδέσεις μεταξύ αισθητικών και κινητικών νευρικών κυττάρων (βλ. επίσης κεφ. «Άδηλη Μνήμη»). Το αντανακλαστικό αυτό συνίσταται στην απόσυρση του βραγχίου (σημαντικού και ευάλωτου οργάνου) μετά από ερεθισμό του δέρματος του σίφωνα (ενός άλλου κοντινού οργάνου). Στην περίπτωση που η ουρά του οργανισμού ερεθιστεί έντονα (επώδυνα), τότε το αντανακλαστικό αυτό ενδυναμώνεται. Στο κυτταρικό επίπεδο υφίσταται αύξηση της απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστή μετά τον αισθητικό ερεθισμό. Το φαινόμενο αυτό διευκόλυνσης βασίζεται σε βιοχημικές αλλαγές στην προσυναπτική απόληξη μεταξύ αισθητικού και κινητικού νευρώνα. Ανάκτηση της «αποθηκευμένης» αυτής πληροφορίας, μνήμης, του επώδυνου ερεθισμού συμβαίνει με την εκδήλωση της νέας κατάστασης των συναπτικών συνδέσεων μετά την ενεργοποίηση (πυροδότηση) των νευρικών κυττάρων που συμμετέχουν στο αντανακλαστικό και κωδικοποιούν το εξαρτημένο ερέθισμα, το οποίο και συνιστά τη νύξη για την πυροδότηση της ανάκτησης του αποτυπώματος. Στην ανάκτηση συμβάλλουν τόσο οι νευρώνες οι οποίοι συμμετέχουν στην κωδικοποίηση και συγκράτηση του αποτυπώματος όσο πιθανόν και άλλα στοιχεία του νευρικού συστήματος του οργανισμού. Πρέπει να σημειωθεί ότι τη διεργασία της ανάκτησης την επηρεάζουν οι συνθήκες κατά την πρόσληψη, τη μάθηση, γιατί οι συνθήκες αυτές καθορίζουν σε ορισμένο βαθμό και τις μοριακοκυτταρικές μεταβολές που επάγονται με τη

μάθηση. Επιπλέον, η ανάκτηση ουσιαστικά αποτελεί μια νέα εμπειρία, ένα νέο βίωμα για το νευρικό κύτταρο που συμμετέχει στη συγκράτηση της μνήμης, και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε νέες εκδοχές πλαστικότητας (Byrne & Kandel, 1996).

6.4.2 Ο Ρόλος των Συνειρμών

Μια γενική ιδέα των νευροβιολογικών μηχανισμών που μπορεί να σχετίζονται με την ανάκτηση βασίζεται στην ιδέα της εξαπλούμενης ενεργοποίησης (Anderson, 2009). Η θεώρηση αυτή προϋποθέτει ότι ένα μνημονικό αποτύπωμα, μία μνήμη δηλαδή, μπορεί να βρίσκεται σε ένα συγκεκριμένο επίπεδο ενεργοποίησης, το οποίο εκφράζει το πόσο εύκολα μπορεί να (επαν-)ενεργοποιηθεί το μνημονικό αυτό αποτύπωμα, άρα πόσο προσβάσιμο είναι. Το επίπεδο ενεργοποίησης ενός αποτυπώματος αυξάνει κάθε φορά που το υποκείμενο αντιλαμβάνεται ένα στοιχείο, μία νύξη που συνδέεται συνειρμικά με το εν λόγω αποτύπωμα. Με αυτόν τον τρόπο, όταν η προσοχή στοχεύει σε ένα στοιχείο, μία πληροφορία που αποτελεί η ίδια ένα μνημονικό αποτύπωμα, το ενεργοποιεί και αυτή η ενεργοποίηση μπορεί έτσι να εξαπλωθεί, μέσω των λειτουργικών συνδέσεων, των συνειρμών που υφίστανται μεταξύ αυτού του στοιχείου και του υπό ανάκτηση αποτυπώματος-στόχου, και να ενεργοποιήσει το αποτύπωμα-στόχο. Αυτό γίνεται αυτόματα λόγω ακριβώς της ύπαρξης αυτών των συνδέσεων, των συνειρμών μεταξύ των αποτυπώματων. Όσο ισχυρότερες είναι οι συνδέσεις τόσο μεγαλύτερη είναι η εξαπλούμενη ενεργοποίηση. Για παράδειγμα, παρουσιάζεται σε κάποιον η λέξη «Παρθενώνας», που αποτελεί ένα μνημονικό αποτύπωμα. Η ενεργοποίηση του αποτυπώματος αυτού θα προκαλέσει αυτόματα την ενεργοποίηση του αποτυπώματος «Αθήνα», που συνδέεται στενά με το αποτύπωμα «Παρθενώνας». Δηλαδή η λέξη «Παρθενώνας» λειτουργεί ως νύξη για τη συνειρμική ενεργοποίηση του αποτυπώματος «Αθήνα».

6.4.3 Το Παράδειγμα της περιοχής CA3 του Ιππόκαμπου

Στον ιππόκαμπο, το νευρωνικό δίκτυο της CA3 περιοχής παρουσιάζει την ιδιαιτερότητα πυκνών παλίνδρομων (συνειρμικών) συνδέσεων μεταξύ των κυττάρων του (Amaral & Witter, 1989). Θεωρείται, λοιπόν, ότι το δίκτυο αυτό λειτουργεί ως αυτοσυνειρμικό δίκτυο, το οποίο υποστηρίζει την κωδικοποίηση και αργότερα ανάκτηση μνημών βιωμάτων (Marg, 1971· McNaughton & Morris, 1987). Έτσι, θεωρείται ότι το δίκτυο της CA3 περιοχής αποτελεί το υπόβαθρο για την εγκατάσταση αποτυπώματων διακριτών βιοματικών μνημών. Οι μνήμες αυτές μπορούν να ανακτηθούν σε μελλοντικό χρόνο μέσω της παρουσίασης νύξεων που αντιστοιχούν σε περιορισμένα στοιχεία-πληροφορίες του αρχικού βιώματος μέσω μιας διεργασίας που καλείται ολοκλήρωση προτύπου (O'Reilly & McClelland, 1994) (O'Reilly & Rudy, 2001). Έτσι, το δίκτυο αυτό, προσφέροντας τη δυνατότητα της διεργασίας ολοκλήρωσης προτύπου, αποτελεί πρότυπο νευροβιολογικών μηχανισμών για το πώς μπορεί να ανακτηθεί μια βιοματική εμπειρία στο σύνολό της ξεκινώντας από μια απλή, περιορισμένη πληροφοριακά νύξη. Πιο εκτενής ανάλυση του ρόλου της CA3 περιοχής παρατίθεται στο κεφάλαιο «Αυτοσυνειρμικό δίκτυο».

6.4.4 Εγκεφαλικά Συστήματα

Είναι σαφές ότι οι μηχανισμοί ανάκτησης σε οργανισμούς όπως είναι ο άνθρωπος είναι πολύ πιο πολύπλοκοι και σε τέτοιους οργανισμούς επικεντρώνεται η έρευνα που παρέχει και το πλουσιότερο πειραματικό υλικό. Στην περίπτωση της δηλωτικής μνήμης στον άνθρωπο έχουν εντοπιστεί εγκεφαλικές δομές και διεργασίες με σημαντική συμβολή στο είδος αυτό της μνήμης, μέσω της συνδυασμένης εφαρμογής συμπεριφορικών δοκιμασιών και λειτουργικής νευροαπεικόνισης (Kent & Lamberts, 2008· Miyamoto, Osada, & Adachi, 2014· Rugg & Vilberg, 2013· Shimamura, 2011). Η μεθοδολογία της λειτουργικής νευροαπεικόνισης παρέχει το πολύ σημαντικό πλεονέκτημα της ικανότητας διάκρισης και παρακολούθησης του σταδίου της ανάκτησης ξεχωριστά από άλλα μνημονικά στάδια και έτσι είναι δυνατόν να μελετηθούν ξεχωριστά οι εγκεφαλικές διεργασίες που εμπλέκονται στο φαινόμενο της ανάκτησης. Στην περίπτωση της βιοματικής μνήμης μελέτες λειτουργικής νευροαπεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (fMRI, functional magnetic resonance imaging) έχουν προσφέρει σημαντικά στοιχεία για τη λειτουργική νευροανατομία της επιτυχούς μνημονικής ανάκτησης (Rugg & Vilberg, 2013). Στις μελέτες αυτές εκλαμβάνεται ως βασικό πλαίσιο το λεγόμενο μοντέλο διπλής διεργασίας (dual process model) για τη μνημονική ανάκτηση (Yonelinas, 2001). Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό, μία νύξη ανάκτησης μπορεί να προκαλέσει δύο ποιοτικώς διακριτά είδη μνημονικής πληροφορίας που στηρίζουν τη λεγόμενη μνήμη αναγνώρισης: ένα που σχετίζεται με ποιοτικά στοιχεία ενός παρελθόντος συμβάντος, είναι πολυδιάστατο και περιλαμβάνει στοιχεία του πλαισίου στο οποίο πραγματοποιήθηκε το συμβάν και καλείται

σήμα ανάκτησης, και ένα είδος ποσοτικής πληροφορίας που υποστηρίζει τη βαθμιδωτή κρίση κατά πόσο το συμβάν αυτό συνέβη, και καλείται *σήμα οικειότητας* (Brown & Aggleton, 2001· Rugg & Yonelinas, 2003). Δηλαδή, το είδος αυτό της μνήμης που καλείται αναγνώριση, ή πιο σωστά η ανάκτηση μνημονικής πληροφορίας που βασίζεται στην αναγνώριση, έχει δύο πτυχές: μία που συνίσταται στην οικειότητα που δημιουργείται στο υποκείμενο ότι έχει συμβεί προηγούμενα ένα γεγονός, και αυτή η αίσθηση ποικίλλει σε ένταση, και μία δεύτερη πτυχή που συνίσταται στη σαφή ανάκτηση, ανάκληση συγκεκριμένων στοιχείων του παρελθόντος συμβάντος και ουσιαστικά είναι αυτή που εξαρτάται από το σύστημα της βιοματικής μνήμης. Η διεργασία της οικειότητας είναι αυτόματη και ταχεία, ενώ αυτή της ανάκτησης είναι αργή, με μεγαλύτερη απαίτηση για συμβολή της προσοχής. Για να εντοπιστούν οι εγκεφαλικοί μηχανισμοί της ανάκτησης αυτής της μνήμης, θα πρέπει να διακρίνονται τα δύο αυτά είδη πληροφορίας. Βασικές εγκεφαλικές περιοχές που υποστηρίζουν αυτού του είδους τη μνήμη είναι η έσω μοίρα του κροταφικού λοβού, δηλαδή ο ιππόκαμπος και οι περιβάλλοντες περιρινικός, ενδορινικός και παραϊπποκάμπειος φλοιός. Πράγματι, μελέτες με χρήση της τεχνικής fMRI έχουν δείξει αυξημένη δραστηριότητα στην περιοχή του ιππόκαμπου κατά την επιτυχή ανάκτηση βιοματικών μνημών (Kim, 2010). Γενικά, φαίνεται ότι η μνήμη αναγνώρισης που βασίζεται στην οικειότητα στηρίζεται στις φλοιϊκές περιοχές γύρω από τον ιππόκαμπο, ενώ για την ανάκληση υπεύθυνος είναι ο ιππόκαμπος (Brown & Aggleton, 2001). Η πειραματική έρευνα έχει οδηγήσει στην υπόδειξη του διαχωρισμού των εγκεφαλικών συστημάτων που υποστηρίζουν την ανάκτηση αυτής της μνήμης σε δύο είδη: ένα νευρωνικό δίκτυο που προσφέρει πληροφορία για το συγκεκριμένο μνημονικό περιεχόμενο και περιλαμβάνει τα νευρωνικά δίκτυα που έχουν αρχικά κωδικοποιήσει τη βιοματική εμπειρία. Τα δίκτυα αυτά είναι καταναμημένα στον εγκεφαλικό νεοφλοιό και συνδέονται με δίκτυα του ιππόκαμπου και παραϊπποκάμπειου φλοιού. Από τον φλοιό, σημαντικό ρόλο στην ανάκτηση φαίνεται να παίζουν η οπίσθια περιμεσολόβια περιοχή του φλοιού του προσαγωγίου και η οπίσθια κοιλιακή περιοχή του βρεγματικού φλοιού (Kim, 2010· Rugg & Vilberg, 2013). Η δε οπίσθια περιμεσολόβια περιοχή του φλοιού του προσαγωγίου έχει θεωρηθεί ως ένα συστατικό του εκτεταμένου συστήματος του ιππόκαμπου (Aggleton, 2012). Εδώ σημειώνεται ότι σημαντικό ρόλο στην ανάκτηση της δηλωτικής μνήμης επίσης παίζουν και υποφλοιϊκές δομές (Hart et al., 2013· Scimeca & Badre, 2012). Το άλλο δίκτυο δεν σχετίζεται με το συγκεκριμένο περιεχόμενο της μνήμης, άρα είναι ανεξάρτητο αυτού, είναι υπεύθυνο να αναζητά τα διάφορα συγκεκριμένα στοιχεία στη μνήμη, να εντοπίζει τους νοητικούς πόρους, να ελέγχει τη διεργασία και να επαληθεύει το αποτέλεσμα της προσπάθειας ανάκτησης. Ο προμετωπιαίος φλοιός, ο οποίος είναι υπεύθυνος και για άλλες εκτελεστικές λειτουργίες, όπως π.χ. την ενεργό μνήμη και τον προγραμματισμό, φαίνεται ότι αποτελεί βασική εγκεφαλική δομή για τη λειτουργία του συστατικού αυτού (Cabeza, 2008· Sestieri, Corbetta, Romani, & Shulman, 2011· Vilberg & Rugg, 2008· Wagner, Shannon, Kahn, & Buckner, 2005).

6.4.5 Μοριακο-Κυτταρικοί Μηχανισμοί - Νευροδιαβιβαστές

Είναι σαφές ότι λόγω της πολυπλοκότητας της διεργασίας ανάκτησης, είναι ιδιαίτερα δύσκολη η μελέτη των νευροβιολογικών μηχανισμών της. Πράγματι, φαίνεται ότι η διεργασία της ανάκτησης οδηγεί σε σημαντικές μεταβολές στο μοριακό επίπεδο, οι οποίες είναι αρκετά εκτεταμένες και αφορούν σε ένα μεγάλο πλήθος νευρικών κυττάρων, ώστε να καθίσταται πρακτικά ανέφικτη η πειραματική μέτρηση των αλλαγών αυτών. Οι αλλαγές αυτές περιλαμβάνουν τροποποιήσεις πρωτεϊνών, όπως είναι οι πρωτεϊνοκινάσες, οι μεταγραφικοί παράγοντες, αλλά και αλλαγή έκφρασης γονιδίων. Οι αλλαγές αυτές, όπως μπορεί να καταστεί κατανοητό από την προηγούμενη συζήτηση, πυροδοτούνται από τη διεργασία της αντίληψης (από μέρους του υποκειμένου, π.χ. πειραματόζωων) εκείνων των στοιχείων του περιβάλλοντος (νύξεις) που οδηγούν τελικά σε ανάκτηση του αποτυπώματος. Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον από νευροβιολογικής άποψης ότι είναι ακριβώς αυτές οι μοριακο-κυτταρικές διεργασίες που συνδέουν τη διεργασία της ανάκτησης με άλλες πτυχές της μνήμης, όπως είναι η κωδικοποίηση και παγίωση. Έτσι, οι μοριακές αλλαγές που συνοδεύουν τη διεργασία της ανάκτησης εντοπίζονται στα μοριακά εκείνα μονοπάτια τα οποία ενεργοποιούνται κατά τη διεργασία της παγίωσης. Επίσης, και σε σχέση με την πιο πάνω παρατήρηση, η ανάκτηση συνδέεται με τη διεργασία της επαναπαγίωσης. Στην πραγματικότητα, το στάδιο της ανάκτησης αποτελεί προϋπόθεση, μέρος της διεργασίας της επαναπαγίωσης, όπως περιγράφεται πιο αναλυτικά στο κεφάλαιο «Παγίωση». Συνοπτικά, πειραματικά αποτελέσματα έχουν οδηγήσει στη θεώρηση ότι κάθε φορά που ανασύρεται, ανακτάται μία μνήμη, ένα αποτύπωμα, μεταπίπτει σε μια κατάσταση αστάθειας, ευπάθειας σε μεταβολή, καθιστάμενο ευάλωτο σε μεταβολή, η οποία μπορεί να οδηγήσει είτε σε μια πιο στερεή παγίωση (εξ ου και επαναπαγίωση) είτε σε καταστροφή, σε απώλεια του μέχρι τότε συγκρατούμενου υλικού (McKenzie & Eichenbaum, 2011· Nader & Hardt, 2009). Σύμφωνα με τα πιο πάνω, οι μοριακοί μηχανισμοί που σχετίζονται με τη δημιουργία του μνημονικού αποτυπώματος δεν είναι

ούτε σταθεροί ούτε αμετάβλητοι. Η διεργασία της ανάκτησης μπορεί να προκαλέσει αναβίωση των μοριακών μηχανισμών αποθήκευσης. Θα μπορούσε, δηλαδή, να φανταστεί κάποιος ότι τα μόρια που ενεργοποιούνται κατά την ανάκτηση, «αναστατώνουν» τα μόρια που λαμβάνουν μέρος στην αποθήκευση, την παγίωση. Έτσι, η ανάκτηση θα πρέπει να διαταράσσει τους αυτό-διδιωμιζόμενους μοριακούς μηχανισμούς αποθήκευσης του αποτυπώματος. Αυτό προκύπτει από το γεγονός ότι αυτό-διδιωμιζόμενοι μηχανισμοί είναι απαραίτητοι για την ιδιαίτερα μακρόχρονη μνημονική συγκράτηση, αποθήκευση. Συνεπώς, αφού η ανάκτηση μπορεί να προκαλέσει απώλεια μιας προϋπάρχουσας μνήμης, θα πρέπει να διαταράσσει τη διεργασία ανάδρασης του αυτο-διδιωμιζόμενου κύκλου, βρόγχου. Γενικά, φαίνεται ότι ο μοριακός μηχανισμός της ανάκτησης επηρεάζει απευθείας τη μοριακή βάση αποθήκευσης του μνημονικού αποτυπώματος (Sweatt, 2007).

Παρ' όλη την έκταση των μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί για τη διερεύνηση και κατανόηση των μοριακών διεργασιών που σχετίζονται με την πρόσληψη, αποθήκευση και παγίωση την πληροφορίας στον εγκέφαλο, οι μηχανισμοί ανάκτησης ουσιαστικά άρχισαν να μελετώνται πρόσφατα και οι γνώσεις μας είναι περιορισμένες. Όπως και στις άλλες περιπτώσεις, και με δεδομένο τον θεμελιώδη ρόλο της συναπτικής διαβίβασης στις μαθησιακές και μνημονικές διεργασίες, ο ρόλος των νευροδιαβιβαστικών και νευροτροποποιητικών ουσιών έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον των ερευνητών.

Σε γενικές γραμμές, η πρόσληψη και ανάκτηση ιπποκαμπο-εξαρτώμενων μνημών απαιτεί την ταχεία συναπτική διαβίβαση αλλά όχι τις πιο αργές δράσεις συστημάτων νευροτροποποιητών, όπως είναι της νοραδρεναλίνης, ντοπαμίνης και σεροτονίνης, παρόλο που τα συστήματα αυτά μπορούν να συμβάλλουν τροποποιητικά, ρυθμιστικά επί διεργασιών, όπως πρόσληψη της πληροφορίας και παγίωση της μνήμης. Η συμβολή αυτή είναι ιδιαίτερα κρίσιμη τόσο για την παγίωση όσο και την ανάκτηση μνημών με συγκινησιακό περιεχόμενο (Kandel, Dudai, & Mayford, 2014). Σύμφωνα με αυτό, θεωρείται ότι νευροτροποποιητικές δράσεις μπορούν να συμβάλλουν στην ανάκτηση ιπποκαμπο-εξαρτώμενων συγκινησιακών μνημών. Έτσι, η αδρενεργική διαβίβαση συμβάλλει στην ανάκτηση μνημών αποστροφής αλλά όχι ουδέτερων μνημών, ενώ το χολινεργικό και ντοπαμινεργικό σύστημα δεν φαίνεται να απαιτούνται στη μνημονική ανάκτηση, παρόλο που μπορούν να συμμετέχουν στις διεργασίες πρόσληψης και παγίωσης. Είναι ενδιαφέρον ότι διαταραχή της διεργασίας ανάκτησης είναι ένα σημαντικό σύμπτωμα σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις που συνοδεύονται από μνημονική διαταραχή, όπως είναι η κατάθλιψη, η μετατραυματική διαταραχή άγχους, η νόσος του Alzheimer και το σύνδρομο Down. Αναλυτικά στοιχεία δίνονται σε πρόσφατη ανασκόπηση (Thomas, 2015).

6.5 Συμπερασματικά

Όπως καταδείχθηκε πιο πάνω, η διεργασία της ανάκτησης είναι περίπλοκη και αναδεικνύει πολλές ενδιαφέρουσες σχέσεις με άλλες πτυχές της μνημονικής λειτουργίας. Όπως επισημαίνει ο Yadin Dudai (Dudai, 2004), ανάκτηση δεν είναι απλώς μια ανάγνωση της (αποθηκευμένης) πληροφορίας, αλλά είναι επίσης μία εμπειρία. Κατά συνέπεια, είναι απίθανο ότι ένα έγγραφο θα μείνει ακριβώς το ίδιο μετά την ανάκτησή του. Αυτό έχει καταστεί φανερό από μελέτες σε όλα τα επίπεδα, το συμπεριφορικό, αυτό των εγκεφαλικών συστημάτων, το κυτταρικό και το μοριακό (Sara, 2000, 2007· Schacter, Norman, & Koutstaal, 1998). Επίσης, όπως αναφέρει ο John Gardiner, «Γνωσιακά, η κωδικοποίηση και η ανάκτηση περιλαμβάνουν συνεχώς εναλλάξιμες, δημιουργικές και επαναδημιουργικές διεργασίες. Εμπλέκουν επίσης σύνθετες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συστημάτων σημασιολογικής, βιωματικής και ενεργού μνήμης καθώς και μεταξύ των διάφορων συστατικών επεξεργασίας της πληροφορίας εντός καθενός αυτών των συστημάτων» (Gardiner, 2007). Τέλος, η ανάκτηση αναδεικνύεται ως διεργασία-κλειδί για την κατανόηση της ανθρώπινης μνήμης (Roediger III, 2000) και αποτελεί ίσως και το κλειδί για την κατανόηση της νευροβιολογικής βάσης της μνήμης γενικότερα (Spear, 2007).

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Aggleton, J. P. (2012). Multiple anatomical systems embedded within the primate medial temporal lobe: implications for hippocampal function. *Neurosci Biobehav Rev*, 36(7), 1579-1596. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.09.005
- Amaral, D. G., & Witter, M. P. (1989). The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neuroscience*, 31(3), 571-591.
- Anderson, M. C. (2009). Retrieval. In A. Baddeley, M. W. Eysenck & M. C. Anderson (Eds.), *Memory* (pp. 163-189): Psychology Press.
- Brown, M. W., & Aggleton, J. P. (2001). Recognition memory: what are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nat Rev Neurosci*, 2(1), 51-61. doi: 10.1038/35049064
- Byrne, J. H., & Kandel, E. R. (1996). Presynaptic facilitation revisited: state and time dependence. *J Neurosci*, 16(2), 425-435.
- Cabeza, R. (2008). Role of parietal regions in episodic memory retrieval: the dual attentional processes hypothesis. *Neuropsychologia*, 46(7), 1813-1827. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.03.019
- Dudai, Y. (2004). *Memory from A to Z*: Oxford University Press.
- Dudai, Y., & Eisenberg, M. (2004). Rites of passage of the engram: reconsolidation and the lingering consolidation hypothesis. *Neuron*, 44(1), 93-100. doi: 10.1016/j.neuron.2004.09.003
- Gardiner, J. M. (2007). Retrieval: On its essence and related concepts. In H. L. Roediger III, Y. Dudai & S. M. Fitzpatrick (Eds.), *Science of Memory: Concepts* (pp. 221-224). Oxford: Oxford University Press.
- Hart, J., Jr., Maguire, M. J., Motes, M., Mudar, R. A., Chiang, H. S., Womack, K. B., & Kraut, M. A. (2013). Semantic memory retrieval circuit: role of pre-SMA, caudate, and thalamus. *Brain Lang*, 126(1), 89-98. doi: 10.1016/j.bandl.2012.08.002
- Kandel, E. R., Dudai, Y., & Mayford, M. R. (2014). The molecular and systems biology of memory. *Cell*, 157(1), 163-186. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.001
- Kent, C., & Lamberts, K. (2008). The encoding-retrieval relationship: retrieval as mental simulation. *Trends Cogn Sci*, 12(3), 92-98. doi: 10.1016/j.tics.2007.12.004
- Kim, H. (2010). Dissociating the roles of the default-mode, dorsal, and ventral networks in episodic memory retrieval. *Neuroimage*, 50(4), 1648-1657. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.01.051
- Kornell, N., & Bjork, R. A. (2008). Optimising self-regulated study: the benefits - and costs - of dropping flashcards. *Memory*, 16(2), 125-136. doi: 10.1080/09658210701763899
- Marr, D. (1971). Simple memory: a theory for archicortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 262(841), 23-81.
- Marsh, E. J., Roediger, H. L., 3rd, Bjork, R. A., & Bjork, E. L. (2007). The memorial consequences of multiple-choice testing. *Psychon Bull Rev*, 14(2), 194-199.
- McDaniel, M. A., Roediger, H. L., 3rd, & McDermott, K. B. (2007). Generalizing test-enhanced learning from the laboratory to the classroom. *Psychon Bull Rev*, 14(2), 200-206.
- McKenzie, S., & Eichenbaum, H. (2011). Consolidation and reconsolidation: two lives of memories? *Neuron*, 71(2), 224-233. doi: 10.1016/j.neuron.2011.06.037
- McNaughton, N., & Morris, R. G. (1987). Chlordiazepoxide, an anxiolytic benzodiazepine, impairs place navigation in rats. *Behav Brain Res*, 24(1), 39-46.
- Miller, J. S., Jagielo, J. A., & Spear, N. E. (1991). Differential effectiveness of various prior-cuing treatments in the reactivation and maintenance of memory. *J Exp Psychol Anim Behav Process*, 17(3), 249-258.
- Miyamoto, K., Osada, T., & Adachi, Y. (2014). Remapping of memory encoding and retrieval networks: insights from neuroimaging in primates. *Behav Brain Res*, 275, 53-61. doi: 10.1016/j.bbr.2014.08.046
- Nader, K., & Hardt, O. (2009). A single standard for memory: the case for reconsolidation. *Nat Rev Neurosci*, 10(3), 224-234. doi: 10.1038/nrn2590
- O'Reilly, R. C., & McClelland, J. L. (1994). Hippocampal conjunctive encoding, storage, and recall: avoiding a trade-off. *Hippocampus*, 4(6), 661-682. doi: 10.1002/hipo.450040605
- O'Reilly, R. C., & Rudy, J. W. (2001). Conjunctive representations in learning and memory: principles of cortical and hippocampal function. *Psychol Rev*, 108(2), 311-345.
- Pashler, H., Rohrer, D., Cepeda, N. J., & Carpenter, S. K. (2007). Enhancing learning and retarding forgetting: choices and consequences. *Psychon Bull Rev*, 14(2), 187-193.
- Pyc, M. A., & Rawson, K. A. (2007). Examining the efficiency of schedules of distributed retrieval practice.

- Mem Cognit*, 35(8), 1917-1927.
- Roberts, W. A. (1995). MEMORY - PHENOMENA AND PRINCIPLES - SPEAR,NE, RICCIO,DC. *Contemporary Psychology*, 40(6), 555-556.
- Roediger, H. L., 3rd, & Butler, A. C. (2011). The critical role of retrieval practice in long-term retention. *Trends Cogn Sci*, 15(1), 20-27. doi: 10.1016/j.tics.2010.09.003
- Roediger, H. L., 3rd, & Karpicke, J. D. (2006). The Power of Testing Memory: Basic Research and Implications for Educational Practice. *Perspect Psychol Sci*, 1(3), 181-210. doi: 10.1111/j.1745-6916.2006.00012.x
- Roediger, H. L., 3rd, & Marsh, E. J. (2005). The positive and negative consequences of multiple-choice testing. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 31(5), 1155-1159. doi: 10.1037/0278-7393.31.5.1155
- Roediger III, H. L. (2000). Why retrieval is the key process in understanding human memory. In E. Tulvin (Ed.), *Memory, Consciousness, and the Brain: The Tallinn Conference*. (pp. 52-75). Philadelphia, PA: Psychology Press.
- Roediger III, H. L. (2007). Retrieval. In H. L. Roediger III, Y. Dudai & S. M. Fitzpatrick (Eds.), *Science of Memory: Concepts* (pp. 207). Oxford: Oxford University Press.
- Rugg, M. D., & Vilberg, K. L. (2013). Brain networks underlying episodic memory retrieval. *Curr Opin Neurobiol*, 23(2), 255-260. doi: 10.1016/j.conb.2012.11.005
- Rugg, M. D., & Yonelinas, A. P. (2003). Human recognition memory: a cognitive neuroscience perspective. *Trends Cogn Sci*, 7(7), 313-319.
- Sara, S. J. (2000). Retrieval and reconsolidation: toward a neurobiology of remembering. *Learn Mem*, 7(2), 73-84.
- Sara, S. J. (2007). Consolidation: From hypothesis to paradigm to concept. In H. L. Roediger III, Y. Dudai & S. M. Fitzpatrick (Eds.), *Science of Memory: Concepts* (pp. 183-189). Oxford: Oxford University Press.
- Schacter, D. L., Norman, K. A., & Koutstaal, W. (1998). The cognitive neuroscience of constructive memory. *Annu Rev Psychol*, 49, 289-318. doi: 10.1146/annurev.psych.49.1.289
- Scimeca, J. M., & Badre, D. (2012). Striatal contributions to declarative memory retrieval. *Neuron*, 75(3), 380-392. doi: 10.1016/j.neuron.2012.07.014
- Sestieri, C., Corbetta, M., Romani, G. L., & Shulman, G. L. (2011). Episodic memory retrieval, parietal cortex, and the default mode network: functional and topographic analyses. *J Neurosci*, 31(12), 4407-4420. doi: 10.1523/jneurosci.3335-10.2011
- Shimamura, A. P. (2011). Episodic retrieval and the cortical binding of relational activity. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 11(3), 277-291. doi: 10.3758/s13415-011-0031-4
- Spear, N. E. (2007). Retrieval: Properties and effects. In H. L. Roediger III, Y. Dudai & S. M. Fitzpatrick (Eds.), *Science of Memory: Concepts* (pp. 215-219). Oxford: Oxford University Press.
- Sweatt, D. J. (2007). Retrieval: Molecular mechanisms. In H. L. Roediger III, Y. Dudai & S. M. Fitzpatrick (Eds.), *Science of Memory: Concepts* (pp. 209-213). Oxford: Oxford University Press.
- Thomas, S. A. (2015). Neuromodulatory signaling in hippocampus-dependent memory retrieval. *Hippocampus*, 25(4), 415-431. doi: 10.1002/hipo.22394
- Tulving, E. (1987). Multiple memory systems and consciousness. *Hum Neurobiol*, 6(2), 67-80.
- Tulving, E., & Thompson, D. M. (1973). Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. *Psychol Rev*, 80, 352-373.
- Vilberg, K. L., & Rugg, M. D. (2008). Memory retrieval and the parietal cortex: a review of evidence from a dual-process perspective. *Neuropsychologia*, 46(7), 1787-1799. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.01.004
- Wagner, A. D., Shannon, B. J., Kahn, I., & Buckner, R. L. (2005). Parietal lobe contributions to episodic memory retrieval. *Trends Cogn Sci*, 9(9), 445-453. doi: 10.1016/j.tics.2005.07.001
- Weaver, I. C., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., . . . Meaney, M. J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci*, 7(8), 847-854. doi: 10.1038/nn1276
- Yonelinas, A. P. (2001). Components of episodic memory: the contribution of recollection and familiarity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 356(1413), 1363-1374. doi: 10.1098/rstb.2001.0939

7. Αναπαράσταση

Σύνοψη

Αναπαράσταση είναι ο τρόπος, η διεργασία, ο μηχανισμός, μέσω του οποίου συγκροτείται ένα ανάλογο της εξωτερικής και εσωτερικής του οργανισμού πραγματικότητας στο νευρικό σύστημα, δια μέσου της εμπειρίας. Η ύπαρξη αναπαραστάσεων αποτελεί θεμελιώδες στοιχείο στο φαινόμενο της μνήμης. Η αναγκαιότητα ύπαρξης αναπαραστάσεων προκύπτει από την αναγκαιότητα κωδικοποίησης της εισερχόμενης στο νευρικό σύστημα πληροφορίας, ώστε να καθίσταται δυνατή η επεξεργασία της δια μέσου υπολογιστικών διεργασιών. Ωστόσο, η υφή των νευρωνικών αναπαραστάσεων αποτελεί ένα από τα πιο δυσπρόσιτα αντικείμενα τόσο της νευροεπιστήμης όσο και της γνωσιακής επιστήμης. Μόλις έχουμε αρχίσει να διαμορφώνουμε μια σαφή ιδέα για το νευροβιολογικό υπόβαθρο των αναπαραστάσεων στον εγκέφαλο. Η συγκροτημένη, οργανωμένη σε χωροχρονικά πρότυπα δραστηριότητα των νευρικών κυττάρων εντός λειτουργικά συνεκτικών δικτύων στον εγκέφαλο φαίνεται ότι αποτελεί έναν κεντρικό μηχανισμό. Κατανόηση των μηχανισμών συγκρότησης των αναπαραστάσεων στα νευρωνικά δίκτυα του εγκεφάλου θα συμβάλει στην κατανόηση του τρόπου με τον οποίο διενεργούνται οι υπολογιστικές διεργασίες επεξεργασίας της πληροφορίας στον εγκέφαλο και σε μεγάλο βαθμό θα έχει καταστεί κατανοητό το φαινόμενο της μνήμης.

Προαπαιτούμενη γνώση

Η έννοια της αναπαράστασης διατρέχει όλο το φάσμα φαινομένων και διεργασιών στο πεδίο της μνήμης. Κατά συνέπεια, εμβάθυνση στην έννοια αυτή απαιτεί μελέτη αρκετών άλλων εννοιών-κεφαλαίων, περιλαμβανομένων των: «Μνημονικό Αποτύπωμα», «Ιππόκαμπος», «Βιωματική Μνήμη», «Παγίωση», «Κύτταρα Περιοχής» και «Πλαστικότητα».

7.1 Γενικός Ορισμός - Αναγκαιότητα - Λειτουργία

Αναπαράσταση είναι μια υποθετική οντότητα, η οποία ως έννοια έχει επινοηθεί, για να ερμηνεύσει το πώς γίνεται αντιληπτός ο εξωτερικός κόσμος εντός του εγκεφάλου, συνίσταται δηλαδή στον τρόπο με τον οποίο δημιουργείται αναπαράσταση του εξωτερικού κόσμου στον «νοητικό χώρο». Έτσι, από γνωσιακή άποψη πρόκειται για μία νοητική αναπαράσταση. Στον φυσικό χώρο του εγκεφάλου, ως αναπαράσταση μπορεί να νοηθεί η υποθετική διεργασία μέσω της οποίας ο εγκέφαλος συγκροτεί ένα νευρωνικό «αντίγραφο», μια ενδογενή εγκεφαλική εκδοχή των πραγματικών ή φαντασιακών πτυχών του κόσμου (π.χ. του χώρου, του χρόνου, των αντικειμένων, της γλώσσας, των κοινωνικών σχέσεων κ.λπ.). Συνεπώς, η έννοια της αναπαράστασης γίνεται αντιληπτή ως μία αφηρημένη νοητική σύλληψη, η οποία όμως οφείλει να έχει ένα συγκεκριμένο νευροβιολογικό υπόβαθρο στο νευρικό σύστημα, τη νευρωνική αναπαράσταση. Ο βαθμός κατανόησης του νευρωνικού υποστρώματος, των νευρωνικών μηχανισμών συγκρότησης των αναπαραστάσεων καθορίζει τον βαθμό σαφήνειας της έννοιας της αναπαράστασης. Είναι γεγονός ότι η έννοια της αναπαράστασης και η μελέτη της νευρωνικής αναπαράστασης και των νευρωνικών μηχανισμών της, οι οποίοι πρέπει να συνίστανται σε ένα σύνολο υπολογιστικών διεργασιών που πραγματοποιούνται στα νευρωνικά δίκτυα, αποτελούν κεντρικούς όσο και δύσβατους, δύσκολα προσπελάσιμους στόχους μελέτης τόσο στο πεδίο της γνωσιακής επιστήμης όσο και της νευροεπιστήμης.

Θεωρείται ότι μια από τις πιο θεμελιώδεις λειτουργίες του εγκεφάλου είναι η ανάλυση και υπολογιστική επεξεργασία ποικίλου είδους πληροφοριών (von der Malsburg, Phillips, & Singer, 2010). Ως εκ τούτου, η δημιουργία αναπαραστάσεων είναι μία βασική διεργασία του νευρικού συστήματος. Είναι σαφές ότι, όταν μια πληροφορία εμφανίζεται σε μια υπολογιστική διεργασία, θα πρέπει να αναπαρίσταται με κάποιον τρόπο, ώστε να καθίσταται δυνατή η επεξεργασία της (Stillings et al., 1995). Έτσι, η αναγκαιότητα δημιουργίας εγκεφαλικών, νευρωνικών αναπαραστάσεων προκύπτει από την απαίτηση οι πληροφορίες που συνδέονται με κάθε είδους οντότητες που άπτονται των λειτουργιών του εγκεφάλου να υφίστανται υπό κάποια μορφή που να μπορεί να ενταχθεί σε μια διεργασία υπολογισμού και επεξεργασίας. Δηλαδή, θα πρέπει τα στοιχεία, οι πληροφορίες της πραγματικότητας να κωδικοποιηθούν με κάποιον τρόπο εντός του νευρικού συστήματος, να δημιουργηθεί δηλαδή μια αναπαράσταση υπό τέτοια μορφή που να καθίσταται δεκτική επεξεργασίας. Συνεπώς, προκειμένου να γίνουν διαχειρίσιμες και επεξεργάσιμες οι πληροφορίες του εξωτερικού αλλά και εσωτερικού περιβάλλοντος, θα πρέπει να κωδικοποιηθούν. Ένα πρώτο βήμα προς αυτή την κατεύθυνση μπορεί να

υποτεθεί ότι αποτελεί η αισθητική μεταγωγή, κατά την οποία ποικίλου είδους ερεθίσματα μετατρέπονται σε μεταβολές του ηλεκτρικού δυναμικού της μεμβράνης των νευρικών κυττάρων (Chapeau-Blondeau & Raguin, 1997· Dakin & Omigie, 2009· Watt & Morgan, 1983).

7.2 Νευροβιολογία Αναπαράστασεων και Μνήμη

Στη μνήμη, αναπαράσταση είναι ό,τι αποθηκεύεται κατά την περίοδο απόκτησης, πρόσληψης και κωδικοποίησης της πληροφορίας. Ουσιαστικά αυτή η αποθηκευμένη αναπαράσταση ταυτίζεται με την έννοια του μνημονικού αποτυπώματος. Η αναπαράσταση δηλαδή αυτή συνίσταται στα εγκεφαλικά γεγονότα, τα οποία συγκροτούν το νευρωνικό ανάλογο της προσληφθείσας πληροφορίας που σχετίζεται με την αντιλαμβανόμενη πραγματικότητα. Κατά τη διάρκεια ανάκτησης αυτής η αναπαράσταση επανενεργοποιείται, ώστε να χρησιμοποιηθεί από μια δυναμική διεργασία επεξεργασίας της πληροφορίας.

Σε όλες ουσιαστικά τις συζητήσεις γύρω από τη μνήμη είναι εγγενής η ιδέα της ύπαρξης «αντιγράφων» των εμπειριών μας στον εγκέφαλο, είναι αυτονόητο δηλαδή ότι υφίσταται ένας τρόπος μέσω του οποίου η εμπειρία δημιουργεί μνημονικά «αποτυπώματα» στον εγκέφαλο, τα οποία συγκροτούνται ως φυσικές οντότητες και στηρίζουν την ικανότητα επαναβίωσης των παρελθουσών εμπειριών σε κατοπινό χρόνο, στηρίζουν δηλαδή το φαινόμενο της μνήμης (στη συγκεκριμένη περίπτωση της βιωματικής μνήμης). Το «αυτονόητο» της ύπαρξης τέτοιων αντιγράφων, που ο Πλάτωνας παρομοίαζε με αποτυπώματα σε κερί, καθιστά μη αναγκαία την αναφορά τους στις σχετικές συζητήσεις. Ταυτόχρονα, βέβαια, αποτελούν και τον βασικό ερευνητικό στόχο της νευροβιολογίας της μνήμης και έναν από τους κυριότερους στόχους της επιστήμης της μνήμης. Πώς αναπαρίσταται το περιεχόμενο της μνήμης στον εγκέφαλο και με ποιους μηχανισμούς· Σχετικές συζητήσεις γίνονται σε αρκετά άλλα κεφάλαια, όπως «Μνημονικό Αποτύπωμα», «Αυτοσυνειρμικό Δίκτυο», «Βιωματική Μνήμη», «Κύτταρα Περιοχής», «Παγίωση». Η κατανόηση του τρόπου με τον οποίο υφίσταται, συγκροτείται η αναπαράσταση της εμπειρίας στο νευρικό σύστημα, στηρίζει την κατανόηση και των άλλων πολύπλοκων μνημονικών διεργασιών, που συνίστανται στη συνεχή επεξεργασία και αναδιοργάνωση της «πληροφορίας» από τα νευρωνικά δίκτυα, όπως αναφέρεται σε άλλα κεφάλαια. Κατ' επέκταση, μια απώτερη σημασία της κατανόησης του τι είναι, πώς διαμορφώνονται, από τι συγκροτούνται και τι ακριβώς εξυπηρετούν οι εγκεφαλικές αναπαραστάσεις συνίσταται στο ότι θα συμβάλλει στην κατανόηση του τι είναι, πώς πραγματώνεται ένας υπολογισμός από τα νευρωνικά δίκτυα του εγκεφάλου.

Στο πλαίσιο της γνωσιακής επιστήμης, μια θεωρία που αναφέρεται στη μνήμη συμβάντων, δηλαδή τη βιωματική μνήμη, υποστηρίζει ότι εκτός από την απαίτηση της συνεχούς αποθήκευσης μιας αναπαράστασης ενός παρελθόντος συμβάντος (στον εγκέφαλο) από τότε που συνέβη μέχρι τον χρόνο που εκφράζεται, δηλαδή ανακτάται, η έκφραση της μνήμης του συμβάντος αυτού (τώρα, στον τρέχοντα χρόνο) απαιτεί την ύπαρξη κάποιου είδους νοητικής αναπαράστασης του γεγονότος στο παρόν (ώστε να μπορεί να εκφραστεί). Η χρονοεξάρτηση της διατήρησης της μνήμης εμπεριέχεται στην ιδέα του Αμερικανού φιλόσοφου και ψυχολόγου William James (1890) ότι η μνημονική λειτουργία συνίσταται σε μια ακολουθία διεργασιών που αρχίζει με τη βραχύχρονη αίσθηση, συνεχίζει με το στάδιο της πρωτογενούς μνήμης, που συνίσταται στη διατηρούμενη αναπαράσταση της εμπειρίας ως τμήμα της τρέχουσας ενσυνείδητης κατάστασης και περατώνεται με τη δευτερογενή μνήμη, η οποία και αποτελεί την κατάσταση της αποθηκευμένης πληροφορίας.

Η συζήτηση γύρω από τις «γνώσεις», τις «πληροφορίες» οι οποίες είναι «αποθηκευμένες» στον εγκέφαλο, οδηγεί στην έννοια της «εσωτερικής αναπαράστασης», η οποία μπορεί να οριστεί ως ένας χάρτης, μία χαρτογράφηση του χώρου συμβάντων (του πραγματικού κόσμου) στον κωδικοποιημένο χώρο των εγκεφαλικών συστημάτων (Dudai, 2007). Στην περίπτωση του νευρικού συστήματος, μία αντίληψη στο πιο χαμηλό επίπεδο ανάλυσης θεωρεί την εσωτερική αναπαράσταση ως «μία οργανωμένη εκδοχή του κόσμου, η οποία κωδικοποιείται με νευρωνικούς όρους και θα μπορούσε εν δυνάμει να καθοδηγήσει τη συμπεριφορά» (Dudai, 2004, 2007). Η θεώρηση αυτή εμπεριέχει το αξίωμα ότι το νευρικό σύστημα, σε κάθε οργανισμό, έχει εξελιχθεί, για να κωδικοποιεί αναπαραστάσεις των διάφορων πτυχών του κόσμου και να διεξαγάγει υπολογιστικές διεργασίες πάνω σε αυτές τις αναπαραστάσεις, διατηρώντας την ιδιαιτερότητα των στοιχείων που αναπαριστά καθώς και των μεταξύ τους σχέσεων. Συνεπώς, οι δομές των εσωτερικών αναπαραστάσεων που κωδικοποιούνται εντός του νευρικού συστήματος διαφέρουν εξαιρετικά μεταξύ τους στον βαθμό πολυπλοκότητας (Dudai, 2007).

Μεγάλο άλμα στις αντιλήψεις γύρω από το σε τι μπορεί να συνίστανται και πώς συγκροτούνται οι εγκεφαλικές αναπαραστάσεις, γεφυρώνοντας το χάσμα μεταξύ της εμπειρίας της ανάμνησης και του νευροβιολογικού της υποβάθρου στα νευρωνικά δίκτυα, αποτέλεσαν οι καθοριστικές παρατηρήσεις της σχέσης του ιππόκαμπου με τη βιωματική μνήμη στον ασθενή H.M. και η ανακάλυψη της δυνατότητας επαγωγής μακρόχρονης συναπτικής αλλαγής στις συνάψεις του ιππόκαμπου, γεγονός που υπάκουε στις αρχές της δημιουργίας

μνημονικού αποτυπώματος, σύμφωνα με την υπόθεση του Hebb. Αυτές οι παρατηρήσεις που συνοδεύτηκαν από ανάλυση της σχέσης του υποδοχέα NMDA με τη συναπτική πλαστικότητα (και τη μνήμη), καθώς και την πρόσφατη διερεύνηση των σχέσεων μεταξύ νευρωνικού δικτύου (του ιππόκαμπου) και της μνήμης, προσφέρουν μια δυνατότητα για προσπέλαση των πιο πάνω ερωτημάτων και προώθηση της κατανόησης της σχέσης μεταξύ εμπειρίας και εγκεφαλικής, νευρωνικής αναπαράστασης. Γενικά, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ μιας ποιικιλίας λειτουργικά διαφορετικών τύπων κυττάρων στο ευρύτερο εγκεφαλικό δίκτυο που συγκροτείται από τον ιππόκαμπο και τον ενδορινικό φλοιό οδηγεί στη δημιουργία μιας πληθώρας αναπαραστάσεων, οι οποίες θα μπορούσαν να παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στη λειτουργία της βιοματικής ή δηλωτικής μνήμης.

Πρόσφατα έχει καταστεί δυνατόν να αναπτύξουμε μια πιο συγκεκριμένη ιδέα για τον τρόπο με τον οποίο στοιχεία του εξωτερικού κόσμου μπορούν να αναπαρασταθούν, να υπάρξει δηλαδή ένα αντίστοιχο, ένα ανάλογο εντός του νευρωνικού δικτύου του εγκεφάλου. Αυτό προέρχεται από την παρατήρηση της συγκρότησης ενός συγκεκριμένου προτύπου νευρωνικής δραστηριότητας, όταν το πειραματόζωο διανύει μια διαδρομή στον χώρο (βλ. κεφ. «Βιοματική Μνήμη»). Το πρότυπο αυτό δραστηριότητας συνίσταται σε μια συγκεκριμένη αλληλουχία νευρωνικής ενεργοποίησης των κυττάρων του ιππόκαμπου που συγκροτούν, συνθέτουν ένα συνεκτικό συνάθροισμα (βλ. κεφ. «Μνημονικό Αποτύπωμα») και αποτελεί πιθανώς αντιπροσωπευτικό παράδειγμα εγκεφαλικής αναπαράστασης που δημιουργείται μέσω της εμπειρίας. Τα κύτταρα αυτά μέσω της δραστηριοποίησής τους «σηματοδοτούν» συγκεκριμένες περιοχές του περιβάλλοντος χώρου, είναι τα καλούμενα «κύτταρα περιοχής» (O'Keefe, 1976· O'Keefe & Dostrovsky, 1971). Τα κύτταρα περιοχής (βλ. ομώνυμο κεφάλαιο) αποτελούν μία περίπτωση όπου η δραστηριότητα των εγκεφαλικών νευρικών κυττάρων συνδέεται άμεσα με πτυχές του εξωτερικού κόσμου, αποτελώντας ένα είδος χωρικού, γνωσιακού χάρτη (O'Keefe & Nadel, 1978). Η παρατήρηση αυτή έμελλε να αποτελέσει ένα από τα συστατικά αυτού που πρόσφατα καλείται εγκεφαλικό σύστημα εντοπισμού (του οργανισμού στον χώρο). Πράγματι, κατοπινά της ανακάλυψης των κυττάρων περιοχής βρέθηκαν άλλα κύτταρα στην περιοχή του ενδορινικού φλοιού, τα οποία δημιουργούν ένα είδος σταθερού συστήματος εσωτερικών συντεταγμένων, το οποίο επιτρέπει τον ακριβή εντοπισμό του οργανισμού και στηρίζει την «εξεύρεση πορείας» στον χώρο, είναι τα καλούμενα κύτταρα πλέγματος (Hafting, Fyhn, Molden, Moser, & Moser, 2005· E. I. Moser & Moser, 2008), αφού όντως η δραστηριοποίησή τους δημιουργεί μια εξαγωνική δομή. Τα κύτταρα αυτά δραστηριοποιούνται, όταν το ζώο περνά από συγκεκριμένες θέσεις στον χώρο, οι οποίες συγκροτούν ένα πλέγμα εξαγώνων και κάθε ένα κύτταρο πλέγματος δραστηριοποιείται βάσει ενός συγκεκριμένου χωρικού προτύπου. Τα κύτταρα αυτά σε συνδυασμό με τα κύτταρα περιοχής στον ιππόκαμπο και άλλα κύτταρα που δραστηριοποιούνται βάσει της κατεύθυνσης της κεφαλής καθώς και τα όρια του χώρου στον οποίο κινείται το ζώο, διαμορφώνουν ένα σύστημα εντοπισμού, δηλαδή ένα εσωτερικό GPS (global positioning system) (Fenton, 2015· M. B. Moser, Rowland, & Moser, 2015). Είναι δε ιδιαίτερα ενδιαφέρουσες οι πολύ πρόσφατες παρατηρήσεις που δείχνουν ότι ορισμένες σημαντικές πτυχές του συστήματος αναπαράστασης του χώρου προϋπάρχουν πριν ακόμα το αναπτυσσόμενο ζώο εξερευνήσει το περιβάλλον του (Ainge & Langston, 2012· Langston et al., 2010· Wills, Cacucci, Burgess, & O'Keefe, 2010). Αυτά τα ευρήματα ουσιαστικά δίνουν μια απάντηση στο παλιό ερώτημα του πώς ο εγκέφαλος δημιουργεί έναν χάρτη του περιβάλλοντος χώρου και πώς πραγματοποιείται η πλοήγηση του οργανισμού σε ένα πολύπλοκο περιβάλλον. Πώς δηλαδή δημιουργείται μια εσωτερική αναπαράσταση του περιβάλλοντος, ένα ερώτημα το οποίο είχε αντιμετωπιστεί από τον Γερμανό φιλόσοφο Immanuel Kant, περισσότερο από 200 χρόνια πριν, ο οποίος υποστήριξε ότι ορισμένες νοητικές ικανότητες υφίστανται ως προϋπάρχουσα γνώση, ανεξάρτητα της εμπειρίας. Θεωρούσε την έννοια του χώρου ως μία τέτοια εγγενή, έμφυτη αρχή του νου, που χρησιμοποιείται από τον νου για την αντίληψη του εξωτερικού κόσμου. Κατά τη δεκαετία του '40 ο Αμερικανός ψυχολόγος Edward Tolman, ορμώμενος από τις παρατηρήσεις του ότι επίμυες που κινούνται σε έναν λαβύρινθο μπορούν να μάθουν να πλοηγούνται εντός του χώρου αυτού, πρότεινε ότι η ικανότητα αυτή πλοήγησης βασίζεται σε έναν «γνωσιακό χάρτη» που δημιουργείται εντός του εγκεφάλου. Ωστόσο, το ερώτημα του πώς συγκροτούνται, πώς δηλαδή αναπαρίστανται τέτοιοι χάρτες, παρέμενε μέχρι πρόσφατα, και σε μεγάλο βαθμό ακόμα, αναπάντητο. Έτσι, τα πρόσφατα αυτά πειραματικά δεδομένα της νευροφυσιολογίας προσφέρουν πολύ σημαντικό υλικό στη ζωηρή συζήτηση γύρω από την αναζήτηση απάντησης του καντιανού ερωτήματος κατά πόσο ο εγκέφαλος δημιουργεί αναπαραστάσεις για τον χώρο και τον χρόνο ή αυτές είναι παράμετροι που τις κατασκευάζει ο ίδιος και τις εφαρμόζει στον εξωτερικό κόσμο στην προσπάθειά του να τον αντιληφθεί και κατανοήσει (βλ. (Dehaene & Brannon, 2010· Palmer & Lynch, 2010). Η σημασία αυτών των νευροβιολογικών παρατηρήσεων εκφράζεται με την απόδοση του βραβείου Nobel για τη Φυσιολογία ή την Ιατρική το 2014 σε ερευνητές με ιδιαίτερα βαρύνουσα συμβολή στις παρατηρήσεις αυτές (Eichenbaum, 2015· Morris, 2015).

Η αναπαράσταση, όμως, δεν μπορεί να συνίσταται μόνον στα ήδη σχηματισμένα μνημονικά αποτυπώματα των πραγματικών οντοτήτων, αλλά είναι μια δυναμική διεργασία, η οποία δημιουργείται, όταν π.χ. προσπα-

θούμε να ορίσουμε μια έννοια χρησιμοποιώντας διάφορες επιμέρους πληροφορίες που συγκροτούνται ως διακριτά αποτυπώματα. Για παράδειγμα, όταν καλούμαστε να ορίσουμε την έννοια της αναπαράστασης, μπορεί να χρησιμοποιούμε διάφορες πληροφορίες και γνώσεις γύρω από τις γνωσιακές και νευροβιολογικές απόψεις περί αναπαράστασης και να τις συνθέσουμε με έναν νέο τρόπο, δημιουργώντας έτσι μια νέα αναπαράσταση. Αυτό πιθανώς σχετίζεται με την αναδιοργανωτική, τη δημιουργική δράση της διεργασίας της ανάκτησης κατά την οποία ανακτώντας μια μνημονική πληροφορία, ενεργοποιώντας τα αντίστοιχα αποτυπώματα, αυτό το ίδιο αποτύπωμα μπορεί να τροποποιηθεί, να αλλάξει (βλ. κεφ «Ανάκτηση»). Επίσης, η αναπαράσταση δεν αφορά μόνο τις διαστάσεις του τρέχοντος φυσικού χώρου και χρόνου, αλλά επεκτείνεται ακόμα και στον μέλλοντα χωροχρόνο, όπως αντικατοπτρίζεται στην ικανότητα νοητικής σύλληψης και προγραμματισμού μελλοντικών καταστάσεων, συγκρότησης δηλαδή φαντασιακών σύνθετων αναπαραστάσεων (Gron, Wunderlich, Spitzer, Tomczak, & Riepe, 2000· Maguire et al., 1998· Maguire et al., 2003).

7.3 Στοιχεία για τη Βιολογική Ιστορία των Αναπαραστάσεων

Ιστορικά, το ερώτημα της συγκρότησης των αναπαραστάσεων κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του νευρικού συστήματος έχει απασχολήσει ερευνητές από ένα εύρος επιστημονικών πεδίων, από τη νευροεπιστήμη μέχρι τη φιλοσοφία, χωρίς να έχει υπάρξει συμφωνία σε μία κοινή αντίληψη. Γενικά, όπως συμβαίνει και για άλλα, δύσκολα προσπελάσιμα ερωτήματα, έχουν υπάρξει αντίθετες, και ίσως ακραίες αντιλήψεις. Σύμφωνα με τους εμπειριστές, οι νευρωνικές αναπαραστάσεις ουσιαστικά συνίστανται στη νευρωνική δραστηριότητα που προκαλείται από ερεθίσματα του περιβάλλοντος, δηλαδή πρόκειται για έκφραση, εντός του εγκεφάλου, της προβαλλόμενης σε αυτόν επίδρασης του περιβάλλοντος. Άρα, σύμφωνα μ' αυτή την άποψη, ό,τι συνιστά αναπαράσταση προέρχεται αποκλειστικά μέσω της εμπειρίας. Μια αντίθετη άποψη έχει υποστηρίξει ότι οι αναπαραστάσεις είναι εγγενείς, έμφυτες, εκφράζοντας τη δραστηριότητα ήδη διαμορφωμένων νευρωνικών δικτύων με παγιωμένες διασυνδέσεις μεταξύ των κυττάρων τους. Τα προϋπάρχοντα (της εμπειρίας) νευρωνικά αυτά δίκτυα εξυπηρετούν εξειδικευμένες λειτουργίες. Ενεργοποιούνται δε μέσω συγκεκριμένου είδους «σωστών» αισθητικών εισόδων. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι στην πραγματικότητα συμβαίνει κάτι ενδιάμεσο. Δηλαδή, ενώ μεγάλο μέρος των αναπαραστάσεων δημιουργείται μέσω της εμπειρίας, ωστόσο υφίστανται ήδη διαμορφωμένες αναπαραστάσεις, συνήθως αδρές, οι οποίες εξυπηρετούν συγκεκριμένους νοητικές και υπολογιστικές λειτουργίες και χρησιμεύουν για τη διαμόρφωση περισσότερο λεπτομερών αναπαραστάσεων μέσω της εμπειρίας. Τα πρόσφατα ευρήματα για την πρόωμη συγκρότηση του συστήματος χωρικής αναπαράστασης και πλοήγησης στο περιβάλλον, το οποίο τροποποιείται και προσαρμόζεται μέσω της εμπειρίας, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω (Ainge & Langston, 2012· Langston et al., 2010· Wills et al., 2010), αποτελούν στήριξη για την άποψη της ύπαρξης δυναμικής σχέσης μεταξύ μιας προϋπάρχουσας οργανωτικής δομής στο νευρικό σύστημα και της επίδρασης του περιβάλλοντος σε αυτήν, ώστε να ικανοποιούνται οι ανάγκες του οργανισμού για προσαρμογή και αποτελεσματική απόκρισή του στις συνεχώς μεταβαλλόμενες συνθήκες του περιβάλλοντος. Ένα άλλο παράδειγμα ύπαρξης ενδογενούς αναπαράστασης εκφράζεται με τη φυλογενετικά εγκατεστημένη απόκριση σε συγκεκριμένα αισθητικά ερεθίσματα, όπως για παράδειγμα στην εικόνα ενός φιδιού στον άνθρωπο ή την εικόνα ενός αρπακτικού πτηνού στους νεοσσούς άλλων πτηνών. Στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει να δεχτούμε ότι υπάρχει μια αναπαράσταση της συγκεκριμένης εικόνας του εξωτερικού κόσμου εγκατεστημένη στη δομική οργάνωση του αναπτυσσόμενου εγκεφάλου, πριν την πρόσληψη νέας πληροφορίας μέσω της εμπειρίας. Θα μπορούσε κάποιος να υποθέσει ότι ακόμα και ένα αντανάκλαστικό το οποίο συνίσταται σε μια στερεότυπη συμπεριφορά του οργανισμού, στην πραγματικότητα συνίσταται στην προσαρμοστική απόκριση του οργανισμού σε ορισμένες πτυχές του κόσμου, στον οποίο υφίσταται ο συγκεκριμένος οργανισμός, έχοντας προκύψει ως αναγκαιότητα, αφού οι αντιμετωπιζόμενες συνθήκες στις οποίες εκφράζεται το αντανάκλαστικό είναι τόσο συχνές και απαραίτητες για την επιβίωση, ώστε έχουν ενσωματωθεί στην οργανωτική δομή του νευρικού συστήματος. Μια παράλληλη έκφραση της αναγκαιότητας προϋπαρξής συγκεκριμένων προτύπων οργανωτικής συγκρότησης στο νευρικό σύστημα αποτελεί το γεγονός ότι ζωικά είδη που ανήκουν στην ίδια ομάδα, όπως θηλαστικά, παρουσιάζουν μεταξύ τους μεγάλες ομοιότητες ως προς την οργάνωση διάφορων εγκεφαλικών δομών και δικτύων που εξυπηρετούν παρόμοιες λειτουργικές, συμπεριφορικές ανάγκες. Για παράδειγμα, το βασικό νευρωνικό δίκτυο για τη βιωματική μνήμη είναι παρόμοιο στα διάφορα είδη θηλαστικών και πτηνών (Allen & Fortin, 2013), ένα είδος μνήμης το οποίο φαίνεται να έχει μακρόχρονη εξελικτική πορεία, αρκετά πριν από τον άνθρωπο, που απαντάται ακόμα και στα πτηνά (Allen & Fortin, 2013· Binder, Dere, & Zlomuzica, 2015· Crystal, 2010· Salwiczek, Watanabe, & Clayton, 2010· Templer & Hampton, 2013).

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Ainge, J. A., & Langston, R. F. (2012). Ontogeny of neural circuits underlying spatial memory in the rat. *Front Neural Circuits*, 6, 8. doi: 10.3389/fncir.2012.00008
- Allen, T. A., & Fortin, N. J. (2013). The evolution of episodic memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110 Suppl 2, 10379-10386. doi: 10.1073/pnas.1301199110
- Binder, S., Dere, E., & Zlomuzica, A. (2015). A critical appraisal of the what-where-when episodic-like memory test in rodents: Achievements, caveats and future directions. *Prog Neurobiol*, 130, 71-85. doi: 10.1016/j.pneurobio.2015.04.002
- Chapeau-Blondeau, F., & Raguin, F. (1997). Signal transcoding by nonlinear sensory neurons: information-entropy maximization, optimal transfer function, and anti-Hebbian adaptation. *IMA J Math Appl Med Biol*, 14(3), 227-239.
- Crystal, J. D. (2010). Episodic-like memory in animals. *Behav Brain Res*, 215(2), 235-243. doi: 10.1016/j.bbr.2010.03.005
- Dakin, S. C., & Omigie, D. (2009). Psychophysical evidence for a non-linear representation of facial identity. *Vision Res*, 49(18), 2285-2296. doi: 10.1016/j.visres.2009.06.016
- Dehaene, S., & Brannon, E. M. (2010). Space, time, and number: a Kantian research program. *Trends Cogn Sci*, 14(12), 517-519. doi: 10.1016/j.tics.2010.09.009
- Dudai, Y. (2004). *Memory from A to Z*: Oxford University Press.
- Dudai, Y. (2007). Memory: It's all about representations. In H. L. Roediger III, Y. Dudai & S. M. Fitzpatrick (Eds.), *Science of Memory: Concepts* (pp. 13-16). Oxford: Oxford University Press.
- Eichenbaum, H. (2015). Perspectives on 2014 Nobel Prize. *Hippocampus*, 25(6), 679-681. doi: 10.1002/hipo.22445
- Fenton, A. A. (2015). Coordinating with the "Inner GPS". *Hippocampus*, 25(6), 763-769. doi: 10.1002/hipo.22451
- Gron, G., Wunderlich, A. P., Spitzer, M., Tomczak, R., & Riepe, M. W. (2000). Brain activation during human navigation: gender-different neural networks as substrate of performance. *Nat Neurosci*, 3(4), 404-408. doi: 10.1038/73980
- Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M. B., & Moser, E. I. (2005). Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, 436(7052), 801-806. doi: 10.1038/nature03721
- Langston, R. F., Ainge, J. A., Couey, J. J., Canto, C. B., Bjerknes, T. L., Witter, M. P., . . . Moser, M. B. (2010). Development of the spatial representation system in the rat. *Science*, 328(5985), 1576-1580. doi: 10.1126/science.1188210
- Maguire, E. A., Burgess, N., Donnett, J. G., Frackowiak, R. S., Frith, C. D., & O'Keefe, J. (1998). Knowing where and getting there: a human navigation network. *Science*, 280(5365), 921-924.
- Maguire, E. A., Spiers, H. J., Good, C. D., Hartley, T., Frackowiak, R. S., & Burgess, N. (2003). Navigation expertise and the human hippocampus: a structural brain imaging analysis. *Hippocampus*, 13(2), 250-259. doi: 10.1002/hipo.10087
- Morris, R. G. M. (2015). The mantle of the heavens: Reflections on the 2014 nobel prize for medicine or physiology. *Hippocampus*, 25(6), 682-689. doi: 10.1002/hipo.22455
- Moser, E. I., & Moser, M. B. (2008). A metric for space. *Hippocampus*, 18(12), 1142-1156. doi: 10.1002/hipo.20483
- Moser, M. B., Rowland, D. C., & Moser, E. I. (2015). Place cells, grid cells, and memory. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 7(2), a021808. doi: 10.1101/cshperspect.a021808
- O'Keefe, J. (1976). Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Exp Neurol*, 51(1), 78-109.
- O'Keefe, J., & Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res*, 34(1), 171-175.
- O'Keefe, J., & Nadel, L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford: Clarendon Press.
- Palmer, L., & Lynch, G. (2010). Neuroscience. A Kantian view of space. *Science*, 328(5985), 1487-1488. doi: 10.1126/science.1191527
- Salwiczek, L. H., Watanabe, A., & Clayton, N. S. (2010). Ten years of research into avian models of episodic-like memory and its implications for developmental and comparative cognition. *Behav Brain Res*, 215(2), 221-234. doi: 10.1016/j.bbr.2010.06.011
- Stillings, N. A., Weisler, S. E., Chase, C. H., Feinstein, M. H., Garfield, J. L., & Rissland, E. L. (1995).

- Cognitive Science. An Introduction* (2nd ed.). Cambridge, MA: The MIT Press.
- Templer, V. L., & Hampton, R. R. (2013). Episodic memory in nonhuman animals. *Curr Biol*, 23(17), R801-806. doi: 10.1016/j.cub.2013.07.016
- von der Malsburg, C., Phillips, W. A., & Singer, W. (Eds.). (2010). *Dynamic Coordination in the Brain. From Neurons to Mind*. Cambridge, MA. London.: The MIT Press.
- Watt, R. J., & Morgan, M. J. (1983). The recognition and representation of edge blur: evidence for spatial primitives in human vision. *Vision Res*, 23(12), 1465-1477.
- Wills, T. J., Cacucci, F., Burgess, N., & O'Keefe, J. (2010). Development of the hippocampal cognitive map in preweanling rats. *Science*, 328(5985), 1573-1576. doi: 10.1126/science.1188224.

8. Άνοια

Σύνοψη

Άνοιες καλούνται χρόνιες διαταραχές που ανήκουν σε ένα σύνολο διαταραχών με ετερογενή αίτια και που παραδοσιακά έχουν συνδεθεί με εκφυλιστικές επίκτητες διαταραχές που μπορεί να συνοδεύουν το γήρας. Η άνοια χαρακτηρίζεται από σταδιακή έκπτωση της νοητικής ικανότητας, με πιο εμφανές και σοβαρό σύμπτωμα συνήθως τη μνημονική έκπτωση που μπορεί να παρουσιάζεται είτε στα αρχικά στάδια είτε σε προχωρημένα στάδια της διαταραχής. Η σοβαρότερη μορφή άνοιας με τη μεγαλύτερη επίπτωση στον πληθυσμό είναι η νόσος του Alzheimer, η οποία αφορά ποσοστό μεγαλύτερο του 80-90% του συνολικού αριθμού των ατόμων που υποφέρουν από άνοια. Άλλες μορφές είναι η νόσος του Parkinson, η νόσος του Huntington και η νόσος του Creutzfeldt-Jacob. Το πρότυπο και η σοβαρότητα της έκφρασης της διαταραχής στη συμπεριφορά συσχετίζεται με το είδος, την έκταση και την εξέλιξη της υποκείμενης νευροπαθολογικής βλάβης.

Προαπαιτούμενη γνώση

Είναι απαραίτητη η μελέτη των κεφαλαίων «Αμνησία» και «Νόσος του Alzheimer», ενώ συνίσταται η μελέτη του κεφαλαίου «Γήρας».

8.1 Ορισμός

Άνοια είναι χρόνια διαταραχή ετερογενούς αιτιολογίας που χαρακτηρίζεται από έκπτωση της νοητικής ικανότητας με πιο εμφανές και σοβαρό σύμπτωμα συνήθως τη μνημονική έκπτωση, την αμνησία. Στον όρο άνοια συγκαταλέγεται μια ποικιλία χρόνιων νευρογνωσιακών διαταραχών με προεξάρχον σύμπτωμα την αμνησία και τουλάχιστον μία από άλλες νοητικές διαταραχές, όπως αφασία (εξασθένιση λόγου), απραξία (αδυναμία εκτέλεσης κινητικών δράσεων), αγνωσία (αδυναμία αναγνώρισης αντικειμένων) καθώς και διαταραχές εκτελεστικών λειτουργιών, όπως στην ικανότητα λογικής σκέψης, προγραμματισμού και επιτέλεσης πολύπλοκης συμπεριφοράς.

8.2 Είδη και Χαρακτηριστικά

Στον όρο *αμνησία* συναθροίζονται πολλές διαφορετικές περιπτώσεις ανικανότητας δημιουργίας νέων ή ανάκτησης παλαιότερων μνημών οι οποίες είχαν προσληφθεί προηγούμενα. Οι περιπτώσεις αμνησίας προκαλούνται από ένα μεγάλο εύρος πολύ διαφορετικών αιτιών (βλ. «Αμνησία»). Σημειώνεται ότι ο όρος άνοιες έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν και συνήθως χρησιμοποιείται ακόμα, για να χαρακτηρίσει ουσιαστικά και να προσδιορίσει εκφυλιστικές καταστάσεις που προσβάλλουν τα γηραιότερα άτομα.

Ωστόσο, σύμφωνα με την πιο πρόσφατη έκδοση του εγχειριδίου νοητικών διαταραχών της αμερικανικής ψυχιατρικής εταιρείας, οι διαταραχές αυτές (άνοιες) ομαδοποιούνται πλέον στις «μείζονες νευρογνωσιακές διαταραχές», οι οποίες συνιστούν ένα μεγαλύτερο εύρος περιπτώσεων που μπορεί να περιλαμβάνουν διαταραχές και σε σχετικά νέα άτομα σε σύγκριση με τις «παραδοσιακές» άνοιες. Έτσι, στις μείζονες νευρογνωσιακές διαταραχές ανήκουν οι διαταραχές που οφείλονται στη νόσο του Alzheimer, σε εγκεφαλικά έμφρακτα, στην άνοια με σωμάτια Lewy, στη νόσο Parkinson, στη νόσο Huntington, στη νόσο Creutzfeldt-Jacob, σε εγκεφαλικό τραύμα, σε επιπλοκές λοίμωξης από HIV (AIDS), στον χρόνια αλκοολισμό, και περιλαμβάνουν την μετωποκροταφική άνοια καθώς και άνοιες αγνώστου αιτιολογίας (DSM-5, 2013). Δηλαδή, σύμφωνα με αυτή την κατηγοριοποίηση, στις νευρογνωσιακές διαταραχές μπορούν να καταταχθούν δευτερογενείς βλάβες εγκεφαλικού τραύματος ή συνέπειες επιπλοκών του AIDS. Παρόλ' αυτά, ο όρος άνοια, καθότι παραδοσιακός, συνεχίζει να χρησιμοποιείται εναλλακτικά για να προσδιορίσει τις διαταραχές που μπορούν να συνοδεύουν το γήρας.

Κάθε μορφή διαταραχής που οδηγεί σε άνοια προκαλεί, τουλάχιστον στα αρχικά στάδια, ένα συγκεκριμένο πρότυπο νευροψυχολογικών ελλειμμάτων, το οποίο αντανακλά την εγκεφαλική κατανομή της νευροπαθολογίας. Οι άνοιες είναι διαταραχές που δημιουργούν σημαντικά προβλήματα στην κοινωνική και επαγγελματική ζωή, που δεν οφείλονται σε κάποια από τις μείζονες, μη οργανικής αιτιολογίας, ψυχιατρικές διαταραχές, όπως η κατάθλιψη και η σχιζοφρένεια. Επίσης, οι άνοιες είναι επίκτητες μάλλον παρά αναπτυξιακές διαταραχές. Η μνημονική διαταραχή μπορεί να συμβαίνει είτε ως σύμπτωμα της πολύ πρώιμης φάσης της νόσου, όπως συμβαίνει στη νόσο Alzheimer, είτε αντίθετα να παρουσιάζεται σε πολύ προχωρημένο στάδιο, όπως συμβαίνει στην μετωποκροταφική άνοια.

Ο επιπολασμός της άνοιας αυξάνεται ραγδαία με την ηλικία. Στις ανεπτυγμένες κοινωνίες αυξάνει από 1%-2% στην ηλικία των 65 ετών σε 5%-10% κατά την έβδομη δεκαετία της ζωής και κατά 25% κατά την κατοπινή περίοδο, με το ποσοστό να ανέρχεται σε 30% στην ηλικία των 85 ετών. Η άνοια δε με τη μεγαλύτερη συχνότητα είναι αυτή που συνοδεύει τη νόσο Alzheimer, η οποία παρουσιάζει επιπολασμό περίπου 90% μεταξύ των ατόμων που υποφέρουν από κάποια μορφή άνοιας (βλ. αντίστοιχο κεφάλαιο για ανάλυση της νόσου αυτής). Οι άνοιες που αρχίζουν πριν τα 65 έτη, ονομάζονται άνοιες πρώιμης έναρξης, ενώ όταν παρουσιάζονται αργότερα, χαρακτηρίζονται ως καθυστερημένης έναρξης ή γεροντικές άνοιες. Είναι σαφές ότι ένα βασικός παράγοντας της υψηλής συχνότητας των ανοιών στις λεγόμενες ανεπτυγμένες κοινωνίες οφείλεται στη μεγάλη επιμήκυνση του προσδόκιμου ζωής που υφίσταται στις κοινωνίες αυτές αλλά και γενικά παγκοσμίως. Χαρακτηριστικά, το ποσοστό των ατόμων άνω των 65 ετών μετατράπηκε από 1% το 1900 σε 7% το 2000, ενώ προβλέπεται ότι θα αυξηθεί σε 15-20% μέχρι το 2050 (Olshansky, Carnes, & Cassel, 1993). Έτσι, μέσα σε έναν περίπου αιώνα έχουν μετατραπεί σε επιδημίες νόσοι που σπάνιζαν. Οι άνοιες προκύπτουν ως δευτεροπαθώς προϊούσα κατάσταση ορισμένων παθοφυσιολογικών διεργασιών, με τα συμπτώματα να παρουσιάζουν συνήθως ύπουλη έναρξη και προοδευτική επιδείνωση. Στις άνοιες, η ένταση της αμνησίας ποικίλλει αναλόγως του σταδίου εξέλιξης της παθοφυσιολογίας και των εγκεφαλικών δομών στις οποίες υφίσταται η βλάβη. Στις άνοιες μπορεί να υφίσταται βλάβη της μακρόχρονης, βραχύχρονης ή και ενεργού μνήμης. Τα διάφορα αμνησιακά σύνδρομα που συνδέονται με τις διαφόρου τύπου άνοιες σχετίζονται τόσο με τους υποκείμενους μηχανισμούς (εγκεφαλικές δομές και είδος βλάβης) όσο και με το στάδιο εξέλιξης και εξάπλωσής τους. Είναι σαφές ότι όσο μεγαλύτερη καθίσταται η εξέλιξη και εξάπλωση της υποκείμενης παθοφυσιολογικής βλάβης τόσο σοβαρότερη και πιο γενικευμένη θα είναι η συμπεριφορική αλλαγή, εμπλέκοντας όλο και περισσότερες νοητικές λειτουργίες.

8.2.1 Νόσος του Alzheimer

Η άνοια με τη μεγαλύτερη επίπτωση επί του πληθυσμού είναι η νόσος του Alzheimer, στενά συνδεδεμένη με τη γεροντική ηλικία, αποτελεί ένα σύνδρομο το οποίο αναλύεται σε ιδιαίτερο, ομώνυμο κεφάλαιο.

8.2.2 Άνοια με σωματία Lewy και νόσος Parkinson

Η άνοια με σωματία Lewy και η νόσος του Parkinson αποτελούν τις πιο συχνές μορφές εκφυλιστικής άνοιας μετά την Alzheimer, με ποσοστό επί των ανοϊκών ασθενών >20% για την πρώτη και 1-3% επί των ατόμων μετά την 5^η δεκαετία για τη δεύτερη. Η νόσος με σωματία Lewy ανήκει, όπως και η Alzheimer, στις άνοιες της γεροντικής ηλικίας. Στην Parkinson τα κυριότερα χαρακτηριστικά της γνωσιακής διαταραχής αφορούν στις εκτελεστικές λειτουργίες, ενώ ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με Parkinson θα αναπτύξουν άνοια, με την αμνησία να είναι παρόμοια με εκείνη των άλλων ανοιών με μετωποαβδωτή εμπλοκή. Η βιωματική μνήμη προσβάλλεται σχετικά σε μικρότερο βαθμό, αλλά ελαττωματική είναι η ικανότητα χρονικής ταξινόμησης των πρόσφατα αποκτηθέντων πληροφοριών καθώς και των απομακρυσμένων αναμνήσεων, η ικανότητα ελεύθερης ανάκλησης είναι επίσης εξασθενημένη, ενώ η μνήμη αναγνώρισης παρουσιάζεται φυσιολογική. Ο σχηματισμός των σωματίων Lewy αποτελεί κοινό ιστοπαθολογικό χαρακτηριστικό και των δύο διαταραχών. Στην πρώτη διαταραχή τα σωματία Lewy κατανέμονται στη μέλαινα ουσία, τον υπομέλανα τόπο, στους πυρήνες της βασικής μοίρας του πρόσθιου εγκεφάλου, στον εγκεφαλικό φλοιό, στον υποθάλαμο, το αυτόνομο νευρικό σύστημα και τον νωτιαίο μυελό, ενώ στην Parkinson εντοπίζονται μόνον στη μέλαινα ουσία. Μείωση σε διάφορα νευροδιαβιβαστικά συστήματα έχουν βρεθεί στην άνοια με σωματία Lewy, ενώ η μεγαλύτερη μείωση στην Parkinson αφορά το ντοπαμινεργικό και χολινεργικό σύστημα.

8.2.3 Μετωποκροταφική Άνοια

Η μετωποκροταφική άνοια ακολουθεί σε επιπολασμό τις προηγούμενες μορφές και αποτελεί μία ετερογενή ομάδα διαταραχών. Χαρακτηριστικό είναι η εκφύλιση των μετωπιαίων λοβών (μετωπιαία παραλλαγή), της πρόσθιας μοίρας των κροταφικών λοβών (κροταφική παραλλαγή) ή και των δύο περιοχών.

8.2.4 Νόσος του Huntington

Είναι η πιο κοινή γενετική διαταραχή που προκαλεί άνοια και κληρονομείται με αυτοσωμικό κυρίαρχο χαρακτήρα. Η έναρξη συμβαίνει κατά την 4^η με 5^η δεκαετία, αλλά μπορεί να αρχίσει ακόμα και κατά την 8^η.

Νευροπαθολογικά χαρακτηρίζεται από έντονη εκφύλιση και γλοίωση του νεοραβδωτού σώματος (κέλυφος και κερκοφόρος πυρήνας) με απώλεια GABAεργικών νευρώνων. Τα κύρια χαρακτηριστικά της νόσου είναι η άνοια και η χορεία (κινητική διαταραχή), με τα γνωσιακά και ψυχιατρικά συμπτώματα να προηγούνται αρκετά χρόνια της κινητικής δυσλειτουργίας. Σε πρώιμα στάδια μπορούν να παρατηρηθούν διαταραχές της προσοχής και των εκτελεστικών λειτουργιών. Η μνημονική διαταραχή οφείλεται κυρίως σε διαταραχή της διεργασίας ανάκτησης νεοαποκτηθείσας πληροφορίας. Επίσης, οι ασθενείς που πάσχουν απ' αυτή τη νόσο, σε αντίθεση με αυτούς που πάσχουν από τη νόσο Alzheimer ή το σύνδρομο Korsakoff, παρουσιάζουν παρόμοιο έλλειμμα στη μνήμη παρελθόντων γεγονότων καθ' όλη τη διάρκεια της νόσου. Η εξασθένηση της ενεργού μνήμης είναι ένα από τα αρχικά συμπτώματα της νόσου.

8.2.5 Αγγειακές Άνοιες

Είναι άνοιες που οφείλονται σε εγκεφαλικές βλάβες λόγω ισχαιμίας ή αιμορραγίας και έχουν συνέπεια μεμονωμένα ή πολλαπλά και εκτεταμένα έμφρακτα, φλεγμονή των εγκεφαλικών αγγείων και αιμορραγίες του παρεγχύματος. Σχετίζονται δε με τη χρόνια αρτηριακή υπέρταση, τον σακχαρώδη διαβήτη καθώς και με την ηλικία. Οι διάχυτες βλάβες με συνέπεια την άνοια δημιουργούνται από προοδευτική απόφραξη των αρτηριδίων του εγκεφάλου. Συνήθως, υφίστανται διάχυτες βλάβες της λευκής ουσίας που ουσιαστικά οδηγούν σε υποφλοιϊκή ισχαιμική αγγειακή άνοια. Βλάβη στον ιππόκαμπο, ο οποίος είναι ιδιαίτερα ευπαθής σε συνθήκες ισχαιμίας, μπορεί να οδηγήσει σε εξασθένηση της βιωματικής μνήμης.

Για τη συγγραφή αυτού του κεφαλαίου στοιχεία αντλήθηκαν από (Hodges, 2000· Οικονόμου, Παπαγεωργίου, & Παπανικολάου, 2007).

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- DSM-5. (2013). *DSM-5* (A. P. Association Ed. 5th ed.). Washington: American Psychiatric Publishing.
- Hodges, J. R. (2000). Memory in the Dementias. In E. Tulvin & F. I. M. Craik (Eds.), *The Oxford Handbook of Memory* (pp. 441-459): Oxford University Press.
- Olshansky, S. J., Carnes, B. A., & Cassel, C. K. (1993). The aging of the human species. *Sci Am*, 268(4), 46-52.
- Οικονόμου, Α., Παπαγεωργίου, Σ. Γ., & Παπανικολάου, Α. (2007). Αμνησίες συνδεδεμένες με τις άνοιες. In σ. Παπανικολάου (Ed.), *Οι Αμνησίες* (pp. 101-152): Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης.

9. Ασβέστιο

Σύνοψη

Το ασβέστιο είναι ένα από τα πιο σημαντικά στοιχεία του οργανισμού. Το ιόν του ασβεστίου (Ca^{2+}) βρίσκεται σε πολύ πιο χαμηλή συγκέντρωση στο κυτταρόπλασμα (10-100 nM) απ' ό,τι στον εξωκυττάριο χώρο (~2 mM) και εντός του ενδοπλασματικού δικτύου. Το Ca^{2+} παίζει πολύ σημαντικούς ρόλους σε μια πληθώρα ενδοκυττάρων διεργασιών και έτσι η συγκέντρωσή του στο κυτταρόπλασμα υπόκειται σε έντονη χωροχρονική ρύθμιση. Η είσοδος Ca^{2+} στο κυτταρόπλασμα του νευρικού κυττάρου μπορεί να συμβεί μέσω τασεοελεγχόμενων διαύλων στην πλασματική μεμβράνη, ιονοτροπικών υποδοχέων στη σύναψη και επίσης απελευθερώνεται από το ενδοπλασματικό δίκτυο μέσω δράσης ειδικών υποδοχέων. Η εισροή ασβεστίου μέσω τασεοελεγχόμενων διαύλων είναι καθοριστική στη διεργασία απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστή από την προσυναπτική απόληξη. Μετασυναπτικά, τασεοελεγχόμενοι διάυλοι Ca^{2+} στη σωματοδενδριτική περιοχή συμβάλλουν στη διαμόρφωση των ηλεκτρικών ιδιοτήτων και της ηλεκτρικής δραστηριότητας των δενδριτών με τη δημιουργία δενδριτικών δυναμικών ενέργειας και τη συμβολή της δενδριτικής εξάπλωσης των συμβατικών δυναμικών ενέργειας (ανάδρομα δυναμικά ενέργειας). Μια σημαντική συνέπεια των διάφορων οδών ενίσχυσης της συναπτικής εκπόλωσης από το Ca^{2+} είναι η ενίσχυση της ενεργοποίησης του υποδοχέα NMDA και η συνακόλουθη εισροή Ca^{2+} στη μετασυναπτική περιοχή. Επίσης, οι ίδιοι οι τασεοελεγχόμενοι διάυλοι Ca^{2+} οδηγούν σε εισροή Ca^{2+} στο κύτταρο. Το ενδοκυττάρια εισερχόμενο Ca^{2+} μέσω των υποδοχέων NMDA και των τασεοελεγχόμενων διαύλων του μπορεί να προκαλέσει περαιτέρω αύξηση της κυτταροπλασματικής συγκέντρωσης Ca^{2+} από το ενδοπλασματικό δίκτυο. Η αύξηση του Ca^{2+} στο κύτταρο είναι καθοριστική στην επαγωγή φαινομένων μακρόχρονης συναπτικής πλαστικότητας εμπλέκοντας διάφορες πρωτεϊνοκινάσες, με ιδιαίτερα σημαντική την κινάση, η δράση της οποίας εξαρτάται από το σύμπλοκο Ca^{2+} /ασβεστιο-καλμοδουλίνης, την πρωτεϊνοκινάση II (CaMKII), η οποία συνδέεται στενά με τον υποδοχέα NMDA.

Προαπαιτούμενη γνώση

Είναι σημαντικές οι βασικές γνώσεις κυτταρικής νευροφυσιολογίας και κυρίως αυτές που σχετίζονται με την ηλεκτρική δραστηριότητα της μεμβράνης του νευρικού κυττάρου. Για ολοκληρωμένη αντίληψη των ρόλων του ασβεστίου σε διεργασίες που σχετίζονται με τη συναπτική πλαστικότητα ο μελετητής παραπέμπεται στα κεφάλαια «Υποδοχέας NMDA» και «Πλαστικότητα».

9.1 Γενικά Στοιχεία

Το ασβέστιο είναι ένα μεταλλικό στοιχείο και σε υδατικό διάλυμα, όπως είναι αυτό του εξωκυττάριου χώρου, υφίσταται ως δισθενές ιόν (Ca^{2+}). Παρ' ό,τι η συγκέντρωσή των ιόντων ασβεστίου στον εξωκυττάριο χώρο στο νευρικό σύστημα (ανθρώπου, τρωκτικών) είναι σχετικά μεγάλη και περίπου 1 mM η ενδοκυττάρια συγκέντρωσή του (στο κυτταρόπλασμα) είναι εξαιρετικά χαμηλή (της τάξης των 10-100 nM), (Somjen, 2004). Το Ca^{2+} εμπλέκεται σε πολλές σημαντικές νευρωνικές διεργασίες συμβάλλοντας είτε στη μεταβολή του μεμβρανικού ηλεκτρικού δυναμικού είτε ως δευτερογενές αγγελιοφόρο, μηνυματοφόρο μόριο παίζει πολύ σημαντικούς ρόλους σε ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μονοπάτια. Έτσι, το ασβέστιο είναι βασικό στη διεργασία απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστή (Jarvis & Zamponi, 2005· Neher & Sakaba, 2008), συμβάλλει στη ρύθμιση της διεγερσιμότητας (Golding, Jung, Mickus, & Spruston, 1999· D. S. Wei et al., 2001), συμμετέχει στις διεργασίες ολοκλήρωσης των εισόδων στους δενδρίτες (Magee, Hoffman, Colbert, & Johnston, 1998· Markram, Helm, & Sakmann, 1995), εμπλέκεται στην ρύθμιση συναπτικών υποδοχέων (Barria, Muller, Derkach, Griffith, & Soderling, 1997· Diana & Bregestovski, 2005· Ohno-Shosaku, Hashimoto-dani, Maejima, & Kano, 2005), και συμμετέχει στη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης (Greer & Greenberg, 2008).

Αφού το ιόν του ασβεστίου δεν μπορεί να παραχθεί από το κύτταρο, σε αντίθεση με άλλα μηνυματοφόρα μόρια, όπως είναι η cAMP, η ποσότητά του ελέγχεται μέσω απελευθέρωσης από τις περιοχές με υψηλή συγκέντρωση (δηλαδή εξωκυττάριο χώρο και ενδοπλασματικό δίκτυο) προς στο κυτταρόπλασμα και αντίστοιχα με άντληση από αυτό στα διαμερίσματα αυτά υψηλής συγκέντρωσης. Αυτές οι διεργασίες πραγματοποιούνται μέσω της δραστηριότητας ιοντικών διαύλων, υποδοχέων και μεμβρανικών αντλιών. Η ενδοκυττάρια συγκέντρωση του ασβεστίου ($[Ca^{2+}]_{\text{ενδ}}$) διατηρείται σε πολύ χαμηλά επίπεδα, καθ' όσον το κύτταρο βρίσκεται σε κατάσταση «ηρεμίας», μέσω της δράσης ειδικών πρωτεϊνών που μεταφέρουν ενεργά, αντλούν δηλαδή το ιόν

προς τον εξωκυττάριο χώρο καθώς και στο εσωτερικό του ενδοπλασματικού δικτύου. Το ασβέστιο εισέρχεται στον χώρο του κυτταροπλάσματος από τον εξωκυττάριο χώρο και το ενδοπλασματικό δίκτυο μέσω ιοντικών διαύλων που βρίσκονται στην πλασματική μεμβράνη και στη μεμβράνη του ενδοπλασματικού δικτύου. Η διάνοιξη των διαύλων αυτών προκαλεί μια δραματική και ταχύτατη αύξηση στην κυτταροπλασματική συγκέντρωση του ιόντος κατά τουλάχιστον εκατό φορές, η οποία έτσι μπορεί να φτάσει τοπικά σε 1.0-1.5 μM , μέσα σε ένα μικρό κλάσμα του δευτερολέπτου (Bootman & Berridge, 1995). Υπάρχουν πολλών ειδών «σήματα» που σκανδαλίζουν, προκαλούν ενεργοποίηση της εισροής ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα, όπως είναι το μεμβρανικό δυναμικό, η τριφωσφορική ινοσιτόλη (IP_3) ενώ επίσης το ίδιο το Ca^{2+} μπορεί να προκαλέσει τη δική του απελευθέρωση από ενδοκυττάρια δεξαμενές. Πράγματι, το ασβέστιο ρυθμίζει διαύλους του που βρίσκονται στο ενδοπλασματικό δίκτυο και έτσι αποτελεί το ίδιο το ιόν παράγοντα απελευθέρωσης περαιτέρω ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα. Η πολύ χαμηλή συγκέντρωση του ασβεστίου στο κύτταρο σε συνδυασμό με την πληθώρα των κυτταρικών διεργασιών που αυτό ρυθμίζει ή συμμετέχει, υποδηλώνει την εξαιρετική σημασία του ιόντος αυτού για τις πολυάριθμες κυτταρικές λειτουργίες. Συνήθως, η σηματοδότηση που προκαλεί την εισροή Ca^{2+} εντός του κυττάρου συνίσταται ουσιαστικά σε λεπτομερώς ρυθμιζόμενες χωροχρονικές μεταβολές της συγκέντρωσής του στο κυτταρόπλασμα (Bootman & Berridge, 1995· Fakler & Adelman, 2008· Higley & Sabatini, 2008), ενώ οι συνδυασμοί της έντασης του χρονισμού και του εντοπισμού της αύξησης της $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{ενδ}}$ συνιστούν μια μεγάλη ποικιλία διαφορετικών σηματοδοτήσεων στο κύτταρο (Bootman, Berridge, & Lipp, 1997). Είναι σαφές ότι οι σηματοδοτικές κυτταρικές δράσεις του ασβεστίου εκτείνονται σε όλο το χωρικό και χρονικό εύρος των δραστηριοτήτων του νευρικού συστήματος. Το ευρύ χρονικό φάσμα των δράσεων του ασβεστίου καθιστά δυνατή τη διασύνδεση των διεργασιών που συμβαίνουν σε διάφορα επίπεδα οργάνωσης στον εγκέφαλο από το μοριακό μέχρι των ευρέων νευρωνικών δικτύων (Dudai, 1997). Εδώ, θα ασχοληθούμε με μία «χαρτογράφηση» των δράσεων των ιόντων ασβεστίου στο νευρικό κύτταρο παρουσιάζοντας συνοπτικά τους τρόπους διόδων διαμεμβρανικής κίνησης του Ca^{2+} και τους βασικούς λειτουργικούς ρόλους του σε σημαντικές διεργασίες του νευρικού κυττάρου, δίνοντας έμφαση στις διεργασίες που σχετίζονται ή θεωρείται ότι μπορούν να σχετίζονται άμεσα ή έμμεσα με τη μάθηση και μνήμη. Δεν θα ασχοληθούμε με τους τασεοελεγχόμενους διαύλους που εντοπίζονται στις μεμβράνες των σκελετικών μυϊκών κυττάρων και των κυττάρων της καρδιάς (των κυττάρων του μυοκαρδίου και του φλεβόκομβου).

9.2 Διάυλοι Ασβεστίου

Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, οι πηγές του κυτταροπλασματικού Ca^{2+} είναι ο εξωκυττάριος χώρος και το ενδοπλασματικό δίκτυο. Η διαμεμβρανική διέλευση του ασβεστίου πραγματοποιείται μέσω μιας ποικιλίας διαφορετικών τύπων ιοντικών διαύλων, οι οποίοι είναι διαπερατοί για το ιόν αυτό και οι οποίοι έχουν διαφορετικές ιδιότητες μεταξύ τους εξυπηρετώντας συγκεκριμένους λειτουργικούς ρόλους. Τα μακρομοριακά πρωτεϊνικά συμπλέγματα των διαύλων συγκροτούνται από συνδυασμούς πέντε διαφορετικών $\alpha 1$ υπομονάδων (Nimmrich & Gross, 2012). Το εξωκυττάριο ασβέστιο μπορεί να εισέλθει εντός του κυττάρου (δηλαδή κυτταρόπλασμα) μέσω ιοντικών διαύλων. Οι διάυλοι αυτοί ανήκουν σε δύο κατηγορίες, τους τασεοελεγχόμενους ιοντικούς διαύλους και τους διαύλους οι οποίοι συνιστούν μέρος υποδοχέων νευροδιαβιβαστών στις συνάψεις, είναι δηλαδή ιονοτροπικοί υποδοχείς νευροδιαβιβαστών. Οι τασεοελεγχόμενοι διάυλοι εντοπίζονται σε όλη ουσιαστικά την έκταση της σωματοδενδριτικής μεμβράνης μέχρι και τις δενδριτικές άκανθες (όπου εντοπίζονται οι συνάψεις σε διάφορους τύπους νευρώνων), καθώς και στη μεμβράνη της προσυναπτικής απόληξης, η δραστηριότητά τους δε επηρεάζεται από τις διακυμάνσεις του μεμβρανικού δυναμικού (ουσιαστικά εκπολώσεις) και με τη σειρά τους συμμετέχουν στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες των κυτταρικών αυτών περιοχών (B. R. Christie, Eliot, Ito, Miyakawa, & Johnston, 1995· M. J. Christie, 1995· Johnston, Magee, Colbert, & Cristie, 1996· Llinas, 1988· Magee, Avery, Christie, & Johnston, 1996· Magee et al., 1998· Magee & Johnston, 1995a· Vacher, Mohapatra, & Trimmer, 2008). Αντίθετα, οι διάυλοι των ιονοτροπικών υποδοχέων βρίσκονται μόνον στην περιοχή των συνάψεων και η λειτουργική τους κατάσταση συμβαδίζει με τη δραστηριότητα του υποδοχέα, του οποίου αποτελούν κεντρικό συστατικό. Σε γενικές γραμμές, το Ca^{2+} που εισέρχεται μέσω των τασεοελεγχόμενων διαύλων στη σωματοδενδριτική περιοχή προκαλεί εκπόλωση, συμβάλλοντας στη δημιουργία δενδριτικών δυναμικών ενέργειας και επίσης μπορεί να επηρεάζει τη δραστηριότητα διαύλων άλλων ιόντων (π.χ. καλίου), οι οποίοι βρίσκονται στην ίδια περιοχή. Στις προσυναπτικές απολήξεις, το ασβέστιο αποτελεί βασικό στοιχείο της διεργασίας απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστή, ενώ η εισροή του ασβεστίου στη μετασυναπτική περιοχή είναι δυνατή ουσιαστικά μόνον μέσω ιονοτροπικών υποδοχέων του γλουταμικού, κυρίως δε αυτών που καλούνται υποδοχείς NMDA (βλ. κεφ. «Υποδοχέας NMDA»), ενώ πρόσφατα έχει βρεθεί ότι μια κάποια εισροή Ca^{2+} μπορεί να συμβαίνει και μέσω των υποδοχέων AMPA που αποτελούν μια δεύτερη ομάδα

ιονοτροπικών υποδοχέων του γλουταμικού. Η εισροή Ca^{2+} στις συνάψεις μέσω των υποδοχέων αυτών είναι σχετικά περιορισμένη και δεν συμβάλλει στη μεταβολή του μεμβρανικού δυναμικού του μετασυναπτικού κυττάρου. Αντίθετα, ένας πολύ σημαντικός ρόλος των ιόντων ασβεστίου που εισέρχονται στο κύτταρο μέσω των ιονοτροπικών υποδοχέων αλλά και μέσω των τασεοελεγχόμενων διαύλων, είναι η επαγωγή ή ρύθμιση ενδοκυττάρων μονοπατιών σηματοδότησης. Επίσης, η κινητοποίηση και η δράση του ασβεστίου διαφέρει μεταξύ των διάφορων περιοχών του νευρώνα τόσο ως προς την χωρική έκταση όσο και τη χρονική διάρκεια. Για παράδειγμα, η εισροή Ca^{2+} εντός της προσυναπτικής απόληξης είναι εξαιρετικά εντοπισμένη και χρονικά πολύ περιορισμένη (βάσει της ιδιαίτερης κατανομής και των ιδιοτήτων των συγκεκριμένων διαύλων Ca^{2+}), ενώ η εισροή Ca^{2+} μέσω διαύλων στην περιοχή της σωματικής μεμβράνης μπορεί να είναι τέτοιας έκτασης, ώστε να φτάνει στον πυρήνα και να επηρεάζει τη γονιδιακή έκφραση αρκετά μετά το αρχικό γεγονός (εκπόλωση) που προκάλεσε την είσοδό του. Οι τασεοελεγχόμενοι διάυλοι και τα αντίστοιχα ρεύματα ασβεστίου ταξινομούνται ανάλογα με τις ιδιότητές τους (ευαισθησία στο μεμβρανικό δυναμικό, κινητική ενεργοποίησης και απενεργοποίησης, φαρμακολογικός αποκλεισμός). Οι διάφοροι τύποι διαύλων και ρευμάτων συνοψίζονται στον Πίνακα 2.1. Στην αρχή θα εξετάσουμε τη δράση του ασβεστίου στην προσυναπτική απόληξη και κατόπιν θα αναφερθούμε στους τρόπους εισόδου και τους ρόλους του ασβεστίου στη μετασυναπτική περιοχή (ευρύτερη σωματοδενδριτική και συναπτική περιοχή).

9.2.1 Διάυλοι Ca^{2+} στην Προσυναπτική Απόληξη και Απελευθέρωση Νευροδιαβιβαστή

Η είσοδος Ca^{2+} εντός της περιοχής της προσυναπτικής απόληξης είναι απαραίτητη συνθήκη για την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή που προκαλείται μέσω της ενεργοποίησης (διέγερσης) του προσυναπτικού κυττάρου (Augustine, 2001· Spafford & Zamponi, 2003), (βλ. κεφ. «Σύναψη και Συναπτική Διαβίβαση»). Το εξωκυττάριο Ca^{2+} εισέρχεται εντός της προσυναπτικής απόληξης αυξάνοντας την $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{ενδ}}$ στα όρια ενός μικροδιαμερίσματος του κυτταροπλάσματος, μέσω ειδικών τύπων τασεοελεγχόμενων διαύλων (Wheeler, Randall, & Tsien, 1994· Wheeler, Sather, Randall, & Tsien, 1994). Συγκεκριμένα, το Ca^{2+} εισέρχεται μέσω τασεοελεγχόμενων διαύλων που ενεργοποιούνται από έντονη εκπόλωση της μεμβράνης, όπως αυτή που συμβαίνει κατά τη διάρκεια ενός δυναμικού ενέργειας, και ανήκουν στους τύπους διαύλων “N” και “P/Q” (Catterall, 1998· Mochida, Yokoyama, Kim, Itoh, & Catterall, 1998· Sheng, Westenbroek, & Catterall, 1998· Uchitel et al., 1992). Οι διάυλοι αυτοί στην προσυναπτική απόληξη συνεντοπίζονται με το σύμπλεγμα των πρωτεϊνών (το καλούμενο SNARE) το οποίο είναι υπεύθυνο για τη σύντηξη των συναπτικών κυστιδίων με την κυτταρική μεμβράνη, και βρίσκονται ειδικά σε φυσική επαφή με την πρωτεΐνη συνταξίνη. Ο ρόλος των διαύλων Ca^{2+} στην απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή μελετήθηκε για πρώτη φορά στη νευρομυϊκή σύναψη του βατράχου και αργότερα σε άλλα παρασκευάσματα χρησιμοποιώντας ειδικά αντισώματα, τα οποία σήμαιναν τις περιοχές στις οποίες εντοπίζονταν οι διάυλοι αυτοί (Sheng, Rettig, Takahashi, & Catterall, 1994). Τη διέλευση του ασβεστίου διαμέσου των τασεοελεγχόμενων διαύλων στην προσυναπτική απόληξη ανταγωνίζεται ένα άλλο δισθενές ιόν, το μαγνήσιο (Mg^{2+}) το οποίο μπορεί και αυτό να διέλθει μέσω των ίδιων διαύλων. Έτσι, η συγκέντρωση των δύο ιόντων στον εξωκυττάριο χώρο καθορίζει την είσοδο του ασβεστίου εντός της προσυναπτικής απόληξης και κατά συνέπεια την ποσότητα του απελευθερούμενου νευροδιαβιβαστή. Για παράδειγμα, μείωση της αναλογίας $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{εξ}} / [\text{Mg}^{2+}]_{\text{εξ}}$ θα οδηγήσει σε μειωμένη είσοδο ιόντων ασβεστίου, μειωμένη απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή και μειωμένο αποτέλεσμα στο μετασυναπτικό κύτταρο. Οι διάυλοι τύπου N αποκλείονται από την ω -κωνοτοξίνη που παράγεται από τον κωνοειδή κοχλία (σαλίγκαρο) *Conus geographus* και εντοπίζονται σε GABAεργικές και γλουταματεργικές απολήξεις. Οι διάυλοι τύπου P αποκλείονται από τοξίνες της αράχνης *Agenelopsis aperta* και εντοπίζονται στις γλουταματεργικές απολήξεις των πυραμιδικών κυττάρων, στις GABAεργικές απολήξεις των παρεγκεφαλιδικών κυττάρων Purkinje καθώς και στις χολινεργικές απολήξεις στις νευρομυϊκές συνάψεις. Οι διάυλοι τύπου Q αποκλείονται από την ω -κωνοτοξίνη που παράγεται από τον κοχλία *Conus magus*.

9.2.2 Διάυλοι Ca^{2+} στην Σωματοδενδριτική Περιοχή του Νευρώνα

Εδώ θα εξεταστούν οι διάυλοι που εντοπίζονται στην ευρύτερη σωματοδενδριτική περιοχή των νευρικών κυττάρων. Τασεοελεγχόμενοι διάυλοι Ca^{2+} εντοπίζονται πράγματι σε όλη την έκταση της σωματοδενδριτικής μεμβράνης του νευρώνα μέχρι και τις δενδριτικές άκανθες, αν και η κατανομή τους διαφέρει μεταξύ των διάφορων περιοχών και, βέβαια, τον τύπο των νευρικών κυττάρων (B. R. Christie et al., 1995· M. J. Christie, 1995· Johnston et al., 1996· Llinas, 1988· Magee et al., 1996· Magee et al., 1998· Magee & Johnston, 1995a· Tsien, Lipscombe, Madison, Bley, & Fox, 1988· Vacher et al., 2008). Οι τασεοελεγχόμενοι διάυλοι

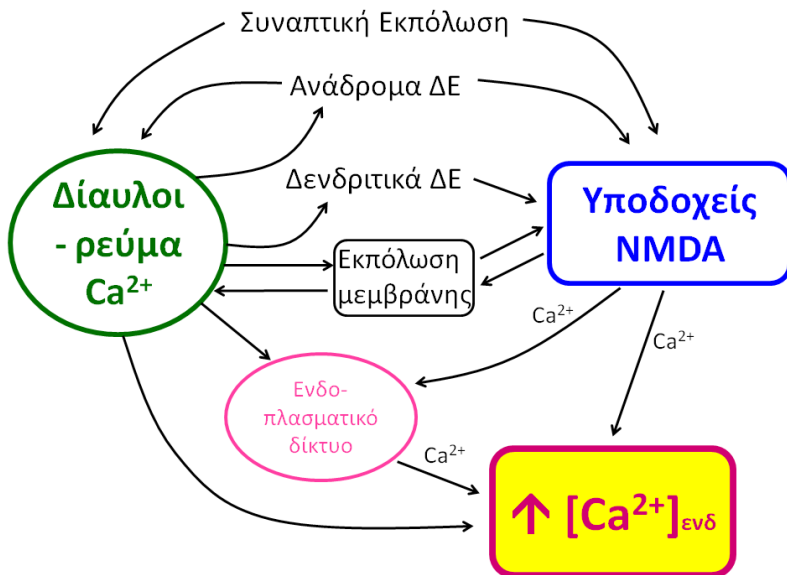
Ca^{2+} διακρίνονται μεταξύ τους βάσει ορισμένων ηλεκτροφυσιολογικών κριτηρίων, τα οποία περιλαμβάνουν (α) το μέγεθος της εκπόλωσης που απαιτείται για την ενεργοποίησή τους (και έτσι διαχωρίζονται σε υψηλού και χαμηλού κατωφλίου δυναμικού), (β) το μέγεθος της αγωγιμότητάς τους (ποσότητα διερχόμενου ιοντικού ρεύματος), και (γ) την χρονοεξέλιξη της απενεργοποίησης (ταχεία, βραδεία). Έτσι, οι διάυλοι και τα ρεύματα Ca^{2+} μπορούν να διακριθούν σε αυτούς που παρουσιάζουν υψηλό κατώφλιο για την ενεργοποίησή τους και σε αυτούς που ενεργοποιούνται σε χαμηλό κατώφλιο. Τα ρεύματα Ca^{2+} υψηλού κατωφλίου ενεργοποιούνται σε μεμβρανικά δυναμικά πιο θετικά από τα περίπου -40 mV και σε αυτά συγκαταλέγονται τα ρεύματα τύπου L και N. Οι διάυλοι τύπου L εντοπίζονται στους δενδρίτες και την σωματική περιοχή του νευρώνα και ενεργοποιούνται σε μεμβρανικά δυναμικά περίπου μεταξύ -20 & -10 mV και οδηγούν σε διαρκή ρεύματα, που διαρκούν δηλαδή πολύ (Miyasho et al., 2001) (βλ. Πίνακα 9.1). Οι διάυλοι τύπου L παίζουν σημαντικό ρόλο στη συναπτική πλαστικότητα και τη μνήμη (Hulme & Connolly, 2014) (βλ. πιο κάτω), ενώ ειδικοί ανταγωνιστές για τους διαύλους τύπου L είναι οι διυδροπυριδίνες που περιλαμβάνουν την νιφεδιπίνη και νιμοδιπίνη (Hammond, 2001). Τα ρεύματα τύπου N παρουσιάζουν ένα κατώφλιο ενεργοποίησης περίπου στα -20 mV, απενεργοποιούνται, ενόσω διατηρείται η εκπόλωση και η ενεργότητά τους ρυθμίζεται από έναν αριθμό νευροδιαβιβαστών. Οι διάυλοι αυτοί σε ορισμένους τύπου κυττάρων (όπως είναι τα πυραμιδικά κύτταρα του ιππόκαμπου) εντοπίζονται και στην προσυναπτική απόληξη συμμετέχοντας στη διεργασία απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστή, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω. Γενικά, οι διάυλοι Ca^{2+} υψηλού κατωφλίου ενεργοποίησης στην σωματοδενδριτική περιοχή συμβάλλουν στη δημιουργία δυναμικών ενέργειας. Επίσης, το εισερχόμενο Ca^{2+} μέσω αυτών των διαύλων συμβάλλει στην ενεργοποίηση ασβεστιοεξαρτώμενων διαύλων καλίου (οι οποίοι προκαλούν υπερπόλωση και συμμετέχουν στην ηλεκτρική δραστηριότητα της μεμβράνης) (Faber & Sah, 2003· Fakler & Adelman, 2008· A. D. Wei et al., 2005). Οι τασεοελεγχόμενοι διάυλοι ασβεστίου υψηλού κατωφλίου στους δενδρίτες μπορούν να ενεργοποιηθούν από *ανάδρομα δυναμικά ενέργειας* (*back-propagating action potentials*) (B. R. Christie et al., 1995· Jaffe et al., 1992) ή και μέσω συναπτικής εκπόλωσης (Magee et al., 1995· Magee & Johnston, 1995b· Miyakawa et al., 1992· Regehr & Tank, 1992). Τα ανάδρομα δυναμικά ενέργειας είναι συμβατικά δυναμικά τα οποία εξαπλώνονται από την περιοχή (πρωτο)δημιουργίας τους, δηλαδή στον εκφυτικό κώνο, προς τους δενδρίτες (εξ ου και το «ανάδρομο» της εξάπλωσης). Έτσι, τα ρεύματα αυτά ασβεστίου στους δενδρίτες συμμετέχουν ενεργά στην ανάδρομη εξάπλωση των δυναμικών ενέργειας, αφού συνεισφέρουν στην εκπόλωση που συνοδεύει το (μειούμενο κατά την εξάπλωσή του) δυναμικό ενέργειας, ενισχύοντάς το και συμβάλλοντας στην αποτελεσματική του εξάπλωση προς τους δενδρίτες (για περισσότερα περί ανάδρομων δυναμικών βλ. κεφ. «Πλαστικότητα»). Επίσης, ενεργοποίηση τασεοελεγχόμενων διαύλων Ca^{2+} οδηγούν στην αυτόνομη δημιουργία δενδριτικών δυναμικών ενέργειας στα CA1 πυραμιδικά κύτταρα του ιππόκαμπου (Golding et al., 1999· Regehr, Connor, & Tank, 1989· Regehr & Tank, 1992· D. S. Wei et al., 2001). Η εκπόλωση που προσφέρει η ενεργοποίηση των διαύλων αυτών στη δενδριτική μεμβράνη συμβάλλει στην απομάκρυνση του μαγνησίου από τον διάυλο του υποδοχέα NMDA με αποτέλεσμα την αύξηση του διερχόμενου μέσω αυτού ρεύματος, το οποίο βέβαια αφορά και τα ίδια τα ιόντα ασβεστίου (βλ. κεφ. «Υποδοχέας NMDA»). Εδώ πρέπει να σημειωθεί ότι μεταξύ των τασεοελεγχόμενων διαύλων Ca^{2+} και των υποδοχέων NMDA υφίσταται αμφίδρομη λειτουργική σχέση μέσω της προκαλούμενης και από τους δύο αυτούς παράγοντες μεμβρανικής εκπόλωσης. Έτσι, η εκπόλωση που θα προκληθεί από την ενεργοποίηση των υποδοχέων NMDA μπορεί να οδηγήσει σε ενεργοποίηση των τασεοελεγχόμενων διαύλων Ca^{2+} οι οποίοι βρίσκονται ακόμα και στην κεφαλή της δενδριτικής άκανθας (Yuste & Denk, 1995). Η ενεργοποίηση των τασεοελεγχόμενων διαύλων Ca^{2+} , εκτός από τη συμβολή τους στην εκπόλωση της μεμβράνης (και γενικά στη διαμόρφωση της ηλεκτρικής της δραστηριότητας) προκαλούν αύξηση της $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{ενδ}}$, ενώ το εισερχόμενο αυτό Ca^{2+} μπορεί να προκαλέσει περαιτέρω αύξηση της $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{ενδ}}$ μέσω δράσης του σε υποδοχείς στην μεμβράνη του ενδοπλασματικού δικτύου. Οι διάφορες οδοί αύξησης της $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{ενδ}}$ έχουν αποδειχτεί πειραματικά μέσω κυρίως τεχνικών απεικόνισης των αλλαγών συγκέντρωσης Ca^{2+} . Στην εικόνα 9.1 παρουσιάζονται συνοπτικά οι μεμβρανικές και κυτταρικές διεργασίες που οδηγούν σε αύξησης της $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{ενδ}}$. Μετά την είσοδό του στο κυτταρόπλασμα, το Ca^{2+} μπορεί να δράσει σε πρωτεϊνικούς του στόχους (κινάσες, βλ. πιο κάτω). Όλα αυτά τα γεγονότα, τα οποία συγκλίνουν σε αύξηση της $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{ενδ}}$ μπορούν, σε συνδυασμό ή αυτόνομα, να οδηγήσουν σε κινητοποίηση ή ρύθμιση μηχανισμών συναπτικής πλαστικότητας (Cavazzini, Bliss, & Emptage, 2005) (βλ. επίσης πιο κάτω και κεφ. «Πλαστικότητα» και «Υποδοχέας NMDA»).

Οι διάυλοι ασβεστίου τύπου T παρουσιάζουν χαμηλό κατώφλιο ενεργοποίησης, περίπου στα -65 mV, το οποίο είναι πιο αρνητικό από το κατώφλιο για την πρόκληση του συμβατικού δυναμικού ενέργειας μέσω διαύλων νατρίου και καλίου (το οποίο είναι στα -55 mV) (Avery & Johnston, 1996· Cain & Snutch, 2013· McKay et al., 2006). Οι διάυλοι Ca^{2+} χαμηλού κατωφλίου δυναμικού απενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια συνεχιζόμενης εκπόλωσης και συνήθως συμμετέχουν στη γένεση ρυθμικών ριπών δυναμικών ενέργειας και

έχουν σημαντικό ρόλο στη ρυθμική δραστηριότητα των θαλαμικών νευρώνων (Lambert, Bessaih, Crunelli, & Leresche, 2014· McCormick, 2004· McCormick & Pape, 1990). Οι διάφοροι τύποι διαύλων Ca^{2+} σε νευρικά κύτταρα συνοψίζονται στον Πίνακα 9.1, βλ. επίσης (Bloodgood & Sabatini, 2008· McCormick, 2004· Vacher et al., 2008).

Τύπος Διαύλου	Ρεύμα	Ιδιότητες Ρεύματος	Εντοπισμός	Κύριος Λειτουργικός Ρόλος
N (high threshold)	I_N	Κατώφλιο ενεργοποίησης περίπου στα -20 mV Ταχεία απενεργοποίηση	Κυρίως στην αξονική απόληξη Μερικοί στο σώμα και τους δενδρίτες	Δενδριτικά δυναμικά ενέργειας Συμμετέχει επίσης στην συναπτική διαβίβαση (απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή).
P/Q (high threshold)	$I_{P/Q}$	(Q) Κατώφλιο ενεργοποίησης περίπου στα -50 mV Μη απενεργοποιούμενο ρεύμα	Κυρίως στην αξονική απόληξη Μερικοί στο σώμα και τους δενδρίτες Παρεγκεφαλίδα	Απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή.
L (long lasting, high threshold)	I_L	Κατώφλιο ενεργοποίησης περίπου στα -20 με -10 mV Βραδεία απενεργοποίηση Μακράς διάρκειας ρεύμα	Σώμα & Δενδρίτες Πυραμιδικών νευρώνων	Δενδριτικά δυναμικά ενέργειας Συμμετέχει επίσης στην συναπτική διαβίβαση.
T (transient, low threshold)	I_T	Κατώφλιο ενεργοποίησης πιο αρνητικό από -65 mV Ταχεία απενεργοποίηση Παροδικό ρεύμα	Σώμα & Δενδρίτες (κυρίως τους πλησιέστερους)	Συμμετέχει στην ριπή δυναμικών κατά την εκπόλωση η οποία ακολουθεί μια υπερπόλωση. Συμμετοχή στην ρυθμική πυροδότηση κατά ριπές σε θαλαμικούς νευρώνες.
R	I_R		Σώμα & Δενδρίτες	Πυροδότηση κατά ριπές (bursting)

Πίνακας 9.1 Τύποι τασεοελεγχόμενων ιοντικών διαύλων και ρευμάτων ασβεστίου στο νευρικό κύτταρο.



Εικόνα 9.1 Διάγραμμα το οποίο παρουσιάζει συνοπτικά τις κύριες οδούς μέσω των οποίων μπορεί να αυξηθεί η κυτταροπλασματική συγκέντρωση Ca^{2+} σε ένα νευρικό κύτταρο. Παρατηρούμε ότι οι οδοί αυτοί είναι: α) μέσω των υποδοχέων NMDA, β) μέσω των ιδίων των διαύλων Ca^{2+} στην σωματοδενδριτική μεμβράνη, και γ) από το ενδοπλασματικό δίκτυο. Δεν αναφέρονται οι διαύλοι Ca^{2+} στην προσυναπτική απόληξη. Επίσης, να προσεχθεί η αμφίδρομη σχέση μεταξύ υποδοχέων NMDA και τασσεοελεγχόμενων διαύλων Ca^{2+} μέσω της μεμβρανικής εκπόλωσης. Για λόγους απλοποίησης δεν παρουσιάζεται η επαγωγή απελευθέρωσης Ca^{2+} από το ΕΔ μέσω δράσης της IP_3 καθώς και οι μετασυναπτικές δράσεις του Ca^{2+} στην ενεργοποίηση ασβεστιοεξαρτώμενων διαύλων καλίου που θα οδηγήσει σε υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης. ΔΕ: Δυναμικά Ενέργειας. Για περισσότερες επεξηγήσεις βλ. κείμενο.

9.2.2.1 Είσοδος Ca^{2+} μέσω Συναπτικών Υποδοχέων

Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, στην εισροή εξωκυττάριου Ca^{2+} εντός του κυττάρου συμμετέχουν εκτός από τους τασσεοελεγχόμενους διαύλους του και συναπτικοί ιονοτροπικοί υποδοχείς. Αυτή η οδός εισροής Ca^{2+} στη συναπτική περιοχή συμβαίνει μέσω ιονοτροπικών υποδοχέων του γλουταμικού οξέος και κυρίως μέσω του υποδοχέα NMDA ο διάυλος του οποίου παρουσιάζει σημαντική διαπερατότητα για το Ca^{2+} . (MacDermott, Mayer, Westbrook, Smith, & Barker, 1986· Mayer & Westbrook, 1987· Nowak, Bregestovski, Ascher, Herbet, & Prochiantz, 1984). Όμως, η διέλευση του Ca^{2+} μέσω του NMDA παρεμποδίζεται από τα ιόντα μαγνησίου (Mg^{2+}) τα οποία υπό συνθήκες ηρεμίας (όταν δηλαδή δεν υπάρχει νευρωνική ηλεκτρική δραστηριότητα) αποκλείουν τον διάυλο του υποδοχέα. Τα ιόντα Ca^{2+} μπορούν να διέλθουν μόνον με την απομάκρυνση των ιόντων Mg^{2+} , κάτι το οποίο είναι εφικτό μέσω της εκπόλωσης της μεμβράνης (βλ. κεφ. «Υποδοχέας NMDA»). Οι ιδιότητες του υποδοχέα NMDA παρουσιάζονται αναλυτικά στο ομόνυμο κεφάλαιο. Πρέπει να σημειωθεί ότι πρόσφατα έχει δείχθει ότι σημαντική εισροή Ca^{2+} στο κύτταρο μπορεί να πραγματοποιηθεί και μέσω των ιονοτροπικών υποδοχών AMPA του γλουταμικού, ένα γεγονός το οποίο καθορίζεται από την απουσία της υπομονάδας GluR2 του υποδοχέα AMPA (Geiger et al., 1995· Gorter et al., 1997· Vandenberghe, Robberecht, & Brorson, 2000) και εμπλέκεται στις διεργασίες συναπτικής πλαστικότητας (Szabo et al., 2012).

9.2.3 Ενδοκυττάριας Πηγές Ca^{2+}

Εκτός από το εξωκυττάριο υγρό, μια πολύ σημαντική πηγή Ca^{2+} στο κύτταρο, με σημαντικό ρόλο σε διεργασίες συναπτικής πλαστικότητας, αποτελεί το ενδοπλασματικό δίκτυο που αποτελεί τμήμα του ενδομεμβρανικού συστήματος και εκτείνεται σε όλη την έκταση του νευρώνα, ακόμα μέχρι και την περιοχή των δενδριτικών ακάνθων (Terasaki, Slater, Fein, Schmidek, & Reese, 1994), ένα γεγονός που μπορεί να χαρακτηριστεί ως νευρώνας εντός του νευρώνα (Berridge, 1998). Έχει προταθεί ότι η μεμβράνη του ενδοπλασματικού δικτύου βρίσκεται σε στενή λειτουργική σύνδεση με την πλασματική μεμβράνη, ώστε να ρυθμίζουν πολλές σημαντικές διεργασίες στο νευρικό κύτταρο, όπως είναι η συναπτική πλαστικότητα και η ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης (Berridge, 1998). Το ενδοπλασματικό δίκτυο (ΕΔ) αποτελεί τόσο πηγή Ca^{2+} όσο και χώρο εντός του

οποίου μπορεί να αντλείται το κυτταροπλασματικό ασβέστιο και να τερματίζεται έτσι η δράση του. Αποκλεισμός της αποθήκευσης Ca^{2+} στο ΕΔ ματαιώνει την επαγωγή μακρόχρονης συναπτικής ενδυνάμωσης στα CA1 πυραμιδικά κύτταρα του ιππόκαμπτου (Harvey & Collingridge, 1992). Η απελευθέρωση Ca^{2+} από το ΕΔ ρυθμίζεται από δύο δευτερογενείς αγγελιοφόρους, μηνυματοφόρους: το ίδιο το ιόν του ασβεστίου και την 1,4,5-τριφωσφορική ινοσιτόλη (IP3). Το ασβέστιο και η IP3 προκαλούν απελευθέρωση Ca^{2+} από το ΕΔ δρώντας σε δύο είδη υποδοχέων, τον υποδοχέα ρυανοδίνης και τον υποδοχέα της IP3 αντίστοιχα. Οι υποδοχείς ρυανοδίνης και IP3 εντοπίζονται στη μεμβράνη του ΕΔ που βρίσκεται στις δενδριτικές άκανθες (όπου και οι συνάψεις) και στη δενδριτική περιοχή σχετικά κοντά στις άκανθες. Το Ca^{2+} που θα ενεργοποιήσει τον υποδοχέα ρυανοδίνης μπορεί να προέρχεται είτε μέσω των υποδοχέων NMDA που βρίσκονται στην δενδριτική άκανθα, είτε μέσω τασσεοελεγχόμενων διαύλων Ca^{2+} . Φαρμακολογικός αποκλεισμός των υποδοχέων ρυανοδίνης αποκλείει την επαγωγή μακρόχρονης συναπτικής ενδυνάμωσης στα CA1 πυραμιδικά κύτταρα του ιππόκαμπτου (Obenaus, Mody, & Baimbridge, 1989). Η IP3 παράγεται μέσω ενεργοποίησης ενός τύπου μεταβοτροπικού υποδοχέα του γλουταμικού και συγκεκριμένα του τύπου I.

9.2.4 Ενδοκυτταρική Σηματοδότηση Ca^{2+} και Συναπτική Πλαστικότητα

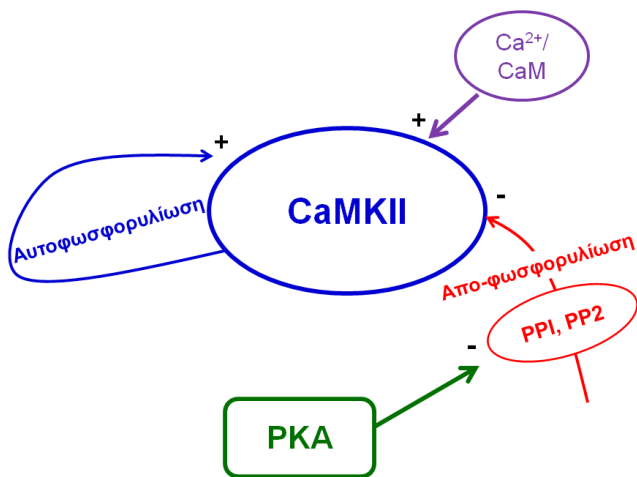
Το Ca^{2+} αποτελεί μόριο κλειδί για τα φαινόμενα συναπτικής πλαστικότητας, τα οποία περιλαμβάνουν τόσο φαινόμενα βραχύχρονης όσο και μακρόχρονης πλαστικότητας. Το ασβέστιο παίζει πολύ σημαντικούς ρόλους τόσο στη βραχύχρονη όσο και στη μακρόχρονη συναπτική πλαστικότητα (Johnston et al., 1996· Kennedy, 1989· Malenka, 1991· Rudy, 2008· Zucker & Regehr, 2002) και παρουσιάζονται στο κεφάλαιο «Πλαστικότητα». Εδώ, θα εκτεθούν οι δράσεις του Ca^{2+} στη μετασυναπτική περιοχή που εμπλέκονται στη μακρόχρονη αλλά και βραχύχρονη πλαστικότητα. Φαινόμενα βραχύχρονης συναπτικής πλαστικότητας τα οποία αφορούν την προσυναπτική περιοχή και στα οποία έχει πολύ σημαντική εμπλοκή το ασβέστιο, συζητούνται στο κεφάλαιο «Πλαστικότητα». Στην εικόνα 9.1 συνοψίζονται οι διάφορες πηγές Ca^{2+} και αύξησης της $[Ca^{2+}]_{ενδ}$ στο νευρικό κύτταρο. Αναλόγως της οδού, του εντοπισμού και της χρονοεξέλιξης της μεταβολής της $[Ca^{2+}]_{ενδ}$ το ασβέστιο μπορεί να επηρεάσει συγκεκριμένες ενδοκυττάριας διεργασίες που επηρεάζουν ή καθορίζουν τα φαινόμενα συναπτικής πλαστικότητας. Γενικά, η είσοδος του ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα μέσω συναπτικής δραστηριότητας πυροδοτεί δύο κατηγορίες βιοχημικών διεργασιών που οδηγούν σε φαινόμενα συναπτικής πλαστικότητας και μπορούν να συμβαίνουν παράλληλα: τροποποίηση προϋπάρχοντος κυτταρικού υλικού και σύνθεση νέου υλικού. Το απαιτούμενο για την πλαστικότητα κυτταρικό αυτό υλικό ουσιαστικά συνίσταται σε πρωτεΐνες. Συνεπώς, οι δύο κατηγορίες των βιοχημικών διεργασιών καλούνται επίσης μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις και εκ νέου (de novo) μεταγραφή-μετάφραση πρωτεϊνών.

9.2.4.1 Είσοδος Ca^{2+} και CaM κινάση II

Στο νευρικό κύτταρο, μια πληθώρα ενδοκυτταρικών διεργασιών που επάγονται μέσω αύξησης της $[Ca^{2+}]_{ενδ}$ διαμεσολαβούνται, πραγματοποιούνται μέσω των καλουμένων CaM-κινάσων (CaMK), (Wayman, Tokumitsu, Davare, & Soderling, 2011), οι οποίες αποτελούν μια οικογένεια πρωτεϊνικών κινάσων (ή πιο απλά πρωτεϊνοκινάσων) των οποίων η δραστηριότητα έχει ως εναρκτήριο ρυθμιστή τη δέσμευση της ασβεστιο-καλμοδουλίνης (Ca^{2+} -καλμοδουλίνη, Ca^{2+}/CaM) και στη συνέχεια την φωσφορυλίωση (Wayman, Lee, Tokumitsu, Silva, & Soderling, 2008). Δηλαδή, η καλμοδουλίνη (CaM) η οποία βρίσκεται σε όλη την έκταση του κυττάρου, αποτελεί το μόριο στο οποίο δεσμευόμενο το Ca^{2+} προκαλεί τις περισσότερες από τις δράσεις του εντός του κυττάρου ενεργοποιώντας μια πληθώρα CaM-κινάσων. Μια τέτοια CaM-κινάση είναι η CaMKII, η οποία αποτελεί έναν από τους πρωταρχικούς στόχους του ασβεστίου στη μετασυναπτική περιοχή (Miyamoto & Fukunaga, 1996) και παίζει πολύ σημαντικούς ρόλους στη συναπτική πλαστικότητα και τις διεργασίες μάθησης και μνήμης (J. Lisman, Schulman, & Cline, 2002· J. Lisman, Yasuda, & Raghavachari, 2012· Sanhueza & Lisman, 2013). Γενικά, οι κινάσες είναι ενζυμικά μόρια που μπορούν να βρίσκονται είτε σε ενεργή είτε σε ανενεργή κατάσταση. Στην ενεργή κατάσταση μπορούν να δρουν σε άλλα πρωτεϊνικά μόρια και μέσω φωσφορυλίωσης να τους αλλάζουν την στερεοδιαμόρφωση μεταβάλλοντας έτσι τις λειτουργικές ιδιότητες. Μεγάλα ποσά CaMKII εντοπίζονται στην περιοχή του μοριακού συμπλέγματος μετασυναπτικής πυκνότητας, στο οποίο η CaMKII δεσμεύεται επάνω στον κυτταροσκελετό ακτίνης μέσω του υποδοχέα NMDA (J. Lisman et al., 2002). Δηλαδή, ο υποδοχέας NMDA με τον κυτταροσκελετό της περιοχής μετασυναπτικής πυκνότητας «δεσμεύει» στην περιοχή αυτή την CaMKII, η οποία αποτελεί έναν κρίσιμο μοριακό εντολοδόχο του NMDA. Η CaMKII είναι λειτουργικά τόσο στενά συνδεδεμένη με τον NMDA που μπορεί να θεωρηθεί ως ένα μόριο απαραίτητο για τη φυσιολογική λειτουργία του NMDA υποδοχέα.

Η CaMKII συγκροτείται, με έναν ιδιάζοντα τρόπο, ως ένα «ολοένζυμο» από δώδεκα πρωτεϊνικές υπομονάδες και, όπως άλλες κινάσες, κάθε υπομονάδα της περιέχει δύο τμήματα ή περιοχές, μία καταλυτική και μία ρυθμιστική ή αυτοανασταλτική. Σε μη ενεργοποιημένη κατάσταση η ρυθμιστική περιοχή αναστέλλει τη δραστηριότητα της καταλυτικής και η CaMKII δεν μπορεί να φωσφορυλιώσει άλλες πρωτεΐνες. Με τη δέσμευση όμως της Ca^{2+}/CaM (δηλαδή της ενεργοποιημένης μέσω του ασβεστίου CaM) στην αυτανασταλτική ρυθμιστική περιοχή απελευθερώνεται η καταλυτική περιοχή και η CaMKII ανακάτ την ενεργότητά της και μπορεί να φωσφορυλιώσει άλλα μόρια. Σημειώνεται ότι η δέσμευση του συμπλόκου Ca^{2+}/CaM στην CaMKII προκαλεί παροδική ενεργοποίησή της. Με τη δέσμευση της Ca^{2+}/CaM επίσης εκτίθεται και μία θέση της ρυθμιστικής περιοχής της CaMKII (θέση Thr286), η οποία έτσι μπορεί να φωσφορυλιωθεί από την καταλυτική περιοχή μιας διπλανής ενεργοποιημένης υπομονάδας. Αυτό ουσιαστικά συνιστά ενδομοριακή αυτοφωσφορυλίωση της CaMKII και έχει την πολύ σημαντική συνέπεια να διατηρεί την CaMKII αυτόνομα ενεργοποιημένη και να μπορεί να φωσφορυλιώσει τους στόχους της, όταν τα επίπεδα του Ca^{2+} έχουν μειωθεί (Glazewski, Giese, Silva, & Fox, 2000). Έτσι, η CaMKII λειτουργεί πλέον χωρίς την παρουσία της Ca^{2+}/CaM η οποία μετά την αρχική ενεργοποίηση αποδεσμεύεται από την CaMKII. Η CaMKII είναι έτσι εφοδιασμένη με ιδιότητες μοριακού διακόπτη (Miller & Kennedy, 1986), ενώ μπορεί να δράσει ανεξάρτητα ή εμπλέκοντας τη δράση και άλλων CaM κινασών (Wayman et al., 2008).

Στη διατήρηση της ενεργότητας της CaMKII σημαντικό ρόλο παίζει μια άλλη πρωτεϊνοκινάση, η πρωτεϊνοκινάση Α (PKA), η δράση της οποίας εξαρτάται από την κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP) που επίσης μπορεί να ενεργοποιηθεί από το ασβέστιο. Θεωρείται ότι ο ρόλος της PKA στην ενεργότητα της CaMKII μπορεί να περιλαμβάνει διεργασίες αναστολής μιάς φωσφατάσης, της PP1, η οποία αποφωσφορυλιώνει την CaMKII και έτσι την αδρανοποιεί. Οπότε, αναστολή της δράσης της PP1 από την PKA διατηρεί την CaMKII ενεργή (Εικόνα 9.2). Η διατήρηση της ενεργότητας της CaMKII συμβάλλει αποφασιστικά στη διατήρηση της συναπτικής ενδυνάμωσης τόσο μέσω φωσφορυλίωσης των υπομονάδων του γλουταματεργικού υποδοχέα AMPA όσο και επάγοντας δομικές αλλαγές στην σύναψη (J. Lisman et al., 2012· J. E. Lisman & Zhabotinsky, 2001).



Εικόνα 9.2 Γενικό μηχανιστικό σχήμα για την ενεργοποίηση της CaMKII μέσω της Ca^{2+}/CaM και τη διατήρηση της ενεργοποίησής της μέσω της αυτοφωσφορυλίωσής της και της δράσης της PKA (βλ. κείμενο).

9.2.4.2 Άλλοι Στόχοι του Ca^{2+} στο Κύτταρο

Εκτός της CaMKII το Ca^{2+} έχει και άλλους σημαντικούς πρωτεϊνικούς ενδοκυτταρικούς στόχους που μπορούν να συμβάλλουν είτε στην επαγωγή είτε στην διατήρηση μακρόχρονης συναπτικής πλαστικότητας. Έτσι, η Ca^{2+}/CaM ενεργοποιεί την αδενυλική κυκλάση (AC) η οποία μετατρέπει την ATP σε cAMP που δρα ως δευτερογενής μηνύτορας στο κύτταρο. Καταστολή της δράσης της AC προκαλεί βλάβη και στην ικανότητα για μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση και στην μνήμη (Poser & Storm, 2001). Φαίνεται ότι η ενεργοποίηση της AC από την Ca^{2+}/CaM συμβάλλει στη ρύθμιση του τρόπου με τον οποίο το μετασυναπτικό κύτταρο αποκρίνεται στην αύξηση της $[Ca^{2+}]_{ενδ}$, ενώ που δεν φαίνεται να υφίσταται εμμένονσα ενεργοποίηση της AC (όπως

στην περίπτωση της CaMKII), δημιουργώντας την ιδέα ότι η AC συμβάλλει στη φάση επαγωγής μάλλον παρά διατήρησης της μακρόχρονης συναπτικής ενδυνάμωσης (Roberson & Sweatt, 1996). Το Ca^{2+} μέσω της Ca^{2+}/CaM ενεργοποιεί επίσης την συνθετάση του οξειδίου του αζώτου (NO), το οποίο συμμετέχει στην επαγωγή της μακρόχρονης συναπτικής πλαστικότητας (Boulton et al., 1994· Garthwaite & Boulton, 1995). Άλλα μόρια των οποίων η ενεργότητα ρυθμίζεται από το Ca^{2+} και τα οποία συμμετέχουν στη ρύθμιση της συναπτικής διαβίβασης και πλαστικότητας είναι οι πρωτεϊνοκινάσες C (PKC). Φαίνεται ότι η PKC συμβάλλει στην διατήρηση της LTP, αφού παραμένει ενεργή κατά τη διάρκεια της LTP, αναστολείς του ενζύμου αποκλείουν την έκφραση της LTP, ενώ έκχυση του ενζύμου στο μετασυναπτικό κύτταρο επάγει LTP (Sweatt, 2010). Επίσης, η εκ νέου σύνθεση, μετά την επαγωγή της LTP, μιας συστατικά ενεργής ισομορφής της PKC, αποτελεί μια περίπτωση συνεχώς ενεργοποιημένης κινάσης στο κύτταρο (Sacktor, 2008, 2012). Πρόσθετα στοιχεία για τις δράσεις της CaMKII καθώς και άλλων μοριακών στόχων του Ca^{2+} στη συναπτική πλαστικότητα αναφέρονται στο κεφάλαιο «Πλαστικότητα».

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Augustine, G. J. (2001). How does calcium trigger neurotransmitter release? *Curr Opin Neurobiol*, *11*(3), 320-326.
- Avery, R. B., & Johnston, D. (1996). Multiple channel types contribute to the low-voltage-activated calcium current in hippocampal CA3 pyramidal neurons. *J Neurosci*, *16*(18), 5567-5582.
- Barria, A., Muller, D., Derkach, V., Griffith, L. C., & Soderling, T. R. (1997). Regulatory phosphorylation of AMPA-type glutamate receptors by CaM-KII during long-term potentiation. *Science*, *276*(5321), 2042-2045.
- Berridge, M. J. (1998). Neuronal calcium signaling. *Neuron*, *21*(1), 13-26.
- Bloodgood, B. L., & Sabatini, B. L. (2008). Regulation of synaptic signalling by postsynaptic, non-glutamate receptor ion channels. *J Physiol*, *586*(6), 1475-1480. doi: 10.1113/jphysiol.2007.148353
- Bootman, M. D., & Berridge, M. J. (1995). The elemental principles of calcium signaling. *Cell*, *83*(5), 675-678.
- Bootman, M. D., Berridge, M. J., & Lipp, P. (1997). Cooking with calcium: the recipes for composing global signals from elementary events. *Cell*, *91*(3), 367-373.
- Boulton, C. L., Irving, A. J., Southam, E., Potier, B., Garthwaite, J., & Collingridge, G. L. (1994). The nitric oxide--cyclic GMP pathway and synaptic depression in rat hippocampal slices. *Eur J Neurosci*, *6*(10), 1528-1535.
- Cain, S. M., & Snutch, T. P. (2013). T-type calcium channels in burst-firing, network synchrony, and epilepsy. *Biochim Biophys Acta*, *1828*(7), 1572-1578. doi: 10.1016/j.bbame.2012.07.028
- Catterall, W. A. (1998). Structure and function of neuronal Ca²⁺ channels and their role in neurotransmitter release. *Cell Calcium*, *24*(5-6), 307-323.
- Cavazzini, M., Bliss, T., & Emptage, N. (2005). Ca²⁺ and synaptic plasticity. *Cell Calcium*, *38*(3-4), 355-367. doi: 10.1016/j.ceca.2005.06.013
- Christie, B. R., Eliot, L. S., Ito, K., Miyakawa, H., & Johnston, D. (1995). Different Ca²⁺ channels in soma and dendrites of hippocampal pyramidal neurons mediate spike-induced Ca²⁺ influx. *J Neurophysiol*, *73*(6), 2553-2557.
- Christie, M. J. (1995). Molecular and functional diversity of K⁺ channels. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, *22*(12), 944-951.
- Diana, M. A., & Bregestovski, P. (2005). Calcium and endocannabinoids in the modulation of inhibitory synaptic transmission. *Cell Calcium*, *37*(5), 497-505. doi: 10.1016/j.ceca.2005.01.020
- Dudai, Y. (1997). Time to remember. *Neuron*, *18*(2), 179-182.
- Faber, E. S., & Sah, P. (2003). Calcium-activated potassium channels: multiple contributions to neuronal function. *Neuroscientist*, *9*(3), 181-194.
- Fakler, B., & Adelman, J. P. (2008). Control of K(Ca) channels by calcium nano/microdomains. *Neuron*, *59*(6), 873-881. doi: 10.1016/j.neuron.2008.09.001
- Garthwaite, J., & Boulton, C. L. (1995). Nitric oxide signaling in the central nervous system. *Annu Rev Physiol*, *57*, 683-706. doi: 10.1146/annurev.ph.57.030195.003343
- Geiger, J. R., Melcher, T., Koh, D. S., Sakmann, B., Seeburg, P. H., Jonas, P., & Monyer, H. (1995). Relative abundance of subunit mRNAs determines gating and Ca²⁺ permeability of AMPA receptors in principal neurons and interneurons in rat CNS. *Neuron*, *15*(1), 193-204.
- Glazewski, S., Giese, K. P., Silva, A., & Fox, K. (2000). The role of alpha-CaMKII autophosphorylation in neocortical experience-dependent plasticity. *Nat Neurosci*, *3*(9), 911-918. doi: 10.1038/78820
- Golding, N. L., Jung, H. Y., Mickus, T., & Spruston, N. (1999). Dendritic calcium spike initiation and repolarization are controlled by distinct potassium channel subtypes in CA1 pyramidal neurons. *J Neurosci*, *19*(20), 8789-8798.
- Gorter, J. A., Petrozzino, J. J., Aronica, E. M., Rosenbaum, D. M., Opitz, T., Bennett, M. V., . . . Zukin, R. S. (1997). Global ischemia induces downregulation of Glur2 mRNA and increases AMPA receptor-mediated Ca²⁺ influx in hippocampal CA1 neurons of gerbil. *J Neurosci*, *17*(16), 6179-6188.
- Greer, P. L., & Greenberg, M. E. (2008). From synapse to nucleus: calcium-dependent gene transcription in the control of synapse development and function. *Neuron*, *59*(6), 846-860. doi: 10.1016/j.neuron.2008.09.002
- Hammond, C. (2001). The Voltage-Gated Channels of Ca²⁺ Action Potentials: Generalization. In C.

- Hammond (Ed.), *Cell Mol Neurobiol* (2nd ed., pp. 111-141): Academic Press.
- Harvey, J., & Collingridge, G. L. (1992). Thapsigargin blocks the induction of long-term potentiation in rat hippocampal slices. *Neurosci Lett*, *139*(2), 197-200.
- Higley, M. J., & Sabatini, B. L. (2008). Calcium signaling in dendrites and spines: practical and functional considerations. *Neuron*, *59*(6), 902-913. doi: 10.1016/j.neuron.2008.08.020
- Hulme, S. R., & Connelly, W. M. (2014). L-type calcium channel-dependent inhibitory plasticity in the thalamus. *J Neurophysiol*, *112*(9), 2037-2039. doi: 10.1152/jn.00918.2013
- Jaffe, D. B., Johnston, D., Lasser-Ross, N., Lisman, J. E., Miyakawa, H., & Ross, W. N. (1992). The spread of Na⁺ spikes determines the pattern of dendritic Ca²⁺ entry into hippocampal neurons. *Nature*, *357*(6375), 244-246. doi: 10.1038/357244a0
- Jarvis, S. E., & Zamponi, G. W. (2005). Masters or slaves? Vesicle release machinery and the regulation of presynaptic calcium channels. *Cell Calcium*, *37*(5), 483-488. doi: 10.1016/j.ceca.2005.01.017
- Johnston, D., Magee, J. C., Colbert, C. M., & Christie, B. R. (1996). Active properties of neuronal dendrites. *Annu Rev Neurosci*, *19*, 165-186. doi: 10.1146/annurev.ne.19.030196.001121
- Kennedy, M. B. (1989). Regulation of neuronal function by calcium. *Trends Neurosci*, *12*(11), 417-420.
- Lambert, R. C., Bessaih, T., Crunelli, V., & Leresche, N. (2014). The many faces of T-type calcium channels. *Pflugers Arch*, *466*(3), 415-423. doi: 10.1007/s00424-013-1353-6
- Lisman, J., Schulman, H., & Cline, H. (2002). The molecular basis of CaMKII function in synaptic and behavioural memory. *Nat Rev Neurosci*, *3*(3), 175-190. doi: 10.1038/nrn753
- Lisman, J., Yasuda, R., & Raghavachari, S. (2012). Mechanisms of CaMKII action in long-term potentiation. *Nat Rev Neurosci*, *13*(3), 169-182. doi: 10.1038/nrn3192
- Lisman, J. E., & Zhabotinsky, A. M. (2001). A model of synaptic memory: a CaMKII/PP1 switch that potentiates transmission by organizing an AMPA receptor anchoring assembly. *Neuron*, *31*(2), 191-201.
- Llinas, R. R. (1988). The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science*, *242*(4886), 1654-1664.
- MacDermott, A. B., Mayer, M. L., Westbrook, G. L., Smith, S. J., & Barker, J. L. (1986). NMDA-receptor activation increases cytoplasmic calcium concentration in cultured spinal cord neurones. *Nature*, *321*(6069), 519-522. doi: 10.1038/321519a0
- Magee, J. C., Avery, R. B., Christie, B. R., & Johnston, D. (1996). Dihydropyridine-sensitive, voltage-gated Ca²⁺ channels contribute to the resting intracellular Ca²⁺ concentration of hippocampal CA1 pyramidal neurons. *J Neurophysiol*, *76*(5), 3460-3470.
- Magee, J. C., Christofi, G., Miyakawa, H., Christie, B., Lasser-Ross, N., & Johnston, D. (1995). Subthreshold synaptic activation of voltage-gated Ca²⁺ channels mediates a localized Ca²⁺ influx into the dendrites of hippocampal pyramidal neurons. *J Neurophysiol*, *74*(3), 1335-1342.
- Magee, J. C., Hoffman, D., Colbert, C., & Johnston, D. (1998). Electrical and calcium signaling in dendrites of hippocampal pyramidal neurons. *Annu Rev Physiol*, *60*, 327-346. doi: 10.1146/annurev.physiol.60.1.327
- Magee, J. C., & Johnston, D. (1995a). Characterization of single voltage-gated Na⁺ and Ca²⁺ channels in apical dendrites of rat CA1 pyramidal neurons. *J Physiol*, *487* (Pt 1), 67-90.
- Magee, J. C., & Johnston, D. (1995b). Synaptic activation of voltage-gated channels in the dendrites of hippocampal pyramidal neurons. *Science*, *268*(5208), 301-304.
- Malenka, R. C. (1991). The role of postsynaptic calcium in the induction of long-term potentiation. *Mol Neurobiol*, *5*(2-4), 289-295.
- Markram, H., Helm, P. J., & Sakmann, B. (1995). Dendritic calcium transients evoked by single back-propagating action potentials in rat neocortical pyramidal neurons. *J Physiol*, *485* (Pt 1), 1-20.
- Mayer, M. L., & Westbrook, G. L. (1987). Permeation and block of N-methyl-D-aspartic acid receptor channels by divalent cations in mouse cultured central neurones. *J Physiol*, *394*, 501-527.
- McCormick, D. A. (2004). Membrane Potential and Action Potential In J. H. Byrne & J. L. Roberts (Eds.), *From Molecules to Networks. An Introduction to Cellular and Molecular Neuroscience* (pp. 115-140): Elsevier, Academic Press.
- McCormick, D. A., & Pape, H. C. (1990). Properties of a hyperpolarization-activated cation current and its role in rhythmic oscillation in thalamic relay neurones. *J Physiol*, *431*, 291-318.
- McKay, B. E., McRory, J. E., Molineux, M. L., Hamid, J., Snutch, T. P., Zamponi, G. W., & Turner, R. W. (2006). Ca(V)3 T-type calcium channel isoforms differentially distribute to somatic and dendritic

- compartments in rat central neurons. *Eur J Neurosci*, 24(9), 2581-2594. doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.05136.x
- Miller, S. G., & Kennedy, M. B. (1986). Regulation of brain type II Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase by autophosphorylation: a Ca²⁺-triggered molecular switch. *Cell*, 44(6), 861-870.
- Miyakawa, H., Ross, W. N., Jaffe, D., Callaway, J. C., Lasser-Ross, N., Lisman, J. E., & Johnston, D. (1992). Synaptically activated increases in Ca²⁺ concentration in hippocampal CA1 pyramidal cells are primarily due to voltage-gated Ca²⁺ channels. *Neuron*, 9(6), 1163-1173.
- Miyamoto, E., & Fukunaga, K. (1996). A role of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II in the induction of long-term potentiation in hippocampal CA1 area. *Neurosci Res*, 24(2), 117-122. doi: 10.1016/0168-0102(95)00991-4
- Miyasho, T., Takagi, H., Suzuki, H., Watanabe, S., Inoue, M., Kudo, Y., & Miyakawa, H. (2001). Low-threshold potassium channels and a low-threshold calcium channel regulate Ca²⁺ spike firing in the dendrites of cerebellar Purkinje neurons: a modeling study. *Brain Res*, 891(1-2), 106-115.
- Mochida, S., Yokoyama, C. T., Kim, D. K., Itoh, K., & Catterall, W. A. (1998). Evidence for a voltage-dependent enhancement of neurotransmitter release mediated via the synaptic protein interaction site of N-type Ca²⁺ channels. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(24), 14523-14528.
- Neher, E., & Sakaba, T. (2008). Multiple roles of calcium ions in the regulation of neurotransmitter release. *Neuron*, 59(6), 861-872. doi: 10.1016/j.neuron.2008.08.019
- Nimmrich, V., & Gross, G. (2012). P/Q-type calcium channel modulators. *Br J Pharmacol*, 167(4), 741-759. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02069.x
- Nowak, L., Bregestovski, P., Ascher, P., Herbet, A., & Prochiantz, A. (1984). Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature*, 307(5950), 462-465.
- Obenaus, A., Mody, I., & Baimbridge, K. G. (1989). Dantrolene-Na (Dantrium) blocks induction of long-term potentiation in hippocampal slices. *Neurosci Lett*, 98(2), 172-178.
- Ohno-Shosaku, T., Hashimoto-dani, Y., Maejima, T., & Kano, M. (2005). Calcium signaling and synaptic modulation: regulation of endocannabinoid-mediated synaptic modulation by calcium. *Cell Calcium*, 38(3-4), 369-374. doi: 10.1016/j.ceca.2005.06.014
- Poser, S., & Storm, D. R. (2001). Role of Ca²⁺-stimulated adenylyl cyclases in LTP and memory formation. *Int J Dev Neurosci*, 19(4), 387-394.
- Regehr, W. G., Connor, J. A., & Tank, D. W. (1989). Optical imaging of calcium accumulation in hippocampal pyramidal cells during synaptic activation. *Nature*, 341(6242), 533-536. doi: 10.1038/341533a0
- Regehr, W. G., & Tank, D. W. (1992). Calcium concentration dynamics produced by synaptic activation of CA1 hippocampal pyramidal cells. *J Neurosci*, 12(11), 4202-4223.
- Roberson, E. D., & Sweatt, J. D. (1996). Transient activation of cyclic AMP-dependent protein kinase during hippocampal long-term potentiation. *J Biol Chem*, 271(48), 30436-30441.
- Rudy, J. W. (2008). *The Neurobiology of Learning and Memory*. Sunderland, Massachusetts.: Sinauer Associates, Inc.
- Sacktor, T. C. (2008). PKMzeta, LTP maintenance, and the dynamic molecular biology of memory storage. *Prog Brain Res*, 169, 27-40. doi: 10.1016/s0079-6123(07)00002-7
- Sacktor, T. C. (2012). Memory maintenance by PKMzeta--an evolutionary perspective. *Mol Brain*, 5, 31. doi: 10.1186/1756-6606-5-31
- Sanhueza, M., & Lisman, J. (2013). The CaMKII/NMDAR complex as a molecular memory. *Mol Brain*, 6, 10. doi: 10.1186/1756-6606-6-10
- Sheng, Z. H., Rettig, J., Takahashi, M., & Catterall, W. A. (1994). Identification of a syntaxin-binding site on N-type calcium channels. *Neuron*, 13(6), 1303-1313.
- Sheng, Z. H., Westenbroek, R. E., & Catterall, W. A. (1998). Physical link and functional coupling of presynaptic calcium channels and the synaptic vesicle docking/fusion machinery. *J Bioenerg Biomembr*, 30(4), 335-345.
- Somjen, G. G. (2004). *Ions in the Brain. Neuronal Function, Seizures and Stroke*: Oxford University Press.
- Spafford, J. D., & Zamponi, G. W. (2003). Functional interactions between presynaptic calcium channels and the neurotransmitter release machinery. *Curr Opin Neurobiol*, 13(3), 308-314.
- Sweatt, D. J. (2010). Biochemical Mechanisms for Information Storage at the Cellular Level. In D. J. Sweatt (Ed.), *Mechanisms of Memory* (pp. 209-235): Academic Press.
- Szabo, A., Somogyi, J., Cauli, B., Lambolez, B., Somogyi, P., & Lamsa, K. P. (2012). Calcium-permeable

- AMPA receptors provide a common mechanism for LTP in glutamatergic synapses of distinct hippocampal interneuron types. *J Neurosci*, 32(19), 6511-6516. doi: 10.1523/jneurosci.0206-12.2012
- Terasaki, M., Slater, N. T., Fein, A., Schmidek, A., & Reese, T. S. (1994). Continuous network of endoplasmic reticulum in cerebellar Purkinje neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91(16), 7510-7514.
- Tsien, R. W., Lipscombe, D., Madison, D. V., Bley, K. R., & Fox, A. P. (1988). Multiple types of neuronal calcium channels and their selective modulation. *Trends Neurosci*, 11(10), 431-438.
- Uchitel, O. D., Protti, D. A., Sanchez, V., Cherksey, B. D., Sugimori, M., & Llinas, R. (1992). P-type voltage-dependent calcium channel mediates presynaptic calcium influx and transmitter release in mammalian synapses. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89(8), 3330-3333.
- Vacher, H., Mohapatra, D. P., & Trimmer, J. S. (2008). Localization and targeting of voltage-dependent ion channels in mammalian central neurons. *Physiol Rev*, 88(4), 1407-1447. doi: 10.1152/physrev.00002.2008
- Vandenberghe, W., Robberecht, W., & Brorson, J. R. (2000). AMPA receptor calcium permeability, GluR2 expression, and selective motoneuron vulnerability. *J Neurosci*, 20(1), 123-132.
- Wayman, G. A., Lee, Y. S., Tokumitsu, H., Silva, A. J., & Soderling, T. R. (2008). Calmodulin-kinases: modulators of neuronal development and plasticity. *Neuron*, 59(6), 914-931. doi: 10.1016/j.neuron.2008.08.021
- Wayman, G. A., Tokumitsu, H., Davare, M. A., & Soderling, T. R. (2011). Analysis of CaM-kinase signaling in cells. *Cell Calcium*, 50(1), 1-8. doi: 10.1016/j.ceca.2011.02.007
- Wei, A. D., Gutman, G. A., Aldrich, R., Chandy, K. G., Grissmer, S., & Wulff, H. (2005). International Union of Pharmacology. LII. Nomenclature and molecular relationships of calcium-activated potassium channels. *Pharmacol Rev*, 57(4), 463-472. doi: 10.1124/pr.57.4.9
- Wei, D. S., Mei, Y. A., Bagal, A., Kao, J. P., Thompson, S. M., & Tang, C. M. (2001). Compartmentalized and binary behavior of terminal dendrites in hippocampal pyramidal neurons. *Science*, 293(5538), 2272-2275. doi: 10.1126/science.1061198
- Wheeler, D. B., Randall, A., & Tsien, R. W. (1994). Roles of N-type and Q-type Ca²⁺ channels in supporting hippocampal synaptic transmission. *Science*, 264(5155), 107-111.
- Wheeler, D. B., Sather, W. A., Randall, A., & Tsien, R. W. (1994). Distinctive properties of a neuronal calcium channel and its contribution to excitatory synaptic transmission in the central nervous system. *Adv Second Messenger Phosphoprotein Res*, 29, 155-171.
- Yuste, R., & Denk, W. (1995). Dendritic spines as basic functional units of neuronal integration. *Nature*, 375(6533), 682-684. doi: 10.1038/375682a0
- Zucker, R. S., & Regehr, W. G. (2002). Short-term synaptic plasticity. *Annu Rev Physiol*, 64, 355-405. doi: 10.1146/annurev.physiol.64.092501.114547

10. Αυτοβιογραφική Μνήμη

Σύνοψη

Ως αυτοβιογραφική μνήμη αναφέρεται ένα ετερογενές σύνολο στοιχείων της μνήμης τα οποία συνδέονται με την έννοια του «εαυτού». Τα στοιχεία αυτά μας βοηθούν να συγκροτούμε συνεχώς μια ενιαία αντίληψη για την ιστορική διαδρομή μας στη ζωή, ένα δηλαδή συνεκτικό και ολοκληρωμένο αφήγημα της ζωής μας.

Προαπαιτούμενη γνώση

Ο αναγνώστης παραπέμπεται στο κυρίως στο κεφάλαιο «Βιοματική Μνήμη» για μια πιο εμβριθή κατανόηση της ποιότητας της αυτοβιογραφικής μνήμης. Βασικές γνώσεις της ανατομίας του εγκεφάλου είναι σημαντικές για την κατανόηση του νευροβιολογικού υποβάθρου της.

10.1 Ορισμός - Χαρακτηριστικά - Ρόλος

Αυτοβιογραφική καλείται η σύνθετη μορφή της μνήμης, η οποία σε γενικές γραμμές αποτελείται από στοιχεία βιοματικής και σημασιολογικής μνήμης καθώς και μη δηλωτικές μνήμες. Παρόλο που η αυτοβιογραφική μνήμη συγκροτείται από τμήματα βιοματικής και σημασιολογικής μνήμης, μπορεί ωστόσο να θεωρηθεί ένας ξεχωριστός τύπος μνήμης λόγω του ιδιαίτερου και σημαντικού ρόλου που παίζει στη ζωή. Η γνώση, για παράδειγμα, του ονόματός μας και του πότε και πού γεννηθήκαμε είναι μεν γνώσεις, αλλά μας αφορούν προσωπικά, είναι δηλαδή ένα είδος προσωπικής σημασιολογικής μνήμης με ιδιαίτερη σημασία. Λόγω της ετερογένειας και της πολυπλοκότητας της φύσης της η αυτοβιογραφική μνήμη μπορεί να διατυπωθεί εναλλακτικά με διάφορους τρόπους, οι οποίοι περιγράφονται πιο κάτω.

Έτσι, ως αυτοβιογραφική μνήμη μπορεί να οριστεί όλο εκείνο το σύνολο αναμνήσεων που συγκροτείται από πληροφορία η οποία σχετίζεται με τον «εαυτό» μας και περιλαμβάνει τόσο γεγονότα τα οποία βιώσαμε οι ίδιοι όσο και πληροφορίες που μας έχουν δώσει οι άλλοι και αφορούν τον εαυτό μας (Brewer, 1986). Η αυτοβιογραφική μνήμη αποτελείται από αναμνήσεις βιοματικών γεγονότων, γνώσεων με προσωπικό χαρακτήρα για το υποκείμενο που τη βιώνει, καθώς και στοιχεία μη δηλωτικής μνήμης. Αυτές οι πληροφορίες έχουν ως χαρακτηριστικό το ποιόν της οικειότητας και ως σύνολο διαμορφώνουν ένα δίκτυο στοιχείων που αφορούν την προσωπική ιστορία του κάθε ατόμου και συμβάλλουν σε αυτό που καλούμε *επίγνωση του εαυτού* (self awareness) (Παπανικολάου, 2007). Εδώ επισημαίνεται ότι ένα βασικό και γενικά αποδεκτό στοιχείο της αυτοβιογραφικής μνήμης είναι η στενή σύνδεσή της με την έννοια του εαυτού, δηλαδή του ποιοι και τι ακριβώς είμαστε (Bower, 2000).

Η αυτοβιογραφική μνήμη θα μπορούσε να γίνει αντιληπτή, επίσης, ως η αφηγηματική ροή ξεχωριστών βιωμάτων (Conway, 2001). Άλλοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι την αυτοβιογραφική μνήμη συγκροτούν μόνον προσωπικά γεγονότα ιδιαίτερης σημασίας (Nelson, 1993). Ορισμένοι συγγραφείς χρησιμοποιούν τον όρο αυτοβιογραφική ως συνώνυμο της βιοματικής μέσω του κριτηρίου της ύπαρξης συγκεκριμένου χωροχρονικού πλαισίου για καθένα από τα συμβάντα του παρελθόντος τα οποία είχαν άμεση σχέση με το συγκεκριμένο πρόσωπο (Markowitsch, 2000), ενώ άλλοι ερευνητές θεωρούν ότι η αυτοβιογραφική μνήμη αποτελεί τη βιοματική μνήμη σε συνδυασμό με πολύ συγκεκριμένα στοιχεία του πλαισίου χωροχρονικών και άλλων στοιχείων καθώς και με στοιχεία συγκίνησης και αίσθησης του εαυτού. Το σύνολο των αυτοβιογραφικών γνώσεων μπορεί επίσης να γίνει αντιληπτό ως το εννοιολογικό πλαίσιο για τις βιοματικές μνήμες (Conway, 2008).

Είναι χαρακτηριστικό ότι συνήθως οργανώνουμε τις προσωπικές μας αναμνήσεις υπό μορφή αφηγήματος. Πράγματι, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, η αυτοβιογραφική μνήμη θα μπορούσε να εκληφθεί ως μία σειρά ξεχωριστών προσωπικών βιωμάτων, η οποία ακολουθεί αφηγηματική ροή (Conway, 2001). Το αφήγημα μπορεί να περιγραφεί ως η γνωσιακή διεργασία χρονικής και λογικής οργάνωσης των γεγονότων που συνέβησαν στο πέρασμα του χρόνου υπό τη μορφή μιας σειράς, μιας ακολουθίας, που να παρέχει νόημα εντός ενός ευρύτερου πλαισίου. Αυτό το αφήγημα ζωής, η συνεκτική και ολοκληρωμένη περιγραφή της ζωής ενός προσώπου, θεωρείται από πολλούς ερευνητές ότι αποτελεί τη βάση της αυτοβιογραφικής μνήμης. Παρόλ' αυτά, έχει υποστηριχτεί ότι για την ύπαρξη αυτοβιογραφικής μνήμης δεν επαρκεί η συγκρότηση ενός αφηγήματος γύρω από γεγονότα που συνέβησαν στον «εαυτό», αλλά είναι απαραίτητο να υπάρχει μία χωροχρονική συνέχεια ενός συγκεκριμένου «εαυτού», η οποία οδηγεί σε μία γραμμική αντίληψη του χρόνου. Συνεπώς, φαίνεται ότι αυτή η μνημονική ικανότητα συγκρότησης ενός χωροχρονικού συνεχούς για ένα συγκεκριμένο πρόσωπο συμ-

βάλλει στην ανάδυση της αντίληψης αυτού που καλούμε εαυτό. Πράγματι, έχει προταθεί ότι ένας ρόλος των αυτοβιογραφικών μνημών είναι να συμβάλλει στη δημιουργία και διατήρηση της αναπαράστασης του εαυτού. Με τη συμβολή της στη συγκρότηση μιας συνεκτικής αναπαράστασης αυτού που είμαστε, του «εαυτού» μας και της ζωής μας, και μέσω της μάθησης από τις βιοματικές μας εμπειρίες, η αυτοβιογραφική μνήμη μας βοηθά σε καταστάσεις που αντιμετωπίζουμε συχνά και απαιτούν επίλυση κάποιου συγκεκριμένου προβλήματος (Baddeley, 2009), παίζοντας έτσι έναν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο σε πρακτικές πλευρές της ζωής μας. Επίσης, μπορεί να έχει και έναν εξ ίσου σημαντικό κοινωνικό ρόλο. Συγκεκριμένα, στην περίπτωση των ηλικιωμένων, στους οποίους μπορεί να υφίσταται κάποια μνημονική έκπτωση, η βοήθεια να ανακαλέσουν συγκεκριμένα βιοματικά στοιχεία του παρελθόντος, μέσω της συζήτησης ή με την παρουσίαση σχετικών αντικειμένων, τους βοηθά να επανακτήσουν την εικόνα της ζωής τους και να βελτιώσουν έτσι την κοινωνική τους συμβολή.

10.2 Παιδική Αμνησία και Διαφορές στην Αυτοβιογραφική Μνήμη

Ένα χαρακτηριστικό της αυτοβιογραφικής μνήμης είναι η διαφορετική ευκολία και ένταση ανάκλησης αυτών των αναμνήσεων για γεγονότα που συνέβησαν σε διαφορετικές φάσεις της ζωής μας. Έτσι, υπάρχει δυσκολία να ανακαλέσουμε μνήμες από την περίοδο των περίπου πέντε πρώτων χρόνων της ζωής μας, ένα φαινόμενο που καλείται παιδική αμνησία (Pillemer & White, 1989) και σε κάποιο βαθμό μπορεί να οφείλεται στην καθυστερημένη, σε σχέση με άλλες εγκεφαλικές δομές, ανάπτυξη του ιππόκαμπου. Σχετικά με αυτό, η δημιουργία αυτοβιογραφικών αναμνήσεων στα παιδιά αναπτύσσεται χαρακτηριστικά μεταξύ των δύο και τριών ετών και θεωρείται ότι αποτελεί μια διεργασία που πραγματοποιείται παράλληλα με την ή μέσω της τακτικής πρόκλησης αναπόλησης στα παιδιά από μέρους των γονέων (Hudson, 1990), οι οποίοι έτσι είναι υπεύθυνοι στο να οργανώνουν τη συζήτηση για παρελθόντα γεγονότα και να βοηθούν στη διαμόρφωση του τρόπου με τον οποίο τα παιδιά αναπτύσσουν τις ικανότητές τους για αναλυτική αναφορά στις αυτοβιογραφικές τους μνήμες υπό μορφή συνεκτικών αφηγημάτων. Έτσι, το φαινόμενο της παιδικής αμνησίας μπορεί να εξηγηθεί σε κάποιο βαθμό με βάση την αλληλεπίδραση αυτή μεταξύ παιδιών και άλλων προσώπων, που μπορεί να υφίσταται μετά την έναρξη της ικανότητας ομιλίας στα παιδιά. Δηλαδή, οι αυτοβιογραφικές μνήμες για γεγονότα που συνέβησαν πριν την ανάπτυξη αυτής της ικανότητας στα παιδιά δεν θα είναι εύκολο να ανακληθούν, γιατί τα παιδιά σε αυτή την ηλικιακή περίοδο δεν έχουν ακόμα αναπτύξει τα αναλυτικά στοιχεία και την συνεκτικότητα που χαρακτηρίζει τον αφηγηματικό λόγο (Haden, Haine, & Fivush, 1997). Η διαφοροποίηση στο εύρος των αυτοβιογραφικών στοιχείων που μπορούν να ανακαλέσουν αργότερα τα παιδιά φαίνεται να βασίζεται σε διαφορές του τρόπου μέσω του οποίου οι μητέρες διεξάγουν, μέσω της συζήτησης, τη διεργασία της αναπόλησης με τα παιδιά τους. Πράγματι, φαίνεται ότι οι διαφορές αυτές ακολουθούν το «συνεχές» του βαθμού αναλυτικότητας των αυτοβιογραφικών στοιχείων στη διεργασία της αναπόλησης που υφίσταται στον πληθυσμό των μητέρων.

Μια άλλη ενδιαφέρουσα διαφορά ως προς την αυτοβιογραφική μνήμη είναι αυτή που έχει τεκμηριωθεί μεταξύ ενήλικων ατόμων των δύο φύλων. Έτσι, κατά μέσο όρο οι γυναίκες έχουν καλύτερη μνήμη για βιοματικές εμπειρίες σε σύγκριση με τους άνδρες, παρουσιάζοντας πιο επιμήκη αφηγήματα, ανακαλώντας περισσότερα γεγονότα, με περισσότερη συγκινησιακή ζωηρότητα και μεγαλύτερη ακρίβεια για τον συγκεκριμένο χρόνο που αυτά συνέβησαν (Seidlitz & Diener, 1998). Αυτή η διαφορά πιθανώς οφείλεται σε κάποιο βαθμό στην αρχική κωδικοποίηση περισσότερων στοιχείων από τις γυναίκες ή στο ότι οι γυναίκες αναπολούν πιο συχνά πληροφορίες γύρω από τα κοινωνικά γεγονότα (Neisser & Libby, 2000). Είναι δε εντυπωσιακό ότι οι γυναίκες μπορούν να ανακαλέσουν αυτοβιογραφικές μνήμες από μια περίοδο της παιδικής ηλικίας που είναι κατά έξι μήνες προωμότερη σε σύγκριση με τους άνδρες. Το γεγονός ότι οι διαφορές αυτές μεταξύ των δύο φύλων υφίστανται ήδη κατά την προσχολική ηλικία υποδηλώνει ότι η αλληλεπίδραση με τους άλλους μπορεί να παίζει και εδώ σημαντικό ρόλο. Σημειώνεται ότι στα κορίτσια η κοινή με τους άλλους αναπόληση είναι πλουσιότερη, πιο αναλυτική και πιο συνεκτική σε σύγκριση με τα αγόρια. Ενδιαφέρουσες, επίσης, είναι οι διαπολιτισμικές διαφορές που έχουν εντοπιστεί μεταξύ δυτικών και ανατολικών κοινωνιών, με τα μέλη των πρώτων να παρουσιάζουν προωμότερες πρώτες αναμνήσεις από τα μέλη των δεύτερων, οι οποίες αρχίζουν στα 5 με 6 έτη ηλικίας. Φαίνεται ότι και σε αυτή την περίπτωση η τακτική και ο τρόπος με τον οποίο οργανώνεται και πραγματοποιείται η αναπόληση, η ενθύμηση παρελθόντων γεγονότων μεταξύ γονέα και παιδιού μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο, ενώ ταυτόχρονα υποδηλώνει τον πιθανό ρόλο της μακρόχρονης επίδρασης αυτής της τακτικής των γονέων στην ικανότητα των παιδιών για διαμόρφωση αυτοβιογραφικών μνημών κατά την κατοπινή τους ενήλικη ζωή (Neisser & Libby, 2000).

Αντίθετα με τη δυσκολία ανάκλησης μνημών από την πρώιμη παιδική ηλικία, οι ενήλικες άνω των 40 ετών παρουσιάζουν αυξημένη τάση για λεκτική ανάκληση, αναπόληση βιοματικών γεγονότων που συνέβησαν μεταξύ της προχωρημένης εφηβείας και των 30 περίπου ετών. Αυτό είναι ένα φαινόμενο το οποίο πιθανόν οφεί-

λεται στη σημαντικότητα των γεγονότων που συμβαίνουν σε αυτή την περίοδο της νεανικής ζωής. Όμως, αυτό δεν συμβαίνει για όλους τους τύπους αυτοβιογραφικών αναμνήσεων, αφού οι αναμνήσεις που προκαλούνται μέσω της οσμής ανακαλούνται πιο έντονα από την πολύ πρωιμότερη περίοδο της ζωής, μεταξύ 6 και 10 ετών. Φαίνεται ότι η αυτοβιογραφική μνήμη μπορεί να υπόκειται σε έντονη αναδιοργάνωση και είναι επιδεκτική μεταβολής. Έτσι, οι αυτοβιογραφικές αναμνήσεις είναι επιδεκτικές διαστρέβλωσης, ειδικά σε περιπτώσεις παιδικής κακοποίησης. Είναι χαρακτηριστικό ότι ένα ποσοστό των ενηλίκων, μεγαλύτερο του 30%, μπορεί να καθοδηγηθεί με τέτοιο τρόπο που να έχει ψευδείς αυτοβιογραφικές αναμνήσεις για περίπλοκα συμβάντα από την παιδική ηλικία, τα οποία δεν συνέβησαν ποτέ (Wade & Garry, 2005). Έχει, επίσης, βρεθεί ότι οι αυτοβιογραφικές αναμνήσεις αναδιοργανώνονται με τέτοιο τρόπο, ώστε να ικανοποιούν τις επιθυμίες και τους σκοπούς μας. Έχει παρατηρηθεί σχετικά ότι οι άνθρωποι συχνά διαστρεβλώνουν την ανάμνηση του πώς π.χ. συμπεριφέρονταν στο παρελθόν, με τρόπο που να δημιουργεί μεγαλύτερη συνέπεια με τον τρέχοντα τρόπο συμπεριφοράς τους.

10.3 Εγκεφαλικοί Μηχανισμοί και Διαταραχές της Αυτοβιογραφικής Μνήμης

Όπως αναμένεται από τα προαναφερθέντα στοιχεία, οι νευρωνικές διεργασίες στις οποίες υπόκειται το φαινόμενο της αυτοβιογραφικής μνήμης είναι πολύπλοκες. Βέβαια, έχουν εντοπιστεί ορισμένοι παράγοντες, ουσιαστικά εγκεφαλικές περιοχές, οι οποίες συμμετέχουν σε πτυχές της αυτοβιογραφικής μνήμης. Φαίνεται, λοιπόν, ότι η οπτική φαντασία πρέπει να παίζει σημαντικό ρόλο, αφού ασθενείς με βλάβη στις περιοχές της οπτικής αντίληψης έχουν μειωμένη αυτοβιογραφική μνήμη (Greenberg & Rubin, 2003). Επίσης, στο πρώτο στάδιο πρόκλησης αυτοβιογραφικής ανάμνησης ενεργοποιείται ο αριστερός προμετωπιαίος φλοιός, ακολουθούμενος από ενεργοποίηση του ινιακού και κροταφικού λοβού (Svoboda, McKinnon, & Levine, 2006). Ο ιππόκαμπος φαίνεται επίσης ότι είναι απαραίτητος για τις αυτοβιογραφικές αναμνήσεις (Rekkas & Constable, 2005). Απεικονιστικές τεχνικές έχουν δείξει ότι στην έκλυση αυτοβιογραφικών αναμνήσεων εμπλέκεται ο έξω κοιλιακός προμετωπιαίος φλοιός (Brand & Markowitsch, 2008).

Διαταραχές της αυτοβιογραφικής μνήμης έχουν περιγραφεί σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Για παράδειγμα, η καλούμενη *μετατραυματική αγχώδης διαταραχή ή μετατραυματική διαταραχή άγχους* (post traumatic stress disorder), αν και πρέπει να σημειωθεί ότι ακόμα δεν είναι ξεκάθαρο κατά πόσο ανήκει στην κατηγορία της αυτοβιογραφικής μνήμης, αποτελεί μία σημαντική διαταραχή της μνήμης με σχετικά μεγάλο κλινικό ενδιαφέρον και συνιστά μια διαταραχή της συγκίνησης που προκύπτει μετά τη βίωση ενός ιδιαίτερα δραματικού και έντονα στρεσογόνου συμβάντος, όπως είναι ο βιασμός, κάτι το οποίο οδηγεί σε εμμένον άγχος συνοδευόμενο από ξαφνική έντονη ανάκληση του συμβάντος. Μια άλλη διαταραχή, η ψυχογενής αμνησία συνίσταται σε μία ξαφνική απώλεια της αυτοβιογραφικής μνήμης, διαρκεί για μερικές ώρες ή και ημέρες και συμβαίνει, όταν ιδιαίτερα αρνητική συγκίνηση διαταράσσει την ανάκληση κάποιας αυτοβιογραφικής μνήμης. Κενά στην αυτοβιογραφική μνήμη έχουν αναφερθεί από ασθενείς που έχουν υποστεί παροδική επιληπτική αμνησία (Κοσμίδου & Παπανικολάου, 2007), η οποία χαρακτηρίζεται από το γεγονός ότι κανένα από τα βιωματικά συμβάντα που έλαβαν χώρα κατά την διάρκεια της κρίσης δεν ενσωματώνεται στη μακρόχρονη μνήμη (Κοσμίδου & Παπανικολάου, 2007). Η μορφή αυτή επιληψίας συνοδεύεται από ανώμαλη ηλεκτροεγκεφαλογραφική δραστηριότητα στην έσω μοίρα του κροταφικού λοβού με επιληπτοειδή δραστηριότητα στον ιππόκαμπο και θεωρείται μια μορφή επιληψίας του κροταφικού λοβού.

Η ιδιαιτερότητα της αυτοβιογραφικής μνήμης που προκύπτει από τη μοναδικότητά της για κάθε άτομο, την υποκειμενικότητά της και, όπως φαίνεται από τη συνεχή αναδιοργάνωσή της, καθιστά ιδιαίτερα δυσχερή την πειραματική της μελέτη. Η πολυπλοκότητα, λοιπόν, του φαινομένου αυτού που αντιλαμβανόμαστε ως αυτοβιογραφική μνήμη έχει παίξει καθοριστικό ρόλο στο ότι η μελέτη της βρίσκεται ακόμα σε πρώιμο στάδιο. Ωστόσο, είναι επίσης σαφές και κατανοητό ότι η σημαντικότητα αυτού του τύπου μνήμης εγγυάται την επιτάχυνση της σχετικής μελλοντικής έρευνας.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Baddeley, A. (2009). Autobiographical Memory. In A. Baddeley, M. W. Eysenck & M. C. Anderson (Eds.), *Memory* (pp. 137-162): Psychology Press.
- Bower, G. (2000). A Brief History of Memory Research In E. Tulvin & F. I. M. Craik (Eds.), *The Oxford Handbook of Memory* (pp. 3-32): Oxford University Press.
- Brand, M., & Markowitsch, H. J. (2008). The role of the prefrontal cortex in episodic memory. In E. Dere, A. Easton, L. Nadel & J. P. Huston (Eds.), *Handbook of Episodic Memory* (pp. 317-341): Elsevier.
- Brewer, W. F. (1986). What is autobiographical memory? In D. C. Rubin (Ed.), *Autobiographical memory* (pp. 25-49). New York: Cambridge University Press.
- Conway, M. A. (2001). Sensory-perceptual episodic memory and its context: autobiographical memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 356(1413), 1375-1384. doi: 10.1098/rstb.2001.0940
- Conway, M. A. (2008). Exploring episodic memory. In E. Dere, A. Easton, L. Nadel & J. P. Huston (Eds.), *Handbook of Episodic Memory* (pp. 19-29): Elsevier.
- Greenberg, D. L., & Rubin, D. C. (2003). The neuropsychology of autobiographical memory. *Cortex*, 39(4-5), 687-728.
- Haden, C. A., Haine, R. A., & Fivush, R. (1997). Developing narrative structure in parent-child reminiscing across the preschool years. *Dev Psychol*, 33(2), 295-307.
- Hudson, J. A. (1990). The emergence of autobiographic memory in mother-child conversation. In R. Fivush & J. A. Hudson (Eds.), *Knowing and remembering in young children*. (pp. 166-196). New York: Cambridge University Press.
- Markowitsch, H. J. (2000). Neuroanatomy of Memory. In E. Tulvin & F. I. M. Craik (Eds.), *The Oxford Handbook of Memory* (pp. 465-484): Oxford University Press.
- Neisser, U., & Libby, L. K. (2000). Remembering Life Experiences. In E. Tulvin & F. I. M. Craik (Eds.), *The Oxford Handbook of Memory* (pp. 315-332): Oxford University Press.
- Nelson, T. O. (1993). Judgments of learning and the allocation of study time. *J Exp Psychol Gen*, 122(2), 269-273.
- Pillemer, D. B., & White, S. H. (1989). Childhood events recalled by children and adults. *Adv Child Dev Behav*, 21, 297-340.
- Rekkas, P. V., & Constable, R. T. (2005). Evidence that autobiographic memory retrieval does not become independent of the hippocampus: an fMRI study contrasting very recent with remote events. *J Cogn Neurosci*, 17(12), 1950-1961.
- Seidlitz, L., & Diener, E. (1998). Sex-differences in the recall of affective experiences. *Journal of Personality and Social Psychology*, 74(1), 262-271.
- Svoboda, E., McKinnon, M. C., & Levine, B. (2006). The functional neuroanatomy of autobiographical memory: a meta-analysis. *Neuropsychologia*, 44(12), 2189-2208. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.05.023
- Wade, K. A., & Garry, M. (2005). Strategies for verifying false autobiographical memories. *Am J Psychol*, 118(4), 587-602.
- Κοσμίδου, Μ., & Παπανικολάου, Α. (2007). Παροδική επιληπτική αμνησία. In σ. Παπανικολάου (Ed.), *Οι Αμνησίες* (pp. 1-35): Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης.
- Παπανικολάου, Α. (2007). Φαινόμενα και εννοιολογικές καταστασκευές. In σ. Παπανικολάου (Ed.), *Οι Αμνησίες* (pp. 1-35): Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης.

11. Αυτοσυνειρμικό Δίκτυο

Σύνοψη

Ένα αυτοσυνειρμικό δίκτυο ή αυτοσυνειρμική μνήμη χαρακτηρίζεται από την ικανότητα της αυτόματης ενσωμάτωσης μεγάλου αριθμού συνειρμικών σχέσεων που συνιστούν τα διαφορετικά βιώματα και την ικανότητα πλήρους ανάκλησης (ολοκλήρωσης) κάθε βιώματος αρχίζοντας από ένα μόνο μικρό μέρος του. Τα υπολογιστικά μοντέλα που προσπαθούν να επεξηγήσουν τον ρόλο του ιππόκαμπου στη βιωματική μνήμη υποστηρίζουν ότι το δίκτυο της CA3 ιπποκάμπειας περιοχής έχει εκείνα τα ανατομολειτουργικά χαρακτηριστικά (πυκνές παλίνδρομες συνδέσεις και μεγάλη συναπτική πλαστικότητα), ώστε να λειτουργεί ως ένα ενιαίο αυτοσυνειρμικό δίκτυο και να στηρίζει τις διεργασίες της βιωματικής μνήμης, υποστηρίζουν δηλαδή ότι η CA3 περιοχή λειτουργεί ως αυτοσυνειρμική μνήμη.

Προαπαιτούμενη γνώση

Σημαντικές πληροφορίες για μια πιο ολοκληρωμένη κατανόηση του περιεχομένου του παρόντος κεφαλαίου μπορούν να αντληθούν από τα κεφάλαια «Ιππόκαμπος» (γνώσεις για την βασική ανατομολειτουργική οργάνωση της CA3 περιοχής και την εμπλοκή του ιππόκαμπου στη μνήμη), «Βιωματική μνήμη» (περιγραφή και χαρακτηριστικά) και «Μνημονικό αποτύπωμα».

11. Ορισμός - Χαρακτηριστικά – Λειτουργικός Ρόλος

Αυτοσυνειρμικό δίκτυο (autoassociative network) είναι ένα δίκτυο στοιχείων, νευρικών κυττάρων στην περίπτωση του νευρικού συστήματος, το οποίο χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένες ιδιότητες συνδεσιμότητας μεταξύ των στοιχείων του και τροποποίησης των συνδέσεων αυτών και επιτελεί βασικές διεργασίες, οι οποίες χαρακτηρίζουν την βιωματικού τύπου μνήμη. Έτσι, η ιδέα του αυτοσυνειρμικού δικτύου χρησιμοποιείται για να ερμηνεύσει ορισμένες βασικές ιδιότητες της βιωματικής μνήμης και η έννοια αυτοσυνειρμικό δίκτυο χρησιμοποιείται εναλλακτικά με τον όρο *αυτοσυνειρμική μνήμη* (autoassociative memory).

Θεμελιώδεις διεργασίες της βιωματικής, και γενικά αυτοσυνειρμικής μνήμης οι οποίες μπορούν να στηριχτούν στις λειτουργίες ενός αυτοσυνειρμικού δικτύου είναι: α) η ταχεία, αυτόματη «σύλληψη» και δημιουργία σύνδεσης, συνειρμού μεταξύ διαφορετικών στοιχείων της βιωματικής εμπειρίας, π.χ. σύνδεση μεταξύ θέσης στον χώρο (στα τρωκτικά) ή οπτικής άποψης του χώρου (στα πρωτεύοντα) και ενός αντικειμένου, και β) η ικανότητα ανάκλησης, ανάσυρσης ενός βιώματος στο σύνολό του μέσω μιας απλής ένδειξης, ενός οποιουδήποτε μικρού μόνον και ενδεχόμενα ασαφούς τμήματος του ευρύτερου βιώματος που αποτελεί και τη νύξη για την έναρξη της διεργασίας της ανάσυρσης. Αυτή η διεργασία καλείται *ολοκλήρωση προτύπου* (pattern completion) (Rolls, 2013). Ένα ακόμα σημαντικό χαρακτηριστικό του αυτοσυνειρμικού δικτύου είναι η ικανότητα να ενσωματώνει, να αποθηκεύει ένα μεγάλο αριθμό μνημών. Ένα αυτοσυνειρμικό δίκτυο, του οποίου οι συναπτικές συνδέσεις χαρακτηρίζονται από πλαστικότητα, μπορεί να δημιουργήσει μια μνήμη αυτόματα, με μία μόνο φορά παρουσίασης της εμπειρίας. Συνεπώς, είναι φανερό ότι λόγω ακριβώς αυτής της ικανότητας για ταχεία μάθηση και την ικανότητα ολοκλήρωσης, τα αυτοσυνειρμικά δίκτυα είναι ιδιαίτερος κατάλληλα για δημιουργία βιωματικής μνήμης.

Με δεδομένο τον κρίσιμο ρόλο του ιππόκαμπου στη βιωματική μνήμη, έχει προταθεί ότι το δίκτυο της CA3 περιοχής του ιππόκαμπου, με την ιδιαιτερότητά του καθώς και τη θέση του στο σειριακό τρισυναπτικό δίκτυο του ιππόκαμπου μπορεί να λειτουργήσει μοναδικά ως ένα αυτοσυνειρμικό δίκτυο ικανό να διενεργεί τη μνημονική λειτουργία της αυτόματης σύλληψης ενός βιώματος και της ολοκλήρωσης προτύπου κατά την ανάκληση του βιώματος αυτού. Αυτή είναι μία βασική θεωρία για τον ρόλο της CA3 περιοχής στη συμπεριφορά, η οποία διατυπώθηκε αρχικά από τον Βρετανό μαθηματικό David Marr (Marr, 1971) και ακολούθως από άλλους θεωρητικούς ερευνητές (Amit & Treves, 1989· Hopfield, 1982· McNaughton & Morris, 1987· Treves & Rolls, 1992). Δηλαδή, η θεώρηση αυτή προτείνει ότι το δίκτυο της CA3 περιοχής μπορεί να λειτουργεί ως συνειρμική μνήμη. Γενικά, η υπόθεση συνίσταται στο ότι το δίκτυο παλίνδρομων συνδέσεων της CA3 περιοχής αποτελεί ένα ενιαίο, αυτό-συνειρμικό δίκτυο, το οποίο επιτρέπει την ενεργοποίηση (δηλαδή πυροδότηση, δημιουργία δυναμικών ενεργειών) οποιουδήποτε υποσυνόλου CA3 κυττάρων (πυραμιδικών), τα οποία αναπαριστούν, κωδικοποιούν ένα τμήμα, ένα μέρος μιας βιωματικής μνήμης, να συνδυαστεί με την ενεργοποίηση οποιουδήποτε άλλου υποσυνόλου CA3 κυττάρων, τα οποία κωδικοποιούν ένα άλλο τμήμα της

ίδιας μνήμης, του ίδιου δηλαδή βιώματος (Magr, 1971). Σύμφωνα με τα πιο πάνω, τα θεωρητικά μοντέλα προτείνουν ότι η CA3 περιοχή παίζει βασικό ρόλο στον σχηματισμό διασυνδεδεμένων αναπαραστάσεων κατά τη διάρκεια της μάθησης κωδικοποιώντας κατά μήκος αυτού του δικτύου κατανεμημένα πρότυπα, διαμορφώσεις δηλαδή νευρωνικής δραστηριότητας, που μπορούν να ανακληθούν αργότερα μέσω της εμφάνισης ελλιπών νύξεων οι οποίες περιέχουν ένα μόνον μικρό υποσύνολο εκείνων των κυττάρων που είχαν δραστηριοποιηθεί κατά την αρχική διαμόρφωση της δραστηριότητας που υπήρξε κατά τη διάρκεια ενός εμπειρικού βιώματος. Αυτή η διεργασία ανάσυρσης, ανάκτησης των συνδεδεμένων συστατικών αναπαραστάσεων, πτυχών δηλαδή ενός βιώματος, όπως αναφέρθηκε, καλείται ολοκλήρωση προτύπου (ή ολοκλήρωση διαμόρφωσης), όπου πρότυπο είναι η δραστηριότητα του κυτταρικού συναθροίσματος που αντιπροσωπεύει το συγκεκριμένου βίωμα (O'Reilly & Rudy, 2001). Με τον τρόπο αυτό, στην περιοχή CA3 μπορούν να υφίστανται συνειρμοί μεταξύ της διαμόρφωσης της νευρωνικής δραστηριότητας που αντιπροσωπεύει μια συγκεκριμένη θέση του υποκειμένου στον χώρο και εκείνης που αντιπροσωπεύει ένα συγκεκριμένο αντικείμενο, πρόσωπο, κ.λπ. Επίσης, μπορούν να υφίστανται συνειρμοί, συνδέσεις μεταξύ δύο αντικειμένων που συνάντησε το υποκείμενο σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Για παράδειγμα, με τον τρόπο αυτό «συνδέονται» μεταξύ τους ένα ή περισσότερα διαφορετικά πρόσωπα που συναντήσαμε σε ένα συγκεκριμένο σημείο και μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή κατά τη διαδρομή μας στο κέντρο της πόλης. Πρέπει να σημειωθεί ότι η διεργασία ολοκλήρωσης προτύπου αποτελεί θεμελιώδες στοιχείο στη θεωρία ευρετηρίου για τον ρόλο του ιππόκαμπου στη βιωματική μνήμη (Teyler & DiScenna, 1986). Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή το δίκτυο του ιππόκαμπου αποτελεί τον χώρο όπου προβάλλεται η δραστηριότητα των κυττάρων του νεοφλοιού, η οποία αντιπροσωπεύει μια βιωματική εμπειρία, και μέσω αυτής της δραστηριότητας προκαλείται ενίσχυση των συναπτικών συνδέσεων μεταξύ ενός συναθροίσματος ιπποκάμπειων κυττάρων, τα οποία έτσι δημιουργούν ένα μνημονικό αποτύπωμα της εμπειρίας. Οι αμφίδρομες συνδέσεις μεταξύ νεοφλοιού και ιππόκαμπου επιτρέπουν στο κυτταρικό συναθροίσμα του ιππόκαμπου να ενεργοποιήσει το σύνολο εκείνο των νεοφλοιϊκών κυττάρων που ενεργοποιήθηκαν κατά την αρχική εμπειρία και αυτός είναι και ο μοναδικός τρόπος επανενεργοποίησης της βιωματικής εμπειρίας στο σύνολό της, αυτό δηλαδή που καλείται ολοκλήρωση προτύπου. Η σημαντική διαφορά μεταξύ νεοφλοιού και ιππόκαμπου είναι ότι τα κύτταρα του πρώτου αντιπροσωπεύουν τη βιωματική εμπειρία, δηλαδή τη δραστηριότητά τους εμπεριέχει περιεχόμενο, ενώ τα κύτταρα του ιππόκαμπου δεν είναι σε αριθμό αρκετά, για να αντιπροσωπεύσουν το περιεχόμενο της εμπειρίας, αλλά συνιστούν ένα είδος κόμβου, ο οποίος περιέχει δείκτες ή λήμματα (εν είδει μνημονικών αποτυπωμάτων), τα οποία παραπέμπουν στο δίκτυο του νεοφλοιού για την ανάκληση της ολοκληρωμένης εμπειρίας. Με αυτόν τον τρόπο πραγματοποιείται ο ρόλος του ιππόκαμπου ως «ευρετηρίου» για τις εμπειρίες που αποθηκεύονται στο δίκτυο του νεοφλοιού. Μια άλλη διαφορά μεταξύ των δύο δομών που στηρίζει την υπόθεση είναι η πολύ μεγαλύτερη πλαστικότητα των συνάψεων του ιππόκαμπου συγκριτικά με αυτές του νεοφλοιού.

Θεμελιώδεις ενδογενείς ιδιότητες ενός αυτοσυνειρμικού δικτύου αποτελούν οι παλίνδρομες συναπτικές συνδέσεις μεταξύ των κυττάρων του και η δυνατότητα τροποποίησης των συνάψεων αυτών. Πράγματι, και οι δύο αυτές προϋποθέσεις εκπληρώνονται από το δίκτυο της CA3 περιοχής του ιππόκαμπου. Έτσι, πέραν της κύριας διεγερτικής εισόδου από την οδοντωτή έλικα, που αποτελεί και τη θεωρούμενη βασική πηγή διέγερσης των CA3 πυραμιδικών κυττάρων κατά τη «σειριακή» πορεία της πληροφορίας εντός του ιππόκαμπου, στο τοπικό δίκτυο της CA3 περιοχής υφίσταται και μια εσωτερικά του δικτύου πηγή διέγερσης που προέρχεται από τα ίδια πυραμιδικά κύτταρά της. Συγκεκριμένα, το νευρωνικό δίκτυο της CA3 περιοχής παρουσιάζει μια εντελώς χαρακτηριστική ιδιαιτερότητα, η οποία συνίσταται στην ύπαρξη ευρέως κατανεμημένων παλίνδρομων διεγερτικών συνδέσεων μεταξύ των κύριων, πυραμιδικών νευρώνων της περιοχής αυτής, οι οποίες πρακτικά εκτείνονται σε όλο το μήκος του ιππόκαμπου, συνιστώντας έτσι ένα ενιαίο δίκτυο (Amaral & Witter, 1989· Le Duigou, Simonnet, Telenczuk, Fricker & Miles, 2014). Επίσης, οι συναπτικές αυτές συνδέσεις, όπως εξάλλου συμβαίνει και με τις άλλες διεγερτικές συναπτικές συνδέσεις εντός του ιππόκαμπου, παρουσιάζουν μεγάλη ευχέρεια ως προς την πλαστικότητα (Bi & Poo, 1998· Zalutsky & Nicoll, 1990), την ικανότητα δηλαδή να μεταβάλλονται λειτουργικά μέσω της δραστηριότητας.

Πέραν της εσωτερικής οργάνωσης του CA3 πεδίου, οι εξω-ιπποκάμπειες επίσης συνδέσεις και το είδος της εισερχόμενης στον ιππόκαμπο πληροφορίας μπορούν να στηρίζουν αυτό το μοντέλο λειτουργίας του CA3 δικτύου. Έτσι, σύμφωνα με τα θεωρητικά μοντέλα η συνδυασμένη, πολύτροπος αισθητική πληροφορία, η προερχόμενη από περιοχές του συνειρμικού φλοιού, που εισέρχεται στον ιππόκαμπο μέσω της περιοχής του παρακείμενου ενδορινικού φλοιού, συγκλίνοντας στην περιοχή CA3 μπορεί να οδηγήσει στην ενίσχυση των συνάψεων εντός του δικτύου των παλίνδρομων συνδέσεων δημιουργώντας με τον τρόπο αυτό συνειρμούς μεταξύ διαφορετικών αισθητικών ερεθισμάτων, χωρίς να υπάρχει προηγούμενη αντικειμενική σύνδεση μεταξύ αυτών των ερεθισμάτων (π.χ. αυτό συμβαίνει, όταν συναντούμε δύο πρόσωπα τα οποία προηγουμένως

δεν γνωρίζονταν, δεν συνδέονταν μεταξύ τους). Η χαρακτηριστικά μεγάλη ευκολία επαγωγής συναπτικών αλλαγών υποδεικνύει ότι η λειτουργική οργάνωση του ιπποκάμπειου αυτού νευρωνικού δικτύου ευνοεί την ταχεία κωδίκευση, τον σχηματισμό, συνειρμών σε σύγκριση με άλλες εγκεφαλικές περιοχές. Αυτή η ταχεία επαγωγή αλλαγών στη συναπτική διαβίβαση θα μπορούσε να αποτελεί μια σημαντική προϋπόθεση, ώστε τα διάφορα στοιχεία ενός βιοματρικού επεισοδίου που διαρκεί μία μοναδική φορά και για πολύ περιορισμένο χρόνο (π.χ. η ταυτόχρονη συνάντηση με δύο διαφορετικά πρόσωπα) να συλληφθούν, να κωδικοποιηθούν, ως ένα συμβάν με τρόπο που να είναι δυνατή η ανάκλησή του μετά από μεγάλο χρονικό διάστημα, π.χ. πολλά χρόνια αργότερα. Αυτό προσφέρει έναν ιδιαίτερα αποτελεσματικό τρόπο για ανάκτηση, ανάκληση, ανάσυρση ενός συγκεκριμένου στοιχείου, αντικειμένου ή συμβάντος που υπήρξε σε μία συγκεκριμένη χωροχρονική θέση σε μια βιοματρική μνήμη. Το αυτοσυνειρμικό δίκτυο των παλίνδρομων συνδέσεων του CA3 πεδίου έχει, λοιπόν, το θεμελιώδες χαρακτηριστικό ότι μπορεί να στηρίζει συμμετρική ανάκληση της μνήμης, μνήμης δηλαδή που μπορεί να ανακτηθεί από οποιοδήποτε κομμάτι της, και στα σχετικά μοντέλα η CA3 περιοχή γίνεται αντιληπτή ακριβώς ως αυτοσυνειρμική μνήμη. Σημειώνεται ότι πρόσθετα της λειτουργίας του στην ταχεία δημιουργία αυθόρμητα σχηματιζόμενων συνειρμών και της ολοκλήρωσης προτύπου, το αυτοσυνειρμικό δίκτυο της CA3 περιοχής θεωρείται ότι εμπλέκεται και στη διεργασία της παροδικής συγκράτησης της πληροφορίας (για δευτερόλεπτα ή λεπτά), μια διεργασία που συνιστά τη βραχύχρονη μνήμη (Kesner, 2013). Ουσιαστικά, η αντίληψη του CA3 δικτύου ως αυτοσυνειρμικού υπαγορεύεται από τις υπολογιστικές απαιτήσεις της βιοματρικού τύπου μνήμης, την οργάνωση και συνδεσμολογία του CA3 πεδίου και την εμπλοκή, βέβαια, του ιπποκάμπεου σε διεργασίες της βιοματρικής μνήμης. Υπογραμμίζεται ότι συμπεριφορικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τις προβλέψεις των υπολογιστικών μοντέλων για τον ρόλο του αυτοσυνειρμικού δικτύου του CA3 ιπποκάμπεου πεδίου στην βιοματρική μνήμη (Kesner & Rolli, 2015).

Η θεωρητική μελέτη του τύπου συνειρμικής μνήμης εμπλέκει μαθηματικά μοντέλα αναπαράστασης της συνειρμικής μνήμης, που χρησιμοποιούν γραμμική άλγεβρα (για αναλυτική παρουσίαση τέτοιων μοντέλων βλέπε Hasselmo, 2012· Rolls, 2007). Σε ορισμένα από τα μοντέλα αυτά η συνειρμική μνήμη της περιοχής CA3 λειτουργεί ως μία διεργασία ενός μόνον βήματος «πολλαπλασιασμού μήτρας» (multiplication matrix), μια παραδοχή όμως που δεν φαίνεται να είναι επαρκώς ρεαλιστική σε τέτοιου είδους δίκτυα με παλίνδρομες διεγερτικές συνδέσεις, γιατί οδηγεί σε φαινόμενα θετικής ανάδρασης και τελικά σε εκρηκτική μη φυσιολογική δραστηριότητα όλου του δικτύου. Τα μοντέλα συνειρμικής μνήμης ακολουθούνται από το πρόβλημα της παρεμβολής κατά τη διεργασία της ανάκλησης. Για παράδειγμα, υποθέτουμε ότι υπάρχουν δύο επικαλυπτόμενα νευρωνικά δίκτυα, τα οποία αποτελούν τις αναπαραστάσεις δύο διαφορετικών βιοματρικών συμβάντων, βιοματρικών μνημών. Έτσι, όταν μία νύξη ανάκτησης ενεργοποιήσει ορισμένα από τα κοινά κύτταρα για τα δύο βιώματα, θα προκαλέσει την ταυτόχρονη ενεργοποίηση των δύο διαφορετικών μνημών. Ένας τρόπος αντιμετώπισης του προβλήματος της παρεμβολής είναι η ενσωμάτωση της συναπτικής αναστολής κατά τη διεργασία της ανάκτησης, έτσι, για παράδειγμα, ενεργοποίηση της πρόσω αναστολής σε αναλογία με τον αριθμό των ενεργοποιούμενων νευρώνων σε μία είσοδο θα μπορούσε να εμποδίσει ενεργοποίηση της πιο ασθενούς από τις δύο υπό ανάσυρση μνημές. Ωστόσο, φαίνεται ότι το πρόβλημα της παρεμβολής μπορεί να αντιμετωπιστεί πιο αποτελεσματικά μέσω της σύνθετης δυναμικής ανάκτησης των μοντέλων των νευρωνικών δικτύων ελκυστή. Σύμφωνα με τα μοντέλα αυτά, αποθήκευση των μνημών υφίσταται ως μεμονωμένα σταθερά και μόνιμα σημεία στην δυναμική του δικτύου, τα οποία αναφέρονται ως καταστάσεις ελκυστή σε ένα αυτοσυνειρμικό δίκτυο ή δίκτυο ελκυστή (Amit, 1988· Renno-Costa, Lisman & Verschure, 2014· Treves & Rolls, 1992).

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Amaral, D. G., & Witter, M. P. (1989). The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neuroscience*, 31(3), 571-591.
- Amit, D. J. (1988). Neural networks counting chimes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 85(7), 2141-2145.
- Amit, D. J., & Treves, A. (1989). Associative memory neural network with low temporal spiking rates. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 86(20), 7871-7875.
- Bi, G. Q., & Poo, M. M. (1998). Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *J Neurosci*, 18(24), 10464-10472.
- Hasselmo, M. E. (2012). *How We Remember - Brain Mechanisms of Episodic Memory*: MIT Press.
- Hopfield, J. J. (1982). Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 79(8), 2554-2558.
- Kesner, R. P. (2013). An analysis of the dentate gyrus function. *Behav Brain Res*.
- Kesner, R. P., & Rolli, S. (2015). A computational theory of hippocampal function, and tests of the theory: new developments. *Neurosci Biobehav Rev*, 48, 92-147.
- Le Duigou, C., Simonnet, J., Telenczuk, M. T., Fricker, D., & Miles, R. (2014). Recurrent synapses and circuits in the CA3 region of the hippocampus: an associative network. *Front Cell Neurosci*, 7, 262. doi: 10.3389/fncel.2013.00262
- Marr, D. (1971). Simple memory: a theory for archicortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 262(841), 23-81.
- McNaughton, N., & Morris, R. G. (1987). Chlordiazepoxide, an anxiolytic benzodiazepine, impairs place navigation in rats. *Behav Brain Res*, 24(1), 39-46.
- O'Reilly, R. C., & Rudy, J. W. (2001). Conjunctive representations in learning and memory: principles of cortical and hippocampal function. *Psychol Rev*, 108(2), 311-345.
- Renno-Costa, C., Lisman, J. E., & Verschure, P. F. (2014). A signature of attractor dynamics in the CA3 region of the hippocampus. *PLoS Comput Biol*, 10(5), e1003641. doi: 10.1371/journal.pcbi.1003641
- Rolls, E. T. (2007). An attractor network in the hippocampus: theory and neurophysiology. *Learn Mem*, 14(11), 714-731. doi: 10.1101/lm.631207
- Rolls, E. T. (2013). The mechanisms for pattern completion and pattern separation in the hippocampus. *Front Syst Neurosci*, 7, 74. doi: 10.3389/fnsys.2013.00074
- Teyler, T. J., & DiScenna, P. (1986). The hippocampal memory indexing theory. *Behav Neurosci*, 100(2), 147-154.
- Treves, A., & Rolls, E. T. (1992). Computational constraints suggest the need for two distinct input systems to the hippocampal CA3 network. *Hippocampus*, 2(2), 189-199. doi: 10.1002/hipo.450020209
- Zalutsky, R. A., & Nicoll, R. A. (1990). Comparison of two forms of long-term potentiation in single hippocampal neurons. *Science*, 248(4963), 1619-1624.

12. Βιοματική Μνήμη

Σύνοψη

Βιοματική μνήμη είναι η ικανότητα συγκράτησης και αργότερα συνειδητής ανάμνησης συγκεκριμένων βιοματικών γεγονότων, τα οποία συνέβησαν σε συγκεκριμένο τόπο και χρόνο. Η βιοματική μνήμη αποτελεί τη μία υποκατηγορία της δηλωτικής μνήμης, με την άλλη να είναι η σημασιολογική. Το κύριο χαρακτηριστικό της βιοματικής μνήμης στον άνθρωπο είναι η ικανότητα για νοητικό ταξίδι στον χρόνο, ενώ στα μη ομιλούντα ζώα η μελέτη της βιοματικής μνήμης πραγματοποιείται μέσω της απάντησης στο τρίπτυχο (που αφορά βιοματικά συμβάντα) «τι – πού - πότε». Οι κύριες εγκεφαλικές δομές για τη δημιουργία βιοματικής μνήμης βρίσκονται στην έσω μοίρα του κροταφικού λοβού, με κεντρική δομή τον ιππόκαμπο. Τα (πυραμιδικά) «κύτταρα περιοχής» του ιππόκαμπου φαίνεται να κωδικοποιούν στοιχεία της βιοματικής εμπειρίας. Η μελέτη της δραστηριότητας των κυττάρων περιοχής και των φαινομένων πλαστικότητας των συναπτικών τους συνδέσεων αποτελεί πρότυπο, υπόδειγμα σύνδεσης της συμπεριφοράς (της μνήμης) με τους πιθανούς νευροβιολογικούς μηχανισμούς.

Προσπαιτούμενη γνώση

Το υλικό που περιέχεται στο κεφάλαιο αυτό συνδέεται ή συμπληρώνεται με αυτό αρκετών άλλων κεφαλαίων (μεταξύ άλλων «Μνημονικά Συστήματα», «Ιππόκαμπος», «Αυτοβιογραφική Μνήμη», «Αυτοσυνειρμικό Δίκτυο», «Κύτταρα Περιοχής», «Οξύαιγμα Κύματα - Ριπιδισμοί», «Παγίωση»), και ως εκ τούτου η διασταυρούμενη μελέτη των κεφαλαίων αυτών συμβάλλει στην πιο ολοκληρωμένη αντίληψη και γνώση του ζητήματος της βιοματικής μνήμης.

12.1 Ορισμός

Ως βιοματική μνήμη ορίζεται η ρητή και ενσυνείδητη ανάκληση, ανάμνηση προηγούμενων συμβάντων. Είναι η ικανότητα συγκράτησης αναπαραστάσεων συγκεκριμένων προσωπικών βιοματικών εμπειριών που συνέβησαν σε ένα συγκεκριμένο χωροχρονικό πλαίσιο και που μπορούν να επαναβιωθούν μέσω συνειδητής ανάκλησης. Η ανάκτηση της αποθηκευμένης βιοματικής πληροφορίας συνίσταται σε ένα νοητικό ταξίδι ή περιήγηση στον χρόνο (Tulving, 1983, 2002). Δηλαδή, η βιοματική μνήμη προσλαμβάνει και αποθηκεύει πληροφορία γύρω από χρονικώς προσδιορισμένα βιώματα καθώς και τις χωροχρονικές σχέσεις μεταξύ αυτών των βιωμάτων. Είναι, με άλλα λόγια, το είδος της μνήμης που επιτρέπει στους ανθρώπους να συλλογίζονται πάνω σε προσωπικές εμπειρίες (Steinworth, Levine, & Corkin, 2005· Wheeler, 2000). Βιοματική μνήμη είναι η ανάκληση ή αναγνώριση ενός μοναδιαίου συμβάντος και το χωροχρονικό πλαίσιο στο οποίο βιώθηκε, ή ακόμα η εσωτερική αναπαράσταση που είναι προσβάσιμη μέσω της διεργασίας της ανάκλησης (Dudai, 2004). Με έναν παρεμφερή τρόπο, η βιοματική μνήμη αναφέρεται στην ανάμνηση ενός μοναδικού γεγονότος ή/και στη χρονική ακολουθία γεγονότων που συνολικά συνθέτουν ένα βίωμα (Morris, 2007). Μια πιο ευρεία θεώρηση της βιοματικής μνήμης που περιλαμβάνει περισσότερα στοιχεία του βιοματικού πλαισίου υπό το οποίο βιώνεται μια εμπειρία και στο οποίο περιλαμβάνονται στοιχεία της εσωτερικής κατάστασης του υποκειμένου, αναφέρεται στον ορισμό της ως η καταγεγραμμένη επιτομή, σύνοψη των αισθητικο-αντιληπτικο-ενοιοολογο-συγκινησιακών στοιχείων της εμπειρίας (Conway, 2008). Σύστημα βιοματικής μνήμης καλείται το εγκεφαλικό σύστημα που προσφέρει στο υποκείμενο την ικανότητα ανάκλησης βιοματικών συμβάντων με τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά.

12.2 Σύντομη Ιστορική Αναδρομή

Η ιδέα της διάκρισης της μνήμης σε διαφορετικές μορφές, πρακτικά, ανάγεται στις παρατηρήσεις επί του ασθενούς H.M., ο οποίος παρουσίασε εξαιρετικά σοβαρή αμνησία με ανικανότητα για δημιουργία βιοματικών μνημών (Milner, 1998) (βλ. «Αμνησία»). Μέχρι τότε η έννοια της μνήμης αναφερόταν ουσιαστικά μόνο στη μορφή εκείνη που σήμερα καλούμε βιοματική ή ίσως στην πιο ευρεία περίπτωση της έκδηλης μνήμης. Βέβαια, ο William James (1890) είχε ήδη σημειώσει ότι η συνειδητή ανάμνηση προσωπικών γεγονότων του παρελθόντος είναι το καθοριστικό στοιχείο της μνήμης, συνεπώς, ενοιοολογικά, αυτή η θεώρηση συμπίπτει με αυτό που σήμερα καλούμε βιοματική μνήμη (Wheeler, 2000). Επίσης, παρατηρήσεις επί αμνησιακών ασθενών κατά τα τέλη του 19^{ου} αιώνα, για παράδειγμα των T. Ribót, S. Korsakoff, και A. Alzheimer (βλ. «Αμνη-

σία», «Παγίωση» και «Νόσος του Alzheimer») αφορούσαν ή περιελάμβαναν σοβαρές βλάβες της βιοματικής μνήμης. Όμως, η περίπτωση του H.M. ήταν αυτή που έδειξε με τόσο χαρακτηριστικό τρόπο, πέρα από την πολύ σοβαρή αμνησία για βιοματικά γεγονότα (ξεχνούσε τα περιστατικά της καθημερινής ζωής τόσο γρήγορα όσο αυτά συνέβαιναν), ήταν η διατήρηση άλλων νοητικών ικανοτήτων πολύ διαφορετικών από αυτές της βιοματικής μνήμης. Κατέστη, δηλαδή, δυνατόν να γίνει ένας σαφής διαχωρισμός μεταξύ διαφορετικών ειδών μνήμης και να αναδειχθεί η βιοματική ως μία ιδιαίτερη νοητική οντότητα.

Τον όρο *βιοματική μνήμη* (episodic memory) εισήγαγε ο Καναδός ψυχολόγος Endel Tulving το 1972 σε ένα συνέδριο, στο πλαίσιο πρότασης για διάκριση μεταξύ σημασιολογικής και βιοματικής μνήμης, διάκριση που υιοθετήθηκε άμεσα και χρησιμοποιείται ευρύτατα εφεξής (Tulving, 1972· Tulving & Thompson, 1973). Αυτό ουσιαστικά συνέβη στο πλαίσιο και υπό την επιστημονική πίεση που υφίστατο τη δεκαετία του '60, με την έντονη δραστηριότητα στην έρευνα των γνωσιακών διεργασιών και την προσπάθεια της υπολογιστικής επιστήμης για κατασκευή συστημάτων αυτόματης επεξεργασίας της γλώσσας που συνοδευόταν από την απαίτηση ενσωμάτωσης κάποιου είδους γνώσης του κόσμου που να αναπαριστά το νόημα των λέξεων των υποκείμενων σε επεξεργασία και που ονομάστηκε σημασιολογική μνήμη (Collins & Quillian, 1969). Σύμφωνα με τη διάκριση αυτή, η σημασιολογική μνήμη περιλαμβάνει εκτός από τη γνώση του νοήματος των λέξεων, σε αισθητικά, αντιληπτικά χαρακτηριστικά των πραγμάτων στον κόσμο (π.χ. ότι ο σκύλος έχει αυτιά, το αίμα είναι κόκκινο, τα φύλλα των δένδρων είναι πράσινα κ.λπ.), καθώς επίσης και γενικές γνώσεις του τρόπου με τον οποίον λειτουργεί η κοινωνία (π.χ. «κανόνες» συμπεριφοράς σε ένα ορισμένο κοινωνικό περιβάλλον).

Έτσι, τον όρο *βιοματική μνήμη* εισήγαγε ο Tulving, για να περιγράψει το είδος εκείνο της μνήμης του οποίου περιεχόμενα αποτελούν οι αναμνήσεις βιοματικών εμπειριών, δηλαδή προσωπικών γεγονότων. Παρόλο που πολλοί συγγραφείς είχαν περιγράψει διάφορες πτυχές της μνημονικής λειτουργίας, πρώτος ο Tulving εστίασε την επιστημονική προσέγγιση στις διαφορές μεταξύ της ανάμνησης μιας συγκεκριμένης αισθητικής εμπειρίας που συνέβη σε συγκεκριμένο τόπο και χρόνο και της ανάσυρσης μιας δεδομένης πληροφορίας από έναν χώρο γενικών γνώσεων, με την πρώτη να έχει τα χαρακτηριστικά που συνοψίζονται στο τρίπτυχο *τι, πού και πότε* (Tulving, 1972, 1983, 2001). Βέβαια, τα χαρακτηριστικά *τι, πού και πότε*, τα οποία συνοδεύουν την τρέχουσα έννοια της «βιοματικής μνήμης», τα είχε επισημάνει το 400 μ.Χ. ο Άγιος Αυγουστίνος στις «Εξιμολογήσεις» του (Αυγουστίνος, 2007). Επισημαίνεται, επίσης, ότι ο Αριστοτέλης θεωρούσε ότι όλα εκείνα τα ζώα τα οποία έχουν την ικανότητα αντίληψης του χρόνου, έχουν και την ικανότητα μνήμης (Αριστοτέλης, 1992).

Αργότερα, ο Tulving περιόρισε τη χρήση του όρου βιοματική μνήμη στις περιπτώσεις εκείνες στις οποίες υφίσταται όντως ενός είδους επαναβίωση ορισμένων πτυχών του αρχικού βιώματος, διεργασία και ικανότητα που περιέγραψε ως *νοητικό ταξίδι στον χρόνο* (mental time travel) που εκτός από το να επιτρέπει μια τέτοια αναβίωση του παρελθόντος, βοηθάει στον προγραμματισμό και την εκτέλεση μελλοντικών πράξεων (Conway & Pleydell-Pearce, 2000). Αυτή ακριβώς η ικανότητα διαταράσσεται σοβαρά στους αμνησιακούς ασθενείς. Ο Tulving υποστήριξε ότι η ανάμνηση του βιοματικού γεγονότος συνοδεύεται από την αντίληψη της ιδιαίτερης σχέσης του συγκεκριμένου συμβάντος με τον *εαυτό*, αυτό που αποκάλεσε *αυτονοητική συνείδηση* ή *αυτοεπίγνωση* (autonoetic consciousness) και η οποία, ως μία τέτοια επίγνωση του εαυτού, απαντάται μόνο στον άνθρωπο και συνιστά την αληθή βιοματική μνήμη. Η πιθανότητα ύπαρξης μιας μορφής βιοματικής μνήμης σε άλλα είδη σπονδυλωτών συζητείται πιο κάτω, αν και είναι αμφίβολο κατά πόσο αυτά διαθέτουν ικανότητα επίγνωσης προσωπικής ταυτότητας (Griffiths, Dickinson, & Clayton, 1999).

12.3 Χαρακτηριστικά και Λειτουργίες

«Βίωμα είναι η υποκειμενική όψη ενός επεισοδίου που απαρτίζεται από ένα σύνολο αισθητικοκινητικών εμπειριών και σκέψεων με ενδεχόμενη συγκινησιακή χροιά, συμπεριλαμβανομένης της επίγνωσης του χώρου, του χρόνου και των άλλων λεπτομερειών που τις πλαισιώνουν και τις καθιστούν διακριτές ενότητες στη ροή του συνειδησιακού γίγνεσθαι. Αλλά το στοιχείο που καθιστά ένα βίωμα ανάμνηση, είναι ένα κατά τα άλλα άρρητο ποιόν, που συνοδεύει πάντοτε τις ανακληθείσες εμπειρίες και τις διαφοροποιεί από νέες αισθητικές εμπειρίες ή σκέψεις. Παρ' ότι άρρητο, το ποιόν αυτό είναι τόσο σαφές που σπάνια κανείς συγχέει τρέχουσες νέες εμπειρίες με αναμνήσεις» (Παπανικολάου, 2007). Τα βιώματα, δηλαδή, έχουν αυτό το άρρητο ποιόν της οικειότητας. Η ικανότητα της σκέψης και νοητικής αναβίωσης γεγονότων του παρελθόντος ίσως είναι το πιο αξιοσημείωτο επίτευγμα της λειτουργίας της μνήμης στον άνθρωπο (Wheeler, 2000).

Η πιστή απόδοση του αγγλικού όρου *episodic memory* στην ελληνική γλώσσα είναι βέβαια *επεισοδιακή μνήμη*. Ωστόσο, όπως παρατηρεί πολύ σωστά ο Α. Παπανικολάου (Παπανικολάου, 2007), ο όρος βιοματική πρέπει να προτιμηθεί ως πιο ορθή απόδοση του *episodic*, διότι αφενός μεν η λέξη επεισόδιο αναφέρεται

πρωτίστως στο συμβάν και όχι στην αντίληψη από μέρους του υποκειμένου, δηλαδή την προσωπική εμπειρία του συμβάντος, αφετέρου δε διότι υπάρχουν προσωπικές, βιοματικές εμπειρίες πέρα από την απλή αντίληψη συμβάντων. Η έννοια του βιώματος σ' αυτό το είδος μνήμης αντανακλά και την υποκειμενικότητα της όψης ενός επεισοδίου, υποκειμενικότητα που χαρακτηρίζει το εν λόγω είδος μνήμης.

Ο Tulving περιέγραψε ότι η βιοματική μνήμη δέχεται και αποθηκεύει πληροφορία σχετιζόμενη με το χρονικό σημείο κατά το οποίο συνέβησαν συγκεκριμένα βιώματα ή γεγονότα, καθώς και τις χωροχρονικές σχέσεις μεταξύ αυτών των βιωμάτων, δηλαδή τα γεγονότα συνοδεύονται από μία εξειδίκευση ως προς τον χρόνο και τον τόπο που συνέβησαν (Tulving, 1983). Επίσης, χαρακτηριστικά γνωρίσματα της βιοματικής μνήμης είναι η *ενσυνείδητη επίγνωση* (conscious awareness) της ανάκλησης του παρελθόντος συμβάντος και η ικανότητα για νοητικό ταξίδι στον χρόνο, όπως αναφέρθηκε (Suddendorf & Corballis, 1997· Tulving, 2002). Η ενσυνείδητη επίγνωση είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό των αναμνήσεων-βιωμάτων σε φυσιολογικά άτομα, χαρακτηριστικό το οποίο χάνεται στις περιπτώσεις αμνησίας (Clark & Squire, 1998). Βέβαια, πρόσφατες παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι η ενσυνείδητη επίγνωση δεν αποτελεί αναγκαία συνθήκη για τη βιοματική ούτε και τη δηλωτική μνήμη. Από μια άλλη άποψη, βιοματική είναι το είδος της μνήμης που έχουν χάσει οι αμνησιακοί ασθενείς. Ο Tulving, σε συνδυασμό με την αυτονοητική συνείδηση ή επίγνωση, περιέγραψε ότι η βιοματική μνήμη απαιτεί επίσης να έχει κάποιος τις ικανότητες της έννοιας του εαυτού καθώς και του υποκειμενικού χρόνου (που αντιστοιχούν στον ταξιδιώτη και τη διάσταση κατά μήκος της οποίας πραγματοποιείται η νοητική περιήγηση ή ταξίδι στον χρόνο) (Suddendorf & Corballis, 2008). Η αυτονοητική συνείδηση αναφέρεται στην αίσθηση της επίγνωσης ότι ανακαλούμε ένα συμβάν του παρελθόντος, σε αντίθεση με το να βιώνουμε ένα γεγονός στο παρόν ή να το φανταζόμαστε. Η αυτονοητική επίγνωση προσδίδει ή συνοδεύει την ικανότητα συλλογισμού των εμπειριών στο παρελθόν, το παρόν και το μέλλον, καθώς και την ικανότητα ενδοσκοπήσης επί των παρόντων εμπειριών, όπως και το να προβλέπει, να προεξοφλεί ή να φαντάζεται μελλοντικές εμπειρίες. Από γνωσιακή άποψη, ο στοχασμός επί των παρελθόντων εμπειριών είναι παρόμοιος με τη φαντασία του μέλλοντος.

Επίσης, ένα χαρακτηριστικό της βιοματικής μνήμης έγκειται στο ότι είναι πιο πιθανό για μια πληροφορία στην οποία δίδεται προσοχή να κωδικοποιηθεί και να αποθηκευτεί μακροπρόθεσμα (Chun & Turk-Browne, 2007). Η ικανότητα αυτή υποβοηθείται πολύ από την ύπαρξη νοήματος και την οργάνωσή του. Μεταξύ των μνημονικών συστημάτων, το μνημονικό σύστημα της βιοματικής μνήμης θεωρείται ότι είναι ιδιαίτερα σημαντικό, για τον λόγο ότι καθιστά δυνατή την ανάκληση, την ανάμνηση, κυρίως αυτοβιογραφικών γεγονότων, παρά την ανάκτηση των μη προσωπικών γεγονότων και των γνώσεων που διεκπεραιώνονται από το σύστημα της καλούμενης σημασιολογικής μνήμης (βλ. ομώνυμο κεφάλαιο). Η βιοματική μνήμη συγγενεύει με τη σημασιολογική μνήμη, μιας και οι δύο ανήκουν στην κατηγορία της έκδηλης μνήμης. Όμως, στη σημασιολογική μνήμη το αντικείμενο είναι η γνώση γύρω από τον κόσμο, μη προσωπική γνώση, γνώσεις δηλαδή που δεν συνδέονται με παρελθούσες προσωπικές εμπειρίες. Η σημασιολογική μνήμη χαρακτηρίζεται από νοητική επίγνωση, μόνον, και όχι από αυτό-νοητική. Με τη χρήση τεχνικών λειτουργικής νευροαπεικόνισης έχει δείχθει ότι κατά την ανάκτηση βιοματικής και σημασιολογικής πληροφορίας ενεργοποιούνται διαφορετικές εγκεφαλικές περιοχές. Η βιοματική μνήμη είναι τμήμα της αυτοβιογραφικής μνήμης που περιέχει επίσης γνώσεις και άδηλες μνήμες (βλ. κεφ. «Αυτοβιογραφική Μνήμη»). Έτσι, μπορούμε να συνοψίσουμε τη βιοματική μνήμη ως την ικανότητα ταχύτατης (αυτόματης, χωρίς πρόθεση) σύλληψης και αποθήκευσης περιστασιακών μοναδιαίων συμβάντων, τα οποία αργότερα μπορούν να ανακληθούν με συνειδητή επίγνωση, την πεποίθηση ότι ήμασταν παρόντες, όταν συνέβησαν (δηλαδή προσωπικά βιώματα) και μια αίσθηση ταξιδιού στον παρελθόντα χρόνο, συνδυάζοντας το τι συνέβη με τα πληροφοριακά στοιχεία του πλαισίου, δηλ. πού συνέβη και πότε συνέβη. Πιο αναλυτικά, η σύλληψη και κωδικοποίηση συμβάντων στα οποία το υποκείμενο παρίσταται συμβαίνει αυτόματα, δηλαδή χωρίς σκόπιμη πρόθεση να εστιάσει την προσοχή του ή να τα αγνοήσει (Morris et al., 2003· O'Reilly & Rudy, 2001· Teyler & DiScenna, 1986). Άρα είναι κάτι που γίνεται αντιληπτό και αποθηκεύεται χωρίς να προηγείται εκούσια απόφαση του υποκειμένου ποια συμβάντα ή στοιχεία τους θα παρακολουθήσει ή θα αγνοήσει (Martin, Wiggs, & Weisberg, 1997· Morris & Frey, 1997). Στο χαρακτηριστικό αυτό της βιοματικής μνήμης φαίνεται ότι περισσότερη σημασία έχει η αδυναμία του να αγνοηθούν και να μην γίνουν αντιληπτά, και συνεπώς βιοματικές εμπειρίες, γεγονότα που συμβαίνουν χωρίς την (καταρχήν) ενεργό συμμετοχή του υποκειμένου. Αυτό το χαρακτηριστικό του αναπόφευκτου της σύνδεσης των στοιχείων του συμβάντος φαίνεται ότι αποτελεί χαρακτηριστικό του εγκεφαλικού συστήματος και των σχετικών νευρωνικών δικτύων που επεξεργάζονται την πληροφορία αυτή. Το τρίπτυχο *τι, πού και πότε* φαίνεται να συνιστά ένα σύνολο αλληλοσυνδεδεμένων στοιχείων που δεν μπορούν να απομονωθούν, τουλάχιστον βραχυπρόθεσμα (Nadel & Moscovitch, 1997· Squire & Zola-Morgan, 1991). Είναι πολύ δύσκολο να θυμάται κάποιος, για παράδειγμα, ποιον συνάντησε το απόγευμα της προηγούμενης ημέρας και να μην θυμάται καθόλου πού ακριβώς τον συνάντησε. Δηλαδή, αυτά τα στοιχεία του βιώματος είναι «δεμένα» μαζί και, όταν ανακαλείται ένα από αυτά,

συνήθως ανασύρονται και τα υπόλοιπα. Αυτός ο δεσμός έχει πολύ σημαντικές νευροβιολογικές συνέπειες, με την έννοια ότι το μνημονικό σύστημα που στηρίζει αυτό το είδος θα πρέπει να έχει ανατομικές πρόσβαση σε δίκτυα ανώτερης ανάλυσης της πληροφορίας από όλες τις αισθήσεις, να είναι κατάντη των φίλτρων της προσοχής του νεοφλοιού και των μηχανισμών αντίληψης για αναπαραστάσεις με κεντρικό αντικείμενο και να είναι επίσης κατάντη αλλά αμοιβαία συνδεδεμένο με τα δίκτυα της σημασιολογικής μνήμης. Επίσης, πρέπει να κωδικοποιεί την πληροφορία ταχύτατα, αυτόματα και να είναι γενικά ανεξάρτητο του ελέγχου της θέλησης. Η βιωματική μνήμη διακρίνεται, βέβαια, από την αυτόματη ανάκτηση, εκδήλωση αποκρίσεων χωρίς την απαίτηση της εκούσιας προσπάθειας ανάκλησης (π.χ. εξαρτημένες αποκρίσεις) καθώς και από την ανάκληση γνώσεων, πληροφορίας, συνειρμών που δεν έχουν το χαρακτηριστικό του χωροχρόνου. Πρέπει να επισημανθεί εδώ ότι ορισμένες πτυχές της βιωματικής μνήμης μπορούν όντως να είναι προθετικές. Επίσης, ορισμένοι ερευνητές θεωρούν ότι πράγματι κάθε βίωμα της ζωής μας είναι μοναδικό (Nadel & Moscovitch, 1997) και μπορεί να συγκρατείται χωρίς να υφίσταται παρεμβολή μεταξύ διαφορετικών βιωμάτων. Ένα άλλο φαινομενολογικό χαρακτηριστικό της βιωματικής μνήμης είναι «το νοητικό ταξίδι στον χρόνο» (Tulving, 1983, 2001), που θεωρείται από πολλούς ερευνητές ως η πιο πολύπλοκη έκφανση της μνημονικής λειτουργίας και η πιο χαρακτηριστική στον άνθρωπο και πιθανόν να αποτελεί μία μνημονική ιδιότητα που διακρίνει τον άνθρωπο από τα άλλα ζωικά είδη (Tulving, 1983) (Suddendorf & Corballis, 1997). Αυτή η ικανότητα να ταξιδεύουμε πίσω στον χρόνο συνοδεύεται από μια άρρητη αίσθηση προσωπικής ταυτότητας, δηλαδή η ανάμνηση του γεγονότος συνοδεύεται από την αντίληψη της ιδιαίτερης σχέσης του συγκεκριμένου συμβάντος με τον *εαυτό*. Συνεπώς, η αληθής βιωματική μνήμη έτσι όπως την αντιλαμβανόμαστε να υφίσταται στον άνθρωπο, απαιτεί τη λεγόμενη αυτονοητική συνείδηση, ένα είδος ενσυνείδητης επίγνωσης του εαυτού. Αυτό καταδεικνύεται από το γεγονός ότι ένα υποκείμενο έχει ανάμνηση ενός βιώματος που συνέβη σε παρελθόντα χρόνο, δηλαδή επαναβιώνει το συμβάν, ενώ ταυτόχρονα το υποκείμενο βρίσκεται στο παρόν και αυτό είναι κάτι που μπορεί να το διακρίνει. Δηλαδή, υφίσταται μια νοητική συνύπαρξη της «αίσθησης» παρόντος με αυτήν του παρελθόντος ή μπορεί ίσως να γίνεται μία ταχεία και πρόσκαιρη μεταβολή αναπαραστάσεων που απέχουν στον χρόνο. Η διεργασία αυτή του νοητικού ταξιδιού στον χρόνο είναι εξαιρετικά περίπλοκη παρόλο που γίνεται αβίαστα και θεωρείται κάτι απλό και δεδομένο. Πρέπει να σημειωθεί ότι η κατανόηση της νευροβιολογίας των νοητικών αυτών διεργασιών είναι ακόμα δύσκολη, αφού δεν είναι προς το παρόν δυνατόν να ελεγχθεί ξεχωριστά η ανάμνηση ενός βιώματος από τη γνώση ενός πράγματος σε άλλα ζώα εκτός του ανθρώπου, οπότε η σχετική πειραματική μελέτη καθίσταται πολύ δύσκολη. Πρέπει να σημειωθεί ότι δεν συμφωνούν όλοι με τη θεώρηση του Tulving ότι για την ενσωμάτωση ενός συμβάντος ως βιωματικού απαιτείται η ύπαρξη μιας ιδιαίτερης αίσθησης ταυτότητας εαυτού από μέρους του παρατηρητή, η καλούμενη αυτονοητική συνείδηση. Από βιολογικής άποψης μπορεί να θεωρηθεί εξελικτικά σκόπιμο να έχει αναπτυχθεί μια ικανότητα για ανάμνηση ενός συμβάντος σε ένα συγκεκριμένο πλαίσιο χωρίς απαραίτητα αυτή την ιδιότητα της συνείδησης της προσωπικής ταυτότητας (βλ. συζήτηση σε (Morris, 2007)).

Πολλοί ερευνητές διακρίνουν στη βιωματική μνήμη το συστατικό της *αναγνώρισης* (recognition), στο οποίο διακρίνονται δύο επιπλέον κατηγορίες ή διακριτές διεργασίες, η *ανάκληση* (recollection) και η *οικειότητα* (familiarity) (Yonelinas, 2002· Yonelinas & Levy, 2002) (περισσότερα στο κεφ. «Ανάκτηση»). Σύμφωνα με τον Tulving, η ανάκληση απαιτεί αυτονοητική συνείδηση που επιτρέπει την επίγνωση της αίσθησης του εαυτού, ενώ η οικειότητα εμπεριέχει νοητική συνείδηση που υποστηρίζει την επίγνωση της γνώσης, η οποία όμως δεν συνοδεύεται από την αίσθηση του εαυτού (Tulving, 2002). Πιο γενικά, η ανάκληση αναφέρεται στις αναμνήσεις του παρελθόντος που περιέχουν συγκεκριμένους συνειρμούς καθώς βέβαια και στοιχεία του χωροχρονικού (και άλλου) πλαισίου, ενώ η οικειότητα αναφέρεται στην αίσθηση ότι ένα ερέθισμα το έχουμε συναντήσει στο παρελθόν χωρίς όμως να μπορούμε να ανακαλέσουμε συγκεκριμένες λεπτομέρειες για το πού και πότε έγινε αυτό. Για παράδειγμα, συναντάμε ένα πρόσωπο το οποίο μας φαίνεται πολύ οικείο, ότι δηλαδή το έχουμε σίγουρα συναντήσει προηγουμένα, αλλά αδυνατούμε να καθορίσουμε πού και πότε το συναντήσαμε. Οι δύο διεργασίες θεωρείται ότι συνιστούν το είδος μνήμης που καλείται *μνήμη αναγνώρισης* (recognition memory). Οι δύο διεργασίες θεωρείται ότι διαφοροποιούνται μεταξύ τους νευροβιολογικά, με την ανάκληση να βασίζεται στον *ιππόκαμπο*, ενώ την οικειότητα να εξαρτάται από τις περιεχόμενες φλοιϊκές περιοχές, διαμορφώνοντας τη θεωρία *ιππόκαμπου-περιρινικού φλοιού* (Brown & Aggleton, 2001) (βλ. επίσης «Εκδηλη ή Δηλωτική Μνήμη»). Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, ο *ιππόκαμπος* επεξεργάζεται τη χωρική και συνειρμική πληροφορία πιο αργά απ' ό,τι ο *περιρινικός φλοιός* επεξεργάζεται την πληροφορία για συγκεκριμένα αντικείμενα. Έτσι, οι νευρώνες του *ιππόκαμπου* κωδικοποιούν πληροφορία γύρω από τις διάφορες θέσεις στον χώρο ή δημιουργούν συνειρμούς μεταξύ των αντικειμένων, κάτι που στηρίζει την ανάκληση της συνολικής πληροφορίας, ενώ τα κύτταρα του *περιρινικού φλοιού* κωδικοποιούν πληροφορία που σχετίζεται με την νεωτερικότητα συγκεκριμένων αντικειμένων, δηλαδή διακρίνουν το νέο από το παλιό, αυτό που καλούμε

οικειότητα (Daselaar, Fleck, & Cabeza, 2006· Xiang & Brown, 1998). Όμως, υπάρχουν πρόσφατα πειραματικά ευρήματα τα οποία υποδεικνύουν ότι ο ιππόκαμπος συμμετέχει σημαντικά και στις δύο διεργασίες της μνήμης αναγνώρισης, ενώ πρόσφατα επίσης έχει υποστηριχθεί ότι παρόλο που οι δύο αυτές διεργασίες μπορούν να υφίστανται ανεξάρτητα, στηριζόμενες σε διακριτές δομές του ΕΚΛ, η βιοματική μνήμη ερμηνεύεται καλύτερα με τη συνδυασμένη συμβολή των δύο αυτών διεργασιών. Πάντως, το θέμα αυτό είναι ακόμα υπό συζήτηση (Jeong, Chung, & Kim, 2015· Slotnick, 2013). Εκτενείς συζητήσεις επί του θέματος του ρόλου του ιππόκαμπου στη μνήμη αναγνώρισης γίνονται στις ανασκοπήσεις των (Baxter & Murray, 2001a, 2001b· Dede, Squire, & Wixted, 2014· Manns, Hopkins, Reed, Kitchener, & Squire, 2003· Ranganath, 2010· Squire, Wixted, & Clark, 2007· Wixted, Mickes, & Squire, 2010· Wixted & Squire, 2011· Zola & Squire, 2001).

Μία παρεμφερής αλλά διαφορετική θεώρηση που έχει προταθεί από τους H. Eichenbaum και A. Yonelinas (Eichenbaum, Yonelinas, & Ranganath, 2007) υποστηρίζει την ύπαρξη μιας τριπλής διεργασίας, στην οποία συμμετέχουν ο περιρινικός, ο ενδορινικός, ο παραϊπποκάμπειος φλοιός και ο ιππόκαμπος, για να συγκροτήσουν μια ενιαία αντιπροσώπευση. Συγκεκριμένα, προτείνεται ότι για τη μνήμη συγκεκριμένων αντικειμένων υπεύθυνοι είναι ο περιρινικός και ο σχετιζόμενος έξω ενδορινικός φλοιός, ενώ για τη μνήμη του πλαισίου συμμετέχουν ο παραϊπποκάμπειος και ο έσω ενδορινικός φλοιός. Οι αλληλεπιδράσεις του ιππόκαμπου και με τα δύο αυτά συμπλέγματα του ΕΚΛ οδηγούν στη συγκρότηση της μνήμης για «αντικείμενα εντός του πλαισίου». Η υπόθεση είναι συμβατή με τις προαναφερθείσες ενδείξεις για την εμπλοκή του περιρινικού φλοιού στην οικειότητα και του ιππόκαμπου στην ανάμνηση. Έτσι ο ιππόκαμπος κατέχει την υψηλότερη θέση σ' αυτό το ιεραρχικό σύστημα των δομών του ΕΚΛ που στηρίζει τη βιοματική μνήμη. Η διεργασία της ανάκλησης, της ανάμνησης στο μοντέλο αυτό απαιτεί τη συμμετοχή όλων των παραπάνω δομών, ενώ για τη διεργασία της αναγνώρισης που βασίζεται στην οικειότητα είναι επαρκής η εμπλοκή του περιρινικού φλοιού, μέσω της ταχύτερης επεξεργασίας των οικείων αντικειμένων καθιστώντας έτσι τον διαχωρισμό των νέων από τα παλιά αντικείμενα εφικτό (Davachi, 2006· Diana, Yonelinas, & Ranganath, 2007· Eichenbaum et al., 2007· Yonelinas, Aly, Wang, & Koen, 2010).

Το σύστημα της βιοματικής μνήμης το οποίο συγκρατεί σημαντικά γεγονότα της προσωπικής ζωής αναδύεται σχετικά αργά κατά την παιδική ανάπτυξη και είναι εξαιρετικά ευάλωτο κατά την περίοδο του γήρατος καθώς και σε νοσογόνες καταστάσεις (βλ. π.χ. κεφ. «Γήρας», «Νόσος του Alzheimer», «Αμνησία»). Συγκεκριμένα, κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης φαίνεται ότι, ενώ η ικανότητα ανάμνησης της πληροφορίας που συνδέεται με ένα συγκεκριμένο γεγονός είναι πολύ ανεπτυγμένη σε βρέφη 8 μηνών, η ικανότητα βιοματικής μνήμης εμφανίζεται αρκετά αργότερα, από την ηλικία των 5 ετών περίπου, οπότε και εμφανίζεται η ικανότητα διαχωρισμού μεταξύ των νοητικών καταστάσεων της ενθύμησης και της γνώσης. Έτσι, ενώ τα βρέφη παρουσιάζουν ήδη ικανότητα για ανάκτηση γεγονότων, τα παιδιά μέχρι και την ηλικία των 4 περίπου ετών δεν μπορούν να στοχαστούν επί των βιοματικών τους εμπειριών μέσω της διεργασίας νοητικού ταξιδιού στον χρόνο, για να ανακτήσουν αυτήν την πληροφορία (βλ. επίσης κεφ. «Αυτοβιογραφική Μνήμη»). Αυτονοητική επίγνωση υφίσταται στα άτομα τα οποία είναι σε θέση να στοχάζονται επί του παρελθόντος τους, να ενδοσκοπούν επί των τρεχουσών σκέψεών τους και να προβλέπουν ενεργά το μέλλον τους, προγραμματίζοντας τις μελλοντικές τους ενέργειες. Θωρείται ότι, αν και μεταξύ 3 και 5 ετών υφίστανται χαρακτηριστικές αλλαγές στην ικανότητα προγραμματισμού, είναι πολύ δύσκολο να καταστεί σαφές κατά πόσο οι αλλαγές αυτές αντανακλούν την εμφάνιση της αυτονοητικής επίγνωσης ή συνδέονται κυρίως με την εκμάθηση νέων στρατηγικών και δεξιοτήτων.

12.3.1 Βιοματική Μνήμη σε Άλλα Ζώα

Τα περισσότερα ίσως από τα χαρακτηριστικά που περιγράφηκαν πιο πάνω αφορούν το είδος της μνήμης έτσι όπως παρατηρείται και μπορεί να διερευνηθεί στον άνθρωπο. Πράγματι, ο αρχικός ορισμός της βιοματικής μνήμης από τον E. Tulving βασίζεται, εκτός από τα κριτήρια των *τι, πού* και *πότε*, στα χαρακτηριστικά της συνειδητής εμπειρίας που συνοδεύει τη βιοματική ανάκληση, την ανάμνηση, και συγκεκριμένα την αυτονοητική συνείδηση και τη χροναισθησία, κάτι που θεωρείται ότι έχει μόνον ο άνθρωπος και αυτό τον διαχωρίζει από τα άλλα ζώα που μπορεί να έχουν μια παρόμοια (αλλά όχι ίδια) «βιοματικού τύπου» μνήμη. Και άλλοι συγγραφείς ενστερνίζονται αυτή την άποψη περιγράφοντας ότι τα ζώα είναι ουσιαστικά «κολλημένα στο παρόν», αφού δεν έχουν αυτή την ικανότητα χροναισθησίας (Roberts, 2002· Suddendorf & Corballis, 1997). Επίσης, ακολουθώντας την υπόθεση του Haeckel (1866) ότι η οντογένεση ανακεφαλαιώνει τη φυλογένεση και παρατηρώντας ότι η σημασιολογική μνήμη στον άνθρωπο αναδύεται κατά την ανάπτυξη των γνωσιακών ικανοτήτων πριν από τη βιοματική μνήμη, θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι η σημασιολογική μνήμη αποτελεί ένα εξελικτικά παλαιότερο χαρακτηριστικό, ένα χαρακτηριστικό το οποίο είναι κοινό στον άνθρωπο και άλλα ζώα,

ενώ η βιωματική μνήμη εμφανίστηκε αργότερα. Αυτή είναι η άποψη που έχει υποστηριχτεί από τον Tulving (Tulving, 2002). Συνεπώς, τα κυριότερα χαρακτηριστικά της βιωματικής μνήμης, όπως έχουν αναδειχθεί μέχρι τώρα και περιλαμβάνουν για παράδειγμα την ικανότητα της νοητικής περιήγησης στον χρόνο με τη συνοδή αίσθηση του εαυτού, αφορούν βεβαίως φαινόμενα που παρατηρούνται στον άνθρωπο. Τα χαρακτηριστικά αυτά έχουν με τη σειρά τους οδηγήσει σε ορισμούς και εννοιολογικές περιγραφές που είναι από δύσκολο έως αδύνατον να εφαρμοστούν σε άλλα ζώα εκτός του ανθρώπου. Οπότε καθίσταται σαφής η ανάγκη συγκρότησης αντικειμενικών συμπεριφορικών κριτηρίων τα οποία να μπορούν να εφαρμοστούν αποτελεσματικά ανεξαρτήτως του είδους στο οποίο μελετάται το συγκεκριμένο είδος μνήμης, δηλαδή να μπορούν να συλλάβουν τα κοινά, σημαντικά, ειδοποιά στοιχεία της καλούμενης βιωματικής μνήμης. Ορισμένοι ερευνητές επιλέγουν να χρησιμοποιήσουν ως αντικειμενικά κριτήρια νευροβιολογικά στοιχεία, π.χ. τι είδους εγκεφαλικές δομές εμπλέκονται. Όμως, αυτό ενέχει τον κίνδυνο παράβλεψης βασικών λειτουργικών χαρακτηριστικών της βιωματικής μνήμης, τα οποία τελικά είναι συμπεριφορικά. Έτσι, η πιο αποτελεσματική προσέγγιση φαίνεται ότι συνίσταται σε έναν συνδυασμό νευροβιολογικών στοιχείων και εκείνων των συμπεριφορικών πτυχών της βιωματικής μνήμης που είναι κοινές στα διάφορα είδη και μπορούν να προσδιορίσουν μονοσήμαντα τις ουσιώδεις νοητικές διεργασίες αυτού του είδους της μνήμης (Templer & Hampton, 2013).

Αντίθετα με τη θέση ορισμένων ερευνητών ότι η βιωματική μνήμη είναι ανθρώπινο χαρακτηριστικό, έχει πρόσφατα υποστηριχτεί ότι η βιωματική μνήμη δεν είναι νεόφαντη λειτουργία, αλλά έχει μακρά εξελικτική ιστορία (Allen & Fortin, 2013). Πράγματι, άλλα είδη, που ανήκουν π.χ. στα πτηνά και τα τρωκτικά, παρουσιάζουν μνημονική ικανότητα που έχει κοινά στοιχεία με τη βιωματική μνήμη όπως εκδηλώνεται στον άνθρωπο, βλ. πρόσφατες ανασκοπήσεις (Allen & Fortin, 2013· Templer & Hampton, 2013) (Binder, Dere, & Zlomuzica, 2015· Crystal, 2010· Salwiczek, Watanabe, & Clayton, 2010). Επιπλέον, και πολύ σημαντικά, φαίνεται ότι στα άλλα είδη υφίστανται εγκεφαλικές δομές οι οποίες είναι ανατομικά και λειτουργικά ομόλογες με τις κυριότερες εγκεφαλικές περιοχές που απαιτούνται για τη βιωματική μνήμη στον άνθρωπο, δηλαδή, το βασικό νευρωνικό δίκτυο για το είδος αυτό μνήμης είναι παρόμοιο στα διάφορα είδη θηλαστικών και πτηνών (Allen & Fortin, 2013). Τα τρία αντικειμενικά χαρακτηριστικά της βιωματικής μνήμης τα οποία μπορούν να διακριθούν και μελετηθούν και σε άλλα ζωικά είδη εκτός του ανθρώπου είναι τα στοιχεία του *τι* συνέβη, *πού* συνέβη και *πότε* συνέβη. Πράγματι, τα συμπεριφορικά μνημονικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τις πληροφορίες *τι*, *πού* και *πότε* συνέβη ένα γεγονός έχουν χρησιμοποιηθεί ως κριτήρια στη μελέτη της βιωματικής μνήμης στα ζώα. Έτσι, οι πιο γνωστές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε κορακοειδή (κίσσα) και τρωκτικά (μυς και επίμυς), έχουν δείξει την ύπαρξη ενός είδους μνήμης που πληροί τα κριτήρια του *τι*, *πού* και *πότε*, και η οποία έχει ονομαστεί *βιωματικού τύπου μνήμη* (episodic-like memory) (Clayton & Dickinson, 1998· Eacott & Norman, 2004· Griffiths et al., 1999). Οι κίσσες, όπως και άλλα πτηνά που κρύβουν την τροφή τους σε πολλά διαφορετικά μέρη για μελλοντική χρήση, μπορεί να μην έχουν την ικανότητα για μνημόνευση και ανάκληση άλλου τύπου πληροφοριών εκτός του *τι*, *πού* και *πότε*. Ωστόσο, αυτή η ικανότητα θα μπορούσε να είναι ένα βήμα προς την ευρεία εκείνη ικανότητα του ανθρώπου που καλούμε βιωματική μνήμη (Hurford, 2007). Έτσι, πρόσφατα πειραματικά δεδομένα οδηγούν στο συμπέρασμα ότι οι κίσσες καθώς και διάφορα είδη πρωτεύοντων πέραν του ανθρώπου έχουν επιπλέον την ικανότητα να προγραμματίζουν με σκοπό την ικανοποίηση μιας μελλοντικής ανάγκης (Martin-Ordas, Haun, Colmenares, & Call, 2010· Roberts, 2008). Πρέπει να σημειωθεί ότι το ερώτημα του κατά πόσο άλλα ζώα κατέχουν την ικανότητα της βιωματικής μνήμης είναι σκόπιμο να τίθεται στο πλαίσιο των εξελικτικών προσαρμογών που διαμορφώνονται σύμφωνα με τις συγκεκριμένες, ιδιαίτερες ανάγκες για κάθε είδος οργανισμού. Για παράδειγμα, διαφορετικά περιβάλλοντα θα συνδέονταν με διαφορετική πίεση επιλογής εξασκούμενη σε πουλιά που κρύβουν την τροφή τους για μελλοντική κατανάλωση, κάτι που θα μπορούσε να οδηγήσει σε διαφορετική ικανότητα ανάμνησης των θέσεων απόκρυψης και ίσως μεγαλύτερο ιππόκαμπο. Πράγματι, κάτι τέτοιο έχει παρατηρηθεί σε ένα είδος παπαδίτσας (στρουθιόμορφου μικρού πτηνού) που ζει σε περιοχές της Αλάσκας σε σύγκριση με αυτά που ζουν στο Κολοράντο. Στην Αλάσκα σε σύγκριση με το Κολοράντο οι θερμοκρασίες είναι χαμηλότερες, οι ημέρες διαρκούν λιγότερο και το χιόνι είναι περισσότερο, οπότε οι συνθήκες είναι πειστικές προς την ανάπτυξη μιας ικανότητας ανάμνησης των θέσεων απόκρυψης της τροφής. Όντως, τα πουλιά που ζουν στην Αλάσκα έχουν μεγαλύτερο ιππόκαμπο, ο οποίος περιέχει περισσότερα κύτταρα και επίσης τα πουλιά αυτά παρουσιάζουν καλύτερες επιδόσεις σε δοκιμασίες χωρικής μνήμης (Pravosudon & Clayton, 2002). Παρ' ότι έχει βρεθεί ότι ορισμένα πτηνά που κρύβουν την τροφή τους (όπως η κίσσα) έχουν ανεπτυγμένη την ικανότητα ανάκλησης πληροφορίας που φέρει τα χαρακτηριστικά *τι*, *πού* και *πότε*, δεν είναι γνωστό γενικά εάν άλλα ζωικά είδη εκτός του ανθρώπου έχουν την ικανότητα του νοητικού ταξιδιού στον χρόνο και εάν την έχουν, τι είδους επίγνωση έχουν γι' αυτό. Μπορεί πράγματι να υφίσταται μια εξελικτικά βιωματικού τύπου μνήμη σε πολλά ζωικά είδη που να διαφέρει ως προς το περιεχόμενο και τον βαθμό επίγνωσης και να αφορά την εξελικτικά ευνοούμενη ικανότητα συγκρά-

τησης μοναδιαίων συμβάντων (Morris, 2007). Το ερώτημα αυτό, όμως, παραμένει ανοικτό προς μελλοντική διερεύνηση. Είναι σαφές ότι η καλύτερη κατανόηση των διαφορών στη μνήμη μεταξύ διαφορετικών ειδών θα συμβάλει στην πιο ολοκληρωμένη αντίληψή μας του τι πραγματικά είναι (η) βιοματική μνήμη και, κατά συνέπεια, θα επιτρέψει την κατανόηση του πυρήνα της αίσθησης του εαυτού που συνίσταται στην ικανότητα αυτοβιογραφικής μνήμης. Επίσης, από πρακτική άποψη, η καλύτερη γνώση μας γύρω από τη βιοματική μνήμη θα επιτρέψει την επιλογή εκείνων των ζωικών προτύπων που παρουσιάζουν μεγαλύτερη συνάφεια με τη βιοματική μνήμη στον άνθρωπο (Templer & Hampton, 2013).

12.4 Νευροβιολογία

12.4.1 Εγκεφαλικά Νευρωνικά Δίκτυα – Το Σύστημα του Έσω Κροταφικού Λοβού

Η περίπτωση του H.M. κατέδειξε τη σχέση της έσω μοίρας του κροταφικού λοβού (ή απλά έσω κροταφικό λοβό, ΕΚΛ) με τη βιοματική και σημασιολογική μνήμη (Scoville & Milner, 2000). Έτσι, παραδοσιακά θεωρείται ότι η βιοματική μνήμη στηρίζεται, κυρίως, σε δομές του ΕΚΛ που περιλαμβάνουν τον ιππόκαμπο, τον ενδορινικό φλοιό, τον περιρινικό φλοιό και τον παραϊπποκάμπειο φλοιό (Dickerson & Eichenbaum, 2010· Squire & Wixted, 2011). Οι αρχικές μελέτες στις οποίες προκαλούνταν εστιασμένες βλάβες σε συγκεκριμένες δομές του ΕΚΛ σε πρωτεύοντα (εκτός του ανθρώπου) έδειξαν ότι οι διαφορετικές δομές του ΕΚΛ έχουν ποιοτικά διαφορετικούς ρόλους στη μνήμη. Γενικά, θεωρείται ότι το σύστημα του ΕΚΛ αποτελεί το βασικό τμήμα ενός μεγαλύτερου συστήματος, του οποίου η εσωτερική συνδεσμολογία υποδεικνύει την κατεύθυνση της ροής της πληροφορίας που σχετίζεται με τη βιοματική μνήμη. Συνοπτικά, το σύστημα αυτό αποτελείται εκτός από τον ΕΚΛ και από συνειρμικές νεοφλοιϊκές περιοχές που επεξεργάζονται απλή ή σύνθετη αισθητική πληροφορία. Το σύστημα αυτό αρχίζει με την είσοδο της αισθητικής πληροφορίας στον νεοφλοιό και καταλήγει στον ιππόκαμπο, οι βασικές δε αρχές οργάνωσής του είναι η ιεραρχία και η «κυκλική» ροή της πληροφορίας (Eichenbaum, 2001· Lavenex & Amaral, 2000). Η ιεραρχική οργάνωση εκφράζεται μέσω της προοδευτικά ευρύτερης επεξεργασίας της πληροφορίας, καθώς η πληροφορία ρέει από τον νεοφλοιό προς τον ιππόκαμπο, όπου και χάνει τα «πρωτογενή» χαρακτηριστικά ακολουθώντας αφαιρετική επεξεργασία. Η κυκλικότητα της ροής της πληροφορίας συνίσταται στην επανατροφοδότηση του νεοφλοιού με την πληροφοριακή έξοδο του ιππόκαμπου. Συνοπτικά, η πρωτογενής αισθητική πληροφορία άγεται στις συνειρμικές περιοχές του νεοφλοιού, όπου και υφίσταται μέτρια επεξεργασία ολοκλήρωσης. Στη συνέχεια, άγεται στο επόμενο επίπεδο επεξεργασίας, τον περιρινικό και περιϊπποκάμπειο φλοιό, για να μεταφερθεί στον ενδορινικό φλοιό και από εκεί στο ανώτερο επίπεδο επεξεργασίας, που είναι το δίκτυο του ιππόκαμπου. Επίσης, κάθε επίπεδο επικοινωνεί και τροφοδοτεί με επεξεργασμένη πληροφορία το προηγούμενό του, και έτσι η επεξεργασμένη πληροφορία τροφοδοτεί τελικά τον νεοφλοιό για αποθήκευση. Άρα, ο ιππόκαμπος κατέχει την υψηλότερη θέση στο ιεραρχικό αυτό σύστημα επεξεργασίας, δεχόμενος πληροφορία από τον ενδορινικό φλοιό μέσω δύο εισόδων (οδοντωτής ταινίας και περιοχής CA1 (βλ. κεφ. «Ιππόκαμπος») και επανατροφοδοτώντας τον ενδορινικό φλοιό μέσω του υποθέματος. Ο ιππόκαμπος, λοιπόν, σε συνδυασμό με άλλες δομές του ΕΚΛ και νεοφλοιϊκές περιοχές στηρίζει τη λειτουργία της βιοματικής μνήμης (Aggleton & Brown, 2006· Rugg, Otten, & Henson, 2002). Όπως έχει δείχθει με τη μέθοδο της λειτουργικής νευροαπεικόνισης στον άνθρωπο, ο ιππόκαμπος ενεργοποιείται περισσότερο κατά την ανάκτηση βιοματικών παρά σημασιολογικών μνημών (Eldridge, Knowlton, Furmanski, Bookheimer, & Engel, 2000· Maguire, 2001) καθώς επίσης και κατά την κωδικοποίηση βιοματικής πληροφορίας (Davachi, 2006· Davachi, Mitchell, & Wagner, 2003). Η πειραματική έρευνα της βιοματικής μνήμης σε τρωκτικά έχει δείξει τη σημαντική εμπλοκή του ιππόκαμπου στην κωδικοποίηση στοιχείων του πλαισίου, στο οποίο συμβαίνει ένα γεγονός (Smith & Bulkin, 2014· Smith & Mizumori, 2006). Η πληροφορία γύρω από το πλαίσιο είναι προϋπόθεση της βιοματικής μνήμης, αφού βασικά χαρακτηριστικά της είναι να κωδικοποιεί πληροφορία για τον τόπο και τον χρόνο. Βέβαια, το πλαίσιο εκτός από τα χωροχρονικά στοιχεία κωδικοποιείται και μέσω ενός πλήθους άλλης πληροφορίας, όπως π.χ. οσμές, χρώματα αλλά και τη συγκινησιακή κατάσταση του υποκειμένου ή ακόμα τις απαιτήσεις της εκμάθησης μιας πειραματικής δοκιμασίας (Smith, 2008). Στην πραγματικότητα, τα κύτταρα του ιππόκαμπου αποκρίνονται σε ένα μεγάλο εύρος αισθητικών πληροφοριών (Mizumori, Smith, & Puryear, 2007).

Παρόλο που ο ΕΚΛ θεωρείται ως το βασικό εγκεφαλικό σύστημα που στηρίζει τη βιοματική μνήμη, πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι στη βιοματική μνήμη εμπλέκονται με σημαντικό τρόπο πιο εκτεταμένα αλληλεπιδρώντα εγκεφαλικά δίκτυα. Τα σχετικά πειραματικά δεδομένα προέρχονται από μελέτες στις οποίες χρησιμοποιείται η μέθοδος της λειτουργικής νευροαπεικόνισης σε συνδυασμό με τη νεοεφαρμοζόμενη τεχνι-

κή ανάλυσης *λειτουργικής συνδεσιμότητας* (functional connectivity). Στη μέθοδο αυτή δε, ιδιαίτερη σημασία δίδεται στην ανάλυση των λεγόμενων «περιόδων ηρεμίας» κατά τις οποίες δεν διενεργείται πειραματική πρόκληση εγκεφαλικής δραστηριότητας και με τις οποίες συγκρίνεται η εγκεφαλική δραστηριότητα που παρατηρείται κάτω από άλλες συνθήκες. Τέτοιες μελέτες έχουν δείξει τη σημασία του να εστιάζεται η ερευνητική προσπάθεια στη λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ διαφορετικών εγκεφαλικών περιοχών. Η λειτουργική συνδεσιμότητα αναδεικνύει τη λειτουργικά συνδυασμένη εμπλοκή διαφορετικών εγκεφαλικών περιοχών σε διακριτές μνημονικές διεργασίες. Για παράδειγμα, στη βιωματική μνήμη φαίνεται να εμπλέκονται εκτός του ΕΚΛ και νεοφλοιϊκές δομές με κυριότερη απ' αυτές τον προμετωπιαίο φλοιό, ο οποίος εμπλέκεται σε εκτελεστικές λειτουργίες επιτήρησης και διαχείρισης της βιωματικής μνήμης (Dickerson et al., 2007· Simons & Spiers, 2003).

Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, γενικά φαίνεται ότι στη μνήμη εμπλέκονται μεγάλης κλίμακας εγκεφαλικά, νευρωνικά δίκτυα. Αυτά που φαίνεται να κατέχουν προεξάρχουσα θέση στη βιωματική μνήμη είναι το καλούμενο *δίκτυο προεπιλεγμένης ή αυτόματης λειτουργίας* (default-mode network), (Greicius, Krasnow, Reiss, & Menon, 2003), και το καλούμενο *πρόσθιο κροταφικό δίκτυο* (anterior temporal network) που περιλαμβάνει τον κροταφικό πόλο, την αμυγδαλή, τον ενδορινικό φλοιό και τον ιππόκαμπο (Gour et al., 2011). Το τελευταίο αυτό δίκτυο φαίνεται να έχει πιο συνεπή εμπλοκή στις διεργασίες της βιωματικής μνήμης (Gour et al., 2011· Jeong et al., 2015). Το δίκτυο προεπιλεγμένης ή αυτόματης λειτουργίας, το οποίο αποτελείται από τον προμετωπιαίο φλοιό, την οπίσθια μούρα του φλοιού του προσαγωγίου, το προσφηνοειδές λοβίο, την γωνιώδη έλικα καθώς και τον ΕΚΛ, συνήθως απενεργοποιείται κατά τη διάρκεια νοητικής εργασίας και μνημονικής κωδίκευσης της πληροφορίας (Raichle et al., 2001) και η εμπλοκή του στη μνήμη εξαρτάται από τη συγκεκριμένη νοητική δοκιμασία που χρησιμοποιείται πειραματικά (βλ. (Jeong et al., 2015). Πρέπει, επίσης, να σημειωθεί ότι ακόμα δεν έχει καταστεί δυνατό να διευκρινιστεί κατά πόσο υφίσταται συγκεκριμένη λειτουργική οργάνωση εντός των δομών του ΕΚΛ για τις μνημονικές διεργασίες της κωδικοποίησης και ανάκτησης της πληροφορίας. Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι τόσο η εσωτερική οργάνωση των δομών του ΕΚΛ όσο και η ανατομική οργάνωση των συνδέσεων μεταξύ των περιοχών του ΕΚΛ και νεοφλοιϊκών περιοχών διατηρείται εξελικτικά σε ένα μεγάλο εύρος ειδών στα θηλαστικά, από τα τρωκτικά μέχρι τα πρωτεύοντα (Allen & Fortin, 2013· Witter, Wouterlood, Naber, & Van Haeflen, 2000).

12.4.2 Κυτταρική Δραστηριότητα

Μια προσέγγιση των νευροβιολογικών μηχανισμών που σχετίζονται με τη βιωματική μνήμη συνίσταται στην προσπάθεια συσχετισμού μεταξύ των συμπεριφορικών χαρακτηριστικών της μνήμης αυτής και της δραστηριότητας των κυττάρων του ιππόκαμπου (για μια αναλυτική περιγραφή αυτής της προσέγγισης βλ. (Wood & De Hoz, 2008). Η δραστηριότητα των *κυττάρων περιοχής* αποτελεί μια υποσχόμενη περίπτωση προς αυτή την κατεύθυνση (βλ. ομώνυμο κεφάλαιο). Η μελέτη της δραστηριότητας των κυττάρων περιοχής του ιππόκαμπου και του παρακείμενου φλοιού έχει δείξει ότι κατά τη διάρκεια της εξερεύνησης ενός χώρου από το πειραματόζωο (τυπικά είναι επίμυς), οργανώνεται ένα συγκεκριμένο κάθε φορά πρότυπο δραστηριότητας από συγκεκριμένα συμπλέγματα ή συναθροίσματα πυραμειδικών κυττάρων. Το πρότυπο αυτό δραστηριότητας συνίσταται σε μια καθορισμένη χωροχρονικά ενεργοποίηση κάθε κυττάρου στη συνολική ακολουθία κυτταρικής ενεργοποίησης (Battaglia, Benchenane, Sirota, Pennartz, & Wiener, 2011· Frank, Brown, & Wilson, 2000· Wilson & McNaughton, 1994). Η ακολουθία αυτή ουσιαστικά (θεωρείται ότι) αποτελεί την αναπαράσταση, εντός του ιπποκάμπειου νευρωνικού δικτύου, της διαδρομής που έχει διανύσει το ζώο στον χώρο. Η συνολική διαδρομή που διανύεται στον χώρο και τον χρόνο περιλαμβάνει αισθητικές πληροφορίες γύρω από την απόλυτη θέση του ζώου στον χώρο, τη συγκεκριμένη οπτική άποψη που έχει για τον χώρο κάθε στιγμή, την ταχύτητα μετακίνησής του και τη χρονική στιγμή που συμβαίνουν διάφορα γεγονότα κατά τη διάνυση αυτής της διαδρομής (π.χ. εάν συνάντησε κάποιο αντικείμενο ή αντιλήφθηκε κάποια οσμή). Η έννοια αυτής της χωροχρονικής ή βιωματικής διαδρομής ή τροχιάς (spatiotemporal or episodic trajectory) προσπαθεί να συλλάβει την οργανωμένη αυτή κυτταρική δραστηριότητα ως μία αντανάκλαση της βιωματικής εμπειρίας και έτσι χρησιμοποιείται και για την ερμηνεία των σχετικών πειραματικών δεδομένων (Frank et al., 2000· Hasselmo, 2012· Huxter, Senior, Allen, & Csicsvari, 2008· Ji & Wilson, 2008). Πράγματι, η ανασύσταση του προτύπου αυτού δραστηριότητας σε κατοπινό χρόνο θυμίζει το χαρακτηριστικό στοιχείο της βιωματικής μνήμης, δηλαδή το νοητικό ταξίδι στον χρόνο, αφού προσφέρει την ικανότητα ενθύμησης τμημάτων του συνολικού βιώματος τοποθετημένων σε μια συγκεκριμένη χρονική σειρά, σαν να ξαναζούσε το ζώο την εμπειρία της διαδρομής. Έχει υποστηριχθεί ότι η διεργασία του νοητικού ταξιδιού στον χρόνο δεν αφορά απλώς τη δημιουργία συνειρμών μοναδικών στοιχείων με ένα μοναδικό στατικό συμπεριφορικό πλαίσιο τόπου και χρόνου, αλλά περιλαμβάνει κωδικοποίηση

συνεχών τμημάτων μιας χωροχρονικής διαδρομής, τροχιάς που απαιτεί εξειδικευμένους μηχανισμούς στο κυτταρικό και δικτυακό επίπεδο (Hasselmo, 2012). Για τους ρόλους των υποπεριοχών του ιππόκαμπου CA3 και CA1 στις μνημονικές διεργασίες βλ. κεφ. «Αυτοσυνειρμικό Δίκτυο» και «Πεδίο CA1 Ιππόκαμπου» αντίστοιχα. Επίσης, σε άλλα κεφάλαια αναλύεται ο ρόλος του ιπποκάμπειου νευρωνικού δικτύου στη διεργασία της παγίωσης της μνήμης (βλ. «Παγίωση»), μέσω μηχανισμών περιοδικής δραστηριότητας (βλ. «Οξύαιχμα Κύματα - Ριπιδισμοί») και συναπτικής πλαστικότητας (βλ. «Πλαστικότητα»).

Συνοψίζοντας, φαίνεται ότι ο ιππόκαμπος παίζει θεμελιώδη και επιλεκτικό ρόλο στη λειτουργία της βιωματικής μνήμης στα θηλαστικά, όπως έχει δειχθεί με πειραματικές βλάβες και καταγραφή της δραστηριότητας μεμονωμένων νευρώνων σε πειραματόζωα καθώς και με περιπτώσεις μνημονικών διαταραχών και τη μέθοδο λειτουργικής νευροαπεικόνισης στον άνθρωπο. Φαίνεται δε ότι ο ιππόκαμπος εμπλέκεται κυρίως στην κωδικοποίηση συνδέσεων μεταξύ σημαντικών βιωματικών συμβάντων με τα στοιχεία του πού και πότε συνέβησαν αυτά. Ρόλο στη βιωματική μνήμη παίζουν και οι άλλες περιοχές του ΕΚΛ, όπως είναι ο ενδορινικός και περιρινικός φλοιός. Τέλος, σημαντικό ρόλο έχουν ευρέως κατανεμημένα, μεγάλης δηλαδή κλίμακας νευρωνικά δίκτυα του νεοφλοιού, κυρίως δε του προμετωπιαίου φλοιού (βλ. πρόσφατες ανασκοπήσεις των (Dickerson & Eichenbaum, 2010· Jeong et al., 2015). Μεγάλα ζητήματα τα οποία έχουν προτεραιότητα στη μελλοντική νευροβιολογική μελέτη της βιωματικής μνήμης περιλαμβάνουν τις συγκεκριμένες λειτουργίες στις οποίες ενέχονται διακριτές περιοχές του εγκεφαλικού συστήματος που στηρίζει τη βιωματική μνήμη καθώς και το πώς πραγματοποιείται η επεξεργασία της πληροφορίας κατά μήκος του ιπποκάμπειου δικτύου από την οδοντωτή έλικα μέχρι το υπόθεμα αλλά και από το δίκτυο κατά μήκος του διαφραγματο-κροταφικού (στα τρωκτικά) ή οπισθιο-πρόσθιου (στα πρωτεύοντα) άξονα του ιππόκαμπου.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Aggleton, J. P., & Brown, M. W. (2006). Interleaving brain systems for episodic and recognition memory. *Trends Cogn Sci*, *10*(10), 455-463. doi: 10.1016/j.tics.2006.08.003
- Allen, T. A., & Fortin, N. J. (2013). The evolution of episodic memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *110* Suppl 2, 10379-10386. doi: 10.1073/pnas.1301199110
- Battaglia, F. P., Benchenane, K., Sirota, A., Pennartz, C. M., & Wiener, S. I. (2011). The hippocampus: hub of brain network communication for memory. *Trends Cogn Sci*, *15*(7), 310-318. doi: S1364-6613(11)00089-1 [pii] 10.1016/j.tics.2011.05.008
- Baxter, M. G., & Murray, E. A. (2001a). Effects of hippocampal lesions on delayed nonmatching-to-sample in monkeys: a reply to Zola and Squire (2001). *Hippocampus*, *11*(3), 201-203. doi: 10.1002/hipo.1037
- Baxter, M. G., & Murray, E. A. (2001b). Opposite relationship of hippocampal and rhinal cortex damage to delayed nonmatching-to-sample deficits in monkeys. *Hippocampus*, *11*(1), 61-71. doi: 10.1002/1098-1063(2001)11:1<61::AID-HIPO1021>3.0.CO;2-Z
- Binder, S., Dere, E., & Zlomuzica, A. (2015). A critical appraisal of the what-where-when episodic-like memory test in rodents: Achievements, caveats and future directions. *Prog Neurobiol*, *130*, 71-85. doi: 10.1016/j.pneurobio.2015.04.002
- Brown, M. W., & Aggleton, J. P. (2001). Recognition memory: what are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nat Rev Neurosci*, *2*(1), 51-61. doi: 10.1038/35049064
- Chun, M. M., & Turk-Browne, N. B. (2007). Interactions between attention and memory. *Curr Opin Neurobiol*, *17*(2), 177-184. doi: 10.1016/j.conb.2007.03.005
- Clark, R. E., & Squire, L. R. (1998). Classical conditioning and brain systems: the role of awareness. *Science*, *280*(5360), 77-81.
- Clayton, N. S., & Dickinson, A. (1998). Episodic-like memory during cache recovery by scrub jays. *Nature*, *395*(6699), 272-274. doi: 10.1038/26216
- Collins, A. M., & Quillian, M. R. (1969). Retrieval time from semantic memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, *8*, 240-247.
- Conway, M. A. (2008). Exploring episodic memory. In E. Dere, A. Easton, L. Nadel & J. P. Huston (Eds.), *Handbook of Episodic Memory* (pp. 19-29): Elsevier.
- Conway, M. A., & Pleydell-Pearce, C. W. (2000). The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychological Reviews*, *107*, 262-288.
- Crystal, J. D. (2010). Episodic-like memory in animals. *Behav Brain Res*, *215*(2), 235-243. doi: 10.1016/j.bbr.2010.03.005
- Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2006). Triple dissociation in the medial temporal lobes: recollection, familiarity, and novelty. *J Neurophysiol*, *96*(4), 1902-1911. doi: 10.1152/jn.01029.2005
- Davachi, L. (2006). Item, context and relational episodic encoding in humans. *Curr Opin Neurobiol*, *16*(6), 693-700. doi: 10.1016/j.conb.2006.10.012
- Davachi, L., Mitchell, J. P., & Wagner, A. D. (2003). Multiple routes to memory: distinct medial temporal lobe processes build item and source memories. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *100*(4), 2157-2162. doi: 10.1073/pnas.0337195100
- Dede, A. J., Squire, L. R., & Wixted, J. T. (2014). A novel approach to an old problem: analysis of systematic errors in two models of recognition memory. *Neuropsychologia*, *52*, 51-56. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2013.10.012
- Diana, R. A., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2007). Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: a three-component model. *Trends Cogn Sci*, *11*(9), 379-386. doi: 10.1016/j.tics.2007.08.001
- Dickerson, B. C., & Eichenbaum, H. (2010). The episodic memory system: neurocircuitry and disorders. *Neuropsychopharmacology*, *35*(1), 86-104. doi: 10.1038/npp.2009.126
- Dickerson, B. C., Miller, S. L., Greve, D. N., Dale, A. M., Albert, M. S., Schacter, D. L., & Sperling, R. A. (2007). Prefrontal-hippocampal-fusiform activity during encoding predicts intraindividual differences in free recall ability: an event-related functional-anatomic MRI study. *Hippocampus*, *17*(11), 1060-1070. doi: 10.1002/hipo.20338
- Dudai, Y. (2004). *Memory from A to Z*: Oxford University Press.
- Eacott, M. J., & Norman, G. (2004). Integrated memory for object, place, and context in rats: a possible

- model of episodic-like memory? *J Neurosci*, 24(8), 1948-1953. doi: 10.1523/jneurosci.2975-03.2004
- Eichenbaum, H. (2001). *From Conditioning to Conscious Recollection*. New York: Oxford University Press.
- Eichenbaum, H., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2007). The medial temporal lobe and recognition memory. *Annu Rev Neurosci*, 30, 123-152. doi: 10.1146/annurev.neuro.30.051606.094328
- Eldridge, L. L., Knowlton, B. J., Furmanski, C. S., Bookheimer, S. Y., & Engel, S. A. (2000). Remembering episodes: a selective role for the hippocampus during retrieval. *Nat Neurosci*, 3(11), 1149-1152. doi: 10.1038/80671
- Frank, L. M., Brown, E. N., & Wilson, M. (2000). Trajectory encoding in the hippocampus and entorhinal cortex. *Neuron*, 27(1), 169-178.
- Gour, N., Ranjeva, J. P., Ceccaldi, M., Confort-Gouny, S., Barbeau, E., Soulier, E., . . . Felician, O. (2011). Basal functional connectivity within the anterior temporal network is associated with performance on declarative memory tasks. *Neuroimage*, 58(2), 687-697. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.05.090
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(1), 253-258. doi: 10.1073/pnas.0135058100
- Griffiths, D., Dickinson, A., & Clayton, N. (1999). Episodic memory: what can animals remember about their past? *Trends Cogn Sci*, 3(2), 74-80.
- Hasselmo, M. E. (2012). *How We Remember - Brain Mechanisms of Episodic Memory*: MIT Press.
- Hurford, J. R. (2007). *The Origins of Meaning: Language in the Light of Evolution (Studies in the Evolution of Language)*. Oxford: Oxford University Press.
- Huxter, J. R., Senior, T. J., Allen, K., & Csicsvari, J. (2008). Theta phase-specific codes for two-dimensional position, trajectory and heading in the hippocampus. *Nat Neurosci*, 11(5), 587-594. doi: 10.1038/nn.2106
- Jeong, W., Chung, C. K., & Kim, J. S. (2015). Episodic memory in aspects of large-scale brain networks. *Front Hum Neurosci*, 9, 454. doi: 10.3389/fnhum.2015.00454
- Ji, D., & Wilson, M. A. (2008). Firing rate dynamics in the hippocampus induced by trajectory learning. *J Neurosci*, 28(18), 4679-4689. doi: 10.1523/jneurosci.4597-07.2008
- Lavenex, P., & Amaral, D. G. (2000). Hippocampal-neocortical interaction: a hierarchy of associativity. *Hippocampus*, 10(4), 420-430. doi: 10.1002/1098-1063(2000)10:4<420::AID-HIPO8>3.0.CO;2-5
- Maguire, E. A. (2001). Neuroimaging, memory and the human hippocampus. *Rev Neurol (Paris)*, 157(8-9 Pt 1), 791-794.
- Manns, J. R., Hopkins, R. O., Reed, J. M., Kitchener, E. G., & Squire, L. R. (2003). Recognition memory and the human hippocampus. *Neuron*, 37(1), 171-180.
- Martin-Ordas, G., Haun, D., Colmenares, F., & Call, J. (2010). Keeping track of time: evidence for episodic-like memory in great apes. *Anim Cogn*, 13(2), 331-340. doi: 10.1007/s10071-009-0282-4
- Martin, A., Wiggs, C. L., & Weisberg, J. (1997). Modulation of human medial temporal lobe activity by form, meaning, and experience. *Hippocampus*, 7(6), 587-593. doi: 10.1002/(SICI)1098-1063(1997)7:6<587::AID-HIPO1>3.0.CO;2-C
- Milner, D. (1998). Cognitive neuroscience: the biology of the mind and findings and current opinion in cognitive neuroscience. *Trends Cogn Sci*, 2(11), 463.
- Mizumori, S. J. Y., Smith, D. M., & Puryear, C. B. (2007). Mnemonic Contributions of Hippocampal Place Cells. In R. P. Kesner & J. L. Martinez (Eds.), *Neurobiol Learn Mem* (2nd ed., pp. 155-189): Academic Press.
- Morris, R. G. (2007). Theories of Hippocampal Function. In P. Andersen, Morris, R., Amaral, D., Bliss, T., O'Keefe, J. (Ed.), *The Hippocampus Book* (pp. 581-713). Oxford: Oxford University Press.
- Morris, R. G., & Frey, U. (1997). Hippocampal synaptic plasticity: role in spatial learning or the automatic recording of attended experience? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 352(1360), 1489-1503. doi: 10.1098/rstb.1997.0136
- Morris, R. G., Moser, E. I., Riedel, G., Martin, S. J., Sandin, J., Day, M., & O'Carroll, C. (2003). Elements of a neurobiological theory of the hippocampus: the role of activity-dependent synaptic plasticity in memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 358(1432), 773-786. doi: 10.1098/rstb.2002.1264
- Nadel, L., & Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol*, 7(2), 217-227.
- O'Reilly, R. C., & Rudy, J. W. (2001). Conjunctive representations in learning and memory: principles of cortical and hippocampal function. *Psychol Rev*, 108(2), 311-345.

- Pravosudov, V. V., & Clayton, N. S. (2002). A test of the adaptive specialization hypothesis: population differences in caching, memory, and the hippocampus in black-capped chickadees (*Poecile atricapilla*). *Behav Neurosci*, *116*(4), 515-522.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *98*(2), 676-682. doi: 10.1073/pnas.98.2.676
- Ranganath, C. (2010). A unified framework for the functional organization of the medial temporal lobes and the phenomenology of episodic memory. *Hippocampus*, *20*(11), 1263-1290. doi: 10.1002/hipo.20852
- Roberts, W. A. (2002). Are animals stuck in time? *Psychol Bull*, *128*(3), 473-489.
- Roberts, W. A. (2008). The current status of cognitive time travel research in animals. In E. Dere, A. Easton, L. Nadel & J. P. Huston (Eds.), *Handbook of Episodic Memory* (pp. 135-153): Elsevier.
- Rugg, M. D., Otten, L. J., & Henson, R. N. (2002). The neural basis of episodic memory: evidence from functional neuroimaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *357*(1424), 1097-1110. doi: 10.1098/rstb.2002.1102
- Salwiczek, L. H., Watanabe, A., & Clayton, N. S. (2010). Ten years of research into avian models of episodic-like memory and its implications for developmental and comparative cognition. *Behav Brain Res*, *215*(2), 221-234. doi: 10.1016/j.bbr.2010.06.011
- Scoville, W. B., & Milner, B. (2000). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. 1957. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *12*(1), 103-113.
- Simons, J. S., & Spiers, H. J. (2003). Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nat Rev Neurosci*, *4*(8), 637-648. doi: 10.1038/nrn1178
- Slotnick, S. D. (2013). The nature of recollection in behavior and the brain. *Neuroreport*, *24*(12), 663-670. doi: 10.1097/WNR.0b013e328362e47e
- Smith, D. M. (2008). The hippocampus, context processing and episodic memory. In E. Dere, A. Easton, L. Nadel & J. P. Huston (Eds.), *Handbook of Episodic Memory* (pp. 465-481): Elsevier.
- Smith, D. M., & Bulkin, D. A. (2014). The form and function of hippocampal context representations. *Neurosci Biobehav Rev*, *40*, 52-61. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.01.005
- Smith, D. M., & Mizumori, S. J. (2006). Hippocampal place cells, context, and episodic memory. *Hippocampus*, *16*(9), 716-729. doi: 10.1002/hipo.20208
- Squire, L. R., & Wixted, J. T. (2011). The cognitive neuroscience of human memory since H.M. *Annu Rev Neurosci*, *34*, 259-288. doi: 10.1146/annurev-neuro-061010-113720
- Squire, L. R., Wixted, J. T., & Clark, R. E. (2007). Recognition memory and the medial temporal lobe: a new perspective. *Nat Rev Neurosci*, *8*(11), 872-883. doi: 10.1038/nrn2154
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, *253*(5026), 1380-1386.
- Steinvorth, S., Levine, B., & Corkin, S. (2005). Medial temporal lobe structures are needed to re-experience remote autobiographical memories: evidence from H.M. and W.R. *Neuropsychologia*, *43*(4), 479-496. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2005.01.001
- Suddendorf, T., & Corballis, M. C. (1997). Mental time travel and the evolution of the human mind. *Genet Soc Gen Psychol Monogr*, *123*(2), 133-167.
- Suddendorf, T., & Corballis, M. C. (2008). Exploring episodic memory. In E. Dere, A. Easton, L. Nadel & J. P. Huston (Eds.), *Handbook of Episodic Memory* (pp. 19-29): Elsevier.
- Templer, V. L., & Hampton, R. R. (2013). Episodic memory in nonhuman animals. *Curr Biol*, *23*(17), R801-806. doi: 10.1016/j.cub.2013.07.016
- Teyler, T. J., & DiScenna, P. (1986). The hippocampal memory indexing theory. *Behav Neurosci*, *100*(2), 147-154.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization of Memory*. New York: Academic Press.
- Tulving, E. (1983). *Elements of episodic memory*. Oxford: Oxford University Press.
- Tulving, E. (2001). Episodic memory and common sense: how far apart? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *356*(1413), 1505-1515. doi: 10.1098/rstb.2001.0937
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annu Rev Psychol*, *53*, 1-25. doi: 10.1146/annurev.psych.53.100901.135114
- Tulving, E., & Thompson, D. M. (1973). Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. *Psychol Rev*, *80*, 352-373.
- Wheeler, M. A. (2000). Episodic Memory and Autonoetic Awareness. In E. Tulvin & F. I. M. Craik (Eds.),

- The Oxford Handbook of Memory* (pp. 597-608): Oxford University Press.
- Wilson, M. A., & McNaughton, B. L. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*, 265(5172), 676-679.
- Witter, M. P., Wouterlood, F. G., Naber, P. A., & Van Haften, T. (2000). Anatomical organization of the parahippocampal-hippocampal network. *Ann N Y Acad Sci*, 911, 1-24.
- Wixted, J. T., Mickes, L., & Squire, L. R. (2010). Measuring recollection and familiarity in the medial temporal lobe. *Hippocampus*, 20(11), 1195-1205. doi: 10.1002/hipo.20854
- Wixted, J. T., & Squire, L. R. (2011). The familiarity/recollection distinction does not illuminate medial temporal lobe function: response to Montaldi and Mayes. *Trends Cogn Sci*, 15(8), 340-341. doi: 10.1016/j.tics.2011.06.006
- Wood, E. R., & De Hoz, L. (2008). Hippocampal neuronal activity and episodic memory. In E. Dere, A. Easton, L. Nadel & J. P. Huston (Eds.), *Handbook of Episodic Memory* (pp. 439-464): Elsevier.
- Xiang, J. Z., & Brown, M. W. (1998). Differential neuronal encoding of novelty, familiarity and recency in regions of the anterior temporal lobe. *Neuropharmacology*, 37(4-5), 657-676.
- Yonelinas, A. P. (2002). The nature of recollection and familiarity: a review of 30 years of research. *J. Mem. Lang.*, 46, 441-517.
- Yonelinas, A. P., Aly, M., Wang, W. C., & Koen, J. D. (2010). Recollection and familiarity: examining controversial assumptions and new directions. *Hippocampus*, 20(11), 1178-1194. doi: 10.1002/hipo.20864
- Yonelinas, A. P., & Levy, B. J. (2002). Dissociating familiarity from recollection in human recognition memory: different rates of forgetting over short retention intervals. *Psychon Bull Rev*, 9(3), 575-582.
- Zola, S. M., & Squire, L. R. (2001). Relationship between magnitude of damage to the hippocampus and impaired recognition memory in monkeys. *Hippocampus*, 11(2), 92-98. doi: 10.1002/hipo.1027
- Αριστοτέλης. (1992). Μικρά Φυσικά.
- Αυγουστίνος, Α. (2007). *Εξομολογήσεις: Πατάκης*.
- Παπανικολάου, Α. (2007). Φαινόμενα και εννοιολογικές καταστασκευές. In σ. Παπανικολάου (Ed.), *Οι Αμνησίες* (pp. 1-35): Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης.

13. Βραχύχρονη Μνήμη

Σύνοψη

Βραχύχρονη μνήμη ή σύστημα βραχύχρονης μνήμης είναι η ικανότητα συγκράτησης της πληροφορίας για σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα. Δεν υπάρχει ένας αυστηρός, γενικά αποδεκτός ορισμός. Κάτω από την έννοια αυτή καλύπτονται διάφορα φαινόμενα συγκράτησης της πληροφορίας σύντομης διάρκειας. Αποτελεί το μεταβατικό στάδιο προς τη μακρόχρονη μνήμη.

Προαπαιτούμενη γνώση

Για πιο ολοκληρωμένη αντίληψη της θέσης της βραχύχρονης μνήμης στο σύστημα κατηγοριοποίησης της μνήμης ο αναγνώστης παραπέμπεται στα κεφάλαια «Μνήμη», «Αισθητική μνήμη», «Ενεργός μνήμη» καθώς και «Παγίωση».

13.1 Ορισμός - Χαρακτηριστικά - Ρόλος

Ο όρος *βραχύχρονη μνήμη* (short-term memory) έχει χρησιμοποιηθεί με σχετικά παραπλήσιο αλλά διαφορετικό τρόπο και δεν συμφωνούν όλοι σε έναν αυστηρώς διατυπωμένο ορισμό. Μια αδρή τοποθέτηση της βραχύχρονης μνήμης στο χρονικό συνεχές της μνήμης χρησιμοποιεί την αντιπαράβολή μεταξύ αυτής και της μακρόχρονης μνήμης. Η διαφοροποίηση μεταξύ των διαφορετικών περιγραφών ουσιαστικά βασίζεται στις σχέσεις της έννοιας της βραχύχρονης μνήμης με αυτήν της ενεργού μνήμης αλλά και της αισθητικής μνήμης. Δηλαδή, σε γενικές γραμμές, άλλοι αντιλαμβάνονται τη βραχύχρονη μνήμη ως περιλαμβάνουσα την ενεργό μνήμη, ενώ άλλοι θεωρούν ότι αποτελεί συστατικό της ενεργού μνήμης, ορισμένοι δε ερευνητές την ταυτίζουν με την ενεργό μνήμη. Μια άλλη ακόμα ιδέα είναι ότι η βραχύχρονη μνήμη έπεται της αισθητικής μνήμης και κατά κάποιο τρόπο προηγείται ή μάλλον συμβάλλει στην ενεργό μνήμη. Πιο κάτω παρατίθενται πιο αναλυτικά οι κύριες περιγραφές για το είδος αυτό μνήμης.

Ορισμένοι, λοιπόν, μελετητές προσδιορίζουν τη βραχύχρονη μνήμη ως ένα μόνο τμήμα της ενεργού μνήμης που πρέπει να γίνει αντιληπτή ως έχουσα λειτουργικό ρόλο εντός του πλαισίου της ενεργού μνήμης (Baddeley, 2009). Άλλοι συγγραφείς αναφέρονται στη βραχύχρονη μνήμη ταυτίζοντάς την με την άμεση ή αισθητική μνήμη (Παπανικολάου, 2007) και διαφοροποιώντας την από την ενεργό μνήμη μέσω του κριτηρίου ότι στη βραχύχρονη μνήμη η πληροφορία των περιεχομένων της συνείδησης διατηρείται παθητικά, ενώ η διατήρηση στην ενεργό μνήμη απαιτεί πρόσθετα πλήθος εμπρόθετων διεργασιών, π.χ. επανάληψης και ανάκλησης. Επίσης, άλλοι μελετητές κατατάσσουν στη βραχύχρονη μνήμη την πληροφορία που συγκρατείται περισσότερο από λίγα λεπτά, οπότε διαφεύγει της διεργασίας αυτής της παροδικής επανάληψης. Από ορισμένους δε συγγραφείς ο όρος βραχύχρονη μνήμη ταυτίζεται με αυτόν της ενεργού μνήμης.

Σύμφωνα με ορισμένες απόψεις, η βραχύχρονη μνήμη συνίσταται από τις διεργασίες μέσω των οποίων συγκρατείται πρόσκαιρα η αισθητική πληροφορία για δευτερόλεπτα ή μερικά λεπτά μετά τον τερματισμό της εισερχόμενης στο νευρικό σύστημα πληροφορίας. Αποτελεί την πρωταρχική και σύντομη διεργασία της επεξεργασίας των παροδικών αισθητικών και αντιληπτικών ερεθισμάτων. Η βραχύχρονη συγκράτηση της πληροφορίας συμβαίνει μετά την αρχική επεξεργασία και την άφιξή της στη συνείδηση. Η επεξεργασία μπορεί να περιλαμβάνει και ανάκληση προηγούμενα αποθηκευμένης πληροφορίας. Ένα χαρακτηριστικό της βραχύχρονης μνήμης έγκειται στο ότι η συγκράτησή της φαίνεται να στηρίζεται στη συνεχή επανάληψη (από μέρους του υποκειμένου) της τρέχουσας πληροφορίας (ένα στοιχείο που χαρακτηρίζει την ενεργό μνήμη). Έτσι, ορισμένοι ερευνητές θεωρούν ότι η βραχύχρονη μνήμη μπορεί να διακριθεί σε αισθητική μνήμη, βραχύχρονη μνήμη και ενεργό μνήμη. Σύμφωνα με την αντίληψη αυτή, στην ευρύτερη κατηγορία της βραχύχρονης μνήμης περιλαμβάνεται η τρέχουσα, παροδική αισθητική πληροφορία, η διεργασία βραχύχρονης αποθήκευσης της πληροφορίας, καθώς και πληροφορία η οποία ανασύρεται από τις «αποθήκες» μακρόχρονης μνήμης, δηλωτικής και μη δηλωτικής. Έτσι, αυτός ο «χώρος» της βραχύχρονης μνήμης είναι ετερογενής, εμπεριέχει δε και επεξεργάζεται τόσο νέα πληροφορία που συνοδεύει τη διεργασία της αντίληψης, όσο και παλαιότερη πληροφορία, νέο-ανασυρόμενη από τον χώρο της μακρόχρονης μνήμης. Σύμφωνα με αυτή την αντίληψη, η ανακαλούμενη από τη μακρόχρονη μνήμη πληροφορία, προκειμένου να χρησιμοποιηθεί, θα πρέπει να εισέλθει στον χώρο της βραχύχρονης μνήμης. Όμως, αυτό ίσως δημιουργούσε μια αντίφαση μεταξύ του παροδικού χαρακτηριστικού της βραχύχρονης μνήμης και της «μακρόχρονης» ποιότητας της παλαιότερης πληροφορίας

που ανακαλείται στον χώρο της βραχύχρονης μνήμης. Βέβαια, λόγω του ότι κατά τη διεργασία ανάκλησης, ορισμένη μακρόχρονα συγκρατούμενη πληροφορία μπορεί να μεταπίπτει σε μια διακριτή κατάσταση υποκείμενη σε μεταβολή, αυτό το συστατικό της μνήμης θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ένα τμήμα της βραχύχρονης μνήμης, ξεχωριστό από την αρχική μακρόχρονη μνήμη.

Είναι σαφές ότι λόγω του ότι υπάρχουν αυτά τα επιμέρους φαινόμενα βραχύχρονης συγκράτησης πληροφορίας, τα οποία μπορούν να διακριθούν μεταξύ τους τόσο χρονικά όσο και ποιοτικά (δηλαδή βάσει περιεχομένου), η διάκριση-κατηγοριοποίηση και ο ορισμός τους μπορεί να έχει σημαντικό αναλυτικό και εκπαιδευτικό χαρακτήρα. Είναι, επίσης, σαφές ότι η τρέχουσα αισθητική πληροφορία που συνοδεύει την αντίληψη πρέπει να περάσει στον χώρο της βραχύχρονης μνήμης προκειμένου να υποστεί περαιτέρω επεξεργασία ως μέρος μιας διαρκούς μνήμης. Έτσι, εδώ επιλέγουμε την τοποθέτηση της βραχύχρονης μνήμης στο πιο αναλυτικό σχήμα, το οποίο αντιμετωπίζει την αισθητική, τη βραχύχρονη και την ενεργό μνήμη ως διακριτές υποκατηγορίες της βραχύχρονα συγκρατούμενης πληροφορίας, η οποία διακρίνεται από τη μακρόχρονα συγκρατούμενη πληροφορία. Σύμφωνα με αυτή την άποψη, η βραχύχρονη μνήμη αποτελεί τη δεύτερη κατηγορία του ευρύτερου χώρου της γενικώς βραχύχρονα συγκρατούμενης πληροφορίας, με την πρώτη κατηγορία να αποτελείται από την αισθητική ή άμεση μνήμη και την τρίτη από την ενεργό μνήμη (Πίνακας 13.1). Η διαφοροποίηση-διάκριση μεταξύ των τριών αυτών υποκατηγοριών γίνεται με κριτήρια χρονικής διάρκειας, ποσότητας συγκρατούμενης πληροφορίας και είδους ή ποιότητας πληροφορίας. Η ποσότητα της πληροφορίας που συγκρατείται στον χώρο της βραχύχρονης μνήμης είναι μικρότερη από αυτή της αισθητικής μνήμης και, για να συγκρατηθεί, απαιτείται επανάληψη. Η ποσότητα της πληροφορίας που μπορεί να συγκρατηθεί στη βραχύχρονη μνήμη καθώς επίσης και η ταχύτητα με την οποία η πληροφορία μεταφέρεται από την αισθητική μνήμη, εξαρτώνται από το μέγεθος καθεμιάς πληροφοριακής μονάδας. Το περιεχόμενο της βραχύχρονης αυτής μνήμης τροφοδοτεί το ετερογενές πολύπλοκο σύνολο της παροδικής ενεργού μνήμης. Αυτή η άποψη συνδυάζεται με την ιδέα ότι η βραχύχρονη συγκράτηση της πληροφορίας επεκτείνεται χρονικά πέραν των ορίων της ενεργού μνήμης (λεπτά), ώστε να μπορέσει μέσω των διεργασιών παγίωσης να μετατραπεί σε μακρόχρονη μνήμη.

Είδος Βραχύχρονης Μνήμης	Χρονική Διάρκεια
Αισθητική ή άμεση μνήμη	Δεκάδες χιλιοστών του δευτερολέπτου - Δευτερόλεπτα
Βραχύχρονη μνήμη	Δευτερόλεπτα – Δεκάδες λεπτών
Ενεργός μνήμη	Λεπτά

Πίνακας 13.1 Υποκατηγορίες βραχύχρονης συγκράτησης της πληροφορίας.

Με όποιον επιμέρους τρόπο και εάν χρησιμοποιείται ο όρος, βραχύχρονη μνήμη μπορεί να αποτελεί ένα είδος μνήμης που κατηγοριοποιείται με βάση τη χρονική διάρκεια συγκράτησης της πληροφορίας και με αυτό τον τρόπο ο όρος βραχύχρονη μνήμη διακρίνει τη βραχύβια από τη μακρόχρονη συγκράτηση της πληροφορίας. Σχετικά με αυτή τη διάκριση και με πιο πρακτικό τρόπο, ο όρος βραχύχρονη μνήμη μπορεί να αναφέρεται στην επίδοση ενός υποκειμένου σε ένα συγκεκριμένο είδος συμπεριφορικής δοκιμασίας, κατά την οποία απαιτείται η απλή συγκράτηση μικρής ποσότητας πληροφορίας η οποία έχει παρουσιαστεί αμέσως ή λίγο πριν στο υποκείμενο. Επίσης, από μία φαινομενολογική άποψη, βραχύχρονη χαρακτηρίζεται η μνήμη στην οποία η πληροφορία είναι ιδιαίτερα ευπαθής, επιδεκτική δηλαδή σε απώλεια. Φαίνεται, λοιπόν, ότι η βραχύχρονη αλλά όχι η μακρόχρονη συγκράτηση της πληροφορίας είναι ιδιαίτερα ευπαθής σε παρεμβολές κυρίως παρόμοιας πληροφορίας (π.χ. να ξεχνάμε για ποιο λόγο πήγαμε από ένα δωμάτιο σε ένα άλλο).

Η γενική ιδέα ότι η μνημονική ικανότητα περιλαμβάνει πολλά συστήματα, ανήκει στον Βρετανό φιλόσοφο John Locke (1700), ο οποίος πρότεινε την αδρή διάκριση των τύπων μνήμης σε έναν παροδικής, πρόσκαιρης συγκράτησης και έναν που σχετίζεται με τη μόνιμη διατήρηση στοιχείων που έχουν αποτελέσει μέρος της συνείδησης. Η διάκριση αυτή έγινε πιο συγκεκριμένη και αποτέλεσε αντικείμενο πιο συστηματικής θεώρησης από τον Αμερικανό ψυχολόγο William James (1895), ο οποίος διέκρινε έναν τύπο μνήμης που διαρκεί για πολύ σύντομο διάστημα μετά τον τερματισμό της αισθητικής εμπειρίας και το περιεχόμενο της οποίας έχει «εκπέσει της συνείδησης», την οποία όρισε ως πρωτογενή μνήμη, από τη μακρόχρονη μνήμη, την οποία ανέφερε ως δευτερογενή μνήμη. Βέβαια, οι πρώτες γραπτές ιδέες που εμπλέκουν τον χρόνο, το βασικό στοιχείο κατηγοριοποίησης της μνήμης σε βραχύχρονη και μακρόχρονη, με το φαινόμενο της μνήμης, ανήκουν στον Αριστοτέλη (βλ. κεφ. «Παγίωση»).

13.2 Νευροβιολογικό Υπόβαθρο

Είναι κατανοητό ότι την πολλαπλότητα των απόψεων ως προς τα ακριβή στοιχεία συγκρότησης της βραχύχρονης μνήμης συνοδεύει μια ασάφεια ως προς τους ακριβείς μηχανισμούς στους οποίους υπόκειται αυτού του είδους η μνήμη. Ωστόσο, θα μπορούσε γενικά να θεωρηθεί ότι το νευροβιολογικό υπόβαθρο της βραχύχρονης μνήμης εμπλέκει φαινόμενα παροδικής διάρκειας μεταβολής της συναπτικής διαβίβασης, όπως είναι η συναπτική διευκόλυνση, και φαινόμενα ανάλογα της πειραματικά επαγόμενης μετατετανικής ενδυνάμωσης ή ακόμα και νευρωνική δραστηριότητα αναπαλάμενου δικτύου που συμβαίνει σε νευρωνικά δίκτυα με παλίνδρομους βρόγχους σύνδεσης.

Εδώ πρέπει να σημειωθεί ότι στο πεδίο της Νευροβιολογίας ο όρος «βραχύχρονο» χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τον όρο «μακρόχρονο» για φαινόμενα που συμβαίνουν στο κυτταρικό επίπεδο και με τρόπο που διαφέρει ως προς τα χρονικά κριτήρια από αυτόν που χρησιμοποιείται στο πεδίο της πειραματικής ψυχολογίας. Συγκεκριμένα, οι όροι βραχύχρονο και μακρόχρονο χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της διάρκειας του φαινομένου της συναπτικής πλαστικότητας και της μεταβολής της συναπτικής αποτελεσματικότητας. Έτσι, διακρίνονται τα φαινόμενα της βραχύχρονης συναπτικής πλαστικότητας από αυτά της μακρόχρονης συναπτικής πλαστικότητας, με τα όχι αυστηρώς καθορισμένα χρονικά όρια να κυμαίνονται μεταξύ 20 και 40 περίπου λεπτών. Επίσης, οι όροι βραχύχρονο και μακρόχρονο έχουν χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό της διάρκειας της μακρόχρονης συναπτικής ενδυνάμωσης, η οποία έτσι διακρίνεται σε βραχύχρονη και μακρόχρονη, με χρονικό όριο περίπου τη μία ώρα. Εναλλακτικά αυτής της ορολογίας, η οποία και εντείνει την ασάφεια ως προς τα χρονικά όρια των διάφορων φαινομένων, χρησιμοποιούνται οι όροι *πρώιμη* και *όψιμη* μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση (βλ. κεφ. «Πλαστικότητα»).

Η συσχέτιση και τελικά η πιθανή αιτιολογική σύνδεση μεταξύ της διάρκειας της μνήμης και της διάρκειας των μεταβολών της συναπτικής διαβίβασης αποτελεί ένα από τα πιο φιλόδοξα αντικείμενα της τρέχουσας έρευνας και ένα κεντρικό ζητούμενο στην πειραματική έρευνα στο πεδίο της Νευροεπιστήμης.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Baddeley, A. (2009). Short-term memory. In A. Baddeley, M. W. Eysenck & M. C. Anderson (Eds.), *Memory* (pp. 19-40): Psychology Press.
- Παπανικολάου, Α. (2007). Φαινόμενα και εννοιολογικές κατασκευές. In Σ. Παπανικολάου (Ed.), *Οι Αμνησίες* (pp. 1-35): Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης.

14. Γήρας

Σύνοψη

Το φυσιολογικό γήρας συνοδεύεται από πολύπλοκες αλλαγές στον εγκέφαλο και τη συμπεριφορά. Οι αλλαγές στον εγκέφαλο είναι ετερογενείς με ορισμένες δομές, όπως ο ιππόκαμπος και ο προμετωπιαίος φλοιός, να δείχνουν μεγαλύτερη ευπάθεια, ενώ οι αλλαγές είναι εξειδικευμένες και αφορούν συνήθως υποπεριοχές του εγκεφαλικού δικτύου. Κατά το φυσιολογικό γήρας υφίσταται μια κάποια μνημονική εξασθένηση. Το είδος δε της μνήμης που επηρεάζεται περισσότερο κατά το γήρας είναι η βιωματική μνήμη, ενώ η ικανότητα ανάκλησης και δημιουργίας γνώσεων (σημασιολογική μνήμη) φαίνεται ότι διατηρείται επαρκώς. Η μνημονική εξασθένηση μπορεί να ακολουθείται από ήπια νοητική έκπτωση και πιθανώς από πιο σοβαρή νοητική-μνημονική έκπτωση, στάδια που μπορούν να οδηγήσουν τελικά σε άνοια. Ένας παράγοντας που επηρεάζει σημαντικά την πειραματική μελέτη του εγκεφαλικού γήρατος είναι η μεγάλη ετερογένεια, όχι μόνον των αλλαγών στον εγκεφαλικό ιστό αλλά και στη συμπεριφορά και τη νοητική-μνημονική ικανότητα μεταξύ γηρασκόντων ατόμων. Φαίνεται ότι κυτταρικές αλλαγές που σχετίζονται με τη διαχείριση του ιόντος ασβεστίου παίζουν σημαντικό ρόλο στις τελικές επιπτώσεις του γήρατος επί της συμπεριφοράς. Είναι επίσης χαρακτηριστικό και εντυπωσιακό ότι οι όποιες εγκεφαλικές αλλαγές κατά το γήρας μπορούν να συνοδεύονται από αντισταθμιστικούς μηχανισμούς, φαινομενικά ως αποτέλεσμα της τάσης του βιολογικού συστήματος να διατηρηθεί εντός των ομοιοστατικών πλαισίων. Όμως, ακόμα δεν υπάρχει μια ενοποιητική θεωρία που να ερμηνεύει επαρκώς και ολοκληρωμένα τη μνημονική εξασθένηση με την ηλικία, πιθανώς λόγω της ασαφούς φύσης των μοριακοκυτταρικών διεργασιών που συνοδεύουν το γήρας, κάτι που ταυτόχρονα είναι δηλωτικό της περιπλοκότητας των διεργασιών αυτών. Βέβαια, το ενδιαφέρον της διερεύνησης των μη παθολογικών διεργασιών που συνοδεύουν το φυσιολογικό γήρας καθίσταται φανερό από το γεγονός ότι όλοι μας θα βιώσουμε κάποτε ορισμένες μεταβολές στις μνημονικές μας ικανότητες. Επίσης, η δημογραφική μετατόπιση που συμβαίνει στις δυτικού τύπου κοινωνίες, στις οποίες αυξάνεται δραματικά το ποσοστό των γηρασκόντων ατόμων ακολουθείται από αύξηση των ποσοστών νοσηρότητας που συνδέεται με την προχωρημένη ηλικία, συμπεριλαμβανομένων των ανοιών. Μεγάλη προσπάθεια καταβάλλεται, προκειμένου να γίνουν κατανοητές οι διεργασίες του γήρατος, ώστε να γίνει δυνατή η ανάπτυξη στρατηγικών αντιμετώπισης και διαχείρισης των προβλημάτων που συνοδεύουν το εγκεφαλικό γήρας και να βελτιώσουν έτσι την ποιότητα ζωής σε έναν αυξητικά γηράσκοντα πληθυσμό.

Προσπαιτούμενη γνώση

Ο αναγνώστης θα μπορούσε να ανατρέξει στα κεφάλαια για τα διάφορα είδη μνήμης, τα οποία αναφέρονται εδώ. Επίσης, όσο καλύτερη η θεωρητική κατάρτιση γύρω από τα βασικά στοιχεία νευροβιολογίας τόσο πληρέστερη η κατανόηση του παρόντος.

14.1 Γενικές Επισημάνσεις

Το γήρας συνοδεύεται από ένα πολύπλοκο μοτίβο αλλαγών στη συμπεριφορά και τις νοητικές ικανότητες, συμπεριλαμβανομένης της μνημονικής ικανότητας (Baddeley, 2009· Cabeza, Nyberg, & Park, 2005· Grady, Grigg, & Ng, 2012). Μία χαρακτηριστική συμπεριφορική μεταβολή σχετίζεται με τη μειωμένη ικανότητα για δημιουργία νέων μνημών, κυρίως δε αυτών που απαιτούν τη δομή του ιππόκαμπου, όπως είναι η βιωματική και χωρική μνήμη (Crook et al., 1986· Gallagher & Rapp, 1997· Monacelli, Cushman, Kavcic, & Duffy, 2003· Rosenzweig & Barnes, 2003). Πρέπει να σημειωθεί, όμως, ότι δεν εκφράζουν όλα τα γηρασμένα άτομα μνημονική έκπτωση. Αντίθετα, υφίστανται χαρακτηριστικές διαφορές στη μνημονική ικανότητα μεταξύ των γηρασμένων ατόμων τόσο στον άνθρωπο όσο και σε άλλα είδη, όπως στον επίμυ (Crook et al., 1986· Hanninen et al., 1996· Markowska et al., 1989), δείχνοντας ότι η νοητική-μνημονική έκπτωση δεν είναι αναπόδραστη συνέπεια της γήρανσης (Οικονόμου, Σίμος, & Παπανικολάου, 2007). Επίσης πρέπει να σημειωθεί ότι, όταν εξετάζουμε τη μνημονική ικανότητα γηρασκόντων ατόμων στον άνθρωπο είναι σκόπιμο να λαμβάνονται υπόψη σημαντικές διαφορές μεταξύ των ηλικιακών ομάδων, διαφορές που σχετίζονται με την εκπαίδευση, το κοινωνικό πλαίσιο, την υγεία και τη διατροφή. Οι πιο αντιπροσωπευτικές και αντικειμενικές μελέτες των μνημονικών αλλαγών με την ηλικία είναι αυτές που συνδυάζουν παρατηρήσεις μεμονωμένων ατόμων κατά μήκος του χρόνου με αυτές που προέρχονται από στατικές χρονικά μελέτες μεταξύ διαφορετικών ηλικιακών ομάδων. Εκτενέστερη συζήτηση γύρω από τη διακύμανση των νευροβιολογικών δεικτών στο γήρας γίνεται στην επόμενη ενότητα.

14.2 Μνημονικά Χαρακτηριστικά

Ως προς τη βραχύχρονη ή ενεργό μνήμη, φαίνεται ότι υφίσταται μια προοδευτική κάμψη με την ηλικία, ιδίως όταν απαιτείται ταχύτητα επεξεργασίας της λαμβάνουσας πληροφορίας ή συμβολή της βιωματικής μνήμης. Όμως, το είδος της μνήμης που χωρίς αμφιβολία ελαττώνεται σταθερά κατά τη διάρκεια της ζωής στον ενήλικα είναι η βιωματική μνήμη. Φαίνεται, λοιπόν, ότι με το γήρας μειώνεται η ικανότητα βιωματικής μνήμης αυτή καθαυτή, κάτι το οποίο επηρεάζεται σημαντικά από την ικανότητα επεξεργασίας της πληροφορίας αλλά και τον βαθμό κατά τον οποίο χαρακτηριστικά της μαθησιακής δοκιμασίας στην οποία υποβάλλονται τα υποκείμενα, υποβοηθούν την ανάκληση της πληροφορίας (φαινόμενο που καλείται «περιβαλλοντική υποστήριξη») (Craik & Bialystok, 2005). Με το γήρας φαίνεται να επηρεάζεται κυρίως η ικανότητα ανάκλησης του περιεχομένου της βιωματικής μνήμης, αλλά φαίνεται να ελαττώνεται και η ικανότητα κωδίκευσης και η ακρίβεια κωδίκευσης, ενώ η διατήρηση ή αλλιώς ο ρυθμός λήθης διατηρείται. Με το γήρας αυξάνεται ο χρόνος που απαιτείται για την αντίληψη και επεξεργασία της λαμβάνουσας πληροφορίας και μειώνεται η ικανότητα ανάπτυξης και χρησιμοποίησης σύνθετων μαθησιακών στρατηγικών. Η λειτουργία της προσοχής θα μπορούσε να παίζει κάποιο ρόλο στη μειωμένη μαθησιακή-μνημονική ικανότητα των γηρασμένων ατόμων, χωρίς όμως αυτό να έχει πλήρως τεκμηριωθεί μέχρι τώρα. Πειραματικές μελέτες στον άνθρωπο έχουν οδηγήσει στην υπόθεση συνειρμικού ελλείμματος, σύμφωνα με την οποία η μειωμένη μνημονική ικανότητα στο γήρας προέρχεται από μειωμένη ικανότητα σχηματισμού συνειρμών μεταξύ ερεθισμάτων, τα οποία προηγουμένως δεν συνδέονταν μεταξύ τους (Naveh-Benjamin, Hussain, Guez, & Bar-On, 2003). Στις μελέτες αυτές παρατηρήθηκε ότι το έλλειμμα μειωνόταν, όταν οι απαιτούμενοι συνειρμοί αφορούσαν ερεθίσματα σχετιζόμενα μεταξύ τους παρά αυθαίρετες συνδέσεις, παρατήρηση η οποία οδηγεί στην πιθανότητα σημαντικού ρόλου των κωδικοποιημένων σχέσεων μεταξύ διαφορετικών αισθητικών πληροφοριών (π.χ. οπτικών, ακουστικών) ή ακόμα και κωδικοποιήσεων που αφορούν στο συγκεκριμένο υποκείμενο από το οποίο ζητείται να εκτελέσει μία μαθησιακή-μνημονική δοκιμασία.

14.2.1 Χωρική Μνήμη

Θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι μία παράμετρος, μία πτυχή της βιωματικής μνήμης είναι η *χωρική μνήμη* (spatial memory), η οποία και μπορεί να εξεταστεί πειραματικά τόσο στον άνθρωπο όσο και σε άλλα θηλαστικά. Η χωρική μάθηση και μνήμη εμπλέκει την ικανότητα του οργανισμού να προσλαμβάνει και να συγκρατεί πληροφορία κρίσιμη για τον επιτυχή προσανατολισμό και την πλοήγηση στον χώρο. Έχει αποδειχτεί ότι τόσο στα πειραματόζωα όσο και στον άνθρωπο τα ηλικιωμένα άτομα έχουν χαρακτηριστικά ελαττωμένη χωρική μνήμη. Φαίνεται ότι τα ηλικιωμένα άτομα έχουν δυσκολία όχι τόσο στην εκμάθηση όσο στην ανάκληση της πληροφορίας της σχετιζόμενης με την εκμάθηση των χωρικών δοκιμασιών. Γενικά, όλα τα θηλαστικά τα οποία έχουν εξεταστεί πειραματικά, παρουσιάζουν εξασθενημένες χωρικές ικανότητες (Penner, 2007).

14.2.2 Μνήμη Αναγνώρισης

Μία ικανότητα στο πλαίσιο της βιωματικής μνήμης είναι η ικανότητα μνήμης αναγνώρισης, η οποία και αποτελεί βασικό συστατικό ορισμένων μνημονικών δοκιμασιών. Η μνήμη αναγνώρισης ουσιαστικά είναι η ικανότητα ταυτοποίησης συγκεκριμένων στοιχείων καθώς και εντοπισμού-περιγραφής της συγκεκριμένης περίπτωσης στην οποία το υποκείμενο αντιμετώπισε, αντιλήφθηκε αυτά τα στοιχεία, αντικείμενα, κ.λπ. στο παρελθόν. Για παράδειγμα, αναγνωρίζω ένα συγκεκριμένο πρόσωπο και θυμάμαι, ανακαλώ σε ποια ακριβώς περίπτωση στο παρελθόν γνώρισα αυτό το πρόσωπο. Θεωρείται ότι η διεργασία της αναγνώρισης στηρίζεται σε δύο άλλες διεργασίες. Η μία είναι η οικειότητα (*αναγνωρίζω* αυτό το πρόσωπο μέσω της οικειότητας που μου δημιουργεί η εικόνα του) και η άλλη είναι η ανάκληση (*θυμάμαι* ακριβώς πού και πότε γνώρισα αυτό το πρόσωπο, μπορώ να ανακαλέσω τη συγκεκριμένη περίπτωση και να τυποποιήσω το συγκεκριμένο άτομο) (Brown & Aggleton, 2001· Rudy & Sutherland, 1989). Θεωρείται ότι η διεργασία αναγνώρισης εξαρτάται από τις φλοιϊκές περιοχές που περιβάλλουν τον υπόκαμπο, ενώ η διεργασία ανάκλησης, ενθύμησης απαιτεί τη λειτουργία του υπόκαμπου (Brown, Warburton, & Aggleton, 2010). Υπό ένα παραπλήσιο πρίσμα, η λειτουργία της αναγνώρισης διακρίνεται στη διεργασία της *γνώσης* και στη διεργασία της συγκεκριμένης και λεπτομερούς *ενθύμησης* (remembering), οι οποίες αντιστοιχούν ή βασίζονται στις διεργασίες της οικειότητας και της ανάκλησης αντίστοιχα. Φαίνεται ότι υπάρχουν αρκετά ισχυρές ενδείξεις πως γηρασμένα υποκείμενα διατηρούν την ικανότητα αναγνώρισης μέσω οικειότητας, δηλαδή διατηρούν την ικανότητα γνώσης συγκεκριμένων πραγμάτων που συνέβησαν προηγουμένα, αλλά παρουσιάζουν δυσκολία στην ικανότητα ανάκλησης του χωροχρονικού πλαισίου, δηλαδή της συγκεκριμένης περίπτωσης στην οποία συνέβησαν αυτά, κάτι το

οποίο απαιτεί ανάκληση συγκεκριμένων στοιχείων (Prull, Dawes, Martin, Rosenberg, & Light, 2006). Έτσι, η ικανότητα ή ο βαθμός επίδοσης, αποτελεσματικότητας σε μνημονικές δοκιμασίες αναγνώρισης εξαρτάται από τις απαιτήσεις ως προς τις δύο αυτές παραμέτρους, την οικειότητα και την ανάκληση. Εάν σε κάποια περίπτωση απαιτείται ανάκληση συγκεκριμένων στοιχείων, τότε πράγματι οι ηλικιωμένοι υπολείπονται των νεότερων ατόμων στη μνήμη αναγνώρισης. Δηλαδή, οι ηλικιωμένοι δεν συγκρατούν τις ιδιαίτερες λεπτομέρειες του πλαισίου αναφοράς στο οποίο υφίσταται μια εμπειρία, με άλλα λόγια, έχουν ελαττωμένη μνήμη προέλευσης (source memory). Όμως, διατηρούν σε αποτελεσματικά επίπεδα τη μνήμη αναγνώρισης σε περιπτώσεις που είναι αρκετή μία γενική αίσθηση οικειότητας.

14.2.3 Προοπτική Μνήμη

Είναι αλήθεια ότι αποτελεί κοινή εμπειρία απογοήτευσης, όταν αποτυγχάνουμε να θυμηθούμε να πράξουμε κάτι το οποίο είχαμε προγραμματίσει ή συμφωνήσει να κάνουμε και, βέβαια, όταν ξεχνάμε ένα ραντεβού, δηλαδή όταν αποτυγχάνουμε στο είδος της μνήμης που περιγράφεται ως προοπτική μνήμη. Εκ πρώτης όψεως, και κάτω από εργαστηριακές πειραματικές συνθήκες, φαίνεται ότι οι ηλικιωμένοι υστερούν σημαντικά στο είδος αυτό της μνήμης, την προοπτική μνήμη. Όπως περιγράφεται στο αντίστοιχο κεφάλαιο, η προοπτική μνήμη βασίζεται εναλλακτικά σε δύο παράγοντες, είτε στον χρόνο είτε στα συμβάντα. Δηλαδή, θυμόμαστε να κάνουμε κάτι είτε «παρακολουθώντας», «επιτηρώντας» τον χρόνο μέχρι τη στιγμή, οπότε πρέπει να εκτελέσουμε τη συγκεκριμένη πράξη (όπως π.χ. ένα ραντεβού), είτε μέσω της εμφάνισης κάποιας εξωτερικής ένδειξης, νύξης (όταν δω αυτό το πρόσωπο, να θυμηθώ να του αναφέρω το εξής...). Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι οι ηλικιωμένοι έχουν έλλειμμα και στις δύο αυτές εκδοχές προοπτικής μνήμης. Στην προοπτική μνήμη, εκείνο που πρέπει να συγκρατηθεί στη μνήμη είναι αφενός η πράξη που πρέπει να εκτελεστεί και αφετέρου ο χρόνος ή το συμβάν όπου πρέπει να εκτελεστεί η συγκεκριμένη πράξη. Αυτή η πληροφορία πρέπει να συγκρατηθεί για ένα διάστημα μέχρι την εκτέλεση της πράξης, διάστημα το οποίο μπορεί να εκτείνεται σε αρκετές ημέρες. Ένας τρόπος διατήρησης αυτής της πληροφορίας μπορεί να συνίσταται στη συνεχή επανάληψη, η οποία όμως σε συνθήκες καθημερινής ζωής και όταν το διάστημα εκτείνεται αρκετά, δεν είναι εύκολο να επιτευχθεί και επίσης θα υπάρχουν αναπόφευκτα διακοπές. Παρ' ότι οι ηλικιωμένοι αποδεικνύεται ότι έχουν χειρότερη προοπτική μνήμη σε εργαστηριακές συνθήκες, σε πιο πραγματικές συνθήκες τα αποτελέσματα είναι αρκετά διαφορετικά και οι ηλικιωμένοι συχνά παρουσιάζουν καλύτερες επιδόσεις από τους νέους, ειδικά όταν η μνημονική δοκιμασία είναι ενσωματωμένη στην καθημερινή τους ζωή ακόμα και χωρίς τη χρήση εξωτερικών βοηθητικών. Αυτό θα μπορούσε να ερμηνευθεί αφενός μέσω του ότι οι ηλικιωμένοι έχουν γενικά πιο οργανωμένη και «τακτοποιημένη» ζωή και αφετέρου μέσω της σημασίας με την οποία, ειδικά οι ηλικιωμένοι, επενδύουν τη μνημονική τους επίδοση, με συνέπεια να κινητοποιούνται περισσότερο ως προς αυτόν τον στόχο, γεγονός το οποίο μπορεί πράγματι να αποτελεί μια πολύ βασική παράμετρο στην προοπτική μνήμη.

14.2.4 Σηματολογική Μνήμη

Σε αντίθεση με τη βιωματική μνήμη, η σηματολογική μνήμη διατηρείται ή και ενισχύεται με την ηλικία, παρόλο που η ταχύτητα με την οποία γίνονται προσβάσιμες οι γνώσεις μειώνεται. Όσον αφορά σε τύπους μη δηλωτικής μνήμης, όπως για παράδειγμα κινητικές δεξιότητες, δεν φαίνεται να υπάρχει κάποιο ξεκάθαρο συμπέρασμα από τις σχετικές μελέτες για τον ρόλο της ηλικίας. Ένα ερώτημα που συνοδεύει τη διερεύνηση των νοητικών ικανοτήτων των ηλικιωμένων (και όχι μόνον) συνίσταται στο κατά πόσο παράγοντες όπως η νοητική άσκηση μπορεί να καθυστερήσουν τη μείωση των μνημονικών ικανοτήτων. Παρόλο που ο πειραματισμός σε τρωκτικά έχει δείξει έναν θετικό συσχετισμό μεταξύ πληθώρας ερεθισμάτων του περιβάλλοντος και διατήρησης της μνημονικής ικανότητας, μία αιτιακή σχέση δεν μπορεί να αποδειχτεί ακόμα. Είναι, ωστόσο, εντυπωσιακή η πρόσφατα αποδεδειγμένη θετική σχέση μεταξύ νοητικής – σωματικής άσκησης και διατήρησης – πολλαπλασιασμού πρόδρομων νευρικών κυττάρων (Kempermann et al., 2010), τα οποία θεωρείται ότι μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στις μαθησιακές και μνημονικές ικανότητες. Συνεπώς, θα μπορούσε κάποιος να καταλήξει, τουλάχιστον προς το παρόν, στο συμπέρασμα ότι τόσο η νοητική όσο και η λοιπή σωματική άσκηση μπορεί πράγματι με τον έναν ή τον άλλο τρόπο να αποβεί επωφελής για έναν γηράσκοντα οργανισμό.

Αναζητώντας τον ή τους κύριους παράγοντες της μνημονικής έκπτωσης με το γήρας, έχει υποστηριχτεί ότι ένα κύριο νοητικό χαρακτηριστικό του γήρατος είναι η μειωμένη ικανότητα ανάλυσης, απόρριψης των μη σχετιζόμενων με τον στόχο (δηλαδή τη μαθησιακή-μνημονική δοκιμασία) ερεθισμάτων, πληροφοριών (Hasher, Zacks, & Rahhal, 1999). Φαίνεται, όμως, ότι ούτε η μείωση της ικανότητας προσοχής ούτε η μεί-

ωση της ικανότητας αναστολής της μη σχετιζόμενης με τη συγκεκριμένη μνήμη πληροφορίας μπορούν να ερμηνεύσουν ικανοποιητικά την έκπτωση κατά το γήρας. Ακόμα και η δημοφιλής υπόθεση της μειούμενης λειτουργικότητας των μετωπιαίων λοβών ως αιτία της μνημονικής έκπτωσης με το γήρας δεν φαίνεται να μπορεί να στηριχτεί χωρίς αμφισβήτηση.

14.3 Νευροβιολογικά Χαρακτηριστικά στον Φυσιολογικό Εγκέφαλο

14.3.1 Γενικές Παρατηρήσεις

Το γήρας συνοδεύεται από ένα πολύπλοκο και ετερογενές σύνολο φαινομένων και αλλαγών που συμβαίνουν στον εγκέφαλο και για τον λόγο αυτό η διερεύνηση των μηχανισμών και η κατανόηση του εγκεφαλικού γήρατος ως ενός ενιαίου φαινομένου αποτελεί ιδιαίτερα δύσκολη και απαιτητική προσπάθεια. Σε γενικές γραμμές, οι αλλαγές που συμβαίνουν στον εγκέφαλο κατά την πορεία του γήρατος είναι επιλεκτικές και εντοπισμένες (Burger, 2010· Burke & Barnes, 2006a· Kelly et al., 2006· Kumar, Bodhinathan, & Foster, 2009). Είναι δε ιδιαίτερα ενδιαφέρον ότι ορισμένες από αυτές τις αλλαγές φαίνεται να συμβαίνουν ως αποτέλεσμα λειτουργίας αντισταθμιστικών μηχανισμών (Boric, Munoz, Gallagher, & Kirkwood, 2008· Burke & Barnes, 2010· Kumar et al., 2009). Παρ' όλη την ένταση της έρευνας γύρω από το εγκεφαλικό γήρας για σχετικά αρκετά μεγάλο διάστημα δεν ήταν δυνατόν να συγκροτηθεί μια γενικά αποδεκτή άποψη για τις βασικές νευροβιολογικές αλλαγές που συνοδεύουν το εγκεφαλικό γήρας. Ένας σημαντικός λόγος ήταν τα διαφορετικά και πολλές φορές αντικρουόμενα πειραματικά αποτελέσματα που επιτύγχαναν διαφορετικά εργαστήρια για κοινά νευροβιολογικά φαινόμενα. Στην πορεία των ερευνών φάνηκε ότι πράγματι οι πληθυσμοί ηλικιωμένων ατόμων είχαν μεγάλη διακύμανση ως προς τις νευροβιολογικές μετρήσεις, οι οποίες οφείλονταν όντως σε βιολογικούς παράγοντες και συνοδεύονταν από παρόμοια διακύμανση ως προς την συμπεριφορική (π.χ. μνημονική) ικανότητα και αποτελεσματικότητα των διαφορετικών ατόμων. Δηλαδή, μέσα στους πληθυσμούς υπάρχουν γηρασμένα άτομα με σημαντική έκπτωση νοητικών λειτουργιών, οι οποίες συνοδεύονται από επίσης σημαντικές αλλαγές στον εγκέφαλο, ενώ υπάρχουν και άτομα με επαρκείς νοητικές ικανότητες (δηλαδή παρόμοιες με αυτές των νέων ατόμων) και στα οποία δεν ανευρίσκονται σημαντικές μεταβολές στους νευροβιολογικούς τους δείκτες. Η παράβλεψη αυτής της ποικιλότητας δημιούργησε στο παρελθόν προβλήματα στην προσπάθεια συγκρότησης μιας γενικά αποδεκτής άποψης για τους νευροβιολογικούς μηχανισμούς του γήρατος. Επίσης, το στοιχείο της διακύμανσης δείχνει ότι η βιολογική ηλικία δεν συμβαδίζει πάντοτε με τη χρονολογική. Πράγματι, φαίνεται ότι τα άτομα σε έναν πληθυσμό γηράσκουν με διαφορετικό ρυθμό. Συνεπώς, είναι σκόπιμο η μελέτη της νευροβιολογίας να λαμβάνει υπόψη τη συμπεριφορική αποτελεσματικότητα, προκειμένου να μπορούν να εξαχθούν αιτιακές σχέσεις μεταξύ εγκεφαλικών μηχανισμών και συμπεριφοράς και έτσι να καταστεί δυνατόν να κατευθυνθεί η έρευνα σε υποστηρικτικές παρεμβάσεις. Οπότε, με τον τρόπο αυτό αναδείχθηκε η σημαντικότητα σύνδεσης και αμφίδρομου ελέγχου μεταξύ νευροβιολογικών και συμπεριφορικών δεικτών-μετρήσεων στις πειραματικές μελέτες του γήρατος.

14.3.2 Αλλαγές - Νευροβιολογικοί Δείκτες

Το φυσιολογικό γήρας συνοδεύεται από ήπια εξασθένηση ορισμένων νοητικών λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων τύπων και παραμέτρων της μνημονικής λειτουργίας. Στο φυσιολογικό γήρας που συνοδεύεται από ήπια μνημονική έκπτωση, δεν υφίσταται απώλεια νευρικών κυττάρων στις φλοιϊκές περιοχές αλλά εξειδικευμένες και σχετικά ήπιες αλλαγές στη συναπτική λειτουργία στον ιππόκαμπο και τον προμετωπιαίο φλοιό, οι δε αλλαγές αυτές είναι εξειδικευμένες και δεν αφορούν ολόκληρες τις εγκεφαλικές δομές (Barnes, 1994· Burke & Barnes, 2006b· Dickstein et al., 2007· Kelly et al., 2006· Oh, Oliveira, & Disterhoft, 2010· Rosenzweig & Barnes, 2003· Wilson, Ikonen, Gallagher, Eichenbaum, & Tanila, 2005). Έτσι, με το γήρας αναμένεται να εξασθενούν εκείνες οι νοητικές και μνημονικές λειτουργίες, οι οποίες εξαρτώνται από τις δομές της έσω μοίρας του κροταφικού λοβού καθώς και του προμετωπιαίου φλοιού. Επίσης, μπορεί να υφίσταται απώλεια κυττάρων σε υποφλοιϊκές δομές που εμπλέκονται με σημαντικό τρόπο στις διεργασίες μάθησης και μνήμης.

Η πολύχρονη έρευνα στο εγκεφαλικό γήρας έχει οδηγήσει σε ορισμένα συμπεράσματα για τις αλλαγές που συμβαίνουν στο δίκτυο του ιππόκαμπου και μπορούν θεωρητικά να ερμηνεύσουν τις μνημονικές μεταβολές με το γήρας. Ένα από αυτά υποδεικνύει την αυξημένη μεθυπερπόλωση που ακολουθεί μια ριπή δυναμικών ενέργειας στους πυραμιδικούς νευρώνες του ιππόκαμπου γηρασμένων υποκειμένων (Oh et al., 2010). Σύμ-

φωνα με τη σχετική υπόθεση, η μείωση αυτής της μεθυπερπόλωσης σε νέα άτομα επιτρέπει την αυξημένη διεγερσιμότητα των πυραμιδικών νευρώνων του ιππόκαμπου και κατά συνέπεια οδηγεί σε διευκόλυνση της μαθησιακής διεργασίας για τους τύπους μάθησης που εξαρτώνται από τον ιππόκαμπο. Πράγματι, φαίνεται ότι σε ηλικιωμένα άτομα τα οποία διατηρούν τη μαθησιακή τους ικανότητα, η διεγερσιμότητα μεταβάλλεται με τον τρόπο που συμβαίνει και στα νέα άτομα. Πρέπει να σημειωθεί ότι στην μεθυπερπόλωση που ακολουθεί μία ριπή δυναμικών ενέργειας συμβάλλουν ρεύματα ασβεστιοεξαρτώμενων διαύλων καλίου (βλ. αναφορές σε Oh, et al., 2010) και η διερεύνηση των κυτταρικών αλλαγών κατά το γήρας που σχετίζονται με αλλαγές στην κυτταρική διαχείριση του ασβεστίου στηρίζεται σε μια παλαιότερη ιδέα για το εγκεφαλικό γήρας, την υπόθεση του αυξημένου ρεύματος ασβεστίου (Landfield, 1987· Landfield & Pitler, 1984). Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή, κατά το γήρας υφίσταται αυξημένη εισροή ιόντων ασβεστίου εντός του κυττάρου δια μέσου της πλασματικής μεμβράνης με συνέπεια την αλλαγή των ομοιοστατικών μηχανισμών ελέγχου του ασβεστίου και των κυτταρικών διεργασιών που εξαρτώνται από αυτό. Όμως, είναι χαρακτηριστικό των ερευνητικών δυσκολιών, ότι παρόλο που η υπόθεση αυτή που βασίζεται στη ρύθμιση του ασβεστίου, συνεχίζει σε γενικές γραμμές να αποτελεί μια βάση για τη διερεύνηση των μηχανισμών του εγκεφαλικού γήρατος, με σημείο σύγκλισης την μεθυπερπόλωση, ακόμα δεν είναι σαφείς οι ακριβείς εμπλεκόμενοι μηχανισμοί.

Στην προσπάθεια κατανόησης των νευροβιολογικών μηχανισμών που ενδεχόμενα σχετίζονται με τις μνημονικές αλλαγές που συνοδεύουν το γήρας, είναι σημαντικό να απαντώνται ερωτήματα που σχετίζονται με τη λειτουργία όχι μόνο των μεμονωμένων κυττάρων και συνάψεων αλλά του τοπικού νευρωνικού δικτύου στο σύνολό του. Έτσι, με την παραδοχή ότι η δικτυακή δραστηριότητα του ιππόκαμπου των οξύαιχμων κυμάτων-ριπιδισμών εμπλέκεται με κρίσιμο τρόπο στη διεργασία της μνημονικής παγίωσης, έχουν πρόσφατα πραγματοποιηθεί συγκριτικές *in vivo* (Gerrard, Kudrimoti, McNaughton, & Barnes, 2001· Smith, Gerrard, Barnes, & McNaughton, 2000) αλλά κυρίως *in vitro* μελέτες (Hermann et al., 2009· Kanak, Rose, Zaveri, & Patrylo, 2013· Kouvaros, Kotzadimitriou, & Papatheodoropoulos, 2015· Moradi-Chameh, Peng, Wu, & Zhang, 2014) της δραστηριότητας αυτής μεταξύ ενήλικων και γηρασμένων πειραματόζωων. Ένα κοινό αποτέλεσμα των μελετών αυτών είναι οι μειωτικές μεταβολές που συμβαίνουν με το γήρας στην υψίσυχη ταλάντωση των ριπιδισμών. Η μείωση αυτή θα μπορούσε να ερμηνεύσει τη μνημονική έκπτωση που παρατηρείται κατά το γήρας. Φαίνεται, ωστόσο, ότι οι μεταβολές αυτές δεν είναι μονοσήμαντες, αλλά ακολουθούνται από δυναμικές παράλληλες αλλαγές στη λειτουργική οργάνωση του ιπποκάμπειου μικροδικτύου που οδηγούν στην αυξημένη τάση του να δημιουργεί οξύαιχμα κύματα – ριπιδισμούς υπό μορφή αλληλουχιών (Kouvaros et al., 2015). Φαίνεται, δηλαδή, ότι στον γηράσκοντα ιππόκαμπο η δράση ομοιοστατικών μηχανισμών οδηγεί στην αντιστάθμιση της μείωσης των ριπιδισμών μέσω της τάσης για οργάνωση περισσότερων αλληλουχιών της σύμπλοκης δραστηριότητας (οξύαιχμα κύματα – ριπιδισμοί) στην προσπάθεια του οργανισμού να διατηρήσει ένα επαρκές συμπεριφορικό αποτέλεσμα. Παρόμοιες αντισταθμιστικές μεταβολές έχουν παρατηρηθεί σε διάφορα επίπεδα οργάνωσης στον γηράσκοντα εγκέφαλο. Για παράδειγμα, η λειτουργική μείωση του υποδοχέα NMDA με το γήρας πιθανώς να αντανάκλα αντιστάθμιση στην αύξηση των L-τύπου τασεοελεγχόμενων διαύλων ασβεστίου και την παράπλευρη ανώμαλη ρύθμιση των ενδοκυττάρων επιπέδων ασβεστίου στον γηρασμένο εγκέφαλο (Kumar et al., 2009). Αντίστοιχα, η μειωμένη ικανότητα του ιππόκαμπου των γηρασμένων ατόμων για μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση, της οποίας η επαγωγή εξαρτάται από την ενεργοποίηση των υποδοχέων NMDA (Rosenzweig & Barnes, 2003), μπορεί να αντισταθμίζεται από αυξημένη ικανότητα για επαγωγή μακρόχρονης ενδυνάμωσης μέσω ενεργοποίησης των L-τύπου τασεοελεγχόμενων διαύλων ασβεστίου (Boric et al., 2008). Η μειωμένη ικανότητα επαγωγής NMDA-εξαρτώμενης μακρόχρονης ενδυνάμωσης των συνάψεων του ιππόκαμπου πιθανόν προκύπτει από την αυξημένη αργή μεθυπερπόλωση στους γηρασμένους πυραμιδικούς νευρώνες (Oh et al., 2010), η οποία εμποδίζει την πραγματοποίηση επαρκούς μετασυναπτικής εκπόλωσης που αποτελεί το έναυσμα για τους μηχανισμούς πλαστικότητας. Η αυξημένη μεθυπερπόλωση μπορεί με τη σειρά της να αποτελεί προσαρμοστική αντιστάθμιση της υπερδιέγερσης του γηρασμένου ιπποκάμπειου δικτύου (Penner, 2007· Wilson et al., 2005). Μηχανισμοί αντιστάθμισης έχουν προταθεί και για ανώτερα επίπεδα οργάνωσης της εγκεφαλικής δραστηριότητας. Συγκεκριμένα, η τάση στους ηλικιωμένους να ενεργοποιούν περιοχές και των δύο ημισφαιρίων σε δοκιμασίες αυτοβιογραφικής μνήμης, ενεργού μνήμης και οπτικής προσοχής, κατά τις οποίες τα νεαρά υποκείμενα ενεργοποιούσαν περιοχές του ενός μόνον ημισφαιρίου (Cabeza et al., 2004· Maguire & Frith, 2003), έχει ερμηνευτεί ακριβώς ως αποτέλεσμα αντιστάθμισης της λειτουργικής υπερφόρτωσης ορισμένων εγκεφαλικών περιοχών.

Μια υπόθεση που προσπαθεί να προσφέρει νευροβιολογική ερμηνεία για τις συμπεριφορικές μεταβολές κατά το γήρας υποδεικνύει τη ντοπαμίνη ως έναν υποψήφιο μηχανισμό, της οποίας η μείωση των επιπέδων στον εγκέφαλο προχωρεί προοδευτικά με ρυθμό 5-10% ανά δεκαετία ζωής. Η ντοπαμίνη εμπλέκεται στη βιωματική μνήμη και εξάντληση των επιπέδων της έχει συσχετιστεί με τις νόσους του Parkinson και του Huntington.

14.4 Από τη Φυσιολογία στην Παθολογία

Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, το φυσιολογικό γήρας συνοδεύεται από μια (φυσιολογική) μνημονική εξασθέ-
νιση. Ωστόσο, αυτή η φυσιολογική εξασθένιση μπορεί να ακολουθείται από ένα στάδιο πιο έντονης εξασθέ-
νισης, το οποίο χαρακτηρίζεται ως *ήπια νοητική έκπτωση* (mild cognitive impairment) και αποτελεί τον «προ-
θάλαμο» για πιο σοβαρές καταστάσεις νοητικής-μνημονικής έκπτωσης, οι οποίες χαρακτηρίζουν παθήσεις
που οδηγούν σε άνοια. Οι άνοιες είναι μια ομάδα διαταραχών, οι οποίες μπορούν να συνοδεύουν το γήρας και
συνήθως χαρακτηρίζονται από σοβαρή, μη αναστρέψιμη και προοδευτικά επιδεινούμενη νοητική έκπτωση,
η οποία είναι κυρίως μνημονική έκπτωση. Έτσι, ενώ η φυσιολογική εξασθένιση της μνήμης δεν δημιουργεί
ιδιαίτερα σοβαρά προβλήματα στη λειτουργία του ηλικιωμένου ατόμου, η έκπτωση που υφίσταται και ουσι-
αστικά χαρακτηρίζει τις άνοιες φαίνεται ότι έχει περάσει ποσοτικά και κυρίως ποιοτικά τον Ρουβίκωνα που
διαχωρίζει τη φυσιολογική από τη μη αντιστρεπτή παθολογική κατάσταση. Αυτό ακριβώς φαίνεται να είναι
και το κύριο πρόβλημα που συνοδεύει τις άνοιες, από τις οποίες πιο χαρακτηριστική και σοβαρή είναι η νόσος
Alzheimer, ενώ περιλαμβάνονται άνοιες που συνοδεύουν άλλες νευροεκφυλιστικές νόσους, όπως η νόσος του
Parkinson και του Huntington και η μετωποκροταφική άνοια. Η επιμήκυνση του προσδόκιμου ορίου ζωής σε
πολλές σύγχρονες κοινωνίες καθιστά το πρόβλημα εντονότερο, καθώς αυξάνεται ο αριθμός των ατόμων που
θα νοσήσουν. Η μνημονική δυσλειτουργία αποτελεί την πρωιμότερη και πιο εμφανή νοητική έκπτωση στην
άνοια και ο βαθμός της εξαρτάται από το στάδιο της υποκειμένης παθολογικής κατάστασης καθώς και από τις
εμπλεκόμενες εγκεφαλικές δομές. Η άνοια πλήττει ουσιαστικά άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών, με τον επιπο-
λασμό να αυξάνει δραματικά στο ηλικιακό φάσμα των 80 ετών και άνω (~85%). Για περισσότερα στοιχεία,
ειδικά για τη νόσο Alzheimer, ο αναγνώστης παραπέμπεται στο αντίστοιχο κεφάλαιο.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Baddeley, A. (2009). Memory and Aging. In A. Baddeley, M. W. Eysenck & M. C. Anderson (Eds.), *Memory* (pp. 293-315): Psychology Press.
- Barnes, C. A. (1994). Normal aging: regionally specific changes in hippocampal synaptic transmission. *Trends Neurosci*, 17(1), 13-18.
- Boric, K., Munoz, P., Gallagher, M., & Kirkwood, A. (2008). Potential adaptive function for altered long-term potentiation mechanisms in aging hippocampus. *J. Neurosci.*, 28(32), 8034-8039. doi: 28/32/8034 [pii] 10.1523/JNEUROSCI.2036-08.2008
- Brown, M. W., & Aggleton, J. P. (2001). Recognition memory: what are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nat Rev Neurosci*, 2(1), 51-61. doi: 10.1038/35049064
- Brown, M. W., Warburton, E. C., & Aggleton, J. P. (2010). Recognition memory: material, processes, and substrates. *Hippocampus*, 20(11), 1228-1244. doi: 10.1002/hipo.20858
- Burger, C. (2010). Region-specific genetic alterations in the aging hippocampus: implications for cognitive aging. *Front. Aging Neurosci.*, 2, 140. doi: 10.3389/fnagi.2010.00140
- Burke, S. N., & Barnes, C. A. (2006a). Neural plasticity in the ageing brain. *Nat. Rev. Neurosci.*, 7(1), 30-40. doi: nrn1809 [pii] 10.1038/nrn1809
- Burke, S. N., & Barnes, C. A. (2006b). Neural plasticity in the ageing brain. *Nat Rev Neurosci*, 7(1), 30-40. doi: 10.1038/nrn1809
- Burke, S. N., & Barnes, C. A. (2010). Senescent synapses and hippocampal circuit dynamics. *Trends Neurosci.*, 33(3), 153-161. doi: S0166-2236(09)00202-1 [pii] 10.1016/j.tins.2009.12.003
- Cabeza, R., Nyberg, L., & Park, D. (2005). *Cognitive Neuroscience of Aging: Linking Cognitive and Cerebral Aging*. Oxford: Oxford University Press.
- Cabeza, R., Prince, S. E., Daselaar, S. M., Greenberg, D. L., Budde, M., Dolcos, F., . . . Rubin, D. C. (2004). Brain activity during episodic retrieval of autobiographical and laboratory events: an fMRI study using a novel photo paradigm. *J Cogn Neurosci*, 16(9), 1583-1594.
- Craik, F., & Bialystok, E. (2005). Intelligence and executive control: evidence from aging and bilingualism. *Cortex*, 41(2), 222-224.
- Crook, T., Bartus, R. T., Ferris, S. H., Whitehouse, P., Cohen, G. D., & Gershon, S. (1986). Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change - report of a national institute of mental health work group. *Developmental Neuropsychology*, 2(4), 261-276.
- Dickstein, D. L., Kabaso, D., Rocher, A. B., Luebke, J. I., Wearne, S. L., & Hof, P. R. (2007). Changes in the structural complexity of the aged brain. *Aging Cell*, 6(3), 275-284. doi: 10.1111/j.1474-9726.2007.00289.x
- Gallagher, M., & Rapp, P. R. (1997). The use of animal models to study the effects of aging on cognition. *Annu. Rev. Psychol.*, 48, 339-370. doi: 10.1146/annurev.psych.48.1.339
- Gerrard, J. L., Kudrimoti, H., McNaughton, B. L., & Barnes, C. A. (2001). Reactivation of hippocampal ensemble activity patterns in the aging rat. *Behav. Neurosci.*, 115(6), 1180-1192.
- Grady, C. L., Grigg, O., & Ng, C. (2012). Age differences in default and reward networks during processing of personally relevant information. *Neuropsychologia*, 50(7), 1682-1697. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.03.024
- Hanninen, T., Koivisto, K., Reinikainen, K. J., Helkala, E. L., Soininen, H., Mykkanen, L., . . . Riekkinen, P. J. (1996). Prevalence of ageing-associated cognitive decline in an elderly population. *Age Ageing*, 25(3), 201-205.
- Hasher, L., Zacks, R. T., & Rahhal, T. A. (1999). Timing, instructions, and inhibitory control: some missing factors in the age and memory debate. *Gerontology*, 45(6), 355-357. doi: 22121
- Hermann, D., Both, M., Ebert, U., Gross, G., Schoemaker, H., Draguhn, A., . . . Nimrich, V. (2009). Synaptic transmission is impaired prior to plaque formation in amyloid precursor protein-overexpressing mice without altering behaviorally-correlated sharp wave-ripple complexes. *Neuroscience*, 162(4), 1081-1090. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.05.044
- Kanak, D. J., Rose, G. M., Zaveri, H. P., & Patrylo, P. R. (2013). Altered network timing in the CA3-CA1 circuit of hippocampal slices from aged mice. *PLoS One*, 8(4), e61364. doi: 10.1371/journal.pone.0061364
- Kelly, K. M., Nadon, N. L., Morrison, J. H., Thibault, O., Barnes, C. A., & Blalock, E. M. (2006). The

- neurobiology of aging. *Epilepsy Res*, 68 Suppl 1, S5-20. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2005.07.015
- Kempermann, G., Fabel, K., Ehninger, D., Babu, H., Leal-Galicia, P., Garthe, A., & Wolf, S. A. (2010). Why and how physical activity promotes experience-induced brain plasticity. *Front Neurosci*, 4, 189. doi: 10.3389/fnins.2010.00189
- Kouvaros, S., Kotzadimitriou, D., & Papatheodoropoulos, C. (2015). Hippocampal sharp waves and ripples: Effects of aging and modulation by NMDA receptors and L-type Ca channels. *Neuroscience*, 298, 26-41. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.04.012
- Kumar, A., Bodhinathan, K., & Foster, T. C. (2009). Susceptibility to Calcium Dysregulation during Brain Aging. *Front Aging Neurosci*, 1, 2. doi: 10.3389/neuro.24.002.2009
- Landfield, P. W. (1987). 'Increased calcium-current' hypothesis of brain aging. *Neurobiol Aging*, 8(4), 346-347.
- Landfield, P. W., & Pitler, T. A. (1984). Prolonged Ca²⁺-dependent afterhyperpolarizations in hippocampal neurons of aged rats. *Science*, 226(4678), 1089-1092.
- Maguire, E. A., & Frith, C. D. (2003). Aging affects the engagement of the hippocampus during autobiographical memory retrieval. *Brain*, 126(Pt 7), 1511-1523. doi: 10.1093/brain/awg157
- Markowska, A. L., Stone, W. S., Ingram, D. K., Reynolds, J., Gold, P. E., Conti, L. H., . . . Olton, D. S. (1989). Individual differences in aging: behavioral and neurobiological correlates. *Neurobiol. Aging*, 10(1), 31-43.
- Monacelli, A. M., Cushman, L. A., Kavcic, V., & Duffy, C. J. (2003). Spatial disorientation in Alzheimer's disease: the remembrance of things passed. *Neurology*, 61(11), 1491-1497.
- Moradi-Chameh, H., Peng, J., Wu, C., & Zhang, L. (2014). Intracellular activities related to in vitro hippocampal sharp waves are altered in CA3 pyramidal neurons of aged mice. *Neuroscience*, 277, 474-485. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.07.048
- Naveh-Benjamin, M., Hussain, Z., Guez, J., & Bar-On, M. (2003). Adult age differences in episodic memory: further support for an associative-deficit hypothesis. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 29(5), 826-837. doi: 10.1037/0278-7393.29.5.826
- Oh, M. M., Oliveira, F. A., & Disterhoft, J. F. (2010). Learning and aging related changes in intrinsic neuronal excitability. *Front. Aging Neurosci.*, 2, 2. doi: 10.3389/neuro.24.002.2010
- Penner, M. R., Barnes, C. A. (2007). Memory Changes with Age: Neurobiological Correlates. In R. P. Kesner, Martinez, J. L. (Ed.), *Neurobiol Learn Mem* (2nd Edition ed., pp. 483-518): Elsevier.
- Prull, M. W., Dawes, L. L., Martin, A. M., 3rd, Rosenberg, H. F., & Light, L. L. (2006). Recollection and familiarity in recognition memory: adult age differences and neuropsychological test correlates. *Psychol Aging*, 21(1), 107-118. doi: 10.1037/0882-7974.21.1.107
- Rosenzweig, E. S., & Barnes, C. A. (2003). Impact of aging on hippocampal function: plasticity, network dynamics, and cognition. *Prog. Neurobiol.*, 69(3), 143-179. doi: S0301008202001260 [pii]
- Rudy, J. W., & Sutherland, R. J. (1989). The hippocampal formation is necessary for rats to learn and remember configural discriminations. *Behav Brain Res*, 34(1-2), 97-109.
- Smith, A. C., Gerrard, J. L., Barnes, C. A., & McNaughton, B. L. (2000). Effect of age on burst firing characteristics of rat hippocampal pyramidal cells. *Neuroreport*, 11(17), 3865-3871.
- Wilson, I. A., Ikonen, S., Gallagher, M., Eichenbaum, H., & Tanila, H. (2005). Age-associated alterations of hippocampal place cells are subregion specific. *J. Neurosci.*, 25(29), 6877-6886. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1744-05.2005
- Οικονόμου, Α., Σίμος, Π. Γ., & Παπανικολάου, σ. (2007). Εξασθένηση της μνήμης λόγω ηλικίας. In Α. Παπανικολάου (Ed.), *Οι Αμνησίες* (pp. 75-100): Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης.

15. Δηλωτική Μνήμη

Σύνοψη

Ως δηλωτική ή έκδηλη μνήμη αναφέρεται η ικανότητα συγκράτησης και ενθύμησης συμβάντων και δεδομένων, γνώσεων που στον άνθρωπο μπορούν να αναφερθούν λεκτικά, μπορούν δηλαδή να δηλωθούν, να αναφερθούν με έκδηλο, ρητό τρόπο που απαιτεί τη διεργασία της συνείδησης. Η δηλωτική μνήμη συγκροτείται από δύο επιμέρους κατηγορίες, της βιωματικής και σημασιολογικής μνήμης, οι οποίες αντίστοιχα αναφέρονται στην ανάμνηση συμβάντων προσωπικής εμπειρίας και σε γενικές γνώσεις που έχουμε για τον κόσμο. Η περιοχή του έσω κροταφικού λοβού (ΕΚΛ) που περιλαμβάνει τον ιππόκαμπο και τις γύρω από αυτόν φλοιϊκές περιοχές καθώς και περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού είναι βασικές στη διεργασία της δηλωτικής μνήμης, ενώ οι συνδέσεις των δομών του ΕΚΛ με δομές του διεγκεφάλου, όπως ο θάλαμος και τα μαστία, φαίνεται ότι έχουν επίσης σημαντική εμπλοκή.

Προαπαιτούμενη γνώση

Λόγω του ότι η δηλωτική μνήμη αποτελεί την έτερη μεγάλη κατηγορία μάθησης και μνήμης, μετά την άδηλη ή μη δηλωτική, συνιστάται η μελέτη του κεφαλαίου «Άδηλη Μνήμη». Αφού η δηλωτική μνήμη συγκροτείται από τις δύο κατηγορίες της βιωματικής και σημασιολογικής μνήμης, απαραίτητη είναι η μελέτη των ομώνυμων κεφαλαίων. Στοιχεία για τα εγκεφαλικά συστήματα που σχετίζονται με τη δηλωτική μνήμη αναφέρονται στο κεφ. «Μνημονικά Συστήματα».

15.1 Ορισμός

Δηλωτική ή έκδηλη μνήμη είναι η ικανότητα ανάκλησης δεδομένων (συγκεκριμένων πληροφοριών, γνώσεων) καθώς και βιωματικών συμβάντων (Cohen & Squire, 1980). Δηλωτική μνήμη είναι οι αναμνήσεις παρελθόντων συμβάντων, η γνώση γεγονότων, προσώπων, ουσιαστικά κάθε είδους γνώση που έχουμε αποκτήσει κατά τη διάρκεια της ζωής. Οι αναμνήσεις και η μνήμη των γνώσεων αυτών μπορεί να εκφραστεί από το υποκείμενο λεκτικά ή μπορεί να συνίστανται σε μια φανταστική, νοερή εικόνα. Το περιεχόμενο των δηλωτικών μνημών, δηλαδή, μπορεί να εκφραστεί δηλωτικά, ρητά με συνειδητή επίγνωση αυτού που ανακαλούμε. Αρα, το περιεχόμενο της δηλωτικής μνήμης συνίσταται σε βιωματικά συμβάντα, σε γεγονότα δηλαδή τα οποία αποτελούν προσωπικές εμπειρίες, και σε κάθε είδους πληροφορίες και γνώσεις γύρω από τον κόσμο. Με άλλα λόγια, η έκδηλη μνήμη συγκροτείται από δύο είδη μνήμης, τη βιωματική και τη σημασιολογική μνήμη, οι οποίες αναλύονται σε ξεχωριστά κεφάλαια. Η βιωματική μνήμη αναφέρεται στη δημιουργία και ανάμνηση προσωπικών εμπειρικών συμβάντων που βίωσε κάποιος υποκειμενικά σε έναν συγκεκριμένο τόπο και χρόνο, ενώ η σημασιολογική μνήμη περιέχει τις γνώσεις, τις πληροφορίες για τον κόσμο γενικά που γνωρίζει κάποιος και οι οποίες είναι κοινές για τα άτομα της ίδιας ευρύτερης κοινότητας, όπως για παράδειγμα η γλώσσα, και όσα έχουν μάθει κατά τη διάρκεια της βασικής εκπαίδευσης. Για παράδειγμα, η ανάμνηση του πού ήταν και τι έκανε κάποιος το προηγούμενο Σάββατο ανήκει στη βιωματική μνήμη, ενώ η περιγραφή του τι είναι «Σάββατο» ανήκει στη σημασιολογική.

15.2 Χαρακτηριστικά και Μηχανισμοί

Η κατηγορία της δηλωτικής μάθησης και μνήμης προκύπτει από τη διάκριση μεταξύ αυτής και της μη δηλωτικής μάθησης και μνήμης. Αυτή η διάκριση έγινε σαφής μέσω των συμπεριφορικών επιπτώσεων στην περίπτωση του ασθενή Η.Μ., ο οποίος παρουσίασε πλήρη ανικανότητα για τη δημιουργία νέων δηλωτικών μνημών, ενώ διατηρούσε την ικανότητα για μορφές μη δηλωτικής μάθησης και μνήμης (βλ. κεφ. «Αμνησία»). Ο αρχικός αυτός διαχωρισμός οδήγησε στην ιδέα της ύπαρξης διαφορετικών μνημονικών συστημάτων ή τύπων ή ειδών μνήμης. Μία εκδοχή αυτού του τρόπου διαχωρισμού με ιδιαίτερη επιρροή στην επιστημονική κοινότητα είναι ο διαχωρισμός μεταξύ δύο κύριων τύπων μνήμης, της έκδηλης ή δηλωτικής και της άδηλης ή μη δηλωτικής, που παρουσιάστηκε από τον νευροψυχολόγο Larry Squire (Squire, 1992). Γενικά, θεωρείται ότι η έκδηλη μνήμη συγκροτείται από τη βιωματική και τη σημασιολογική μνήμη, με τα δύο αυτά είδη μνήμης να διακρίνονται μεταξύ τους μέσω του κριτηρίου του κατά πόσο η μνήμη συνοδεύεται από στοιχεία του χωροχρονικού πλαισίου στο οποίο αποκτήθηκε. Τα δε κοινά στοιχεία της βιωματικής και σημασιολογικής μνήμης συνίστανται στην εμπρόθετη και συνειδητή διεργασία ανάκλησης της πληροφορίας και στη ρητή αναφορά στην πληροφορία αυτή, το περιεχόμενο δηλαδή της μνήμης.

Η ομαδοποίηση της βιωματικής και σημασιολογικής μνήμης στην κατηγορία της δηλωτικής μνήμης υπονοεί ότι τα δύο αυτά είδη μνήμης βασίζονται στο ίδιο σύστημα εγκεφαλικών δομών, νευρωνικών δικτύων. Πράγματι, θεωρείται από πολλούς ερευνητές ότι τόσο η βιωματική όσο και η σημασιολογική (δηλαδή η δηλωτική γενικά μνήμη) στηρίζονται στο σύστημα του έσω κροταφικού λοβού (ΕΚΛ) που περιλαμβάνει ως κεντρική δομή τον ιππόκαμπο (Squire & Zola-Morgan, 1991· Squire & Zola, 1996). Σύμφωνα με την άποψη αυτή, οποιαδήποτε βλάβη εντός του συστήματος αυτού θα προκαλέσει παρόμοια ελλείμματα τόσο στη βιωματική όσο και τη σημασιολογική μνήμη. Πράγματι, ασθενείς με αμφοτερόπλευρη βλάβη στον ιππόκαμπο παρουσιάζουν παρόμοια βλάβη στα δύο είδη μνήμης (Manns, Hopkins, & Squire, 2003) ενισχύοντας την ιδέα της λειτουργικής ομοιογένειας των δομών του ΕΚΛ (Squire & Zola, 1998).

Ωστόσο, άλλα ευρήματα συνηγορούν υπέρ της διάκρισης της σημασιολογικής από τη βιωματική μνήμη που είχε προτείνει ο Tulving, και στο επίπεδο των εγκεφαλικών δομών, με τον ιππόκαμπο να αναδεικνύεται απαραίτητος μεν για τη βιωματική αλλά όχι για τη σημασιολογική (Mishkin, Suzuki, Gadian, & Vargha-Khadem, 1997· Vargha-Khadem et al., 1997). Συγκεκριμένα, η ιδέα αυτή στηρίχθηκε σε τρεις περιπτώσεις νεαρών ατόμων που υπέστησαν σχετικά επιλεκτική βλάβη του ιππόκαμπου (~50%) σε πολύ μικρή ηλικία (από γέννηση μέχρι τεσσάρων και εννέα ετών) λόγω ισχαιμικού επεισοδίου πριν από την περίοδο που θα μπορούσαν να αναπτύξουν σημασιολογική μνήμη. Κατά την εφηβική ηλικία παρουσίασαν πολύ σοβαρή αμνησία για βιωματικά γεγονότα, παρόλο που ανέπτυξαν κανονικά σημασιολογική μνήμη, κανονική γλωσσική ικανότητα, επαρκές έως υψηλό επίπεδο ευφυΐας και φυσιολογικές κοινωνικές δεξιότητες. Οι περιπτώσεις αυτές οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι ακόμα και με εκτεταμένη βλάβη του ιππόκαμπου που οδηγεί σε σοβαρό έλλειμμα της βιωματικής μνήμης, η σημασιολογική μνήμη διατηρείται (Vargha-Khadem et al., 1997). Σημαντικές ενδείξεις για την ανεξαρτησία της σημασιολογικής από τη βιωματική μνήμη προέρχονται από πολλές περιπτώσεις αμνησιακών ασθενών, οι οποίοι παρουσίαζαν όλο επιδείνωση βλάβης στη βιωματική μνήμη, δηλαδή παρουσίαζαν εμπροσθόδρομη αμνησία, ενώ μόνο μέτρια προβλήματα με τη σημασιολογική μνήμη (Spiers, Maguire, & Burgess, 2001). Η διάκριση μεταξύ σημασιολογικής και βιωματικής μνήμης αναδεικνύεται και από μία περίπτωση ασθενούς, ο οποίος παρουσίασε πολύ χειρότερη βιωματική μνήμη απ' ό,τι σημασιολογική μνήμη για γεγονότα και γνώσεις που είχε πριν το επεισόδιο της εγκεφαλικής βλάβης (οπισθόδρομη αμνησία βιωματικών πληροφοριών) (Tulving, 2002). Από το άλλο μέρος υπάρχουν περιπτώσεις αμνησιακών ασθενών με διατήρηση της βιωματικής μνήμης αλλά έντονη έκπτωση της σημασιολογικής για γνώσεις που είχαν αποκτηθεί στο παρελθόν πριν από το επεισόδιο που προκάλεσε την αμνησία (Yasuda, Watanabe, & Ono, 1997). Ενδείξεις για τη διάσταση μεταξύ σημασιολογικής και βιωματικής μνήμης προέρχονται και από το επίπεδο της λειτουργικής νευροαπεικόνισης. Έτσι, φαίνεται ότι κατά τη διάρκεια της μνημονικής κωδικοποίησης ο αριστερός προμετωπιαίος φλοιός είναι πιο ενεργός στην περίπτωση βιωματικού απ' όσο σημασιολογικού μνημονικού περιεχομένου, ενώ ο δεξιός προμετωπιαίος φλοιός ενεργοποιείται περισσότερο κατά τη διάρκεια ανάσυρσης-ανάμνησης βιωματικού απ' ό,τι σημασιολογικού υλικού (Wheeler, Stuss, & Tulving, 1997). Χαρακτηριστικό, όμως, της ατελούς ακόμα γνώσης μας για την ακριβή σύνδεση μεταξύ συμπεριφορικών φαινομένων, δηλαδή μνημονικής ικανότητας και εγκεφαλικών περιοχών που στηρίζουν μια συγκεκριμένη μνημονική ικανότητα, αποτελεί η προτεινόμενη αντίληψη ότι ακόμα και μετά από καταστροφή του ιππόκαμπου διατηρείται η δυνατότητα μνήμης αναγνώρισης, η οποία σχετίζεται με τη βιωματική (Aggleton & Brown, 1999).

Έτσι, σε γενικές γραμμές, η βιωματική και σημασιολογική μνήμη διακρίνονται μεταξύ τους λόγω του ότι: α) η βιωματική, αλλά όχι η σημασιολογική, περιλαμβάνει συνειδητή ανάκληση παρελθόντων εμπειριών που συνέβησαν σε ένα συγκεκριμένο χωροχρονικό πλαίσιο και β) υπάρχει διακριτή εμπλοκή των εγκεφαλικών περιοχών στα δύο είδη μνήμης. Ένα κριτήριο που διακρίνει τα δύο είδη δηλωτικής μνήμης έγκειται στην απάντηση του κατά πόσο θυμόμαστε ή γνωρίζουμε κάτι, δηλαδή συνίσταται στη διάκριση μεταξύ του ενθύμησης και γνώσης, νοητικές ποιότητες που αντιστοιχούν στη βιωματική και σημασιολογική μνήμη. Είναι, ωστόσο, σαφές ότι το ζήτημα της σχέσης μεταξύ βιωματικής και σημασιολογικής μνήμης δεν έχει λυθεί, με ορισμένους ερευνητές να θεωρούν ότι η σημασιολογική στην ουσία εξάγεται με τον χρόνο από τη βιωματική, ενώ άλλοι υποστηρίζουν ότι η σημασιολογική δεν απαιτεί τη βιωματική μνήμη. Π.χ. τα μικρά παιδιά που δεν έχουν αναπτύξει βιωματική μνήμη, έχουν σημασιολογική. Κάτι παρόμοιο, για ορισμένους ερευνητές, ισχύει και για ζώα διαφορετικά του ανθρώπου. Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, ευρήματα από αμνησιακούς ασθενείς έχουν υποδείξει την πρωτογένεια ή σχετική ανεξαρτησία της σημασιολογικής έναντι της βιωματικής μνήμης (Vargha-Khadem et al., 1997). Πολλοί ερευνητές θεωρούν τη βιωματική και σημασιολογική μνήμη στενά συνδεδεμένες μεταξύ τους, υπό την έννοια ότι «σημασιολογικές» πληροφορίες ενσωματώνονται κατά την εκμάθηση στο σύστημα της βιωματικής μνήμη, δηλαδή υφίσταται κωδίκευση στη βιωματική μνήμη, ενώ στη διάρκεια βιωματικών εμπειριών μπορεί να υφίσταται ανάκτηση σημασιολογικής πληροφορίας. Η αντίληψη αυτή στηρίζεται από ευρήματα μελετών λειτουργικής νευροαπεικόνισης, όπου πολλές από τις ενεργοποιού-

μενες περιοχές είναι κοινές μεταξύ βιοματικής κωδίκευσης και σημασιολογικής ανάκτησης, με πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα την αριστερή κάτω μετωπιαία έλικα που περιλαμβάνει περιοχές του έξω κοιλιακού προμετωπιαίου φλοιού (Karur et al., 1994· Reber et al., 2002). Μια ενδιαφέρουσα άποψη, βασιζόμενη σε ευρήματα συμπεριφορικών και νευροαπεικονιστικών μελετών, υποστηρίζει τη σταδιακή διαφοροποίηση της αρχιτεκτονικής και δυναμικής των μνημονικών συστημάτων κατά την ανάπτυξη και την «επικράτηση» της σημασιολογικής έναντι της βιοματικής μνήμης κατά το γήρας (Ofen & Shing, 2013).

Από το άλλο μέρος, βέβαια, υφίσταται αλληλεπίδραση και ορισμένη επικάλυψη μεταξύ της βιοματικής και σημασιολογικής μνήμης. Έτσι, όπως περιγράφεται στο αντίστοιχο κεφάλαιο, η αυτοβιογραφική μνήμη συγκροτείται με συμβολή τόσο της βιοματικής όσο και της σημασιολογικής μνήμης. Για παράδειγμα, οι γνώσεις μας για την τοποθεσία και την ιστορία του αρχαίου θεάτρου της Επιδαύρου (σημασιολογική μνήμη) θα αλληλεπιδράσουν και θα επηρεάσουν τη βιοματική μας εμπειρία κατά την επίσκεψή μας στον χώρο του θεάτρου. Αντίστροφα, η βιοματική εμπειρία της επίσκεψης μπορεί να τροφοδοτήσει τις γνώσεις για τον χώρο με νέα στοιχεία. Έτσι, για παράδειγμα οι γνώσεις που έχουμε για το σχέδιο και την οργάνωση της πόλης που ζούμε, προέρχεται από πολλές βιοματικές εμπειρίες των ποικίλων διαδρομών που έχουμε πραγματοποιήσει μέσα στην πόλη κατά την διάρκεια του χρόνου.

Λόγω του ότι οι πληροφορίες στη δηλωτική μνήμη ανακτώνται συνειδητά, η ανάκτηση και έκφραση αυτών των πληροφοριών μπορεί να γίνει ακολουθώντας διαφορετικές (νοητικές) διαδρομές, προσφέροντας το ιδιαίτερο πλεονέκτημα να μπορούν οι μνημονικές πληροφορίες να χρησιμοποιηθούν για επίλυση νεοεμφανιζόμενων προβλημάτων μέσω συμπερασματικής διεργασίας. Στο πιο πάνω παράδειγμα της πόλης, μπορούμε να «συμπεράνουμε» μια διαδρομή μέσω της σύνθεσης γνωστών διαδρομών, για τις οποίες έχουμε βιοματική εμπειρία, μπορούμε δηλαδή να καθοδηγηθούμε, να πλοηγηθούμε στην πόλη μέσω συσχέτισης και συμπεραματολογίας, χρησιμοποιώντας προηγούμενη βιοματική πληροφορία.

15.2.1 Νευροβιολογία

Όπως περιγράφεται στο κεφάλαιο «Βιοματική Μνήμη», «Μνημονικά Συστήματα» αλλά και αλλού (π.χ. «Αμνησία») η περιοχή του έσω κροταφικού λοβού (ΕΚΛ) είναι βασική για τη συνειδητή ανάκληση, την ανάμνηση παρελθόντων συμβάντων. Το συμβατικά αρχικό γεγονός που υπέδειξε τη σχέση μεταξύ του ΕΚΛ και της δηλωτικής (όπως περιγράφηκε αργότερα), ήταν η περίπτωση του Η.Μ., αλλά και άλλων ασθενών με παρόμοια μνημονικά ελλείμματα (π.χ. η περίπτωση του R.B., βλ. πιο κάτω). Είναι χαρακτηριστικό ότι η σύνδεση μεταξύ δηλωτικής μνήμης και ΕΚΛ είναι τόσο ισχυρή που η εγκεφαλική περιοχή του ΕΚΛ συχνά χρησιμοποιείται σχεδόν ως το βιολογικό αντίστοιχο της δηλωτικής μνήμης. Ωστόσο, όπως θα περιγραφεί πιο κάτω, πέρα από τον ΕΚΛ, στη δηλωτική μνήμη εμπλέκονται και πολλές άλλες εγκεφαλικές περιοχές, όπως ο προμετωπιαίος φλοιός, έξω και έσω περιοχές του βρεγματικού φλοιού και περιοχές του ινιακοκροταφικού φλοιού. Γενικά, το καλούμενο σύστημα δηλωτικής μνήμης συνίσταται σε τρία μείζονα συστατικά, τον εγκεφαλικό φλοιό, τον παραϊπποκάμπειο φλοιό και τον ιππόκαμπο (Eichenbaum, 2012). Ήδη από την περίοδο της περίπτωσης του ασθενούς Η.Μ. δημιουργήθηκε η ιδέα της σημασίας του ιππόκαμπου ως κεντρικής δομής του ΕΚΛ στη δηλωτική μνήμη. Αργότερα, η περίπτωση του ασθενούς R.M., ο οποίος υπέστη αμφοτερόπλευρη βλάβη στον ιππόκαμπο λόγω ισχαιμικού επεισοδίου, κατέδειξε ότι ακόμα και βλάβες που περιορίζονται αποκλειστικά στον ιππόκαμπο (και μάλιστα σε υποπεριοχή του, την CA1) προκαλούν σοβαρή εμπροσθόδρομη αμνησία δηλωτικού περιεχομένου (Zola-Morgan, Squire, & Amaral, 1986).

Έτσι, στη συνέχεια έγιναν προσπάθειες ανάπτυξης ζωικών μοντέλων, για να διερευνηθεί πιο διεξοδικά η συμβολή του ιππόκαμπου, χρησιμοποιώντας επίμυες, γάτες, κουνέλια και πιθήκους. Το πλεονέκτημα ενός ζωικού μοντέλου έγκειται στον μεγάλο βαθμό ελέγχου ως προς την ποσότητα του ιστού που αφαιρείται και συνεπώς η συμβολή των εγκεφαλικών περιοχών στη συμπεριφορά μπορεί να εκτιμηθεί με μεγαλύτερη ακρίβεια συγκριτικά με τις περιπτώσεις παθολογικής βλάβης στον άνθρωπο. Είναι σαφές ότι η μεγαλύτερη πειραματική δυσκολία στη μελέτη της δηλωτικής μνήμης σε ζώα εκτός του ανθρώπου είναι η απουσία λεκτικής επικοινωνίας και ρητής δήλωσης, αναφοράς από μέρους τους για τις μνήμες τους. Ωστόσο, υπάρχει δυνατότητα (πειραματικού) συμπεράσματος για το «δηλωτικό» της συμπεριφοράς τους. Αυτό επιτεύχθηκε από τον Mortimer Mishkin με την επινόηση της καλούμενης δοκιμασίας καθυστερημένης μη αντιστοίχισης προς το δείγμα (delayed non-match to sample task) που εφάρμοσε σε πιθήκους (Mishkin, 1978, 1982). Η δοκιμασία αυτή ουσιαστικά εξετάζει τη μνήμη αναγνώρισης. Λίγο αργότερα ο Richard Morris προσέγγισε το ζήτημα της δηλωτικής μνήμης σε τρωκτικά με την επινόηση της δοκιμασίας υδάτινου λαβυρίνθου (κατά Morris, Morris water maze), η οποία εξετάζει μια πτυχή χωρικής μάθησης και μνήμης (μνήμη αναφοράς), (Morris, 1984). Η δοκιμασία και η εμπλοκή του ιππόκαμπου περιγράφονται αναλυτικά στο κεφ. «Ιππόκαμπος». Στη δοκι-

μασία καθυστερημένης μη αντιστοίχισης προς το δείγμα σε μακάκους πιθήκους, οι οποίοι έχουν εγκέφαλο παρόμοιο με του ανθρώπου, υπάρχουν τρεις φάσεις. Στην πρώτη φάση, παρουσιάζεται στο ζώο ένα ερέθισμα που συνίσταται σε ένα αντικείμενο, π.χ. ένα ορθογώνιο κουτί (το δείγμα), κάτω από το οποίο είναι κρυμμένη τροφή (π.χ. ένα φιστίκι) που αποτελεί την *ανταμοιβή* (reward) για το ζώο. Κατά τη δεύτερη φάση, που συνιστά την περίοδο *καθυστέρησης*, μετά από μερικά λεπτά τοποθετείται ένα δεύτερο αντικείμενο, π.χ. πυραμιδοειδές κουτί, κάτω από το οποίο πλέον είναι κρυμμένη η τροφή. Με ένα παραπέτασμα αποκλείεται στο ζώο να δει αυτή τη μεταβολή στη θέση της κρυμμένης τροφής. Στην τρίτη φάση, παρουσιάζεται στο ζώο το προηγούμενο ερέθισμα, δηλαδή το ορθογώνιο κουτί μαζί με το νέο ερέθισμα, δηλαδή το πυραμιδοειδές κουτί στο οποίο βρίσκεται η τροφή-ανταμοιβή. Κάθε φορά χρησιμοποιούνται νέα αντικείμενα. Το ζώο μαθαίνει να θυμάται ότι η τροφή-ανταμοιβή βρίσκεται κάτω από το νέο ερέθισμα (το *μη αντιστοιχούν*), το οποίο και πρέπει να επιλέγει. Άρα πρέπει να θυμάται ποιο είναι το παλιό ερέθισμα (το δείγμα) και να αναγνωρίζει το νέο. Η δοκιμασία χρησιμοποιεί την αυθόρμητη τάση των ζώων να περιεργάζονται τα νέα αντικείμενα που συναντούν. Η εμπειρία του δείγματος αποτελεί ίσως το βιωματικό συμβάν που πρέπει να ανακαλεί κάθε φορά. Ορισμένες μελέτες υπέδειξαν ότι μείωση της επίδοσης στη δοκιμασία αυτή συμβαίνει με καταστροφή του φλοιού γύρω από τον ιππόκαμπο αλλά όχι του ίδιου του ιππόκαμπου (Murray & Mishkin, 1998· Zola-Morgan, Squire, Amaral, & Suzuki, 1989), τροφοδοτώντας την ιδέα της υποδιαίρεσης της μνήμης αναγνώρισης σε ανάκληση και οικειότητα που εξαρτώνται από ιππόκαμπο και περικείμενο φλοιό αντίστοιχα (βλ. κεφ. «Βιωματική Μνήμη»). Δηλαδή υποδεικνύεται ότι η δοκιμασία καθυστερημένης μη αντιστοίχισης προς το δείγμα απαιτεί το συστατικό της οικειότητας. Ωστόσο, άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι ο ιππόκαμπος όντως εμπλέκεται στις μνημονικές διεργασίες που απαιτούνται στη δοκιμασία αυτή (Beason-Held, Rosene, Killiany, & Moss, 1999· Otto & Eichenbaum, 1992) και μπορεί να στηρίζει και την ανάκληση και την οικειότητα (Dede, Wixted, Hopkins, & Squire, 2013· Smith, Wixted, & Squire, 2011· Wixted & Squire, 2004). Σε γενικές γραμμές, ζώα με πειραματική βλάβη στον ΕΚΛ αποτυγχάνουν στη δοκιμασία καθυστερημένης μη αντιστοίχισης προς το δείγμα, αναπαράγοντας έτσι τα αποτελέσματα από αμνησιακούς ασθενείς, και έτσι η δοκιμασία αυτή αποτέλεσε το πρώτο πειραματικό ζωικό πρότυπο του αμνησιακού συνδρόμου στον άνθρωπο για τη δηλωτική μνήμη. Σημειώνεται ότι αποτυχία στη δοκιμασία υφίσταται, όταν το χρονικό διάστημα της καθυστέρησης είναι μερικά λεπτά, όπως αναφέρθηκε, αλλά όχι όταν είναι σύντομο, της τάξης των δευτερολέπτων, δηλαδή στο εύρος λειτουργίας της ενεργού μνήμης, η οποία δεν επηρεάζεται από βλάβη στον ΕΚΛ. Μια άλλη παρατήρηση που δείχνει την εμπλοκή του ιππόκαμπου στη μνήμη αναγνώρισης, αφορά την καταγραφή της δραστηριότητας μεμονωμένων νευρώνων του ιππόκαμπου στον άνθρωπο, τα οποία διαφοροποιούν τη δραστηριότητά τους ανάλογα με την οικειότητα που έχει το υποκείμενο με συγκεκριμένα ερεθίσματα (Fried, MacDonald, & Wilson, 1997).

Ουσιαστικά, το μεγαλύτερο ενδιαφέρον για τον ρόλο του ΕΚΛ στη δηλωτική μνήμη επικεντρώνεται στον ιππόκαμπο, όπου έχουν πραγματοποιηθεί και οι περισσότερες μελέτες, κυρίως στο επίπεδο της κυτταρικής δραστηριότητας. Εν συντομία, έχει προταθεί ότι οι μνημονικές λειτουργίες στις οποίες ο ιππόκαμπος έχει αποδειχτεί ή προταθεί ότι εμπλέκεται ή είναι απαραίτητος, είναι η χωρική, η συσχετιστική, η βιωματική και η δηλωτική μάθηση και μνήμη. Οι διάφορες προτάσεις και υποθέσεις για τους λειτουργικούς ρόλους του ιππόκαμπου στη μνήμη αναλύονται κυρίως στο κεφ. «Ιππόκαμπος», αλλά και σε άλλα κεφάλαια, όπως «Κύτταρα Περιοχής», «Παγίωση» και «Πλαστικότητα».

Εκτός των δομών του ΕΚΛ, σημαντικό ρόλο στη μνήμη παίζουν φλοιϊκές περιοχές, όπως προμετωπιαίος φλοιός, ο οπισθοσπλήνιος φλοιός καθώς και δομές του διεγκεφάλου, περιλαμβανομένων του πρόσθιου και έσω ραχιαίου πυρήνα του θαλάμου και τα μαστία (Miller, Vedder, Law, & Smith, 2014· Pergola & Suchan, 2013). Για παράδειγμα, η περίπτωση του Ν.Α., ο οποίος το 1959 υπέστη καταστροφή του αριστερού έσω ραχιαίου θαλάμου ως συνέπεια ατυχήματος, με αποτέλεσμα να παρουσιάσει σοβαρή εμπροσθόδρομη αμνησία και οπισθόδρομη αμνησία για το χρονικό διάστημα περίπου δύο ετών πριν από το ατύχημα. Επίσης, οι ασθενείς με το σύνδρομο Korsakoff που παρουσιάζουν εμπροσθόδρομη και σοβαρή οπισθόδρομη αμνησία, συνήθως έχουν βλάβες στον έσω ραχιαίο πυρήνα του θαλάμου καθώς και στα μαστία του υποθαλάμου (βλ. «Αμνησία»). Περιοχές του προμετωπιαίου και βρεγματικού φλοιού έχουν επίσης σημαντικό ρόλο στη δηλωτική μνήμη (Berryhill, 2012· Binder & Desai, 2011· Cabeza, 2008· Fuster, 2009· Gilboa, 2004· Hutchinson, Uncapher, & Wagner, 2009· Patel, Fujisawa, Berenyi, Royer, & Buzsaki, 2012). Όπως περιγράφεται αλλού (π.χ. κεφ. «Μνημονικό Αποτύπωμα» και «Παγίωση»), θεωρείται από πολλούς ερευνητές ότι η μακρόχρονη αποθήκευση των αναπαραστάσεων, δηλαδή των αποτυπωμάτων, των αρχικών εμπειριών πραγματοποιείται σε περιοχές του νεοφλοιού που συμμετείχαν αρχικά στην κωδίκευση και επεξεργασία κάθε πτυχής μιας σύνθετης βιωματικής εμπειρίας, δηλαδή στις αισθητικές περιοχές του φλοιού. Έχει βρεθεί ότι πράγματι αισθητικές περιοχές του νεοφλοιού εμπλέκονται σε πτυχές της δηλωτικής μνήμης (βλ. ανασκοπήσεις των (Cowan et al., 2014· Gandhi, 2001· Hofstetter, Achaïbou, & Vuilleumier, 2012· Kim & Cabeza, 2007· Summerfield et al., 2006).

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Aggleton, J. P., & Brown, M. W. (1999). Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behav Brain Sci*, 22(3), 425-444· discussion 444-489.
- Beason-Held, L. L., Rosene, D. L., Killiany, R. J., & Moss, M. B. (1999). Hippocampal formation lesions produce memory impairment in the rhesus monkey. *Hippocampus*, 9(5), 562-574. doi: 10.1002/(SICI)1098-1063(1999)9:5<562::AID-HIPO10>3.0.CO;2-X
- Berryhill, M. E. (2012). Insights from neuropsychology: pinpointing the role of the posterior parietal cortex in episodic and working memory. *Front Integr Neurosci*, 6, 31. doi: 10.3389/fnint.2012.00031
- Binder, J. R., & Desai, R. H. (2011). The neurobiology of semantic memory. *Trends Cogn Sci*, 15(11), 527-536. doi: 10.1016/j.tics.2011.10.001
- Cabeza, R. (2008). Role of parietal regions in episodic memory retrieval: the dual attentional processes hypothesis. *Neuropsychologia*, 46(7), 1813-1827. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.03.019
- Cohen, N. J., & Squire, L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, 210(4466), 207-210.
- Cowansage, K. K., Shuman, T., Dillingham, B. C., Chang, A., Golshani, P., & Mayford, M. (2014). Direct reactivation of a coherent neocortical memory of context. *Neuron*, 84(2), 432-441. doi: 10.1016/j.neuron.2014.09.022
- Dede, A. J., Wixted, J. T., Hopkins, R. O., & Squire, L. R. (2013). Hippocampal damage impairs recognition memory broadly, affecting both parameters in two prominent models of memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110(16), 6577-6582. doi: 10.1073/pnas.1304739110
- Eichenbaum, H. (2012). A Brain System for Declarative Memory. In H. Eichenbaum (Ed.), *The Cognitive Neuroscience of Memory* (pp. 235-266). New York: Oxford University Press.
- Fried, I., MacDonald, K. A., & Wilson, C. L. (1997). Single neuron activity in human hippocampus and amygdala during recognition of faces and objects. *Neuron*, 18(5), 753-765.
- Fuster, J. M. (2009). Cortex and memory: emergence of a new paradigm. *J Cogn Neurosci*, 21(11), 2047-2072. doi: 10.1162/jocn.2009.21280
- Gandhi, S. P. (2001). Memory retrieval: reactivating sensory cortex. *Curr Biol*, 11(1), R32-34.
- Gilboa, A. (2004). Autobiographical and episodic memory--one and the same? Evidence from prefrontal activation in neuroimaging studies. *Neuropsychologia*, 42(10), 1336-1349. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2004.02.014
- Hofstetter, C., Achaibou, A., & Vuilleumier, P. (2012). Reactivation of visual cortex during memory retrieval: content specificity and emotional modulation. *Neuroimage*, 60(3), 1734-1745. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.110
- Hutchinson, J. B., Uncapher, M. R., & Wagner, A. D. (2009). Posterior parietal cortex and episodic retrieval: convergent and divergent effects of attention and memory. *Learn Mem*, 16(6), 343-356. doi: 10.1101/lm.919109
- Kapur, S., Craik, F. I., Tulving, E., Wilson, A. A., Houle, S., & Brown, G. M. (1994). Neuroanatomical correlates of encoding in episodic memory: levels of processing effect. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91(6), 2008-2011.
- Kim, H., & Cabeza, R. (2007). Differential contributions of prefrontal, medial temporal, and sensory-perceptual regions to true and false memory formation. *Cereb Cortex*, 17(9), 2143-2150. doi: 10.1093/cercor/bhl122
- Manns, J. R., Hopkins, R. O., & Squire, L. R. (2003). Semantic memory and the human hippocampus. *Neuron*, 38(1), 127-133.
- Miller, A. M., Vedder, L. C., Law, L. M., & Smith, D. M. (2014). Cues, context, and long-term memory: the role of the retrosplenial cortex in spatial cognition. *Front Hum Neurosci*, 8, 586. doi: 10.3389/fnhum.2014.00586
- Mishkin, M. (1978). Memory in monkeys severely impaired by combined but not by separate removal of amygdala and hippocampus. *Nature*, 273(5660), 297-298.
- Mishkin, M. (1982). A memory system in the monkey. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 298(1089), 83-95.
- Mishkin, M., Suzuki, W. A., Gadian, D. G., & Vargha-Khadem, F. (1997). Hierarchical organization of cognitive memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 352(1360), 1461-1467. doi: 10.1098/

rstb.1997.0132

- Morris, R. (1984). Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods*, *11*(1), 47-60.
- Murray, E. A., & Mishkin, M. (1998). Object recognition and location memory in monkeys with excitotoxic lesions of the amygdala and hippocampus. *J Neurosci*, *18*(16), 6568-6582.
- Ofen, N., & Shing, Y. L. (2013). From perception to memory: changes in memory systems across the lifespan. *Neurosci Biobehav Rev*, *37*(9 Pt B), 2258-2267. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.04.006
- Otto, T., & Eichenbaum, H. (1992). Neuronal activity in the hippocampus during delayed non-match to sample performance in rats: evidence for hippocampal processing in recognition memory. *Hippocampus*, *2*(3), 323-334. doi: 10.1002/hipo.450020310
- Patel, J., Fujisawa, S., Berenyi, A., Royer, S., & Buzsaki, G. (2012). Traveling theta waves along the entire septotemporal axis of the hippocampus. *Neuron*, *75*(3), 410-417. doi: 10.1016/j.neuron.2012.07.015
- Pergola, G., & Suchan, B. (2013). Associative learning beyond the medial temporal lobe: many actors on the memory stage. *Front Behav Neurosci*, *7*, 162. doi: 10.3389/fnbeh.2013.00162
- Reber, P. J., Siwec, R. M., Gitelman, D. R., Parrish, T. B., Mesulam, M. M., & Paller, K. A. (2002). Neural correlates of successful encoding identified using functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*, *22*(21), 9541-9548.
- Smith, C. N., Wixted, J. T., & Squire, L. R. (2011). The hippocampus supports both recollection and familiarity when memories are strong. *J Neurosci*, *31*(44), 15693-15702. doi: 10.1523/jneurosci.3438-11.2011
- Spiers, H. J., Maguire, E. A., & Burgess, N. (2001). Hippocampal amnesia. *Neurocase*, *7*(5), 357-382. doi: 10.1076/neur.7.5.357.16245
- Squire, L. R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev*, *99*(2), 195-231.
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, *253*(5026), 1380-1386.
- Squire, L. R., & Zola, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *93*(24), 13515-13522.
- Squire, L. R., & Zola, S. M. (1998). Episodic memory, semantic memory, and amnesia. *Hippocampus*, *8*(3), 205-211. doi: 10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:3<205::AID-HIPO3>3.0.CO;2-I
- Summerfield, C., Greene, M., Wager, T., Egner, T., Hirsch, J., & Mangels, J. (2006). Neocortical connectivity during episodic memory formation. *PLoS Biol*, *4*(5), e128. doi: 10.1371/journal.pbio.0040128
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annu Rev Psychol*, *53*, 1-25. doi: 10.1146/annurev.psych.53.100901.135114
- Vargha-Khadem, F., Gadian, D. G., Watkins, K. E., Connelly, A., Van Paesschen, W., & Mishkin, M. (1997). Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science*, *277*(5324), 376-380.
- Wheeler, M. A., Stuss, D. T., & Tulving, E. (1997). Toward a theory of episodic memory: the frontal lobes and autonoetic consciousness. *Psychol Bull*, *121*(3), 331-354.
- Wixted, J. T., & Squire, L. R. (2004). Recall and recognition are equally impaired in patients with selective hippocampal damage. *Cogn Affect Behav Neurosci*, *4*(1), 58-66.
- Yasuda, K., Watanabe, O., & Ono, Y. (1997). Dissociation between semantic and autobiographic memory: a case report. *Cortex*, *33*(4), 623-638.
- Zola-Morgan, S., Squire, L. R., & Amaral, D. G. (1986). Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *J Neurosci*, *6*(10), 2950-2967.
- Zola-Morgan, S., Squire, L. R., Amaral, D. G., & Suzuki, W. A. (1989). Lesions of perirhinal and parahippocampal cortex that spare the amygdala and hippocampal formation produce severe memory impairment. *J Neurosci*, *9*(12), 4355-4370.

16. Εκμάθηση και Απαλοιφή Φόβου

Σύνοψη

Ο φόβος είναι ένα είδος συγκίνησης και σε συνδυασμό με τη σχετιζόμενη μαθησιακή-μνημονική ευελιξία που περιλαμβάνει την αλλαγή των μαθησιακών προτύπων φοβικής αντίδρασης (απαλοιφή φόβου), αποτελούν τμήμα των προσαρμοστικών ικανοτήτων του οργανισμού στο συνεχώς μεταβαλλόμενο περιβάλλον. Η δυσκολία ή αποτυχία αυτής της προσαρμοστικής λειτουργίας του φόβου, με την εμμονή (ακατάλληλων) αποκρίσεων σε ερεθίσματα που δεν σηματοδοτούν πλέον κίνδυνο, αποτελούν χαρακτηριστικό γνώρισμα των διαταραχών άγχους, όπως είναι οι διάφορες φοβίες και η μετατραυματική διαταραχή άγχους. Το πλέον χρησιμοποιούμενο πειραματικό παράδειγμα για τη μελέτη της εκμάθησης και απαλοιφής φόβου βασίζεται στην κλασική εξαρτημένη μάθηση. Σημαντικές εγκεφαλικές δομές που συμμετέχουν στην εκμάθηση-απαλοιφή φόβου είναι το σύμπλεγμα των πυρήνων της αμυγδαλής, ο προμετωπιαίος φλοιός και ο ιππόκαμπος. Οι σημαντικοί βασικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαφορετικών νευρωνικών δικτύων κυρίως εντός της αμυγδαλής. Επίσης, η μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση και οι σχετιζόμενες μοριακές αλληλεπιδράσεις φαίνεται να συμμετέχουν με βασικό τρόπο στη μαθησιακή πλαστικότητα και πιθανώς στη συγκράτηση της πληροφορίας εντός των δικτύων της αμυγδαλής. Η διεργασία της απαλοιφής αποτελεί μια υποσχόμενη θεραπευτική μέθοδο για την αντιμετώπιση τέτοιων διαταραχών, η αποτελεσματική εφαρμογή της οποίας εξαρτάται άμεσα από την κατανόηση των υποκείμενων μοριακοκυτταρικών μηχανισμών εκμάθησης και απαλοιφής φόβου, η οποία όμως είναι ακόμα αρκετά ελλιπής.

Προαπαιτούμενη γνώση

Απαραίτητη θεωρείται η μελέτη του σχετιζόμενου κεφαλαίου «Αμυγδαλή», ενώ βοηθητική θεωρείται η μελέτη των κεφαλαίων «Άδηλη μνήμη», «Πλαστικότητα» και «Ιππόκαμπος».

16.1 Ορισμοί

Εξαρτημένη εκμάθηση φοβικής αντίδρασης ή πιο απλά εκμάθηση φόβου είναι ένα είδος συνειρμικής εξαρτημένης μάθησης, στην οποία ο φυσικός συσχετισμός μεταξύ ενός ουδέτερου ερεθίσματος και ενός δυσάρεστου, δυνητικά επικίνδυνου, βλαπτικού ή ακόμα και επώδυνου, δηλαδή γενικά απειλητικού ή απεχθούς ερεθίσματος, το οποίο έπεται χρονικά του πρώτου ουδέτερου ερεθίσματος, οδηγεί στην καλούμενη εκμάθηση φόβου, η οποία εκφράζεται με την εκδήλωση φοβικής αντίδρασης σε κατοπινή παρουσία, ύπαρξη, μόνον του ουδέτερου ερεθίσματος.

Μνημονική απαλοιφή γενικά είναι η ειδική απαλοιφή, εξάλειψη μιας προηγούμενης μνήμης σε απόκριση σε ένα νέο περιβαλλοντικό ερέθισμα. Απαλοιφή ή εξάλειψη φόβου είναι η απώλεια της ικανότητας ενός εξαρτημένου ερεθίσματος να προκαλεί φόβο. Γενικά απαλοιφή είναι η εκμαθημένη αναστολή ανάκτησης προηγούμενα προσληφθείσας πληροφορίας. Απαλοιφή της εξαρτημένης φοβικής απόκρισης επιτυγχάνεται σχετικά εύκολα μέσω της επαναλαμβανόμενης παρουσίας του εξαρτημένου ερεθίσματος χωρίς την παρουσία του μη εξαρτημένου.

16.2 Φόβος και Πειραματική Μελέτη

16.2.1. Το Σύστημα Φόβου

Φόβος είναι ένα είδος συγκίνησης που, όπως όλες οι συγκινήσεις, παίζει βασικό ρόλο για τον οργανισμό. Όπως και άλλα συμπεριφορικά συστήματα που είναι υπεύθυνα για την ικανοποίηση συγκεκριμένων αναγκών του οργανισμού, το καλούμενο σύστημα του φόβου επιτρέπει στον οργανισμό να απομακρύνεται ή να αποφεύγει μελλοντικά επικίνδυνες, απειλητικές καταστάσεις. Το σύστημα του φόβου σε συνδυασμό με τις λειτουργίες μάθησης και μνήμης υποστηρίζει την εκμάθηση και προβλεπτική αποφυγή πιθανών κινδύνων.

Το σύστημα του φόβου υποστηρίζει τόσο τις εγγενείς, φυλογενετικά σταθερές, ενστικτώδεις συμπεριφορές όσο και τις συμπεριφορές τις οποίες μπορεί να μάθει και να συγκρατήσει (στη μνήμη) το υποκείμενο μέσω της εμπειρίας. Οι αμυντικές εγγενείς συμπεριφορές που υφίστανται για την αντιμετώπιση επικίνδυνων καταστά-

σεων οργανώνονται στη λεγόμενη *κλίμακα εγγύτητας θηρευτή* (predatory imminence gradient) που συνίσταται στην «τριάδα», καθήλωση - φυγή - μάχη (freezing - flight - fighting) (Fanselow & Gale, 2003). Σύμφωνα με την ιδέα αυτή, η συμπεριφορά του ζώου καθορίζεται από την απόστασή του από τον επικείμενο θηρευτή: σε σχετικά μεγάλη απόσταση θα καθήλωθει ακίνητο, ώστε να αποφύγει την προσέλευση της προσοχής του θηρευτή. Αυτή είναι και η πιο ενδεδειγμένη επιλογή για σχετικά αργά ζώα-θηράματα, όπως είναι τα μικρά τρωκτικά. Σε ενδιάμεση απόσταση θα προσπαθήσει να φύγει μακρύτερα, ενώ, καθώς η απόσταση μικραίνει, και εάν ο θηρευτής συλλάβει το θήραμα, η μόνη επιλογή είναι η μάχη για την επιβίωση. Παρόμοια συμπεριφορά, πράγματι, παρατηρείται και στον άνθρωπο (Blanchard, Hynd, Minke, Minemoto, & Blanchard, 2001). Για παράδειγμα, όταν κινούμαστε σε κάποιον σκοτεινό ερημικό χώρο κατά τη διάρκεια της νύχτας και ακούσουμε έναν απειλητικό ήχο, ακινητοποιούμε αυτόματα, πριν καν το αποφασίσουμε συνειδητά, και προσπαθούμε να εντοπίσουμε την πηγή του ήχου και να αξιολογήσουμε την επικινδυνότητα της κατάστασης.

Το είδος μάθησης συμβάντων με συγκινησιακή σηματοδότηση, όπως φόβο, οδηγεί στη δημιουργία συγκινησιακών μνημών που στην περίπτωση αυτή συνίστανται σε φοβικές μνήμες. Η λειτουργία του φόβου έχει μελετηθεί εκτεταμένα, περισσότερο από κάθε άλλο είδος συγκίνησης, για τον πολύ σημαντικό επιβιωτικό ρόλο του, τη σχεδόν καθολική ύπαρξή του στα ζωικά είδη, αλλά βέβαια και για την ισχύ του επί της συμπεριφοράς. Παρ' ότι υπάρχουν αρκετά εγγενή πρότυπα αμυντικής (φοβικής) συμπεριφοράς, το μεγαλύτερο ρεπερτόριο από αυτά δημιουργείται επίκτητα, δηλαδή μαθαίνεται μέσω της εμπειρίας με σκοπό τη μελλοντική αποφυγή παρόμοιων κινδύνων. Τόσο οι εγγενείς όσο και οι επίκτητες συμπεριφορές φοβικής αντίδρασης συνίστανται σε μια σειρά αλλαγών στη φυσιολογία και τη συμπεριφορά του οργανισμού που περιλαμβάνουν αποκρίσεις του αυτόνομου νευρικού συστήματος (αύξηση αρτηριακής πίεσης, αύξηση καρδιακού και αναπνευστικού ρυθμού, διαστολή ίριδας ματιού, ανύψωση τριχών), διακοπή συμπεριφοράς εξερεύνησης που αντικαθίσταται από τη συμπεριφορική αντίδραση καθήλωσης. Οι αλλαγές αυτές δηλώνουν την ύπαρξη της κατάστασης φόβου στον οργανισμό και ουσιαστικά συνιστούν μια αλλοστατική αλλαγή της (ομοιοστατικής) κατάστασης του οργανισμού που τον προετοιμάζουν, ώστε να αντεπεξέλθει στον επικείμενο κίνδυνο (βάσει της κλίμακας καθήλωση – φυγή – μάχη). Παράλληλα, μπορεί να κινητοποιείται ρυθμιστικά το σύστημα μάθησης-μνήμης, ώστε να αποκτηθούν και συγκρατηθούν τα σημαντικά εκείνα στοιχεία που σηματοδοτούν κίνδυνο και μπορούν να χρησιμοποιηθούν προβλεπτικά σε μελλοντικές περιστάσεις. Εδώ είναι σκόπιμο να γίνει μια διάκριση μεταξύ της μνήμης συγκινησιακών (φοβικών στην παρούσα περίπτωση) αντιδράσεων, οι οποίες δημιουργούνται και ανακτώνται αυτόματα, με άδηλο τρόπο και μπορούν να ονομαστούν «συγκινησιακές μνήμες», και της μνήμης βιωματικών συμβάντων με συγκινησιακό περιεχόμενο που ανακαλούνται συνειδητά, δηλωτικά και μπορούν να περιγραφούν ως «μνήμες που αφορούν συγκινήσεις» (LeDoux & Doyere, 2011). Πειραματικά, η μελέτη της μνήμης που σχετίζεται με τον φόβο ουσιαστικά αφορά τη μελέτη μη δηλωτικών συγκινησιακών μνημών μάλλον παρά δηλωτικών, συνειδητών «μνημών που αφορούν συγκινήσεις». Ένας πειραματικά απλός τρόπος να γίνει αυτό είναι μέσω των διεργασιών συνειρμικής εξαρτημένης μάθησης (βλ. πιο κάτω). Όπως σε όλες τις μορφές συγκινησιακής μνήμης, αλλά όπως συμβαίνει ειδικά στην περίπτωση του φόβου, η εξαρτημένη μάθηση μπορεί να είναι εξαιρετικά ταχεία και ισχυρή.

16.2.2. Εξαρτημένη Εκμάθηση Φόβου

Στην εργαστηριακή μελέτη των φοβικών μνημών, το πιο δημοφιλές πειραματικό πρωτόκολλο συνίσταται στο παράδειγμα της κλασικής εξαρτημένης μάθησης κατά Pavlov. Σύμφωνα με το παράδειγμα αυτό, πρόκληση μάθησης φόβου πραγματοποιείται, όταν ένα ουδέτερο ερέθισμα συνδυάζεται με ένα απεχθές ερέθισμα (που από μόνο του προκαλεί φόβο, και καλείται μη εξαρτημένο), εις τρόπον, ώστε αργότερα το αρχικά ουδέτερο ερέθισμα να μπορεί να προκαλέσει αντίδραση φόβου (εξαρτημένη από το ερέθισμα αυτό). Έτσι, μετά την εκμάθηση (και μνημονική συγκράτηση) αυτού του συνειρμού από μέρους του υποκειμένου, η παρουσία μόνον του, προηγουμένως ουδέτερου, εξαρτώμενου πλέον ερεθίσματος προκαλεί εξαρτημένη αντίδραση που φανερώνει την ύπαρξη μάθησης και μνήμης. Ουδέτερα ερεθίσματα μπορεί να είναι πολύ διαφορετικά ερεθίσματα του περιβάλλοντος, όπως π.χ. ακουστικά (τα πιο συνηθισμένα στην πειραματική έρευνα), οπτικά, οσφρητικά, αλλά και χωρικά, δηλαδή στοιχεία του λεγόμενου *πλαισίου* ή *περικείμενου*, στο οποίο συμβαίνουν οι εμπειρίες. Τα ερεθίσματα αυτά παίζουν τον ρόλο *νύξεων*, *ενδείξεων* στην πρόκληση της ανάκτησης της φοβικής μνήμης. Τα μη εξαρτημένα, απεχθή ερεθίσματα συνήθως προκαλούν δυσφορία ή ακόμα και ήπιο πόνο στο υποκείμενο, με πιο συχνά χρησιμοποιούμενο να είναι ένα ήπιο ηλεκτρικό ερέθισμα στα άκρα του πειραματόζωου. Ένα συχνά χρησιμοποιούμενο πειραματικό πρωτόκολλο συνίσταται στην τοποθέτηση του πειραματόζωου (τυπικά ένα τρωκτικό) σε έναν κλωβό, ένα δοχείο, όπου του παρουσιάζεται ένας σύντομος ήχος, με τον τερματισμό του οποίου, μετά από 10-15 δευτερόλεπτα, του επιδίδεται ένας ήπιος ηλεκτρικός ερεθισμός στα

άκρα μέσω ενός μεταλλικού πλέγματος που βρίσκεται στο έδαφος του κλωβού. Συνήθως ο χρονικός αυτός συνδυασμός των δύο ερεθισμάτων επαναλαμβάνεται αρκετές φορές, ώστε να εγκατασταθεί η μάθηση και η μνήμη της σύνδεσής τους, του μεταξύ τους συνειρμού. Αργότερα, η παρουσία μόνον του ηχητικού ερεθίσματος προκαλεί φοβική αντίδραση στο ζώο, η οποία συνίσταται στην αντίδραση της καθήλωσης. Η αντίδραση καθήλωσης αποτελεί παράδειγμα εγγενούς, ενστικτώδους αμυντικής συμπεριφοράς σε πολλά είδη ζώων (συμπεριλαμβανομένου του ανθρώπου) απέναντι σε επικείμενο κίνδυνο (π.χ. θηρευτή) και, όπως περιγράφηκε προηγούμενα, αποτελεί μέρος της καλούμενης κλίμακας εγγύτητας θηρευτή. Στην περίπτωση της εκμάθησης φόβου η συμπεριφορά αυτή προσαρμόζεται και εκδηλώνεται ως απάντηση στην παρουσία ενός συγκεκριμένου ερεθίσματος. Αυτή η μαθησιακά προσαρμοστική διεργασία γίνεται αντιληπτή έμμεσα από το γεγονός ότι σε αντίθεση με τη συμπεριφορά καθήλωσης (μετά το ηχητικό ερέθισμα), η παρουσία μόνον του ηλεκτρικού ερεθίσματος προκαλεί την αντίδραση αναπήδησης στο ζώο, το οποίο προσπαθεί άμεσα να αποφύγει το απεχθές ερέθισμα. Δηλαδή, η αντίδραση μέσω εκμάθησης φόβου μπορεί να διαφέρει από αυτήν στο (προβλεπτικά επερχόμενο) απεχθές ερέθισμα. Με το προηγούμενο παράδειγμα περιγράφηκε μία συμπεριφορά επίκτητου φόβου βασισμένη σε εγγενή πρότυπα αμυντικής αντίδρασης του οργανισμού.

Από παλιότερα έχει θεωρηθεί ότι η κατάσταση φόβου που προκαλείται από τον συνειρμό μεταξύ ουδέτερου και απεχθούς ερεθίσματος μπορεί να οδηγήσει και σε κινητοποίηση (δημιουργία κινήτρου) για ανάπτυξη νέας (εκμαθημένης) συμπεριφοράς τερματισμού της κατάστασης φόβου, οι οποίες μπορούν έτσι να λειτουργήσουν ως ενισχυτές εκμάθησης της συμπεριφοράς αυτής εκδηλωνόμενες μέσω των καλούμενων *συντελεστικών αποκρίσεων* (Brown & Jacobs, 1949· Mowrer, 1939). Αυτό μπορεί να διαπιστωθεί στην περίπτωση που δίνεται η δυνατότητα στο υποκείμενο να απομακρυνθεί από τον επερχόμενο κίνδυνο (που συνεπάγεται το επερχόμενο απεχθές ερέθισμα), σταματώντας ουσιαστικά τη σηματοδοτική δράση του εξαρτημένου ερεθίσματος. Αυτό θα μπορούσε να έχει πολύ σημαντικές κλινικές συνέπειες σε καταστάσεις υπερβολικά (έως και παθολογικά) αυξημένου φόβου ή άγχους, και όντως αυτή είναι μια ιδέα με μεγάλη επίδραση στην κλινική ψυχολογία. Ακολουθώντας το προηγούμενο πειραματικό παράδειγμα, ανάπτυξη τέτοιας συμπεριφοράς μπορεί να επιτευχθεί, εάν υπάρχει δυνατότητα στο πειραματόζωο να απομακρυνθεί από το διαμέρισμα στο οποίο επίκειται ηλεκτρικός ερεθισμός μετά το άκουσμα του ήχου, πηδώντας σε ένα άλλο διαμέρισμα του πειραματικού κλωβού, στο οποίο θα είναι ασφαλές. Με την επανάληψη της πειραματικής αυτής δοκιμασίας, η καθυστέρηση με την οποία το ζώο μεταπηδά από το ένα διαμέρισμα στο άλλο μειώνεται και αυτό αποτελεί ένδειξη μάθησης, και αυτό το είδος της μάθησης καλείται *συντελεστική μάθηση* (instrumental learning) που είναι ένα είδος μη δηλωτικής μάθησης και συνίσταται στη σύνδεση, τον συνειρμό, μεταξύ μιας συγκεκριμένης συμπεριφοράς (απομάκρυνσης από το «απειλητικό» διαμέρισμα και τερματισμού του φόβου στην περίπτωση του φόβου) και του (θετικού) αποτελέσματος της συμπεριφοράς αυτής, το οποίο αποτέλεσμα λειτουργεί ως ενισχυτής εκμάθησης. Έτσι, αποδεικνύεται ότι ο φόβος μπορεί να οδηγήσει στην κινητοποίηση προς εκμάθηση συμπεριφοράς αποφυγής ή απομάκρυνσης (από τον κίνδυνο) και στον τερματισμό της κατάστασης φόβου που ενισχύει αυτή τη συντελεστική μάθηση. Από την άποψη των υποκείμενων μηχανισμών, θεωρείται ότι το μέγεθος της εξαρτημένης απόκρισης αποτελεί ένδειξη, μέτρο, της ισχύος της μνήμης και συνεπώς της ισχύος του μνημονικού νευρωνικού αποτυπώματος.

Γενικά, η εκμάθηση φόβου δημιουργείται εύκολα και αυξάνει ανάλογα με την ένταση του μη εξαρτημένου, απεχθούς ερεθίσματος. Στο πειραματικό παράδειγμα εξαρτημένης μάθησης φόβου, ο ερευνητής ελέγχει σημαντικές μεταβλητές, όπως είναι η ένταση των ερεθισμάτων, η χρονική καθυστέρηση μεταξύ των ερεθισμάτων καθώς και του αριθμού των πειραματικών δοκιμασιών στις οποίες υποβάλλει το πειραματόζωο. Μια απλή μέτρηση της αντίδρασης συνίσταται στον χρόνο που το ζώο μένει στην κατάσταση καθήλωσης. Επίσης, σε μία εναλλακτική εκδοχή της εκμάθησης φόβου, χρησιμοποιείται η μέτρηση των *αντανακλαστικών αιφνιδιασμού* (startle reflexes), που συνίστανται στην ενστικτώδη αντίδραση ως απόκριση σε μη αναμενόμενο έντονο ερέθισμα (π.χ. κρότο) και τα οποία μετά την εκμάθηση φόβου ενισχύονται.

Φαίνεται ότι ο έξω αμυγδαλικός πυρήνας είναι σημαντικός τόσο για την κλασική εξαρτημένη μάθηση φόβου όσο και για τη συντελεστική εκμάθηση της συμπεριφοράς αποφυγής, μέσω του συνδυασμού του εξαρτημένου και μη εξαρτημένου ερεθίσματος και την προβολή του στον κεντρικό και βασικό αμυγδαλικό πυρήνα. Ο κεντρικός πυρήνας είναι απαραίτητος για την εκδήλωση της εγγενούς φοβικής συμπεριφοράς που συνοδεύει της εκμάθηση φόβου, ενώ ο βασικός πυρήνας στηρίζει την εκμάθηση απομάκρυνσης.

Πρέπει να σημειωθεί ότι στην προηγούμενη περίπτωση υφίστανται δύο είδη εξαρτώμενων ερεθισμάτων. Το ένα είναι το «φασικό», «πεπερασμένο» ηχητικό ερέθισμα που θα αποτελέσει τη νύξη για την εκμάθηση της φοβικής συμπεριφοράς και αργότερα την ανάκτησή της, ενώ το άλλο συνίσταται στο πλαίσιο, δηλαδή τον συγκεκριμένο χώρο, διαμέρισμα, τον κλωβό όπου ακριβώς βιώθηκε η εμπειρία φόβου και πραγματοποιήθηκε η διεργασία της εκμάθησης. Δηλαδή, ένα απεχθές ερέθισμα μπορεί να οδηγήσει στην εκμάθηση φόβου τόσο

για ένα συγκεκριμένο εξαρτημένο ερέθισμα, το οποίο έχει διακριτή αρχή και τέλος και οδηγεί στη φοβική εκμάθηση νύξης, όσο και για στοιχεία του πλαισίου εντός του οποίου επιτελείται η εκμάθηση φόβου και έτσι δημιουργείται εκμάθηση φόβου πλαισίου. Αυτό είναι κατανοητό, αφού σε πραγματικές συνθήκες είναι σημαντικό να καθίσταται γνωστό (και μνημονεύσιμο) το είδος του κινδύνου που αντιμετωπίζει ένας οργανισμός αλλά και το πού ακριβώς (δηλ. σε ποιο πλαίσιο) υφίσταται ο συγκεκριμένος κίνδυνος. Όπως θα περιγραφεί πιο κάτω, υπάρχει διαφοροποίηση ως προς τις εγκεφαλικές δομές που συμμετέχουν στην εκμάθηση φόβου των δύο ειδών εξαρτημένων ερεθισμάτων.

16.2.3. Απαλοιφή Φόβου – Θεωρίες

Ως μία προσαρμοστική λειτουργία ο φόβος, όπως διαμορφώνει τις συγκινησιακές αποκρίσεις του οργανισμού σε απειλητικές καταστάσεις, έτσι θα πρέπει να τις τροποποιεί, να τις σμιλεύει, όποτε η εμπειρία θα υποδεικνύει ότι οι προηγούμενες απειλητικές καταστάσεις δεν είναι πια απειλητικές. Είναι, συνεπώς, κατανοητό ότι θα υπάρχει ευέλικτος φυσιολογικός τρόπος αντιστροφής ή δημιουργίας εναλλακτικής οδού της συμπεριφοράς εκμάθησης φόβου. Όπως είχε ήδη παρατηρήσει ο Pavlov, η εξαρτημένη μάθηση μπορεί να αντιστραφεί, όταν το εξαρτημένο ερέθισμα παρουσιάζεται επαναλαμβανόμενα στο υποκείμενο χωρίς την παρουσία του μη εξαρτημένου ερεθίσματος. Πράγματι, συμπεριφορικά, απαλοιφή της εξαρτημένης εκμάθησης φόβου επιτυγχάνεται μέσω της επαναλαμβανόμενης παρουσίας μόνον του εξαρτημένου (ουδέτερου) ερεθίσματος (Furini, Myskiw, & Izquierdo, 2014· Herry et al., 2010· Maren, Phan, & Liberzon, 2013· Milad & Quirk, 2012· Milad, Rosenbaum, & Simon, 2014). Η απαλοιφή φόβου αποτελεί μια εν δυνάμει αποτελεσματική μέθοδος για τη θεραπευτική αντιμετώπιση διαταραχών άγχους.

Η απαλοιφή εκμάθησης φόβου είναι μία συμπεριφορικά παρατηρούμενη κατάσταση, για την οποία υπάρχουν δύο βασικές θεωρητικές υποθέσεις, η υπόθεση «απώλειας του συνειρμού» και η υπόθεση του «μνημονικού ανταγωνισμού». Σύμφωνα με την υπόθεση απώλειας συνειρμού, η παρουσία μόνον του εξαρτημένου ερεθίσματος οδηγεί στη φυσική εξάλειψη της σύνδεσης, του συνειρμού μεταξύ του εξαρτημένου και μη εξαρτημένου ερεθίσματος, ενώ η υπόθεση του μνημονικού ανταγωνισμού υποστηρίζει ότι η απαλοιφή ουσιαστικά οφείλεται στη δημιουργία ενός νέου συνειρμού μεταξύ του εξαρτημένου ερεθίσματος και του καλούμενου μη μη-εξαρτημένου ερεθίσματος (το οποίο δηλαδή δεν είναι πλέον μη-εξαρτημένο) (Rudy, 2008). Φαίνεται ότι αυτό που πραγματικά ισχύει βρίσκεται πιο κοντά στη δεύτερη υπόθεση. Πράγματι, αρκετές διαφορετικές παρατηρήσεις οδηγούν στο συμπέρασμα ότι ο αρχικά δημιουργούμενος συνειρμός μεταξύ του εξαρτημένου και του μη εξαρτημένου ερεθίσματος δεν εξαλείφεται, αλλά κατά τη διάρκεια της απαλοιφής υφίσταται σχηματισμός νέου συνειρμού, νέας δηλαδή μνήμης. Μία ένδειξη αυτού αποτελεί το γεγονός της «αυθόρμητης ανάκτησης» της εξαρτημένης φοβικής μνήμης μετά την επίτευξη απαλοιφής, ενώ ένας πειραματικός τρόπος ανάκτησης της φοβικής αντίδρασης είναι μέσω της καλούμενης μεθόδου «επίδρασης ανανέωσης» (Bouton, 2002). Σύμφωνα με αυτή τη μέθοδο, η απαλοιφή πραγματοποιείται σε ένα πλαίσιο διαφορετικό από αυτό της αρχικής εκμάθησης φόβου, ενώ η επιστροφή του υποκειμένου στον αρχικό χώρο, «ανανεώνει» τον συνειρμό φόβου. Σε μια άλλη πειραματική εκδοχή, αφότου πραγματοποιηθεί η απαλοιφή, η απλή παρουσίαση του μη εξαρτημένου ερεθίσματος στον χώρο που είχε πραγματοποιηθεί η αρχική εκμάθηση φόβου, οδηγεί στην επαναφορά της φοβικής αντίδρασης. Επίσης, εάν επιδοθεί το μη εξαρτημένο ερέθισμα, π.χ. το ηλεκτροσόκ, σε ένα νέο πλαίσιο, αυτό λειτουργεί ως «υπενθύμιση» της προηγούμενης φοβικής εμπειρίας και ανανεώνεται έτσι ο φόβος. Αυτές οι παρατηρήσεις οδηγούν στη διαμόρφωση της υπόθεσης του ανταγωνισμού μεταξύ διαφορετικών μνημονικών αποτυπωμάτων για τη νευροβιολογική ερμηνεία της απαλοιφής. Φαίνεται, λοιπόν, ότι η απαλοιφή δεν ισοδυναμεί με εξάλειψη της αρχικής φοβικής μνήμης, αλλά συνίσταται σε μία αυτόνομη διεργασία μάθησης ή επανα-μάθησης ενός νέου συνειρμού, όπου αυτό που μαθαίνει το υποκείμενο είναι ότι η παρουσία του εξαρτημένου ερεθίσματος δεν αποτελεί πλέον πρόβλεψη έλευσης απεχθούς ερεθίσματος (Myers & Davis, 2002). Επίσης, έχει γενικά δείχθει ότι όσο εύκολη είναι η απαλοιφή (της εκμάθησης) φόβου, τόσο δύσκολη είναι η λήθη μιας τέτοιας μνήμης, οπότε είναι αναμενόμενο να θεωρείται σκόπιμη η εστίαση της έρευνας στους μηχανισμούς της μακρόχρονης ικανότητας ανάκτησης της απαλοιφής (Vervliet, Craske, & Hermans, 2013).

16.3 Νευροβιολογία: Δίκτυα και Μοριακο-Κυτταρικοί Μηχανισμοί

Η εγκεφαλική δομή, η οποία έχει πιο στενά συνδεθεί με το σύστημα του φόβου, είναι η αμυγδαλή και είναι γενικά αποδεκτό ότι αποτελεί βασικό τμήμα της διεργασίας εξαρτημένης εκμάθησης φόβου (βλ. κεφ. «Αμυγδαλή»). Έτσι, επίμυες με αμφίπλευρη καταστροφή των έξω και κεντρικών αμυγδαλικών πυρήνων παρουσιάζουν δραματική εξασθένηση στην ικανότητα εκμάθησης φοβικών αποκρίσεων, τόσο αυτών που βασίζονται σε

νύξεις όσο και εκείνων που σχετίζονται με το πλαίσιο. Η ανατομική οργάνωση της αμυγδαλής (στοιχεία για την ανατομία και τις συνδέσεις της αμυγδαλής δίνονται στο αντίστοιχο κεφάλαιο) καθώς και αποτελέσματα από φυσιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η ολοκλήρωση της συγκλίνουσας αισθητικής πληροφορίας με την πληροφορία από ανώτερες περιοχές βασίζεται στην εσωτερική συνδεσμολογία μεταξύ των νευρωνικών δικτύων των αμυγδαλικών πυρήνων. Έτσι, η σύγκλιση της πληροφορίας του εξαρτημένου και μη εξαρτημένου ερεθίσματος (τα οποία στο παράδειγμα της εξαρτημένης μάθησης φόβου αντιστοιχούν στο ηχητικό ακουστικό ερέθισμα και το ηλεκτροσόκ) πραγματοποιείται σε μεμονωμένους νευρώνες του έξω αμυγδαλικού πυρήνα, ειδικά δε στη ραχιαία περιοχή του πυρήνα αυτού. Είναι ενδιαφέρον ότι στους νευρώνες αυτούς εντοπίζονται φαινόμενα συναπτικής πλαστικότητας εγείροντας την πιθανότητα να αποτελούν και την περιοχή εγκατάστασης της φοβικής μνήμης. Επίσης, ξεχωριστά νευρωνικά υπο-δίκτυα της ραχιαίας περιοχής του έξω αμυγδαλικού πυρήνα μπορεί να εμπλέκονται στη δημιουργία είτε ευέλικτων μνημονικών αποτυπωμάτων που σχετίζονται με την εκμάθηση και ανανέωση της φοβικής πληροφορίας, τα οποία έτσι μπορούν να συμμετέχουν στη διεργασία της απαλοιφής, είτε με περισσότερο σταθερά και πιο ανθεκτικά στην απαλοιφή αποτυπώματα φοβικών μνημών. Καταγραφή της ηλεκτρικής δραστηριότητας μεμονωμένων νευρώνων του έξω πυρήνα δείχνουν αυξημένη συχνότητα πυροδότησης μετά την εξαρτημένη μάθηση, η οποία σε ορισμένα κύτταρα παρατηρείται εντός 15 δευτερολέπτων από την έναρξη του εξαρτημένου ερεθίσματος, κάτι που υποδεικνύει τη μεσολάβηση της άμεσης οδού μεταξύ θαλάμου και αμυγδαλής.

Ο *ιπόκαμπος*, επίσης, παίζει σημαντικό ρόλο σε ορισμένες μορφές φοβικής μάθησης και απαλοιφής (Ji & Maren, 2007· Maren, 2008). Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, το πλαίσιο συνιστά ερέθισμα το οποίο μπορεί να συνδεθεί με μία φοβική αντίδραση. Έχειδειχτεί ότι ο *ιπόκαμπος* παίζει βασικό ρόλο στη δημιουργία μνημονικών αναπαραστάσεων πλαισίου, στο οποίο βιώνονται τα διάφορα γεγονότα (όπως κατά την εκμάθηση φόβου). Έτσι, όταν έχει δημιουργηθεί μία μνήμη για το πλαίσιο στο οποίο βιώνεται αργότερα ένα απεχθές γεγονός (π.χ. ηλεκτροσόκ), τότε μπορεί να υπάρξει εκμάθηση, να σχηματιστεί δηλαδή συνειρμός μεταξύ του συγκεκριμένου πλαισίου και του απεχθούς ερεθίσματος με αποτέλεσμα την κατοπινή εκδήλωση εξαρτημένης φοβικής αντίδρασης, κάθε φορά που το υποκείμενο βρίσκεται στο συγκεκριμένο πλαίσιο. Πράγματι, όταν το πειραματόζωο εκτεθεί σε έναν χώρο και αφεθεί να τον εξερευνήσει (και κατά συνέπεια να αποκτήσει μια μνημονική αναπαράσταση του χώρου, του πλαισίου αυτού) και μετά υποστεί το απεχθές ερέθισμα (π.χ. ηλεκτροσόκ), αργότερα θα εκδηλώσει φοβική αντίδραση (καθήλωση), όταν τοποθετηθεί πάλι στο ίδιο περιβάλλον. Αντίθετα, εάν υποστεί τον ηλεκτρικό ερεθισμό αμέσως αφότου τοποθετηθεί στο πλαίσιο, δεν θα αναπτύξει φοβική μάθηση (Fanselow, DeCola, & Young, 1993).

Στην περίπτωση του πειραματικού παραδείγματος πρόκλησης φόβου, το μη εξαρτημένο, απεχθές ερέθισμα μπορεί να δοθεί με δύο διαφορετικούς τρόπους. Είτε στο τέλος της διάρκειας του εξαρτημένου ερεθίσματος, όπως περιγράφηκε, δηλαδή εντός μιας χρονικής καθυστέρησης κατά την οποία υφίσταται ερέθισμα (το εξαρτημένο), είτε με το ενδιάμεσο διάστημα να είναι κενό οποιουδήποτε ερεθίσματος, κατά το οποίο διάστημα θεωρείται ότι υφίσταται κάποιο μνημονικό αποτύπωμα του εξαρτημένου ερεθίσματος. Οι δύο αυτές περιπτώσεις περιγράφονται ως εξαρτημένη μάθηση μέσω *καθυστερήσεως* και μέσω *αποτυπώματος* αντίστοιχα. Η διάκριση των δύο εκδοχών εξαρτημένης μάθησης φόβου είναι σημαντική από νευροβιολογική άποψη, γιατί αποτελούν κριτήριο εμπλοκής των δομών της αμυγδαλής και του *ιπόκαμπου*. Συγκεκριμένα, ενώ η αμυγδαλή συμμετέχει και στα δύο είδη μάθησης, ο *ιπόκαμπος* εμπλέκεται μόνο στη μάθηση μέσω αποτυπώματος, τόσο σε πειραματόζωα όσο και στον άνθρωπο (Eichenbaum, 2001).

Έχειδειχτεί ότι η εκμάθηση φόβου συνοδεύεται από τις μοριακοκυτταρικές εκείνες διεργασίες που υποστηρίζουν μακρόχρονες συναπτικές αλλαγές στον έξω πυρήνα (ενεργοποίηση κινασών, επαγωγή γονιδίων, πρωτεϊνοσύνθεση, ενσωμάτωση υποδοχέων), περιλαμβανομένων μορφολογικών αλλαγών (Lamprecht, Farb, Rodrigues, & LeDoux, 2006). Πράγματι, η σύγκλιση της πληροφορίας από το εξαρτημένο και το μη εξαρτημένο ερέθισμα στους νευρώνες του έξω πυρήνα της αμυγδαλής συνιστούν την απαραίτητη συνθήκη για την επαγωγή μακρόχρονης ενδυνάμωσης (LTP, long-term potentiation) στις συγκλίνουσες συνάψεις (βλ. «Πλαστικότητα»). Σημειώνεται ότι μία από τις πρώτες μελέτες που απέδειξαν άμεσα τη σχέση μεταξύ μάθησης και LTP, αφορούσε την πρόκληση LTP στους νευρώνες του έξω αμυγδαλικού πυρήνα παράλληλα με την εξαρτημένη εκμάθηση φοβικής συμπεριφοράς (Rogan, Staubli, & LeDoux, 1997). Η μελέτη της μακρόχρονης συναπτικής ενδυνάμωσης στον έξω πυρήνα της αμυγδαλής δείχνει ότι η συναπτικές αλλαγές των θαλαμικών εισόδων είναι πιο σταθερές από αυτές στις φλοιϊκές εισόδους και ίσως σχετίζεται με τις πιο σταθερές, αδρές πτυχές των φοβικών μνημών. Αντίθετα, η παροδικότητα των πλαστικών αλλαγών στις φλοιο-αμυγδαλικές συνάψεις μπορεί μέσω της μείωσης της εξειδίκευσής της να συμβάλλει στη δημιουργία «γενίκευσης» της φοβικής αντίδρασης (LeDoux & Doyere, 2011).

Τα τελευταία 15 περίπου χρόνια έχει πραγματοποιηθεί μια ιδιαίτερα συγκροτημένη και συντονισμένη ερευ-

νητική προσπάθεια για την κατανόηση των νευρωνικών μηχανισμών της απαλοιφής της εξαρτημένης μάθησης φόβου τόσο σε πειραματόζωα όσο και στον άνθρωπο (Milad & Quirk, 2012). Γενικά, φαίνεται ότι αλληλεπιδράσεις μεταξύ υποκάμπου, έσω κοιλιακού προμετωπιαίου φλοιού και έξω βασικών πυρήνων της αμυγδαλής σχετίζονται με την επαγωγή και παγίωση του φαινομένου της απαλοιφής φόβου (Furini et al., 2014· Herry et al., 2010· Maren et al., 2013· Milad et al., 2014). Εκτός της αμυγδαλής, τα νευρωνικά δίκτυα της οποίας είναι θεμελιώδη για την εκμάθηση φόβου, ο προμετωπιαίος φλοιός φαίνεται να παίζει επίσης βασικό ρόλο στη διεργασία της απαλοιφής και μάλιστα η περιοχή του έσω κοιλιακού προμετωπιαίου φλοιού. Σημαντικές είναι οι συνδέσεις μεταξύ του προμετωπιαίου φλοιού και της αμυγδαλής και ενεργοποίηση της οδού αυτής σε συνδυασμό με την παρουσία ενός εξαρτημένου ερεθίσματος οδηγεί στην καταστολή των αποκρίσεων των νευρώνων της αμυγδαλής και μείωση της εξαρτημένης φοβικής απόκρισης. Αναμενόμενα, η οδός αυτή συγκεντρώνει το ενδιαφέρον για την κλινική φαρμακολογική αντιμετώπιση διαταραχών άγχους. Καταστροφή στην περιοχή της έσω μοίρας του προμετωπιαίου φλοιού σε πειραματόζωα, παρόλο που δεν επηρεάζει είτε την εκμάθηση νέων καταστάσεων φόβου είτε την επίτευξη απαλοιφής κατά την περίοδο της σχετικής εκπαίδευσης, προκαλεί εξασθένηση της απαλοιφής ήδη από την επόμενη της εκπαίδευσης ημέρα. Δηλαδή, καταστροφή της έσω μοίρας του προμετωπιαίου φλοιού προκαλεί δυσκολία στην απαλοιφή της εξαρτημένης φοβικής απόκρισης. Επίσης, άνθρωποι με βλάβη στην περιοχή του έσω κοιλιακού προμετωπιαίου φλοιού δυσκολεύονται να αντιστρέψουν τη σχέση ερεθίσματος-συμπεριφοράς σε ένα παράδειγμα συντελεστικής μάθησης.

Όπως περιγράφηκε πιο πάνω, κατά την απαλοιφή του φόβου δεν φαίνεται να υφίσταται φυσική εξάλειψη του μνημονικού αποτυπώματος του αρχικού συνειρμού μεταξύ του εξαρτημένου και του μη εξαρτημένου ερεθίσματος, αλλά δημιουργία ενός νέου μνημονικού αποτυπώματος μεταξύ του εξαρτημένου ερεθίσματος και της μορφής μη εξαρτημένου ερεθίσματος που δεν προκαλεί φόβο, με τα δύο αυτά αποτυπώματα να ανταγωνίζονται μεταξύ τους. Έχει προταθεί ότι ο μηχανισμός του ανταγωνισμού μεταξύ των μνημονικών αποτυπωμάτων συνίσταται στη δυναμική ισορροπία μεταξύ διέγερσης και αναστολής πάνω στους νευρώνες της έσω μοίρας του κεντρικού αμυγδαλικού πυρήνα, η οποία εκφράζεται μέσω της δραστηριότητας των νευρώνων αυτών. Η ισορροπία καθορίζεται ουσιαστικά από τη δραστηριότητα μιας κλάσης ανασταλτικών νευρικών κυττάρων που συνδεσμολογικά εντοπίζονται μεταξύ του έξω και του κεντρικού αμυγδαλικού πυρήνα, και καλούνται *εμβόλιμοι νευρώνες (intercalated nuclei)* (Pare, Royer, Smith, & Lang, 2003). Όπως περιγράφηκε πιο πάνω, ενεργοποίηση των νευρώνων του κεντρικού αμυγδαλικού πυρήνα συνδυάζεται με έκφραση αμυντικής φοβικής συμπεριφοράς. Συνεπώς, κάθε φορά που η διέγερση των νευρώνων αυτών θα καταστέλλεται από τη δράση των εμβόλιμων ανασταλτικών νευρώνων, θα καταστέλλεται και η φοβική συμπεριφορά. Μπορεί έτσι να υποθεθεί ως ένα γενικό σχήμα ότι κατά την εγκατάσταση της απαλοιφής, οι συναπτικές συνδέσεις μεταξύ των νευρώνων του έξω αμυγδαλικού πυρήνα και των εμβόλιμων νευρώνων ενισχύονται. Σχετικά με τον μηχανισμό αυτό, έχει παρατηρηθεί αντιστοιχία μεταξύ της δραστηριότητας των νευρώνων της έσω μοίρας του προμετωπιαίου φλοιού και της συμπεριφοράς. Συγκεκριμένα, τα κύτταρα αυτά, ενώ δεν αποκρίνονται ούτε κατά την εκμάθηση φόβου ούτε κατά την εκμάθηση απαλοιφής, την επόμενη ημέρα μετά την επαγωγή απαλοιφής δραστηριοποιούνται έντονα και αντιστρόφως ανάλογα με το μέγεθος της συμπεριφορικής απόκρισης στο εξαρτημένο ερέθισμα. Αυτό μπορεί να ερμηνευτεί από τη δράση των προβολών του προμετωπιαίου φλοιού στους ανασταλτικούς εμβόλιμους νευρώνες οι οποίοι εντοπίζονται μεταξύ έξω και κεντρικού αμυγδαλικού πυρήνα: ενεργοποίηση των νευρώνων του προμετωπιαίου φλοιού ενεργοποιεί του ανασταλτικούς αυτούς νευρώνες με αποτέλεσμα τη μείωση της διεγερσιμότητας των νευρώνων του κεντρικού πυρήνα, οι οποίοι προβάλλουν στο εγκεφαλικό στέλεχος για την έναρξη της φοβικής απόκρισης. Έτσι, στην περίπτωση της απαλοιφής η μειωμένη συμπεριφορική απόκριση στο εξαρτημένο ερέθισμα οφείλεται στην έντονη δραστηριότητα των νευρώνων του προμετωπιαίου φλοιού που ενεργοποιούν τους εμβόλιμους νευρώνες οι οποίοι με τη σειρά τους αναστέλλουν τον κεντρικό αμυγδαλικό πυρήνα και τη συμπεριφορική έξοδο. Η νευρωνική δραστηριότητα του προμετωπιαίου φλοιού μπορεί να προέρχεται από τον υποκάμμο, τον θάλαμο και τον ακουστικό φλοιό, εγκεφαλικές περιοχές οι οποίες συνδέονται και παρέχουν ισχυρή είσοδο στον προμετωπιαίο φλοιό. Όπως με την εκμάθηση φόβου, έτσι και η επαγωγή αλλά και η παγίωση της απαλοιφής εξαρτώνται από τον υποδοχέα NMDA (Myers & Davis, 2007). Παρεμβάσεις που τροποποιούν ενισχυτικά τη δραστηριότητα του υποδοχέα NNMDA (Davis, 2011), όπως είναι η d-κυκλοσερίνη θα μπορούσαν να αποτελέσουν μέθοδο για τη θεραπευτική ενίσχυση της απαλοιφής. Επίσης, ενδογενείς παράγοντες που έχουν ρυθμιστικούς ρόλους στη διεργασία της απαλοιφής περιλαμβάνουν τα ενδοκανναβινοειδή, τα γλυκοκορτικοειδή και την ισταμίνη (Furini et al., 2014). Είναι γενικά φανερό από τις σχετικές μελέτες ότι οι διεργασίες τόσο της εκμάθησης όσο και της απαλοιφής φόβου συστρατεύουν ιδιαίτερα περίπλοκα νευρωνικά δίκτυα και οργανωμένες αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαφορετικών ομάδων διεγερτικών και ανασταλτικών κυττάρων της αμυγδαλής (Dunbarci & Pare, 2014· Pare & Dunbarci, 2012). Είναι ενδιαφέρον ότι οι μηχανισμοί που διαφοροποιούν την εκμάθηση

από την απαλοιφή του φόβου απαιτούν συντονισμό της νευρωνικής δραστηριότητας μεταξύ των κυττάρων της αμυγδαλής και αυτών του προμετωπιαίου φλοιού.

16.4 Κλινικές Προεκτάσεις

Το σύστημα του φόβου είναι απαραίτητο για την προσαρμοστική απόκριση του οργανισμού απέναντι στους κινδύνους του περιβάλλοντος λειτουργώντας αποτελεσματικά με το να μας απομακρύνει ή να μας κρατά μακριά από αυτούς. Ωστόσο, παρόλο που φυσιολογικά προκαλεί προσαρμοστική συμπεριφορά, μπορεί επίσης να οδηγήσει σε ακραίες, παθολογικές συμπεριφορές, μέσω ακατάλληλων και υπερβολικών αποκρίσεων. Πράγματι, μελέτες εκμάθησης φόβου τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι διαταραχές άγχους προκύπτουν από ανωμαλίες στους φυσιολογικούς μηχανισμούς ρύθμισης του εξαρτημένου φόβου. Έτσι, όταν ένα άτομο βιώσει πολύ έντονες αρνητικές εμπειρίες, όπως για παράδειγμα ένα αυτοκινητιστικό δυστύχημα ή μία πολεμική επίθεση, οι εμπειρίες αυτές μπορεί κατοπινά να οδηγήσουν σε υπέρμετρο φόβο, μια κατάσταση που μπορεί να καταστεί παθολογική και εξουθενωτική. Τέτοιες καταστάσεις είναι οι διαταραχές άγχους και μια πολύ χαρακτηριστική εκδοχή συνίσταται στη μετατραυματική διαταραχή άγχους. Είναι σαφές ότι η συχνότητα των περιπτώσεων αυτών υποδεικνύει την ανάγκη κλινικής θεραπευτικής αντιμετώπισής τους. Η μετατραυματική διαταραχή άγχους είναι μία σοβαρή διαταραχή η οποία συνίσταται στην αυθόρμητη, ορμητική και παλίνδρομη «εισβολή» αγχωτικών αναμνήσεων των τραυματικών εμπειριών σε διαφορετικό περιβάλλον (πλαίσιο) από αυτό στο οποίο είχαν αρχικά βιωθεί οι εμπειρίες αυτές, και αυτό συμβαίνει για μεγάλο διάστημα μετά τη βίωση της τραυματικής εμπειρίας. Αυτή η διαταραχή μπορεί να αποβεί κρίσιμη για την αποτελεσματική ικανότητα του ατόμου να λειτουργεί φυσιολογικά στο κοινωνικό περιβάλλον. Είναι ενδιαφέρον, ότι αν και η μετατραυματική διαταραχή άγχους έχει περιγραφεί και καθοριστεί σχετικά πρόσφατα, ορισμένα σημάδια της φαίνεται να υπάρχουν ήδη στην Ιλιάδα (Shay, 1999).

Μεταξύ των πιο αποτελεσματικών σύγχρονων θεραπευτικών προσεγγίσεων για την αντιμετώπιση διαταραχών που σχετίζονται με το ψυχικό τραύμα και το άγχος είναι αυτές που βασίζονται στην εκμάθηση απαλοιφής (Graham & Milad, 2011), που εστιάζουν στη μείωση του παθολογικού φόβου και άγχους χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της «έκθεσης» (Milad & Quirk, 2012· Milad et al., 2014). Κατά την εφαρμογή της θεραπείας αυτής, τα υποκείμενα εκτίθενται σε ερεθίσματα παρόμοια με αυτά τα οποία προκάλεσαν την τραυματική εμπειρία, μέχρι να κατασταλεί η φοβική αντίδραση. Όμως, παρ' όλη την αρχική αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής αγωγής που βασίζεται στην έκθεση για την αντιμετώπιση του παθολογικού άγχους, συχνά υφίσταται υποτροπή, κάτι το οποίο, βέβαια, συνάδει με την πειραματικά αποδεδειγμένη εύκολη επανάκαμψη του φόβου μετά από μια περίοδο απαλοιφής, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω. Πρόσφατα, αγωγή με d-κυκλοσερίνη σε συνδυασμό με τη μέθοδο της έκθεσης έχει δοκιμαστεί σε ασθενείς με υποφοβία με ενθαρρυντικά αποτελέσματα (Ressler et al., 2004). Η d-κυκλοσερίνη είναι μία ουσία που δεσμεύεται σε μία θέση επάνω στον υποδοχέα NMDA, στην οποία δεσμεύεται η ενδογενής ουσία γλυκίνη (βλ. «Υποδοχέας NMDA»). Παρόμοια δράση στην αντιμετώπιση της εκμάθησης φόβου μπορούν να έχουν και άλλες ουσίες που δρουν ως ενισχυτικά νόησης (Singewald, Schmuckermair, Whittle, Holmes, & Ressler, 2015).

Είναι, τέλος, σαφές ότι η ανάπτυξη βελτιωμένων θεραπευτικών μεθόδων με πιο στοχευμένο και μακρόχρονο αποτέλεσμα απαιτεί την καλύτερη κατανόηση των νευροβιολογικών μηχανισμών της απαλοιφής φόβου, ειδικά δε εκείνων που σχετίζονται με τη ρύθμιση της μάθησης απαλοιφής μέσω φαρμακολογικών ή συμπεριφορικών προσεγγίσεων. Για μία εκτενή παράθεση των διάφορων πειραματικών παραδειγμάτων που χρησιμοποιούνται για τη μελέτη του φόβου και του άγχους, καθώς και πιθανών υποκείμενων μηχανισμών βλ. (Davis, 2007).

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Blanchard, D. C., Hynd, A. L., Minke, K. A., Minemoto, T., & Blanchard, R. J. (2001). Human defensive behaviors to threat scenarios show parallels to fear- and anxiety-related defense patterns of non-human mammals. *Neurosci Biobehav Rev*, 25(7-8), 761-770.
- Bouton, M. E. (2002). Context, ambiguity, and unlearning: sources of relapse after behavioral extinction. *Biol Psychiatry*, 52(10), 976-986.
- Brown, J. S., & Jacobs, A. (1949). The role of fear in the motivation and acquisition of responses. *J Exp Psychol*, 39(6), 747-759.
- Davis, M. (2007). Neural Systems Involved in Fear and Anxiety Base on the Fear-Potentiated Startle Test. In R. P. Kesner & J. L. Martinez (Eds.), *Neurobiol Learn Mem* (2nd ed., pp. 381-425): Academic Press.
- Davis, M. (2011). NMDA receptors and fear extinction: implications for cognitive behavioral therapy. *Dialogues Clin Neurosci*, 13(4), 463-474.
- Duvarci, S., & Pare, D. (2014). Amygdala microcircuits controlling learned fear. *Neuron*, 82(5), 966-980. doi: 10.1016/j.neuron.2014.04.042
- Eichenbaum, H. (2001). *From Conditioning to Conscious Recollection*. New York: Oxford University Press.
- Fanselow, M. S., DeCola, J. P., & Young, S. L. (1993). Mechanisms responsible for reduced contextual conditioning with massed un signaled unconditional stimuli. *J Exp Psychol Anim Behav Process*, 19(2), 121-137.
- Fanselow, M. S., & Gale, G. D. (2003). The amygdala, fear, and memory. *Ann N Y Acad Sci*, 985, 125-134.
- Furini, C., Myskiw, J., & Izquierdo, I. (2014). The learning of fear extinction. *Neurosci Biobehav Rev*, 47, 670-683. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.10.016
- Graham, B. M., & Milad, M. R. (2011). The study of fear extinction: implications for anxiety disorders. *Am J Psychiatry*, 168(12), 1255-1265. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11040557
- Herry, C., Ferraguti, F., Singewald, N., Letzkus, J. J., Ehrlich, I., & Luthi, A. (2010). Neuronal circuits of fear extinction. *Eur J Neurosci*, 31(4), 599-612. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07101.x
- Ji, J., & Maren, S. (2007). Hippocampal involvement in contextual modulation of fear extinction. *Hippocampus*, 17(9), 749-758. doi: 10.1002/hipo.20331
- Lamprecht, R., Farb, C. R., Rodrigues, S. M., & LeDoux, J. E. (2006). Fear conditioning drives profilin into amygdala dendritic spines. *Nat Neurosci*, 9(4), 481-483. doi: 10.1038/nn1672
- LeDoux, J. E., & Doyere, V. (2011). Emotional Memory Processing: Synaptic Connectivity. In S. Nalbantian, P. M. Matthews & J. L. McClelland (Eds.), *The Memory Process. Neuroscientific and Humanistic Perspectives* (pp. 153-171). Cambridge, Massachusetts.: The MIT Press.
- Maren, S. (2008). Pavlovian fear conditioning as a behavioral assay for hippocampus and amygdala function: cautions and caveats. *Eur J Neurosci*, 28(8), 1661-1666. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06485.x
- Maren, S., Phan, K. L., & Liberzon, I. (2013). The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. *Nat Rev Neurosci*, 14(6), 417-428. doi: 10.1038/nrn3492
- Milad, M. R., & Quirk, G. J. (2012). Fear extinction as a model for translational neuroscience: ten years of progress. *Annu Rev Psychol*, 63, 129-151. doi: 10.1146/annurev.psych.121208.131631
- Milad, M. R., Rosenbaum, B. L., & Simon, N. M. (2014). Neuroscience of fear extinction: implications for assessment and treatment of fear-based and anxiety related disorders. *Behav Res Ther*, 62, 17-23. doi: 10.1016/j.brat.2014.08.006
- Mowrer, O. H. (1939). A stimulus-response analysis of anxiety and its role as a reinforcing agent. *Psychol Rev*, 46, 553-565.
- Myers, K. M., & Davis, M. (2002). Behavioral and neural analysis of extinction. *Neuron*, 36(4), 567-584.
- Myers, K. M., & Davis, M. (2007). Mechanisms of fear extinction. *Mol Psychiatry*, 12(2), 120-150. doi: 10.1038/sj.mp.4001939
- Pare, D., & Duvarci, S. (2012). Amygdala microcircuits mediating fear expression and extinction. *Curr Opin Neurobiol*, 22(4), 717-723. doi: 10.1016/j.conb.2012.02.014
- Pare, D., Royer, S., Smith, Y., & Lang, E. J. (2003). Contextual inhibitory gating of impulse traffic in the intra-amygdaloid network. *Ann N Y Acad Sci*, 985, 78-91.
- Ressler, K. J., Rothbaum, B. O., Tannenbaum, L., Anderson, P., Graap, K., Zimand, E., . . . Davis, M. (2004). Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. *Arch Gen Psychiatry*, 61(11), 1136-1144. doi: 10.1001/

archpsyc.61.11.1136

- Rogan, M. T., Staubli, U. V., & LeDoux, J. E. (1997). Fear conditioning induces associative long-term potentiation in the amygdala. *Nature*, *390*(6660), 604-607. doi: 10.1038/37601
- Rudy, J. W. (2008). *The Neurobiology of Learning and Memory*. Sunderland, Massachusetts.: Sinauer Associates, Inc.
- Shay, J. (1999). Mental disorder after two wars: sauce for the goose, but none for the gander. [Review of: Dean ET. Shook over hell: post-traumatic stress, Vietnam, and the Civil War. Harvard University Press, 1997]. *Rev Am Hist*, *27*(1), 149-155.
- Singewald, N., Schmuckermair, C., Whittle, N., Holmes, A., & Ressler, K. J. (2015). Pharmacology of cognitive enhancers for exposure-based therapy of fear, anxiety and trauma-related disorders. *Pharmacol Ther*, *149*, 150-190. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.12.004
- Vervliet, B., Craske, M. G., & Hermans, D. (2013). Fear extinction and relapse: state of the art. *Annu Rev Clin Psychol*, *9*, 215-248. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050212-185542

17. Ενεργός Μνήμη

Σύνοψη

Ενεργός μνήμη ή σύστημα ενεργού μνήμης είναι εκείνο το είδος μνήμης που έχει βελτιστοποιηθεί για τη συγκράτηση περιορισμένης ποσότητας τρέχουσας αντιληπτής ή ανακλημένης πληροφορίας με μεγάλη πιστότητα για σύντομες χρονικές περιόδους της τάξης των δευτερολέπτων έως λεπτών κατά τη διάρκεια σχεδιασμού, προγραμματισμού και εκτέλεσης μιας εργασίας. Είναι μια συνεχώς χρησιμοποιούμενη πολύ σημαντική λειτουργία με ετερογενή στοιχεία που συνδυάζει νέα τρέχουσα πληροφορία με ανάκληση μακρόχρονα αποθηκευμένης πληροφορίας είτε δηλωτικού είτε μη δηλωτικού τύπου, ενώ ταυτόχρονα όλη αυτή η συνδυασμένη πληροφορία πρέπει να διατηρηθεί πρόσκαιρα, ώστε να αποφεύγονται οι παρεμβολές και η διάσπαση της προσοχής και να είναι δυνατή η περαιτέρω συνέχιση των εκτελούμενων εργασιών με τις μεταβαλλόμενες απαιτήσεις τους. Πληροφοριακό υλικό από τον χώρο της ενεργού μνήμης μπορεί να συνεχίσει προς μακρόχρονη συγκράτηση-αποθήκευση. Το σύστημα του προμετωπιαίου φλοιού θεωρείται ως η βασική εγκεφαλική δομή για τη λειτουργία της ενεργού μνήμης, με άλλες εγκεφαλικές δομές ωστόσο να παίζουν σημαντικούς ρόλους, καθιστώντας έτσι την ενεργό μνήμη μη εντοπισμένη εγκεφαλική λειτουργία, αλλά αναδύομενη από τη συνεργασία πολλών εγκεφαλικών περιοχών. Η πολύπλοκη δομή του συστήματος της ενεργού μνήμης καθιστά ιδιαίτερα δυσπρόσιτη την προσέγγιση του νευροβιολογικού υποβάθρου. Φαίνεται ότι οι νευροφυσιολογικοί μηχανισμοί που στηρίζουν τη λειτουργία της ενεργού μνήμης μπορούν να περιλαμβάνουν «ανακύκλωση» της νευρωνικής δραστηριότητας σε δίκτυα με συνδεσμολογία επανεισόδου καθώς και βραχύχρονες μορφές συναπτικής πλαστικότητας.

Προαπαιτούμενη γνώση

Δεν απαιτούνται εξειδικευμένες γνώσεις για την κατανόηση του περιεχομένου αυτού του κεφαλαίου.

17.1 Ορισμός

Γενικά, ο όρος ενεργός μνήμη αναφέρεται στο σύστημα ή το σύνολο εκείνο συστημάτων που θεωρείται ότι είναι απαραίτητα στην πρόσκαιρη, βραχύχρονη συγκράτηση της πληροφορίας, ενόσω εκτελούνται σύνθετες εγκεφαλικές διεργασίες όπως ο συλλογισμός, η γλώσσα, η εκτέλεση αριθμητικών πράξεων, ο αυτοσχεδιαζόμενος λόγος, η κατανόηση, ο σχεδιασμός για το μέλλον και η μάθηση. Στον ορισμό αυτό της έννοιας δίνεται έμφαση στις γνωσιακές διεργασίες που εφαρμόζονται στο υπό συγκράτηση πληροφοριακό υλικό. Επίσης, η έννοια περιλαμβάνει την αποτελεσματική επιτήρηση και τον συντονισμό της νοητικής δραστηριότητας κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης εκτέλεσης δύο ή περισσότερων εργασιών, τον σχεδιασμό-προγραμματισμό σύνθετων δράσεων. Ουσιαστικά αποτελεί τη διεργασία κατά την οποία ετερογενείς πληροφορίες συνδυάζονται προσωρινά, ώστε να καθίσταται δυνατή η αποτελεσματική επιτέλεση μιας εργασίας. Τα ετερογενή αυτά στοιχεία αποτελούνται από νέα, τρέχουσα αισθητική πληροφορία, δηλωτικά στοιχεία ανακαλούμενα από τη μακρόχρονη μνήμη, συστράτευση αισθητικο-κινητικών και νοητικών δεξιοτήτων (μη δηλωτικά στοιχεία), τα οποία συνδυάζονται, ώστε να συγκροτούν εσωτερικές αναπαραστάσεις, οι οποίες κατευθύνουν τη συμπεριφορά στην εκτέλεση της εργασίας. Αυτή είναι η αντίληψη για το φαινόμενο της ενεργού μνήμης που υιοθετούν κυρίως οι νευροεπιστήμονες. Ορισμένα από τα συνδυασμένα αυτά στοιχεία μπορούν να προωθηθούν για μακρόχρονη συγκράτηση. Έτσι, η ενεργός μνήμη εκτός από το ότι αντλεί πληροφοριακό υλικό από τη μακρόχρονη μνήμη, αποτελεί ταυτόχρονα και τον αγωγό για την πρόσληψη και μακρόχρονη αποθήκευση γνώσεων. Η σημασία της ενεργού μνήμης φαίνεται από την υστέρηση των παιδιών που έχουν έλλειμμα στο είδος αυτό μνήμης. Τα παιδιά αυτά δυσκολεύονται να παρακολουθήσουν τις τυπικές μαθησιακές δραστηριότητες στην αίθουσα διδασκαλίας, όπως είναι παρακολούθηση μακροσκελών οδηγιών και συνδυασμός επεξεργασίας με απαιτήσεις συγκράτησης της πληροφορίας. Λαμβάνοντας υπόψη τη συμβολή της ενεργού μνήμης στην ευφυΐα (Matzel & Kolata, 2010), είναι ιδιαίτερα αξιοσημείωτες οι πρόσφατες παρατηρήσεις που δείχνουν ότι η ενεργός μνήμη δεν αποτελεί ένα είδος σταθερού, μη μεταβλητού χαρακτηριστικού στα άτομα, αλλά μπορεί να βελτιωθεί μέσω της εκπαίδευσης (Klingberg, 2010). Συνοψίζοντας, η έννοια της ενεργού μνήμης υποδηλώνει το σύνολο των διεργασιών που στηρίζουν την πρόσκαιρη συγκράτηση της πληροφορίας που απαιτείται για την επιτέλεση σύνθετων νοητικών δραστηριοτήτων, προσφέροντας έτσι τον χώρο εργασίας για τη χρονική σύνδεση μεταξύ εξωτερικών και εσωτερικών νοητικών αναπαραστάσεων. Για μια εκτενή πρόσφατη ενημέρωση γύρω από το θέμα της ενεργού μνήμης, βλέπε την πρόσφατη ανασκόπηση από Baddeley (Baddeley, 2012).

17.2 Ιστορικά Στοιχεία και Θεωρήσεις του Φαινομένου

Ο όρος ενεργός μνήμη, κατά κάποιο τρόπο ταυτιζόμενη με την πρωτογενή μνήμη του William James, επινοήθηκε από τους Miller, Galanter και Pribram το 1960 (Atkinson & Shiffrin, 1968) και αρχικά χρησιμοποιήθηκε στο πεδίο της γνωσιακής ψυχολογίας που διαμορφώθηκε κατά την προσπάθεια εφαρμογής της θεωρίας επεξεργασίας της πληροφορίας από την επιστήμη των ψηφιακών υπολογιστών στο πεδίο της ψυχολογίας κατά τη δεκαετία του '60. Η κατοπινή χρήση του όρου επεκτάθηκε στο πεδίο της γνωσιακής νευροψυχολογίας και νευροεπιστήμης που διαμορφώθηκε από την εφαρμογή των εννοιών και μεθοδολογιών της γνωσιακής ψυχολογίας σε περιπτώσεις ασθενών με εγκεφαλικές βλάβες, οι οποίες ενίοτε συνοδεύονται από έλλειμμα σε μία μόνον γνωσιακή λειτουργία, όπως συνέβη στην ευρέως γνωστή περίπτωση του H.M. (βλ. κεφ. «Βιωματική Μνήμη»). Στην περίπτωση του ασθενούς H.M. επιτεύχθηκε για πρώτη φορά η διάκριση μεταξύ βραχύχρονης μνήμης (την οποία διατηρούσε) και ικανότητας μακρόχρονης μνήμης (την οποία απώλεσε), καθώς και η ιδέα της διαδοχικής ακολουθίας μνημονικών συστημάτων υπεύθυνων για βραχύχρονη συγκράτηση και μακρόχρονη αποθήκευση. Αυτή η τελευταία ιδέα, της αντίληψης δηλαδή της ενεργού μνήμης ως μιας διεργασίας ή φάσης βραχύχρονης μνήμης, υιοθετείται κυρίως από γνωσιακούς νευροψυχολόγους. Ο όρος, πλέον, εφαρμόζεται σε περιοχές που εκτείνονται από την εκπαίδευση μέχρι την ψυχιατρική και την παλαιοανθρωπολογία. Μετά την αρχική επινόηση και χρήση, ο όρος υιοθετήθηκε γρήγορα από τους Baddeley και Hitch, για να περιγράψουν ένα τριπαραγοντικό μοντέλο μνήμης (Baddeley & Hitch, 1968). Ο Baddeley έδωσε έμφαση στον διαχωρισμό μεταξύ ενεργού και δηλωτικής μνήμης περιγράφοντας την πρώτη ως μία «διεπαφή μεταξύ αντίληψης, μακρόχρονης μνήμης και δράσης» (Baddeley, 2003).

Όπως σχολιάζεται και στο κεφάλαιο για τη βραχύχρονη μνήμη, ορισμένοι ερευνητές θεωρούν ότι η βραχύχρονη μνήμη αποτελεί συστατικό της ευρύτερης και ετερογενούς ενεργού μνήμης, ενώ άλλοι ερευνητές θεωρούν την ενεργό μνήμη ως το πρώτο από τα δύο στάδια χρονικής εξέλιξης της μνήμης (δηλαδή βραχύχρονη και μακρόχρονη). Ένα βασικό κριτήριο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί, για να διακρίνει την ενεργό από την βραχύχρονη μνήμη, είναι κατά πόσο ενσωματώνουν κατά τη λειτουργία τους ένα σημαντικό στοιχείο επεξεργασίας της χρησιμοποιούμενης πληροφορίας (το οποίο απαιτείται στην πρώτη αλλά όχι στη δεύτερη), μια διεργασία στην οποία μπορεί να έχει πολύ βασικό ρόλο η κεντρική εκτελεστική μονάδα (βλ. πιο κάτω). Ενώ η ενεργός μνήμη απαιτεί τη λειτουργία της προσοχής, οι επιμέρους γνωσιακές της διεργασίες δεν ελέγχονται από τη συνείδηση και δεν μπορούν να αποτελέσουν αντικείμενο ενσυνείδητης διερεύνησης. Η περιορισμένη ικανότητα που συνοδεύει την ενεργό μνήμη θα πρέπει να θεωρείται λειτουργικός περιορισμός μάλλον παρά ένα συγκεκριμένο προκαθορισμένο όριο και αυτό το όριο ουσιαστικά καθορίζεται από τις ειδικές απαιτήσεις μιας συγκεκριμένης γνωσιακής δραστηριότητας που συμβαίνει στον «χώρο» της ενεργού μνήμης κάθε φορά.

Παρόλο που υπάρχουν διάφορες θεωρίες γύρω από το φαινόμενο της ενεργού μνήμης, υπάρχουν επίσης ορισμένα χαρακτηριστικά (ή παραδοχές) αυτού του είδους μνήμης, τα οποία είναι ευρέως αποδεκτά από τους ερευνητές και τα οποία συγκροτούν μια ενιαία αντίληψη γύρω από το φαινόμενο. Είναι, λοιπόν, γενικώς αποδεκτό ότι η ενεργός μνήμη είναι ένα μνημονικό φαινόμενο, του οποίου κεντρικός λειτουργικός ρόλος είναι η διατήρηση της πληροφορίας σε μία ενεργή κατάσταση για ένα σχετικά μικρό χρονικό διάστημα, ώστε να επιτυγχάνεται η επίτευξη συγκεκριμένων συμπεριφορικών στόχων, και επίσης το περιεχόμενο της ενεργού μνήμης είναι εύλωτο σε αποδιοργάνωση και παρεμβολή. Έτσι, η έμφαση που δίνουν οι γνωσιακοί επιστήμονες στην κωδίκευση και τη δημιουργία νέας μνήμης, δυνάμει μακρόχρονα υποθηκεύσιμης, συνδυάζεται με την ιδέα των νευροεπιστημόνων περί σημασίας των διεργασιών ανάκλησης και τρέχουσας χρήσης της μνήμης.

Στον άνθρωπο, τα περισσότερα μοντέλα για τη λειτουργία της ενεργού μνήμης συνίστανται σε ένα εκτελεστικό σύστημα ελέγχου που λειτουργεί εντός περιορισμένων πλαισίων της δυνατότητας προσοχής που συνδυάζεται με τη βραχύχρονη συγκράτηση της πληροφορίας εντός ενός λεκτικού και ενός οπτικού υποσυστήματος, τα οποία αναφέρονται αντίστοιχα ως «φωνολογικός βρόγχος» (phonological loop) και «σημειωματάριο οπτικοχωρικής σκιαγράφησης» ή πιο απλά οπτικοχωρικό σημειωματάριο (visuospatial sketchpad). Θεωρείται ότι το σύστημα του φωνολογικού βρόγχου προέρχεται ως εξέλιξη μηχανισμών για την αντίληψη και παραγωγή του λόγου, ενώ το σύστημα οπτικοχωρικού σημειωματάρου συνδυάζει οπτική πληροφορία, όπως το σχήμα και το χρώμα, με πληροφορία για τις θέσεις στον χώρο και πιθανώς περιέχει κιναισθητική και κινητική πληροφορία. Το εκτελεστικό σύστημα, ο «κεντρικός εκτελεστής» επιτηρεί και ελέγχει τα άλλα συστήματα της ενεργού μνήμης. Εκτός των συστημάτων αυτών, έχει πρόσφατα προταθεί από τον Alan Baddeley (Baddeley, 2000) ότι υφίσταται και ένας «χώρος» προσωρινής αποθήκευσης βιωματικών πληροφοριών με περιορισμένη χωρητικότητα, δηλαδή ποσοτική δυνατότητα, ένας χώρος πρόσκαιρης συγκράτησης βιωματικής πληροφορίας με λειτουργική αρμοδιότητα να ολοκληρώνει πληροφορία από το φωνολογικό και το οπτικοχωρικό σύστημα, ποικίλη αισθητική πληροφορία καθώς και πληροφορία από τη μακρόχρονη μνήμη. Έτσι, αυτός ο «βιωματικός χώρος προσωρινής αποθήκευσης» (episodic buffer) μαζί με τον κεντρικό εκτελεστή συνδέουν την κατάστα-

ση ενσυνείδητης επίγνωσης με την ενεργό μνήμη και τη μακρόχρονη μνήμη. Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό, ο μηχανισμός λήψης απόφασης της ενεργού μνήμης εμπλέκει διεργασίες προοπτικής μνήμης, στην οποία η βραχύχρονη συγκράτηση πληροφορίας καθοδηγεί τον σχεδιασμό για μελλοντικές δράσεις. Ωστόσο, ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι υπάρχουν περισσότερες μορφές συστημάτων που συμβάλλουν στη λειτουργία της ενεργού μνήμης με ακουστική, κιναισθητική, γευστική και οσφρητική αισθητική πληροφορία (Engle, 2007).

17.3 Νευροβιολογικοί Μηχανισμοί

Η διάκριση σε βραχύχρονη και μακρόχρονη μνήμη έγινε φανερή στην περίπτωση του περίφημου ασθενούς H.M., ο οποίος είχε υποστεί αμφοτερόπλευρη αφαίρεση μεγάλου τμήματος του κροταφικού λοβού και ο οποίος είχε απωλέσει την ικανότητα για μακρόχρονη μνήμη, αλλά διατηρούσε την ικανότητα για βραχύχρονη συγκράτηση της πληροφορίας. Παρ' ότι η περίπτωση του H.M., όπως και άλλες παρόμοιες περιπτώσεις, αποδεικνύουν την ανεξαρτησία της ενεργού μνήμης από το σύστημα της έσω μοίρας του κροταφικού λοβού, η οριστική διαπίστωση ύπαρξης αυτού του είδους μνήμης ως ξεχωριστού απαιτεί την ύπαρξη περιπτώσεων όπου υπάρχει βλάβη σε άλλη εγκεφαλική περιοχή από αυτή του έσω κροταφικού λοβού και παρουσιάζεται βλάβη στην ενεργό αλλά όχι στην μακρόχρονη μνήμη. Τέτοιες περιπτώσεις όντως έχουν περιγραφεί. Για παράδειγμα, ένας ασθενής παρουσίασε εντυπωσιακά μικρή ικανότητα για μνήμη της λεγόμενης σειράς ή «ακολουθίας λέξεων», όπου το υποκείμενο καλείται να συγκρατήσει έναν κατάλογο λέξεων είτε βραχύχρονα είτε μακρόχρονα. Ο ασθενής αυτός (K.F.) παρόλη την ανικανότητά του να συγκρατήσει βραχυπρόθεσμα στη μνήμη του έναν σύντομο κατάλογο τεσσάρων λέξεων μπορούσε εν τούτοις να συγκρατήσει για μεγάλο διάστημα μακρύτερους καταλόγους και μάλιστα μάθαινε αυτούς τους καταλόγους με λιγότερες επαναλήψεις απ' ό,τι τα υγιή άτομα, δηλαδή είχε άθικτη μακρόχρονη μνήμη (Warrington & Shallice, 1969). Αρκετοί ασθενείς με παρόμοιο έλλειμμα έχουν περιγραφεί και οι ασθενείς αυτοί έχουν βλάβη σε κροταφο-βρεγματικές περιοχές του αριστερού ημισφαιρίου.

Σύγχρονες πειραματικές μεθοδολογίες για την προσέγγιση του νευροβιολογικού υποβάθρου της ενεργού μνήμης περιλαμβάνουν την καταγραφή της δραστηριότητας μεμονωμένων νευρώνων από πιθήκους καθώς και τεχνικές απεικόνισης της εγκεφαλικής δραστηριότητας στον άνθρωπο. Πειραματικές παρατηρήσεις που προέρχονται από καταγραφές της δραστηριότητας μεμονωμένων νευρικών κυττάρων σε πειραματόζωα (πιθήκους) τα οποία εκτελούν μια συγκεκριμένη εργασία-δοκιμασία, έχουν οδηγήσει στην ιδέα του βασικού ρόλου του προμετωπιαίου φλοιού στην ενεργό μνήμη. Μια κλασική συμπεριφορική δοκιμασία για την εξέταση της οπτικοχωρικής ενεργού μνήμης συνίσταται στο να παρουσιάζεται στο υποκείμενο η συγκεκριμένη θέση στην οποία βρίσκεται μία επιθυμητή τροφή (π.χ. ένα φιστίκι), θέση η οποία στη συνέχεια καλύπτεται, κρύβεται. Ταυτόχρονα, καταγράφεται η δραστηριότητα των νευρώνων σε μια συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφαλικού φλοιού. Μετά την παρέλευση μερικών δευτερολέπτων (δηλαδή «καθυστερήση» εντός των χρονικών πλαισίων που διαρκεί η ενεργός μνήμη), διάστημα κατά το οποίο το υποκείμενο πρέπει να συγκρατήσει την πληροφορία της θέσης της τροφής, δίνεται η δυνατότητα στο υποκείμενο να βρει σε ποια ακριβώς θέση, μεταξύ διαφορετικών καλυμμένων θέσεων, βρίσκεται κρυμμένη η τροφή. Αρχικές και κατοπινές μελέτες έδειξαν ότι πειραματικά προκαλούμενη βλάβη στην κύρια αύλακα του φλοιού προκαλούσε παντελή αδυναμία βραχύχρονης συγκράτησης της συγκεκριμένης πληροφορίας από το υποκείμενο (Goldman-Rakic, 1988· Pribram, Mishkin, Rosvold, & Kaplan, 1952). Πρόσθετες νευροφυσιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η δραστηριότητα των νευρώνων του προμετωπιαίου φλοιού αύξανε εντυπωσιακά κατά τη διάρκεια «μνημονικής συγκράτησης» της πληροφορίας που συμβαίνει στο διάστημα της καθυστέρησης μεταξύ αρχικής παρουσίας της θέσης της τροφής και της παρουσίασης των καλυμμένων θέσεων. Επακόλουθες μελέτες στις οποίες χρησιμοποιούνταν εκδοχές της δοκιμασίας αυτής της «καθυστερημένης απόκρισης» έδειξαν πρόσθετα την ιδιότητα των νευρώνων του προμετωπιαίου φλοιού να ενεργοποιούνται με συγκεκριμένο, ειδικό τρόπο σε σχέση με συγκεκριμένες διαφορετικές θέσεις-στόχους της δοκιμασίας. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών επιβεβαίωσαν τον σημαντικό ρόλο του προμετωπιαίου φλοιού στη λειτουργία της ενεργού μνήμης.

Τεχνικές λειτουργικής νευροαπεικόνισης έχουν δείξει τον τρόπο με τον οποίο η ενεργός μνήμη εμπλέκεται στην αλληλεπίδραση μεταξύ συνειρμικών περιοχών του νεοφλοιού και άλλων εγκεφαλικών περιοχών (Matthews, 2011). Έτσι, με τη χρήση αυτή των μεθοδολογιών και τεχνικών λειτουργικής νευροαπεικόνισης φαίνεται ότι και δομές της έσω μοίρας του κροταφικού λοβού συμμετέχουν στη λειτουργία της ενεργού μνήμης χωρίς, ωστόσο, να είναι σαφές κατά πόσο οι δομές αυτές έχουν πρωταρχικό ρόλο ή επακόλουθο ως υπεύθυνες για την μακρόχρονη μνήμη. Υπάρχουν ενδείξεις ότι, ενώ περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού εμπλέκονται στη βραχύχρονη ή άμεση συγκράτηση της πληροφορίας, δομές της έσω μοίρας του κροταφικού λοβού (π.χ. περιρινικός φλοιός) συμμετέχουν αποκλειστικά στη συγκράτηση για πιο μεγάλα διαστήματα (Zola-Morgan

& Squire, 1985). Φαίνεται, λοιπόν, ότι η δημιουργία ενός μακρόχρονου μνημονικού αποτυπώματος βάσει της πληροφορίας που συγκρατείται στην ενεργό μνήμη πιθανά εμπλέκει τις συνδέσεις του προμετωπιαίου φλοιού με το σύστημα της έσω μοίρας του κροταφικού λοβού. Εδώ πρέπει να σημειωθεί ότι παρατηρήσεις χρησιμοποιώντας τη μέθοδο εγκεφαλικής απεικόνισης του λειτουργικού μαγνητικού συντονισμού δείχνουν ότι η οπτική τουλάχιστον επεξεργασία απαιτεί πιο περίπλοκη αλληλεπίδραση εγκεφαλικών δομών από αυτήν που προβλέπεται από το σχετικά απλό μοντέλο του Baddeley. Επίσης, «εκτελεστική» επεξεργασία συνοδεύεται όχι από εντοπισμένη αλλά από ευρέως καταναμημένη εγκεφαλική δραστηριότητα που περιλαμβάνει διάφορες φλοιικές περιοχές, όπως την άνω μετωπιαία, την έξω ραχιαία του προμετωπιαίου και την έσω-πλάγια του βρεγματικού λοβού, με τις δύο πρώτες να συμμετέχουν στον συντονισμό της συνεχούς ενημέρωσης και χρονικής αλληλούχισης της πληροφορίας. Το σφηνοειδές και προσφηνοειδές λόβιο ενεργοποιούνται περισσότερο κατά τον χειρισμό της πληροφορίας. Φαίνεται, λοιπόν, ότι παρ' ότι ο προμετωπιαίος φλοιός έχει θεμελιώδη ρόλο στην ενεργό μνήμη τόσο στην πρόσκαιρη διατήρηση της πληροφορίας όσο και στη χρονική ολοκλήρωση συμβάντων που απέχουν μεταξύ τους χρονικά, η ενεργός μνήμη δεν είναι ένα μοναδιαίο σύστημα και δεν εντοπίζεται σε μία περιοχή του εγκεφάλου, αλλά συνιστά μια αναδυόμενη ιδιότητα των λειτουργικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ ιδιαίτερα συνειρμικών περιοχών του νεοφλοιού (όπως είναι προμετωπιαίες και βρεγματικές περιοχές, σφηνοειδές και προσφηνοειδές λόβιο) και άλλων εγκεφαλικών περιοχών (Khan & Muly, 2011· Matthews, 2011). Στο επίπεδο των εγκεφαλικών ρυθμών, ταλαντώσεων, οι οποίοι αφορούν ένα ευρύ πεδίο του εγκεφαλικού φλοιού, ο εγκεφαλικός ρυθμός *άλφα* φαίνεται ότι συμβάλλει στην ενεργό μνήμη μέσω του ρόλου του να επιτρέπει τη δημιουργία ενός βέλτιστου λόγου μεταξύ σήματος και θορύβου μειώνοντας ενδεχόμενη παρεμβολή μη σημαντικών αισθητικών εισόδων και έτσι να δίδει προτεραιότητα σε ορισμένα ερεθίσματα, ώστε να συγκρατηθούν στον χώρο της ενεργού μνήμης (Freunberger, Werkle-Bergner, Griesmayr, Lindenberger, & Klimesch, 2011). Τέλος, η ποικιλία της νευρωνικής δραστηριότητας στις διάφορες φλοιικές περιοχές κατά το διάστημα της καθυστερημένης απόκρισης που έχει αναδειχτεί από τις μέχρι τώρα μελέτες, έχει καταστήσει σαφές ότι απαιτείται πιο ακριβής και λεπτομερής προσδιορισμός του συγκεκριμένου προτύπου νευρωνικής δραστηριότητας που συνδέεται αποκλειστικά με τη λειτουργία της ενεργού μνήμης.

17.4 Διαταραχές της Ενεργού Μνήμης

Γενικά, φαίνεται ότι κατά το φυσιολογικό γήρας υφίσταται μια μείωση στην ικανότητα για ενεργό μνήμη, ειδικά όταν αυξάνεται η πολυπλοκότητα των νοητικών διεργασιών επεξεργασίας. Όμως, λόγω του σύνθετου χαρακτήρα της ενεργού μνήμης δεν είναι εύκολο να διαπιστωθεί ποιο ακριβώς στοιχείο της μνήμης αυτής είναι αποτέλεσμα των συνεπειών του γήρατος. Για παράδειγμα, το γήρας συνοδεύεται από κάμψη στην ικανότητα προσοχής και έτσι είναι δύσκολο να διακριθεί κατά πόσο το έλλειμμα οφείλεται σε συστατικά της ενεργού μνήμης ή στη μειωμένη ικανότητα προσοχής. Είναι ενδιαφέρον ότι τόσο η προσοχή όσο και η ενεργός μνήμη απαιτούν αποτελεσματική δραστηριότητα περιοχών του προμετωπιαίου φλοιού. Επίσης, η επιβράδυνση των νοητικών διεργασιών που υφίσταται κατά το γήρας σε συνδυασμό με τη μειωμένη ικανότητα των ηλικιωμένων να αναστέλλουν υλικό άσχετο με τις τρέχουσες απαιτήσεις, μπορεί να συμβάλλουν στη μειωμένη ικανότητα για ενεργό μνήμη στους ηλικιωμένους. Η επιβράδυνση, για παράδειγμα, μειώνει την ποσότητα και ποιότητα του πληροφοριακού υλικού που πρέπει να συγκρατηθεί και να είναι διαθέσιμο για επεξεργασία ταυτόχρονα και για ένα σύντομο διάστημα στους ηλικιωμένους (Anderson et al., 2000· Balota, Dolan, & Cuchek, 2000). Στην περίπτωση της νόσου Alzheimer, παρατηρείται κάποια μείωση στην ικανότητα για ενεργό μνήμη αλλά σε μικρότερο βαθμό από αυτή που παρατηρείται στη βιωματική μνήμη. Οι ασθενείς είναι σε θέση να συγκρατήσουν περιορισμένα ποσά πληροφορίας για ένα διάστημα κατά το οποίο δεν απασχολούνται με κάτι, όταν όμως έχουν κάποια ήπια διανοητική δραστηριότητα, όπως το να εκφέρουν απλά λόγο με νόημα, ξεχνούν εύκολα αυτά που πρέπει να συγκρατήσουν πρόσκαιρα στον χώρο της ενεργού μνήμης, υποδεικνύοντας ότι χάνουν την ικανότητα για σύνθετη μορφή επανάληψης, η οποία θα τους επιτρέψει να συγκρατήσουν το υλικό στην ενεργό μνήμη. Μεγαλύτερο έλλειμμα στην ενεργό μνήμη παρατηρείται σε προχωρημένα στάδια της νόσου.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Anderson, N. D., Lidaka, T., Cabeza, R., Kapur, S., McIntosh, A. R., & Craik, F. I. (2000). The effects of divided attention on encoding- and retrieval-related brain activity: A PET study of younger and older adults. *J Cogn Neurosci*, *12*(5), 775-792.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. In K. W. Spence & J. T. Spence (Eds.), *The Psychology of Learning and Motivation: Advances in Research and Theory*. (Vol. 2, pp. 89-195). New York: Academic Press.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci*, *4*(11), 417-423.
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci*, *4*(10), 829-839. doi: 10.1038/nrn1201
- Baddeley, A. (2012). Working memory: theories, models, and controversies. *Annu Rev Psychol*, *63*, 1-29. doi: 10.1146/annurev-psych-120710-100422
- Baddeley, A., & Hitch, G. J. (1968). Working memory. In G. A. Bower (Ed.), *Recent Advances in Learning and Motivation*. (Vol. 8, pp. 47-89). New York: Academic Press.
- Balota, D. A., Dolan, P. O., & Cuchek, J. M. (2000). Memory Changes in Healthy Older Adults. In E. Tulving & F. I. M. Craik (Eds.), *The Oxford Handbook of Memory* (pp. 395-409). Oxford: Oxford University Press.
- Engle, R. W. (2007). Integrative comments. Working memory: The mind is richer than the models. In H. L. Roediger III, Y. Dudai & S. M. Fitzpatrick (Eds.), *Science of Memory: Concepts* (pp. 159-164). Oxford: Oxford University Press.
- Freunberger, R., Werkle-Bergner, M., Griesmayr, B., Lindenberger, U., & Klimesch, W. (2011). Brain oscillatory correlates of working memory constraints. *Brain Res*, *1375*, 93-102. doi: 10.1016/j.brainres.2010.12.048
- Goldman-Rakic, P. S. (1988). Topography of cognition: parallel distributed networks in primate association cortex. *Annu Rev Neurosci*, *11*, 137-156. doi: 10.1146/annurev.ne.11.030188.001033
- Khan, Z. U., & Muly, E. C. (2011). Molecular mechanisms of working memory. *Behav Brain Res*, *219*(2), 329-341. doi: 10.1016/j.bbr.2010.12.039
- Klingberg, T. (2010). Training and plasticity of working memory. *Trends Cogn Sci*, *14*(7), 317-324. doi: 10.1016/j.tics.2010.05.002
- Matthews, P. M. (2011). The Mnemonic Brain: Neuroimaging, Neuropharmacology, and Disorders of Memory. In S. Nalbantian, P. M. Matthews & J. L. McClelland (Eds.), *The Memory Process: Neuroscientific and Humanistic Perspectives*. (pp. 99-127). Cambridge, Massachusetts.: MIT.
- Matzel, L. D., & Kolata, S. (2010). Selective attention, working memory, and animal intelligence. *Neurosci Biobehav Rev*, *34*(1), 23-30. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.07.002
- Pribram, K. H., Mishkin, M., Rosvold, H. E., & Kaplan, S. J. (1952). Effects on delayed-response performance of lesions of dorsolateral and ventromedial frontal cortex of baboons. *J Comp Physiol Psychol*, *45*(6), 565-575.
- Warrington, E. K., & Shallice, T. (1969). The selective impairment of auditory verbal short-term memory. *Brain*, *92*(4), 885-896.
- Zola-Morgan, S., & Squire, L. R. (1985). Medial temporal lesions in monkeys impair memory on a variety of tasks sensitive to human amnesia. *Behav Neurosci*, *99*(1), 22-34.

18. Ενισχυτικά Νόησης - Μνήμης

Σύνοψη

Ενισχυτικά νόησης και καλούνται φαρμακολογικοί παράγοντες οι οποίοι ενδέχεται να ενισχύουν ορισμένες εγκεφαλικές λειτουργίες και κυρίως εκτελεστικές και μνημονικές. Ανήκουν σε ένα σύνολο μέσων που στοχεύουν στην επαύξηση των νοητικών-μνημονικών επιδόσεων. Αρχικά σχεδιασμένες για την αντιμετώπιση παθολογικών καταστάσεων, όπως η νόσος του Alzheimer, η χρήση τους έχει πλέον ευρέως επεκταθεί και σε υγιή άτομα. Οι ουσίες αυτές ανήκουν σε μια πληθώρα διαφορετικών κατηγοριών, όπου κυριαρχούν κυρίως παράγοντες με δράση σε συστήματα νευροδιαβιβαστών και νευροτροποποιητών, και επίσης περιλαμβάνουν παράγοντες που επηρεάζουν κυτταρικές οδούς που εμπλέκονται στη μνημονική παγίωση. Το ζήτημα των ενισχυτικών ουσιών συνοδεύεται από έντονη συζήτηση γύρω από κοινωνικού βεληνεκούς θέματα νευροηθικής. Συγκεκριμένα εγείρονται θέματα δικαιοσύνης που σχετίζονται με το κόστος και τη διαθεσιμότητα σε ανταγωνιστικές συνθήκες, προσωπικής ελευθερίας που σχετίζονται με τον κοινωνικό εξαναγκασμό της χρήσης, τη διεισδυτικότητα των δυνάμεων της αγοράς και, βέβαια, εγείρονται σοβαρά θέματα ασφάλειας. Αποτελεί γενική αντίληψη ότι απαιτείται περαιτέρω μελέτη της δράσης των ουσιών αυτών τόσο στο νευροβιολογικό όσο και στο συμπεριφορικό επίπεδο, ώστε να διασαφηνιστούν οι ακριβείς δράσεις τους στον εγκέφαλο και να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητά τους στις νοητικές επιδόσεις καθώς και οι ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειές τους. Ιδιαίτερη βαρύτητα δίνεται στη χρήση των θεωρούμενων ως ενισχυτικών ουσιών από εφήβους και νέους, στους οποίους δεν έχει ακόμα περατωθεί η ανάπτυξη του εγκεφάλου και συνεπώς η χρήση ουσιών που παρεμβαίνουν στην πλαστικότητα του εγκεφάλου ενδέχεται να προκαλεί μη αντιστρεπτές μακροχρόνιες αλλαγές.

Προαπαιτούμενη γνώση

Βασικές γνώσεις γύρω από νευροδιαβίβαση, εγκεφαλική ανάπτυξη και πλαστικότητα θα βοηθήσουν στην καλύτερη αντίληψη του ρόλου των ενισχυτικών στον εγκέφαλο και τη συμπεριφορά.

18.1 Ορισμός και Γενικά Στοιχεία Περί Ενισχυτικών Νόησης

Ενισχυτικά νόησης ή μνήμης (cognitive or memory enhancers) καλούνται οι χημικές ουσίες οι οποίες έχουν θετική δράση σε νοητικές ή γνωσιακές λειτουργίες, όπως είναι η μνήμη, αλλά και άλλες εγκεφαλικές διεργασίες οι οποίες επηρεάζουν τη μνημονική ή γενική νοητική ικανότητα, όπως είναι η προσοχή. Οι ουσίες αυτές είναι επίσης γνωστές ως «νοοτρόπα φάρμακα» (nootropic drugs), «ενισχυτικά ευφυΐας» (intelligence enhancers) ή ο πιο κοινά χρησιμοποιούμενος όρος «έξυπνα φάρμακα» (smart drugs).

Ο όρος ενισχυτικά μνήμης (memory enhancers) ανήκει στην ευρύτερη έννοια των ενισχυτικών νόησης (cognitive enhancers) ή μπορεί να χρησιμοποιείται εναλλακτικά με αυτόν. Επίσης, εντοπίζεται στο ευρύτερο πεδίο που περιγράφεται με τον όρο νοητική ενίσχυση (cognitive enhancement), που περιλαμβάνει ένα σύνολο υπαρκτών ή θεωρούμενων βιοϊατρικών τεχνολογιών, οι οποίες σκοπεύουν στη βελτίωση της νοητικής ή αλλιώς γνωσιακής κατάστασης είτε του ανθρώπου είτε άλλων ζωικών ειδών. Αυτές περιλαμβάνουν ένα εύρος προσεγγίσεων, όπως είναι τα νευροεμφυτεύματα, τα οποία λειτουργούν ως μεσόφωση μεταξύ εγκεφαλικού ιστού και υπολογιστή ή άλλου τεχνουργήματος για την ενίσχυση της νοητικής λειτουργίας, τεχνολογίες εγκεφαλικής διέγερσης για την αντιμετώπιση του πόνου και έλεγχο της εστίασης προσοχής, καθώς και ιδιαίτερα εξεζητημένες εφαρμογές προσθετικής που προσφέρουν δυνατότητα εξειδικευμένης αισθητικής πληροφόρησης ως είσοδο στο ή μηχανική έξοδο από το νευρικό σύστημα. Μεταξύ αυτών των τεχνολογιών, εντοπίζονται και χημικές, φαρμακευτικές ουσίες οι οποίες μπορούν να τονώσουν την εγκεφαλική «ενέργεια», την εγκεφαλική δυνατότητα, πιο απλά την συμπεριφορική αποτελεσματικότητα σε δοκιμασίες που απαιτούν εξειδικευμένη νοητική δραστηριότητα. Πολλές από αυτές τις ουσίες δεν έχουν ειδικές δράσεις επί των μνημονικών ικανοτήτων. Λεπτομερή πρόσφατα στοιχεία για τους μηχανισμούς δράσης των διάφορων μεθοδολογιών ενίσχυσης των νοητικών ικανοτήτων τόσο στη φυσιολογική όσο και στην παθολογική κατάσταση μπορούν να αντληθούν από: (Collingridge, Volianskis, Bannister, France, Hanna, Mercier, Tidball, Fang, Irvine, Costa, Monaghan, Bortolotto, Molnar, et al., 2013· Curlik 2nd & Shors, 2013· Demirtas-Tatlidede, Vahabzadeh-Hagh, & Pascual-Leone, 2013· Dresler et al., 2013· Frenguelli, 2013· Hyman, Volkow, & Nutt, 2013· Ilieva, Boland, & Farah, 2013· Pang & Hannan, 2013· Rodríguez et al., 2013· Sofuoglu, DeVito, Waters, & Carroll, 2013). Εδώ θα αναφερθούμε ειδικά στην κατηγορία των ουσιών που έχουν χρησιμοποιηθεί, χρησιμοποιούνται

ή είναι υποψήφιες προς χρήση ως παράγοντες επαύξησης, ενίσχυσης συγκεκριμένων ανώτερων εγκεφαλικών λειτουργιών και ιδιαίτερα των διάφορων τύπων μνήμης, μια εγκεφαλική λειτουργία η οποία απαιτείται ουσιαστικά σε κάθε νοητική διεργασία.

Ένας σημαντικός διαχωρισμός μεταξύ των ουσιών αυτών σχετίζεται με τη χρήση τους, η οποία μπορεί να αφορά είτε την αντιμετώπιση, βελτίωση νοητικών ικανοτήτων ατόμων που βρίσκονται σε παθολογική κατάσταση είτε την περαιτέρω ενίσχυση, αύξηση των νοητικών ικανοτήτων σε υγιή άτομα. Βέβαια, στη σύγχρονη ιστορία η έννοια της νοητικής ενίσχυσης χρησιμοποιήθηκε αρχικά στο πεδίο της έρευνας για τη νόσο του Alzheimer (Narahashi, Moriguchi, Zhao, Marszalec, & Yeh, 2004) καθώς και νευροψυχιατρικών ασθενειών που συνοδεύονται από νοητική έκπτωση, όπως είναι η σχιζοφρένεια, η μείζων κατάθλιψη αλλά και διαταραχές άγχους (Hofmann, Sawyer, & Asnaani, 2012· Kaplan & Moore, 2011· Singewald, Schmuckermair, Whittle, Holmes, & Ressler, 2015). Όμως, πλέον χρησιμοποιείται και για τις περιπτώσεις εφαρμογής σε υγιή άτομα, οπότε το κανονιστικό πλαίσιο επιστημονικής χρήσης του όρου έχει καταστεί ασαφές. Έτσι, η χρήση του γενικού όρου «ενισχυτικά νόησης» εκτείνεται σε ένα εύρος που περιλαμβάνει την κοινωνικά αποδεκτή ή και επιβεβλημένη φαρμακευτική χρήση ουσιών για τη θεραπευτική αντιμετώπιση παθολογικών καταστάσεων, μέχρι ουσίες των οποίων η χρήση προσφέρει ανταγωνιστικά πλεονεκτήματα στα άτομα και η οποία προκαλεί κοινωνική συζήτηση ή αντιπαράθεση και ακόμα ουσίες των οποίων η χρήση είναι νομικά αποτρεπτική ή απαγορευμένη. Κατά συνέπεια και σε γενικές γραμμές, η διάκριση μεταξύ καθαρά θεραπευτικής και καθαρά ενισχυτικής-προσθετικής χρήσης εξαρτάται από τις συγκεκριμένες περιπτώσεις στις οποίες αναφέρεται.

18.2 Κατηγορίες Ουσιών & Γενικοί Μηχανισμοί Δράσης

Η πρώτη ένδειξη ότι χημική ουσία μπορεί να δρα ως ενισχυτικό της μνήμης προήλθε από μελέτες του Lashley στις αρχές του 20^{ου} αιώνα και αφορούσε τη στρυχνίνη, η οποία διευκόλυνε την εκμάθηση λαβυρίνθου στους επίμυες (McGaugh & Roozendaal, 2009). Κατά τις δεκαετίες του 1960 και 1970 τροποποίηση των μνημονικών ικανοτήτων στους επίμυες μπορούσε να επιτευχθεί με ουσίες οι οποίες επενεργούσαν στις δράσεις νευροδιαβιβαστών, όπως ακετυλοχολίνη, ντοπαμίνη, νοραδρεναλίνη και γ-αμινοβουτυρικό οξύ. Πλέον, ένας μεγάλος αριθμός ουσιών έχει επισημανθεί ως δυνάμει ενισχυτικά νοητικών λειτουργιών (Hyman et al., 2013· Sciences, 2008). Γενικά, οι ουσίες που θεωρείται ότι μπορούν να έχουν τροποποιητική δράση στη μνήμη αποτελούν ένα ευρύ και σχετικά ετερογενές σύνολο, με τις περισσότερες από αυτές να επιδρούν είτε στις περιοχές συναπτικής επικοινωνίας μεταξύ των νευρικών κυττάρων είτε στις μοριακές οδούς ενδοκυττάριας σηματοδότησης από τους συναπτικούς υποδοχείς μέχρι το γονιδίωμα. Πολλές δε από τις ουσίες αυτές, ανήκοντας είτε στους ενδογενείς τροποποιητές είτε είναι εξωγενείς ουσίες οι οποίες δρουν στις οδούς ενδοκυττάριας σηματοδότησης, επηρεάζουν τη συναπτική πλαστικότητα. Εδώ υπενθυμίζεται και τονίζεται το γεγονός της ύπαρξης ενδογενών συστημάτων τροποποίησης της μνήμης, όπως για παράδειγμα τα συστήματα αδρεναλίνης, νοραδρεναλίνης, ντοπαμίνης, νευροπεπτιδίων, και γλυκοκορτικοειδών, που μπορεί επίσης να τροποποιούν τις διεργασίες συναπτικής πλαστικότητας. Η ιδέα ότι τέτοιες ουσίες μπορεί πράγματι να δρουν ως ενισχυτικά νόησης-μνήμης στηρίζεται στην αντίληψη ότι οι διεργασίες μάθησης και μνήμης σε μεγάλο βαθμό βασίζονται στα διάφορα φαινόμενα συναπτικής πλαστικότητας. Έτσι, η διευκόλυνση της συναπτικής πλαστικότητας μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση των νοητικών-μνημονικών λειτουργιών και ικανοτήτων. Συνεπώς, η έννοια της τροποποίησης της μνήμης αναφέρεται στην αλλαγή της έντασης της μνήμης, που προκύπτει ως αποτέλεσμα δράσεων είτε ενδογενών νευροδιαβιβαστών, νευροτροποποιητών και ορμονών που ρυθμίζουν την κυτταρική λειτουργία μέσω αλλαγής της δραστηριότητας των ενδοκυττάριας σηματοδοτικών μονοπατιών είτε φαρμακολογικών παραγόντων που δρουν ακριβώς επί των συστημάτων αυτών. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι οδοί κυτταρικής σηματοδότησης συγκροτούνται από ένα πολύπλοκο δίκτυο ενδοκυττάριας βιοχημικών γεγονότων τα οποία παίζουν ιδιαίτερα σημαντικούς ρόλους στις διεργασίες μνημονικής κυτταρικής *παγίωσης*, η οποία θεωρείται ότι είναι αναγκαία για τη δημιουργία μακρόχρονης μνήμης. Υπάρχει όντως ένας σχετικά μεγάλος αριθμός υποψήφιων ουσιών με ενδεχόμενη ενισχυτική δράση στη μνήμη λόγω του ότι δρουν σε κυτταρικές οδούς, οι οποίες περιλαμβάνουν τα φαινόμενα της συναπτικής διαβίβασης και πλαστικότητας και οι οποίες υπόκεινται στις διεργασίες μνημονικής παγίωσης (βλ. ομώνυμο κεφάλαιο). Πράγματι, ορισμένες από τις ουσίες αυτές επηρεάζουν επίσης θετικά τις νοητικές ικανότητες σε μια πληθώρα πειραματικών συμπεριφορικών δοκιμασιών. Σημειώνεται ότι οι έννοιες της κυτταρικής παγίωσης και συναπτικής πλαστικότητας είναι επικαλυπτόμενες, με τις διεργασίες παγίωσης να στηρίζουν γεγονότα πλαστικότητας. Τόσο η έννοια της πλαστικότητας όσο και της παγίωσης αναλύονται σε αυτόνομα κεφάλαια. Εκτός από τα καθαρώς ενδογενή τροποποιητικά συστήματα, και οι λεγόμενοι κεντρικοί, βασικοί μηχανισμοί που απαιτούνται για τη δημιουργία μακρόχρονης μνήμης, όπως είναι η γλουταματεργική διαβίβαση, μπορούν να συμβάλλουν ρυθμιστικά

στην αλλαγή της ισχύος της μνήμης, αφού έχουν κοινά σημεία με τα ειδικά τροποποιητικά συστήματα. Οντως, η δράση μιας ομάδας ουσιών υποψήφιας ενισχυτικής επί της μνήμης εστιάζεται στην τροποποίηση της συναπτικής διαβίβασης μέσω γλουταμικού.

Εδώ πρέπει να σημειωθεί ότι λόγω των διαφορετικών κυτταρικών μονοπατιών που εμπλέκονται στις διάφορες μνημονικές διεργασίες ή φάσεις, όπως είναι η πρόσληψη, βραχύχρονη συγκράτηση, παγίωση, μακρόχρονη διατήρηση και ανάκληση, είναι σημαντικό για κάθε ουσία υπό έρευνα να καθοριστούν οι πιθανές δράσεις της σε συγκεκριμένα μνημονικά στάδια. Για παράδειγμα, μία ουσία μπορεί να έχει θετική επίδραση στη μνημονική παγίωση αλλά επιβλαβή στην αρχική διεργασία της πρόσληψης της πληροφορίας, όπως συμβαίνει με τη μορφίνη (Staubli & Huston, 1980). Μία καθοριστική μεθοδολογική καινοτομία εισήχθη από τον McGaugh και τους συνεργάτες του με το να εισάγουν την προς εξέταση ουσία στον οργανισμό των πειραματόζων μετά και όχι πριν την φάση της εκπαίδευσης-μάθησης (McGaugh & Roozendaal, 2009). Αυτή η μεθοδολογική εκδοχή έδωσε τη δυνατότητα μελέτης της δράσης των φαρμακολογικών παραγόντων στη διεργασία της μνημονικής παγίωσης, η οποία ακολουθεί τη φάση της εκπαίδευσης-μάθησης και είναι καθοριστική για τη μακρόχρονη διατήρηση της μνήμης. Με τον τρόπο αυτό αποφεύγεται η ανάμειξη άλλων διεργασιών (π.χ. προσοχής, συγκίνησης, αισθητικοκινητικών λειτουργιών), οι οποίες θα περιέπλεκαν την ερμηνεία των πειραματικών αποτελεσμάτων. Επίσης, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διαφορετική συμμετοχή των διάφορων εγκεφαλικών δικτύων στη συγκρότηση και τροποποίηση της μνήμης, όπου η δράση των ουσιών εξετάζεται πειραματικά. Για παράδειγμα, ουσίες που προορίζονται για την ενίσχυση της μνημονικής τροποποίησης θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τον σημαντικό ρόλο του νευρωνικού δικτύου του έξω βασικού πυρήνα της αμυγδαλής.

18.2.1 Διεγερτικά – Ντοπαμινεργική και Νοραδρενεργική Διαβίβαση

Μια ομάδα ουσιών με σχετικά ευρεία χρήση κυρίως στις Η.Π.Α. οι οποίες έχουν θεωρηθεί ενισχυτικά, είναι τα διεγερτικά, όπως η μεθυλφαινιδάτη, η αμφεταμίνη καθώς και η κοινώς χρησιμοποιούμενη καφεΐνη. Ορισμένοι υποστηρίζουν ότι ουσίες όπως η μεθυλφαινιδάτη και η αμφεταμίνη, οι οποίες συνταγογραφούνται για την αντιμετώπιση ψυχιατρικών και νευρολογικών καταστάσεων μπορούν να βελτιώνουν τις επιδόσεις και σε υγιή άτομα.

Η μεθυλφαινιδάτη είχε σχεδιαστεί και χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της διαταραχής ελλειμματικής προσοχής - υπερκινητικότητας (Spiller, Hays, & Aleguas, 2013). Ωστόσο, ανήκει στις δημοφιλείς ουσίες για νοητική ενίσχυση και σε μεγάλο μέρος της η βασική πειραματική έρευνα πραγματοποιείται ουσιαστικά σε ενήλικα υγιή πειραματόζωα. Η μεθυλφαινιδάτη σχετίζεται με την αμφεταμίνη και την κοκαΐνη και προάγει την ντοπαμινεργική διαβίβαση μέσω αποκλεισμού των μεταφορέων επαναπρόσληψης της ντοπαμίνης και νοραδρεναλίνης στο προσυναπτικό κύτταρο, δράση η οποία αυξάνει τα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών στις συνάψεις και κατ' επέκταση τη δράση τους στους μετασυναπτικούς υποδοχείς (Kuczenski & Segal, 2005). Γενικά, η όποια ενισχυτική δράση των διεγερτικών ουσιών που αφορά την ενεργό μνήμη, τη βιοματική μνήμη και τον ανασταλτικό έλεγχο, φαίνεται να σχετίζεται με την αύξηση της ντοπαμινεργικής και νοραδρενεργικής διαβίβασης στον προμετωπιαίο φλοιό μέσω των υποδοχέων D₁ και α₂ αντίστοιχα (Spencer, Devilbiss, & Berridge, 2015). Παρ' ότι δεν υπάρχει σαφές συμπέρασμα για ενδεχόμενες ενισχυτικές δράσεις της μεθυλφαινιδάτης, κλινικές δόσεις της ουσίας φαίνεται να ενισχύουν τις νοητικές λειτουργίες που εξαρτώνται από τον προμετωπιαίο φλοιό τόσο σε ασθενή όσο και σε υγιή υποκείμενα.

Η μονταφιλίνη έχει παρόμοια χημική δομή με αυτήν της μεθυλφαινιδάτης και χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση διαταραχών του κύκλου ύπνου/εγρήγορηση στην ναρκοληψία, το σύνδρομο κυλιόμενου ωραρίου εργασίας, αποφρακτική υπνική άπνοια (Urban & Gao, 2014). Φαίνεται ότι και η μονταφιλίνη δρα στην ντοπαμινεργική διαβίβαση αναστέλλοντας τους μεμβρανικούς μεταφορείς επαναπρόσληψης ντοπαμίνης. Παρ' ότι ορισμένες μελέτες αναφέρουν βελτίωση της αποτελεσματικότητας γνωσιακής επεξεργασίας της πληροφορίας από τα δίκτυα του προμετωπιαίου φλοιού και επιλεκτική ενίσχυση της ενεργού μνήμης χωρίς τον επηρεασμό της μνημονικής παγίωσης, δεν υπάρχει σαφές και οριστικό συμπέρασμα για τα αποτελέσματα της μονταφιλίνης στα εγκεφαλικά δίκτυα και τη συμπεριφορά.

Τελικά, φαίνεται ότι είναι πολύ δύσκολο να αποδειχτεί ότι οι διεγερτικές ουσίες πράγματι προκαλούν ενίσχυση των νοητικών λειτουργιών, ειδικά δε όταν η δράση τους συγκρίνεται με αυτήν της καφεΐνης. Μία πολύ πρόσφατη εμπειριστατωμένη μελέτη της δράσης κλινικών δόσεων αμφεταμινών σε νεαρά υγιή άτομα ηλικίας 21-30 ετών (Piieva et al., 2013) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι σε γενικές γραμμές δεν υφίστανται σημαντικά αποτελέσματα σε καμία από τις πολλές παραμέτρους που εξετάστηκαν, περιλαμβανομένων διάφορων τύπων μνήμης (ενεργού και βιοματικής) στις νοητικές ικανότητες και επιδόσεις. Κατά συνέπεια, δεν φαίνεται να έχουν οι ουσίες αυτές κάποιο ανιχνεύσιμο ενισχυτικό αποτέλεσμα επί των νοητικών λειτουργιών. Είναι αξιο-

σημείωτο, βέβαια, ότι τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη θεωρούσαν ότι όντως ενισχύονταν οι ικανότητές τους, φανερώνοντας ότι η υποκειμενική αντίληψη αυξημένης ικανότητας παρά η αντικειμενική πραγματική ενίσχυση της λειτουργίας μπορεί να συμβάλλουν στη γενικότερη αντίληψη περί των υποτιθέμενων ενισχυτικών αποτελεσμάτων (Repantis, Schlattmann, Laisney, & Heuser, 2010). Επίσης, οι προκύπτουσες αντιφάσεις σε σχέση με άλλες μελέτες που έχουν δείξει θετικές δράσεις των διεγερτικών αυτών ουσιών μπορεί να οφείλονται σε ένα σύνολο λαθών και παραλείψεων που εμπεριέχονται σε κάθε είδους επιστημονικές μελέτες (Ioannidis, 2005).

Μεταξύ των ενστάσεων που έχουν διατυπωθεί σχετικά με τη χρήση των διεγερτικών αυτών ουσιών περιλαμβάνονται πιθανή πρόκληση εξάρτησης μέσω της αλλαγής της λειτουργίας του γλουταματεργικού συστήματος, διαταραχές στις διεργασίες συναπτικής πλαστικότητας και επιπτώσεις που μπορεί να έχει η μη γραμμική δράση της ντοπαμίνης και νοραδρεναλίνης στις νευρωνικές και νοητικές λειτουργίες, ειδικά δε σε αναπτυσσόμενα άτομα (δες συζήτηση σε (Urban & Gao, 2014). Σχετικά με αυτό το τελευταίο, είναι καλά γνωστό το φαινόμενο της ύπαρξης βέλτιστων επιπέδων ντοπαμίνης και νοραδρεναλίνης στην ενίσχυση νοητικών λειτουργιών, μία σχέση που απεικονίζεται με μια καμπανοειδή καμπύλη σε ένα διάγραμμα, όπου τα επίπεδα της ουσίας και η συμπεριφορική επίδοση απεικονίζονται στον άξονα των τετμημένων (χ) και τεταγμένων (ψ) αντίστοιχα. Για παράδειγμα, ορισμένες δόσεις της μονταφιλίνης μπορούν, όπως και η μεθυλφαινιδάτη, να προκαλέσουν μείωση των επιπέδων του υποδοχέα NMDA, βλάβη στις διεργασίες βραχύχρονης συναπτικής πλαστικότητας και αλλαγές στη μακρόχρονη πλαστικότητα (Urban & Gao, 2014). Έτσι, τα υπάρχοντα αποτελέσματα δημιουργούν ανησυχία για τις πιθανές επιπτώσεις της χρήσης π.χ. της μεθυλφαινιδάτης από νεαρά άτομα, των οποίων η εγκεφαλική ανάπτυξη δεν έχει περατωθεί, και ειδικά αυτή του προμετωπιαίου φλοιού που στον άνθρωπο ολοκληρώνεται στο τέλος της δεύτερης ή στις αρχές της τρίτης δεκαετίας (Casey, Getz, & Galvan, 2008). Ο προμετωπιαίος φλοιός εμπλέκεται σε εγκεφαλικές λειτουργίες, όπως ο έλεγχος της κριτικής σκέψης, η λογική σκέψη, η ενεργός μνήμη, η λήψη αποφάσεων και η συγκίνηση και ως εκ τούτου είναι μια από τις πιο σημαντικές περιοχές του εγκεφάλου για την ατομική και κοινωνική λειτουργία. Εισάγοντας στον εγκέφαλο μια ουσία που προκαλεί αύξηση της ντοπαμίνης και νοραδρεναλίνης, των οποίων τα επίπεδα είναι ήδη πολύ αυξημένα κατά την περίοδο της εφηβείας, οπότε και παίζουν σημαντικούς αναπτυξιακούς ρόλους, μπορεί να προκαλέσει καταστροφή της αναπτυξιακής πορείας ωρίμανσης του προμετωπιαίου φλοιού με διαρκούσες και ίσως μη αντιστρεπτές επιπτώσεις στη συμπεριφορά.

Πρόσφατα, το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί σε φαρμακολογικούς παράγοντες που δρουν ως αγωνιστές σε ντοπαμινεργικούς D_1/D_5 υποδοχείς, οι οποίοι μέσω της ενεργοποίησης της βιοχημικής οδού του κυκλικού AMP μπορούν να επηρεάζουν θετικά τόσο τη συναπτική πλαστικότητα και μάλιστα στον ιππόκαμπο (Navakkode, Sajikumar, & Frey, 2007) όσο και τη μνήμη αναγνώρισης. Ουσίες που δρουν στο νοραδρενεργικό σύστημα μπορούν επίσης να ενισχύσουν την παγίωση και τη μακρόχρονη διατήρηση της μνήμης συγκίνησης καθώς και άλλων τύπων μνήμης δρώντας κυρίως σε β -αδρενεργικούς υποδοχείς τόσο στην αμυγδαλή όσο και στον ιππόκαμπο (LaLumiere, Buen, & McGaugh, 2003· McGaugh & Roozendaal, 2009).

18.2.2 Χολινεργική Διαβίβαση

Μεταξύ των πρώτων ουσιών ευρείας κατανάλωσης οι οποίες δρουν ενισχυτικά στις νοητικές λειτουργίες είναι η νικοτίνη. Συγκεκριμένα, η νικοτίνη αυξάνει τις επιδόσεις σε πολλούς τύπους γνωσιακών δοκιμασιών σε μη καπνιστές και καπνιστές που βρίσκονται σε σύντομη περίοδο αποχής καπνίσματος. Ιδιαίτερα δε ενισχύει τις επιδόσεις σε εκείνες τις δοκιμασίες που απαιτούν οξυμένη προσοχή (Heishman, Kleykamp, & Singleton, 2010) και επίσης ενισχύει παραμέτρους της ενεργού μνήμης και της βραχύχρονης βιωματικής μνήμης (Barros, Ramirez, & Izquierdo, 2005· Heishman et al., 2010). Διαδερμική χορήγηση νικοτίνης προκαλεί αλλαγές στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα που συνάδουν με καταστάσεις αυξημένης εγρήγορσης και προσοχής (Griesar, Zajdel, & Oken, 2002). Επίσης, νικοτινική ενεργοποίηση προάγει τη μνημονική παγίωση διάφορων τύπων μνήμης (Borta & Schwarting, 2005· Kenney, Wilkinson, & Gould, 2010). Η χολινεργική διαβίβαση αποτέλεσε έναν από τους πρώτους στόχους για την ανάπτυξη φαρμάκων ενισχυτικών επί των νοητικών λειτουργιών από την αρχή της σχετικής έρευνας (Pepeu & Spignoli, 1989· Wenk & Olton, 1989).

18.2.3 Γλουταματεργική Διαβίβαση

Ο θεμελιώδης ρόλος της συναπτικής διεγερτικής διαβίβασης μέσω του γλουταμικού οξέος τόσο στην τρέχουσα επεξεργασία της πληροφορίας όσο και στην επαγωγή συναπτικής πλαστικότητας και τη βραχύχρονη ή μακρόχρονη διατήρηση των συνεπαγόμενων συναπτικών αλλαγών, καθιστά τις συνάψεις αυτές κεντρικό στόχο

για ανάπτυξη παραγόντων ενίσχυσης των νοητικών-μαθησιακών-μνημονικών λειτουργιών μέσω δράσης τους στους υποκείμενους κυτταρικούς μηχανισμούς, με πιο εμφανείς τους συναπτικούς υποδοχείς του γλουταμικού. Όλοι οι υποδοχείς του γλουταμικού, τόσο οι ιονοτροπικοί NMDA και AMPA όσο και οι διάφορες ομάδες μεταβοτροπικών, έχει αποδειχτεί ή προτείνεται ότι εμπλέκονται σε βασικές διεργασίες συναπτικής πλαστικότητας και μάθησης-μνήμης (Anwyl, 1999).

Ο κατεξοχήν υποδοχέας του γλουταμικού, ο οποίος έχει εμπλακεί σε διεργασίες συναπτικής πλαστικότητας και μάθησης-μνήμης, είναι ο ευρύτατα γνωστός υποδοχέας NMDA. Ήδη, από την αρχή της ανακάλυψής του, ο υποδοχέας NMDA συνδέθηκε ως βασικός παράγοντας σε μηχανισμούς κυρίως μακρόχρονης συναπτικής ενδυνάμωσης (Collingridge, Kehl, & McLennan, 1983· Morris, Anderson, Lynch, & Baudry, 1986), ενώ συν τω χρόνω αποκαλύφθηκαν οι ρόλοι του υποδοχέα αυτού σε μια πλειάδα διεργασιών βραχύχρονης και μακρόχρονης μεταβολής της συναπτικής διαβίβασης σε διάφορες περιοχές του νευρικού συστήματος. Περισσότερα αναλυτικά στοιχεία για την εμπλοκή του υποδοχέα NMDA στις διεργασίες συναπτικής πλαστικότητας και τον σχεδιασμό φαρμακολογικών ουσιών με δυνάμει ενισχυτικές ιδιότητες ως προς τις νοητικές-μνημονικές λειτουργίες αναφέρονται στο αντίστοιχο κεφάλαιο για τον υποδοχέα αυτό καθώς και στο κεφάλαιο που πραγματεύεται το θέμα της πλαστικότητας.

Καθώς ο υποδοχέας NMDA φέρει μια πληθώρα σημείων ρύθμισης από ενδογενείς παράγοντες, έχουν σχεδιαστεί και εξεταστεί ουσίες που δεσμεύονται και δρουν σ' αυτά τα σημεία ρύθμισης (Collingridge, Volianskis, Bannister, France, Hanna, Mercier, Tidball, Fang, Irvine, Costa, Monaghan, Bortolotto, Molnár, et al., 2013). Για παράδειγμα, ένας μερικός αγωνιστής στη θέση δέσμευσης της γλυκίνης, η d-κυκλοσερίνη, διευκολύνει τη μνημονική παγίωση στον άνθρωπο (Kalisch et al., 2009· Onur et al., 2010), αυξάνει τη μαθησιακή ικανότητα και αναπληρώνει την αδυναμία για επαγωγή LTP σε ηλικιωμένους επίμυες (Billard & Rouaud, 2007) και έχει αξιολογηθεί για εφαρμογή σε ασθενείς με νόσο Alzheimer (Laake & Oeksengaard, 2002). Όμως, ένα πρόβλημα που συνοδεύει την έντονη ενεργοποίηση τόσο του υποδοχέα NMDA όσο και άλλων ιονοτρόπων υποδοχέων του γλουταμικού είναι η διεγερτοτοξικότητα που προέρχεται από τη μαζική είσοδο ιόντων ασβεστίου ενδοκυττάρια και οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο (Mody & MacDonald, 1995· Rothman & Olney, 1995). Επίσης, λόγω του περίπλοκου τρόπου με τον οποίο ο υποδοχέας NMDA συμμετέχει στις μνημονικές και άλλες διεργασίες, δεν είναι εύκολο να σχεδιαστούν ουσίες που να έχουν επιλεκτικά θετικές δράσεις στις διεργασίες αυτές. Για παράδειγμα, το οξειδωτικό stress που υφίσταται κατά το γήρας και η νευροτοξικότητα ή διεγερτοτοξικότητα που οφείλεται στο γλουταμικό και μπορεί να οδηγεί σε κάποιο βαθμό σε κυτταρικό θάνατο που παρατηρείται στην Alzheimer, εμποδίζονται από τον μη συναγωνιστικό ανταγωνιστή του NMDA υποδοχέα, μεμαντίνη (Lipton, 2005), που βελτιώνει με αυτό τον τρόπο τις νοητικές ικανότητες στους ηλικιωμένους νοσούντες ή μη, παρόλο που το φάρμακο αυτό μπορεί να εξασθενεί τη μνήμη (Creeley, Wozniak, Labruyere, Taylor, & Olney, 2006).

Η ανακάλυψη ότι για την πλήρη ενεργοποίηση του υποδοχέα NMDA απαιτείται η δέσμευση στο τετραμερές σύμπλοκό του πέραν των δύο μορίων γλουταμικού και δύο μόρια γλυκίνης (δες αναφορές στην ανασκόπηση των (Collingridge, Volianskis, Bannister, France, Hanna, Mercier, Tidball, Fang, Irvine, Costa, Monaghan, Bortolotto, Molnar, et al., 2013), η οποία δρα έτσι ως συναγωνιστής στον υποδοχέα, καθώς και το ότι υπό φυσιολογικές συνθήκες φαίνεται ότι οι θέσεις αυτές δέσμευσης για τη γλυκίνη δεν είναι κορεσμένες, αφήνει περιθώρια για την ανάπτυξη φαρμακολογικών παραγόντων, οι οποίοι θα προάγουν τη δραστηριότητα του NMDA μέσω γλυκίνης, κυρίως δε με την αύξηση των εξωκυττάρια επιπέδων της μετά από αναστολή του ειδικού μεμβρανικού μεταφορέα της. Πράγματι, φαίνεται ότι αναστολή αυτού του μεταφορέα ενισχύει τόσο τη μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση όσο και τις γνωσιακές ικανότητες σε φυσιολογικά και νοσούντα υποκείμενα. Άλλες ουσίες οι οποίες τροποποιούν την ενεργότητα του υποδοχέα NMDA και θα μπορούσαν να αποτελέσουν αντικείμενο μελέτης για τις ενδεχόμενες ενισχυτικές τους δράσεις επί των νοητικών-μνημονικών ικανοτήτων, περιλαμβάνουν τις πολυαμίνες, τα νευροστεροειδή και μάλιστα τη θειική πρεγνενολόνη, καθώς και ένζυμα που τροποποιούν (π.χ. φωσφορυλιώνουν) μια σειρά ενδοκυττάρια θέσεων του υποδοχέα NMDA (Collingridge, Volianskis, Bannister, France, Hanna, Mercier, Tidball, Fang, Irvine, Costa, Monaghan, Bortolotto, Molnar, et al., 2013).

Επίσης, ο υποδοχέας AMPA του γλουταμικού έχει αποτελέσει στόχο για τον σχεδιασμό ενισχυτικών ουσιών από την αρχή της σύγχρονης έρευνας για νοοτρόπα φάρμακα (Itoh, Nabeshima, & Kameyama, 1990). Τα τελευταία χρόνια μια ομάδα ουσιών που στοχεύουν σε μη-NMDA υποδοχείς του γλουταμικού αποτελούν την ομάδα των λεγόμενων αμπακινών. Οι αμπακίνες (ampakines) είναι μια ομάδα φαρμακολογικών ουσιών με χαρακτηριστικό την ειδική δέσμευσή τους στον υποδοχέα AMPA του νευροδιαβιβαστή γλουταμικό οξύ, όπου και βασίζεται η γενική ονομασία των ουσιών αυτών. Ο υποδοχέας AMPA ανήκει στους ιονοτροπικούς υποδοχείς και μέσω αυτού πραγματώνεται η ταχεία διεγερτική νευροδιαβίβαση στον εγκέφαλο και αποτελεί

βασικό παράγοντα στην έναρξη επαγωγής συναπτικής πλαστικότητας. Οι αμπακίνες αναπτύχθηκαν από τον νευροβιολόγο Gary Lynch πριν από περίπου 15 χρόνια (Lynch, 1998· Lynch & Gall, 2006), και δεσμευόμενες στον υποδοχέα AMPA επιβραδύνουν την απενεργοποίησή του και περιορίζουν την απευαισθητοποίησή του και έτσι ενισχύουν την ενεργότητά του, δηλαδή επιμηκύνουν το ιοντικό ρεύμα μέσω του υποδοχέα αυτού και κατ' επέκταση επαυξάνουν τη συμβολή του στις διεργασίες μακρόχρονης συναπτικής ενδυνάμωσης (Arai, Guidotti, Costa, & Lynch, 1996· Arai & Kessler, 2007· Arai et al., 1994). Παρ' ότι οι αμπακίνες σχεδιάστηκαν και μελετώνται για την ενδεχόμενη δράση τους στη βελτίωση των νοητικών, μαθησιακών και μνημονικών ελλειμμάτων σε ψυχιατρικές-νευρολογικές διαταραχές, όπως η σχιζοφρένεια και η νόσος Alzheimer, η νόσος Parkinson, η μείζων κατάθλιψη και ο αυτισμός (Arai & Kessler, 2007· Baudry et al., 2012· Goff, 2008· Silverman, Oliver, Karras, Gastrell, & Crawley, 2013), επίσης θεωρούνται ως ευόια υποψήφιες ενισχυτικές ουσίες και σε υγιή άτομα. Έχει δείχτει ότι οι αμπακίνες διευκολύνουν τις διεργασίες συναπτικής πλαστικότητας (Lynch & Gall, 2006· Lynch, Kramar, Babayan, Rumbaugh, & Gall, 2013) και φαίνεται ότι επηρεάζουν επίσης θετικά τη μνημονική κωδίκευση (στον άνθρωπο) και τη βραχύχρονη μνήμη (στον επίμυ) (Hampson, Rogers, Lynch, & Deadwyler, 1998· Ingvar et al., 1997· Lynch & Gall, 2006). Σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις δεν φαίνεται να έχουν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες (Arai & Kessler, 2007).

Όπως και με σχεδόν όλους τους φαρμακολογικούς παράγοντες, τους χρησιμοποιούμενους ή υποψήφιους για νοητική-μνημονική ενίσχυση, έτσι και για τις αμπακίνες τα επιστημονικά δεδομένα που αφορούν τις ακριβείς δράσεις τους και τις πιθανές αρνητικές επιπτώσεις είναι ακόμα ανεπαρκή. Κατά συνέπεια, και στην περίπτωση των αμπακινών προβληματισμός προκύπτει σχετικά με τη χρήση τους από νεαρά άτομα που βρίσκονται σε αναπτυξιακή πορεία. Η ανησυχία προκύπτει λόγω των διεγερτοτοξικών συνεπειών την έντονης ενεργοποίησης του υποδοχέα AMPA από τη μαζική είσοδο ασβεστίου και κατιόντων στο κύτταρο που μπορεί να οδηγήσει σε ενεργοποίηση πρωτεασών και φωσφολιπασών και τελικά σε νευροεκφύλιση και κυτταρικό θάνατο (Westbrook, 1993). Επίσης, οι ενισχυτικές δράσεις των αμπακινών επί της συναπτικής πλαστικότητας (Baudry et al., 2012), θα μπορούσαν να οδηγήσουν στη δημιουργία φαινομένων ανώμαλης πλαστικότητας στον ανώριμο εγκέφαλο ειδικά σε περιοχές που εμπλέκονται στις συγκινήσεις με αρνητικές συνέπειες στον έλεγχο των λειτουργιών αυτών. Η καθολική ενίσχυση της πλαστικότητας θα μπορούσε να διαταράξει το φαινόμενο του «κλαδέματος» των συνάψεων, μια αναπτυξιακή διεργασία «επιλογής» συνάψεων, κατά την οποία οι έντονα δραστηριοποιούμενες και συνεπώς ενισχυόμενες συνάψεις διατηρούνται στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο, ενώ οι λιγότερο ενεργές συναπτικές συνδέσεις απαλείφονται (Kolb et al., 2012· Luo & O'Leary, 2005).

18.2.4 Γλυκοκορτικοειδή

Τα γλυκοκορτικοειδή, που είναι ένα είδος κορτικοστεροειδών ορμονών που παράγονται και απελευθερώνονται από τον φλοιό των επινεφριδίων κάτω από στρεσογόνες συνθήκες, μέσω των υποδοχέων τους στον εγκέφαλο μπορούν να ενισχύουν τη μνήμη και ειδικά προάγουν τη διεργασία της μνημονικής παγίωσης (βλέπε ανασκόπηση από (Roosendaal, 2000). Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι λόγω του πολύπλοκου τρόπου με τον οποίο τα γλυκοκορτικοειδή παρεμβαίνουν στις μνημονικές διεργασίες δεν είναι εύκολο να τροποποιηθούν φαρμακολογικά η συναπτική πλαστικότητα και η μνήμη. Για παράδειγμα, αυξημένα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών και στρες μπορούν να προάγουν την ικανότητα των συνάψεων τόσο για μακρόχρονη ενίσχυση όσο και για μακρόχρονη καταστολή. Φαίνεται ότι αναλόγως της έντασης και της χρονικής έκτασης της στρεσογόνου κατάστασης και των επιπέδων των γλυκοκορτικοειδών μπορεί να διευκολύνεται η παγίωση των μνημών των στρεσογόνων συμβάντων, ενώ ταυτόχρονα να καταστέλλεται η δημιουργία μνημών για μη σημαντικά γεγονότα που συμβαίνουν κατά το χρονικό διάστημα μετά το στρεσογόνο γεγονός (βλ. πρόσφατες ανασκοπήσεις από (Krugers & Hoogenraad, 2009· Krugers, Hoogenraad, & Groc, 2010· Popoli & Pepponi, 2012· Sandi & Pinelo-Nava, 2007).

18.2.5 GABAεργική Διαβίβαση

Η συναπτική διαβίβαση που οφείλεται στον νευροδιαβιβαστή γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) έχει αποτελέσει στόχο έρευνας γύρω από τον ρόλο της στη ρύθμιση της μάθησης και μνήμης (Charouthier & Venault, 2002· D'Hulst, Atack, & Kooy, 2009· Mohler, 2009, 2011). Γενικά, οι ουσίες που ελαττώνουν ή προάγουν την GABAεργική διαβίβαση, αντίστοιχα, αυξάνουν ή καταστέλλουν διεργασίες μάθησης και μνήμης. Επίσης, η δράση των GABAεργικών συνάψεων, που συνήθως προκαλούν υπερπόλωση και συνεπώς έχουν ανασταλτικό αποτέλεσμα επί του μετασυναπτικού κυττάρου, αποτελούν ισχυρούς παράγοντες ρύθμισης της συναπτικής πλαστικότητας των διεγερτικών συνάψεων, οι βασικότερες των οποίων στον εγκέφαλο είναι γλουταματεργι-

κές. Επίσης, φαίνεται ότι έντονα ρυθμιστική δράση έχει η εξωσυναπτική ή τονική διαβίβαση που διαμεσολαβείται από εξωσυναπτικούς υποδοχείς. Πράγματι, στην περίπτωση της GABAεργικής διαβίβασης οι υπότυποι του τύπου A υποδοχέα GABA ($GABA_A$) φαίνεται ότι έχουν έντονο ρυθμιστικό ρόλο στις διεγερτικές γλουταματερικές συνάψεις. Σύμφωνα με αυτή την αντίληψη, έχει γίνει πρόσφατα προσπάθεια ανάπτυξης ουσιών που δρουν σε εξωσυναπτικούς υποδοχείς $GABA_A$ τροποποιώντας τη διεγερτική διαβίβαση και ρυθμίζοντας την πλαστικότητα των συνάψεων αυτών (Costa, 1998). Σε αυτή την κατηγορία ουσιών ανήκουν οι λεγόμενοι αντίστροφοι αγωνιστές επί του εξωσυναπτικού υποδοχέα $GABA_A$ που περιέχει την υπομονάδα $\alpha 5$, οι οποίοι ουσιαστικά μειώνουν την αντίστοιχη διαβίβαση (Atack, 2010· Koh, Rosenzweig-Lipson, & Gallagher, 2013). Μια τέτοια ουσία (L-655 708) έχει αποδειχτεί ότι προάγει τη μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση στις διεγερτικές συνάψεις μεταξύ των παράπλευρων ινών του Schaffer και των CA1 πυραμιδικών κυττάρων στον ιππόκαμπο, ενώ έχει και ενισχυτική δράση στις μνημονικές διεργασίες που εξαρτώνται από τον ιππόκαμπο (Martin et al., 2010). Είναι επίσης εντυπωσιακό ότι η ουσία αυτή ενισχύει τη δραστηριότητα των οξύαιχμων κυμάτων-ριπιδισμών που δημιουργούνται στο δίκτυο του CA1 πεδίου του ιππόκαμπου (Paratheodoropoulos & Koniaris, 2011), μια δραστηριότητα που θεωρείται ως το νευρωνικό υπόβαθρο της διεργασίας της μνημονικής παγίωσης.

Μία σύνοψη των κατηγοριών υποψηφίων ενισχυτικών ουσιών παρατίθεται στον πιο κάτω Πίνακα 18.1.

Κατηγορία	Εντοπισμός Δράσης
Συστήματα Νευροδιαβιβαστών – Νευροτροποποιητών	
Γλουταμικό οξύ	Υποδοχείς NMDA
	Υποδοχείς AMPA
	Υποδοχείς Μεταβοτροπικοί
γ-αμινοβουτυρικό οξύ	Υποδοχείς $GABA_A$
Ακετυλοχολίνη	Υποδοχείς Νικοτινικοί
	Υποδοχείς Μουσκαρινικοί
Ντοπαμίνη	D1/D5
	Μεταφορείς επαναπρόσληψης
Νοραδρεναλίνη	$\alpha 2$ / Μεταφορείς επαναπρόσληψης
Νευροπεπτίδια	Σύναψη - Κύτταρο
Ορμόνες:	
Γλυκοκορτικοειδή	Κύτταρο

Πίνακας 18.1 Κατηγορίες πιθανών ενισχυτικών ουσιών.

18.3 Κοινωνικά & Νευροηθικά Ζητήματα

Είναι σαφές ότι λόγω της μεγάλης επίπτωσης την οποία οι παρεμβάσεις αυτές επί της εγκεφαλικής λειτουργίας μπορούν να έχουν στο κοινωνικό επίπεδο, η συζήτηση περί της χρήσης των μέσων αυτών εγείρει διάφορα ζητήματα γενικού κοινωνικού ενδιαφέροντος, τα οποία περιλαμβάνουν θέματα νευροηθικής, δημόσιας υγείας καθώς και θέματα νομικού περιεχομένου. Πράγματι, η συζήτηση περί της χρήσης των ουσιών αυτών από ένα μέρος του πληθυσμού διατηρεί μια πολύ ζωντανή και διαρκή συζήτηση (Bostrom & Sandberg, 2009· Greely et al., 2008· Harris & Quigley, 2008· Ragan, Bard, & Singh, 2013· Sahakian & Morein-Zamir, 2007· Shook, Galvagni, & Giordano, 2014· Smith & Farah, 2011), ιδιαίτερα στις Η.Π.Α., όπου γίνεται και η ευρύτερη παραγωγή, διακίνηση και χρήση των συνθετικών κυρίως ουσιών που θεωρείται ότι έχουν ενισχυτική δράση. Δυστυχώς, δεν υπάρχουν ακόμα επαρκή στοιχεία για τη χρήση ενισχυτικών ουσιών στην Ευρώπη (Ragan, Bard, Singh, & Independent Scientific Committee on, 2013). Είναι επίσης σαφές ότι δεν υπάρχει ακόμα γενική συμφωνία γύρω από τη χρήση των ουσιών αυτών, με ορισμένους συγγραφείς να αποφαίνονται αρνητικά, εγείροντας θέματα ελλειπών επιστημονικής τεκμηρίωσης (Greely et al., 2008· Ragan, Bard, Singh, et al., 2013· Urban & Gao, 2014) τόσο για την πραγματική αποτελεσματικότητα των ουσιών όσο και για τις ακριβείς εγκεφαλικές λειτουργίες που μπορεί να ενισχύονται, ενώ άλλοι ερευνητές καταλήγουν, έστω και με επιφυλάξεις και παρατηρήσεις, ότι μπορεί να υπάρχουν πράγματι θετικές δυνατότητες στη χρήση των δυνάμει ενισχυτικών ουσιών τόσο σε ατομικό όσο και σε κοινωνικό επίπεδο (Bostrom & Sandberg, 2009· Greely et al.,

2008· Smith & Farah, 2011). Βέβαια, είναι ιδιαίτερα χαρακτηριστικό ότι όλες ουσιαστικά οι αναλύσεις επί του θέματος καταλήγουν με την επισήμανση της αναγκαιότητας για περαιτέρω ολοκληρωμένη επιστημονική διερεύνηση των πραγματικών δράσεων των δυνάμει ενισχυτικών ουσιών καθώς και των πιθανών επιπτώσεων επί της δημόσιας υγείας, όπως της πιθανότητας κατάχρησης από ένα ποσοστό κυρίως νεαρών ατόμων (Goldberg, 2013· Greely et al., 2008· Smith & Farah, 2011· Urban & Gao, 2014· Volkow & Swanson, 2008). Παράλληλα, είναι απαραίτητη η αξιολόγηση και η διερεύνηση των πιθανών παράπλευρων, ανεπιθύμητων δράσεων των ενισχυτικών, καθώς και πιθανές μακροχρόνιες συνέπειες στην ανάπτυξη του εγκεφάλου, όταν λαμβάνονται από νεαρά άτομα (Urban, Li, & Gao, 2013). Η συνεχώς αυξανόμενη κοινωνική πίεση για γρήγορη επιτυχία, μέσω συνεχώς αυξανόμενων επιδόσεων, στις λεγόμενες ανεπτυγμένες, δυτικού τύπου κοινωνίες, σε συνδυασμό με τα αυστηρότερα κριτήρια πρόσβασης σε ανωτέρου επιπέδου εκπαίδευση και τον μειούμενο αριθμό θέσεων εργασίας ωθεί τα νεαρά άτομα στην υιοθέτηση τακτικών, όπως είναι η χρήση «ενισχυτικών» ουσιών. Όμως, αυτό μπορεί να εγκυμονεί κινδύνους για πιθανές σημαντικές νευρολογικές συνέπειες, ιδιαίτερα λόγω της συνεχιζόμενης ανάπτυξης του εγκεφάλου κατ' αυτήν την περίοδο της ζωής.

Σημαντικά ερωτήματα στο ατομικό επίπεδο συνοδεύουν τη χρήση ουσιών με σκοπό την ενίσχυση της αποθήκευσης ή/και ανάκλησης περισσότερων βιωματικών ή σημασιολογικών μνημών από υγιή άτομα. Για παράδειγμα, η συγκράτηση και ανάκληση περισσότερων συνειδητών στοιχείων μπορεί να παρεμβαίνει αρνητικά με την ικανότητα του ατόμου να προσλαμβάνει και να επεξεργάζεται τρέχουσα πληροφορία, δηλαδή να έχει προβλήματα στη λειτουργία της ενεργού μνήμης. Για να είναι ωφέλιμη μια «ενισχυτική» ουσία και να βελτιώνει πράγματι τις μνημονικές λειτουργίες θα πρέπει ιδανικά να έχει ειδική δράση σε συγκεκριμένες μνημονικές διεργασίες ή μνήμες χωρίς να επηρεάζει άλλες διεργασίες ή μνήμες (Roesler & Schroder, 2011). Με τη βασίμη παραδοχή ότι η συνολική μνημονική λειτουργία αποτελεί προσαρμοστικό μηχανισμό που εξυπηρετεί ομοιοστατικές ανάγκες του οργανισμού και βασίζεται στη βέλτιστη ισορροπία μεταξύ δημιουργίας νέων μνημών και απαλοιφής παλαιότερων, μπορεί κάποιος να υποθέσει ότι υπεραυξημένη μνημονική συγκράτηση ή ανάκληση μπορεί να είναι περισσότερο επιβαρυντική παρά ευεργετική για το άτομο (Glannon, 2006). Έτσι, η υπερβολική ανάκληση μπορεί να προκαλεί παρεμβολές και να διαταράσσει την ομαλή λειτουργία και ικανότητα του ατόμου να εστιάζει στο παρόν και να συγκροτεί μια εικόνα για το μέλλον του. Πράγματι, αυτό συμβαίνει σε περιπτώσεις ατόμων που υποφέρουν από το *σύνδρομο υπερενθύμησης* ή *σύνδρομο αυτοβιογραφικής μνήμης*, όπου η εξαιρετικά αυξημένη και ανεξέλεγκτη ανάκληση παλαιότερων μνημών μειώνει την ικανότητα δημιουργίας νέων μνημών. Είναι χαρακτηριστικό ότι κατά τη μνημονική ανάκληση σε τέτοιες περιπτώσεις, αυξημένη δραστηριότητα παρατηρείται και σε εγκεφαλικές περιοχές που έχουν σημαντικό ρόλο στην ενεργό μνήμη, όπως είναι ο προμετωπιαίος φλοιός. Άρα, δεν μπορεί να υφίσταται το συμπέρασμα ότι αφού η φυσιολογική μνημονική ανάκληση είναι ωφέλιμη, το ίδιο θα συμβαίνει και με τη μεγαλύτερη ικανότητα ανάκλησης. Η φυσιολογική λήθη πρέπει να θεωρείται ως ικανότητα και όχι αποτυχία, αφού εξασφαλίζει ότι μόνον τα σημαντικά στοιχεία των εμπειριών θα συγκρατηθούν μακρόχρονα και τα οποία θα χρησιμοποιήσει το άτομο για την αποτελεσματική του λειτουργία (Schacter & Addis, 2007).

Ένα άλλο σημαντικό στοιχείο της κριτικής γύρω από τις ενισχυτικές ουσίες αναφέρεται στα ανταγωνιστικά πλεονεκτήματα που μπορεί να προσφέρουν οι άνισα ή ασύμμετρα κατανεμημένες δυνατότητες στον κοινωνικό χώρο (Butcher, 2003· Cakic, 2009). Προτεινόμενες κατευθύνσεις για την κοινωνική αντιμετώπιση των ενισχυτικών ουσιών περιλαμβάνουν τη διεξοδική επιστημονική διερεύνηση των πραγματικών πλεονεκτημάτων και κινδύνων των ενισχυτικών, τη διαμόρφωση επιστημονικά βασισμένων κατευθυντήριων οδηγιών για τη χρήση τους, την ενημέρωση και επιμόρφωση του κοινού για την κατανόηση του θέματος της νοητικής ενίσχυσης καθώς και την προσαρμογή του κανονιστικού πλαισίου για την παραγωγή και χρήση των ουσιών αυτών (Greely et al., 2008). Θεωρώ ότι, όπως κάθε δυνατότητα που αναπτύσσει ο άνθρωπος, έτσι και οι δυνάμει ενισχυτικές ουσίες θα ακολουθήσουν σχεδόν *απαρέγκλιτα* την πολύπλοκη οδό της δημόσιας δοκιμασίας και ο χρόνος θα αποτελέσει τελικά το *απαράβατο* κριτήριο για τον ακριβή τους ρόλο στην κοινωνική πραγματικότητα.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Anwyl, R. (1999). Metabotropic glutamate receptors: electrophysiological properties and role in plasticity. *Brain Res Brain Res Rev*, 29(1), 83-120.
- Arai, A., Guidotti, A., Costa, E., & Lynch, G. (1996). Effect of the AMPA receptor modulator IDRA 21 on LTP in hippocampal slices. *Neuroreport*, 7(13), 2211-2215.
- Arai, A., & Kessler, M. (2007). Pharmacology of ampakine modulators: from AMPA receptors to synapses and behavior. *Curr Drug Targets*, 8(5), 583-602.
- Arai, A., Kessler, M., Xiao, P., Ambros-Ingerson, J., Rogers, G., & Lynch, G. (1994). A centrally active drug that modulates AMPA receptor gated currents. *Brain Res*, 638(1-2), 343-346.
- Atack, J. R. (2010). Preclinical and clinical pharmacology of the GABAA receptor alpha5 subtype-selective inverse agonist alpha5IA. *Pharmacol Ther*, 125(1), 11-26. doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.09.001
- Barros, D. M., Ramirez, M. R., & Izquierdo, I. (2005). Modulation of working, short- and long-term memory by nicotinic receptors in the basolateral amygdala in rats. *Neurobiol Learn Mem*, 83(2), 113-118. doi: 10.1016/j.nlm.2004.10.001
- Baudry, M., Kramar, E., Xu, X., Zadran, H., Moreno, S., Lynch, G., . . . Bi, X. (2012). Ampakines promote spine actin polymerization, long-term potentiation, and learning in a mouse model of Angelman syndrome. *Neurobiol Dis*, 47(2), 210-215. doi: 10.1016/j.nbd.2012.04.002
- Billard, J. M., & Rouaud, E. (2007). Deficit of NMDA receptor activation in CA1 hippocampal area of aged rats is rescued by D-cycloserine. *Eur J Neurosci*, 25(8), 2260-2268. doi: 10.1111/j.1460-9568.2007.05488.x
- Borta, A., & Schwarting, R. K. (2005). Post-trial treatment with the nicotinic agonist metanicotine: Differential effects in Wistar rats with high versus low rearing activity. *Pharmacol Biochem Behav*, 80(4), 541-548. doi: 10.1016/j.pbb.2004.12.014
- Bostrom, N., & Sandberg, A. (2009). Cognitive enhancement: methods, ethics, regulatory challenges. *Sci Eng Ethics*, 15(3), 311-341. doi: 10.1007/s11948-009-9142-5
- Butcher, J. (2003). Cognitive enhancement raises ethical concerns. Academics urge pre-emptive debate on neurotechnologies. *Lancet*, 362(9378), 132-133.
- Cakic, V. (2009). Smart drugs for cognitive enhancement: ethical and pragmatic considerations in the era of cosmetic neurology. *J Med Ethics*, 35(10), 611-615. doi: 10.1136/jme.2009.030882
- Casey, B. J., Getz, S., & Galvan, A. (2008). The adolescent brain. *Dev Rev*, 28(1), 62-77. doi: 10.1016/j.dr.2007.08.003
- Chapouthier, G., & Venault, P. (2002). GABA-A receptor complex and memory processes. *Curr Top Med Chem*, 2(8), 841-851.
- Collingridge, G. L., Kehl, S. J., & McLennan, H. (1983). Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus. *J Physiol*, 334, 33-46.
- Collingridge, G. L., Volianskis, A., Bannister, N., France, G., Hanna, L., Mercier, M., . . . Jane, D. E. (2013). The NMDA receptor as a target for cognitive enhancement. *Neuropharmacology*, 64, 13-26. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.051
- Collingridge, G. L., Volianskis, A., Bannister, N., France, G., Hanna, L., Mercier, M., . . . Jane, D. E. (2013). The NMDA receptor as a target for cognitive enhancement. *Neuropharmacology*, 64, 13-26. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.06.051>
- Costa, E. (1998). From GABAA receptor diversity emerges a unified vision of GABAergic inhibition. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 38, 321-350. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.38.1.321
- Creeley, C., Wozniak, D. F., Labruyere, J., Taylor, G. T., & Olney, J. W. (2006). Low doses of memantine disrupt memory in adult rats. *J Neurosci*, 26(15), 3923-3932. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4883-05.2006
- Curlik 2nd, D. M., & Shors, T. J. (2013). Training your brain: Do mental and physical (MAP) training enhance cognition through the process of neurogenesis in the hippocampus? *Neuropharmacology*, 64, 506-514. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.07.027>
- D'Hulst, C., Atack, J. R., & Kooy, R. F. (2009). The complexity of the GABAA receptor shapes unique pharmacological profiles. *Drug Discov Today*, 14(17-18), 866-875. doi: 10.1016/j.drudis.2009.06.009
- Demirtas-Tatlidede, A., Vahabzadeh-Hagh, A. M., & Pascual-Leone, A. (2013). Can noninvasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders? *Neuropharmacology*, 64, 566-578. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.06.020>

- Dresler, M., Sandberg, A., Ohla, K., Bublitz, C., Trenado, C., Mroczko-Wąsowicz, A., . . . Repantis, D. (2013). Non-pharmacological cognitive enhancement. *Neuropharmacology*, *64*, 529-543. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.07.002>
- Frenguelli, B. G. (2013). Cognitive enhancers: Molecules, mechanisms and minds. *Neuropharmacology*, *64*, 1. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.08.005>
- Glannon, W. (2006). Psychopharmacology and memory. *J Med Ethics*, *32*(2), 74-78. doi: 10.1136/jme.2005.012575
- Goff, D. C. (2008). New insights into clinical response in schizophrenia: from dopamine D2 receptor occupancy to patients' quality of life. *Am J Psychiatry*, *165*(8), 940-943. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.08050673
- Goldberg, C. (2013). National Study: Teen Misuse and Abuse of Prescription Drugs Up 33 Percent Since 2008, Stimulants Contributing to Sustained Rx Epidemic. Retrieved 05-06-2015
- Greely, H., Sahakian, B., Harris, J., Kessler, R. C., Gazzaniga, M., Campbell, P., & Farah, M. J. (2008). Towards responsible use of cognitive-enhancing drugs by the healthy. *Nature*, *456*(7223), 702-705. doi: 10.1038/456702a
- Griesar, W. S., Zajdel, D. P., & Oken, B. S. (2002). Nicotine effects on alertness and spatial attention in non-smokers. *Nicotine Tob Res*, *4*(2), 185-194. doi: 10.1080/14622200210123617
- Hampson, R. E., Rogers, G., Lynch, G., & Deadwyler, S. A. (1998). Facilitative effects of the ampakine CX516 on short-term memory in rats: correlations with hippocampal neuronal activity. *J Neurosci*, *18*(7), 2748-2763.
- Harris, J., & Quigley, M. (2008). Humans have always tried to improve their condition. *Nature*, *451*(7178), 521. doi: 10.1038/451521b
- Heishman, S. J., Kleykamp, B. A., & Singleton, E. G. (2010). Meta-analysis of the acute effects of nicotine and smoking on human performance. *Psychopharmacology (Berl)*, *210*(4), 453-469. doi: 10.1007/s00213-010-1848-1
- Hofmann, S. G., Sawyer, A. T., & Asnaani, A. (2012). D-cycloserine as an augmentation strategy for cognitive behavioral therapy for anxiety disorders: an update. *Curr Pharm Des*, *18*(35), 5659-5662.
- Hyman, S., Volkow, N., & Nutt, D. (2013). Pharmacological cognitive enhancement in healthy people: potential and concerns. *Neuropharmacology*, *64*, 8-12.
- Ilieva, I., Boland, J., & Farah, M. J. (2013). Objective and subjective cognitive enhancing effects of mixed amphetamine salts in healthy people. *Neuropharmacology*, *64*, 496-505. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.07.021
- Ingvar, M., Ambros-Ingerson, J., Davis, M., Granger, R., Kessler, M., Rogers, G. A., . . . Lynch, G. (1997). Enhancement by an ampakine of memory encoding in humans. *Exp Neurol*, *146*(2), 553-559. doi: 10.1006/exnr.1997.6581
- Ioannidis, J. P. (2005). Why most published research findings are false. *PLoS Med*, *2*(8), e124. doi: 10.1371/journal.pmed.0020124
- Itoh, J., Nabeshima, T., & Kameyama, T. (1990). Utility of an elevated plus-maze for the evaluation of memory in mice: effects of nootropics, scopolamine and electroconvulsive shock. *Psychopharmacology (Berl)*, *101*(1), 27-33.
- Kalisch, R., Holt, B., Petrovic, P., De Martino, B., Kloppel, S., Buchel, C., & Dolan, R. J. (2009). The NMDA agonist D-cycloserine facilitates fear memory consolidation in humans. *Cereb Cortex*, *19*(1), 187-196. doi: 10.1093/cercor/bhn076
- Kaplan, G. B., & Moore, K. A. (2011). The use of cognitive enhancers in animal models of fear extinction. *Pharmacol Biochem Behav*, *99*(2), 217-228. doi: 10.1016/j.pbb.2011.01.009
- Kenney, J. W., Wilkinson, D. S., & Gould, T. J. (2010). The enhancement of contextual fear conditioning by ABT-418. *Behav Pharmacol*, *21*(3), 246-249. doi: 10.1097/FBP.0b013e32833a5b9d
- Koh, M. T., Rosenzweig-Lipson, S., & Gallagher, M. (2013). Selective GABA(A) alpha5 positive allosteric modulators improve cognitive function in aged rats with memory impairment. *Neuropharmacology*, *64*, 145-152. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.023
- Kolb, B., Mychasiuk, R., Muhammad, A., Li, Y., Frost, D. O., & Gibb, R. (2012). Experience and the developing prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *109* Suppl 2, 17186-17193. doi: 10.1073/pnas.1121251109
- Kruegers, H. J., & Hoogenraad, C. C. (2009). Hormonal regulation of AMPA receptor trafficking and memory formation. *Front Synaptic Neurosci*, *1*, 2. doi: 10.3389/neuro.19.002.2009

- Krugers, H. J., Hoogenraad, C. C., & Groc, L. (2010). Stress hormones and AMPA receptor trafficking in synaptic plasticity and memory. *Nat Rev Neurosci*, *11*(10), 675-681. doi: 10.1038/nrn2913
- Kuczenski, R., & Segal, D. S. (2005). Stimulant actions in rodents: implications for attention-deficit/hyperactivity disorder treatment and potential substance abuse. *Biol Psychiatry*, *57*(11), 1391-1396. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.12.036
- Laake, K., & Oeksengaard, A. R. (2002). D-cycloserine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD003153. doi: 10.1002/14651858.CD003153
- LaLumiere, R. T., Buen, T. V., & McGaugh, J. L. (2003). Post-training intra-basolateral amygdala infusions of norepinephrine enhance consolidation of memory for contextual fear conditioning. *J Neurosci*, *23*(17), 6754-6758.
- Lipton, S. A. (2005). The molecular basis of memantine action in Alzheimer's disease and other neurologic disorders: low-affinity, uncompetitive antagonism. *Curr Alzheimer Res*, *2*(2), 155-165.
- Luo, L., & O'Leary, D. D. (2005). Axon retraction and degeneration in development and disease. *Annu Rev Neurosci*, *28*, 127-156. doi: 10.1146/annurev.neuro.28.061604.135632
- Lynch, G. (1998). Memory and the brain: unexpected chemistries and a new pharmacology. *Neurobiol Learn Mem*, *70*(1-2), 82-100. doi: 10.1006/nlme.1998.3840
- Lynch, G., & Gall, C. M. (2006). Ampakines and the threefold path to cognitive enhancement. *Trends Neurosci*, *29*(10), 554-562. doi: 10.1016/j.tins.2006.07.007
- Lynch, G., Kramar, E. A., Babayan, A. H., Rumbaugh, G., & Gall, C. M. (2013). Differences between synaptic plasticity thresholds result in new timing rules for maximizing long-term potentiation. *Neuropharmacology*, *64*, 27-36. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.07.006
- Martin, L. J., Zurek, A. A., MacDonald, J. F., Roder, J. C., Jackson, M. F., & Orser, B. A. (2010). Alpha5GABAA receptor activity sets the threshold for long-term potentiation and constrains hippocampus-dependent memory. *J Neurosci*, *30*(15), 5269-5282. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4209-09.2010
- McGaugh, J. L., & Roozendaal, B. (2009). Drug enhancement of memory consolidation: historical perspective and neurobiological implications. *Psychopharmacology (Berl)*, *202*(1-3), 3-14. doi: 10.1007/s00213-008-1285-6
- Mody, I., & MacDonald, J. F. (1995). NMDA receptor-dependent excitotoxicity: the role of intracellular Ca²⁺ release. *Trends Pharmacol Sci*, *16*(10), 356-359.
- Mohler, H. (2009). Role of GABAA receptors in cognition. *Biochem Soc Trans*, *37*(Pt 6), 1328-1333. doi: 10.1042/BST0371328
- Mohler, H. (2011). The rise of a new GABA pharmacology. *Neuropharmacology*, *60*(7-8), 1042-1049. doi: 10.1016/j.neuropharm.2010.10.020
- Morris, R. G., Anderson, E., Lynch, G. S., & Baudry, M. (1986). Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature*, *319*(6056), 774-776. doi: 10.1038/319774a0
- Narahashi, T., Moriguchi, S., Zhao, X., Marszalec, W., & Yeh, J. Z. (2004). Mechanisms of action of cognitive enhancers on neuroreceptors. *Biol Pharm Bull*, *27*(11), 1701-1706.
- Navakkode, S., Sajikumar, S., & Frey, J. U. (2007). Synergistic requirements for the induction of dopaminergic D1/D5-receptor-mediated LTP in hippocampal slices of rat CA1 in vitro. *Neuropharmacology*, *52*(7), 1547-1554. doi: 10.1016/j.neuropharm.2007.02.010
- Onur, O. A., Schlaepfer, T. E., Kukulja, J., Bauer, A., Jeung, H., Patin, A., . . . Hurlmann, R. (2010). The N-methyl-D-aspartate receptor co-agonist D-cycloserine facilitates declarative learning and hippocampal activity in humans. *Biol Psychiatry*, *67*(12), 1205-1211. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.01.022
- Pang, T. Y. C., & Hannan, A. J. (2013). Enhancement of cognitive function in models of brain disease through environmental enrichment and physical activity. *Neuropharmacology*, *64*, 515-528. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.06.029>
- Papathodoropoulos, C., & Koniaris, E. (2011). alpha5GABAA receptors regulate hippocampal sharp wave-ripple activity in vitro. *Neuropharmacology*, *60*(4), 662-673. doi: 10.1016/j.neuropharm.2010.11.022
- Pepou, G., & Spignoli, G. (1989). Nootropic drugs and brain cholinergic mechanisms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *13 Suppl*, S77-88.
- Popoli, P., & Peponi, R. (2012). Potential therapeutic relevance of adenosine A2B and A2A receptors in the central nervous system. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, *11*(6), 664-674.

- Ragan, C. I., Bard, I., & Singh, I. (2013). What should we do about student use of cognitive enhancers? An analysis of current evidence. *Neuropharmacology*, *64*, 588-595. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.06.016>
- Ragan, C. I., Bard, I., Singh, I., & Independent Scientific Committee on, D. (2013). What should we do about student use of cognitive enhancers? An analysis of current evidence. *Neuropharmacology*, *64*, 588-595. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.016
- Repantis, D., Schlattmann, P., Laisney, O., & Heuser, I. (2010). Modafinil and methylphenidate for neuroenhancement in healthy individuals: A systematic review. *Pharmacol Res*, *62*(3), 187-206. doi: 10.1016/j.phrs.2010.04.002
- Rodríguez, M. L. C., Campos, J., Forcato, C., Leiguarda, R., Maldonado, H., Molina, V. A., & Pedreira, M. E. (2013). Enhancing a declarative memory in humans: The effect of clonazepam on reconsolidation. *Neuropharmacology*, *64*, 432-442. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.06.059>
- Roesler, R., & Schroder, N. (2011). Cognitive enhancers: focus on modulatory signaling influencing memory consolidation. *Pharmacol Biochem Behav*, *99*(2), 155-163. doi: 10.1016/j.pbb.2010.12.028
- Roosendaal, B. (2000). 1999 Curt P. Richter award. Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology*, *25*(3), 213-238.
- Rothman, S. M., & Olney, J. W. (1995). Excitotoxicity and the NMDA receptor--still lethal after eight years. *Trends Neurosci*, *18*(2), 57-58.
- Sahakian, B., & Morein-Zamir, S. (2007). Professor's little helper. *Nature*, *450*(7173), 1157-1159. doi: 10.1038/4501157a
- Sandi, C., & Pinelo-Nava, M. T. (2007). Stress and memory: behavioral effects and neurobiological mechanisms. *Neural Plast*, *2007*, 78970. doi: 10.1155/2007/78970
- Schacter, D. L., & Addis, D. R. (2007). The cognitive neuroscience of constructive memory: remembering the past and imagining the future. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *362*(1481), 773-786. doi: 10.1098/rstb.2007.2087
- Sciences, A. o. M. (2008). Brain science, Addiction and Drugs. <http://www.acmedsci.ac.uk/more/news/brain-science-addiction-and-drugs/>.
- Shook, J. R., Galvagni, L., & Giordano, J. (2014). Cognitive enhancement kept within contexts: neuroethics and informed public policy. *Front Syst Neurosci*, *8*, 228. doi: 10.3389/fnsys.2014.00228
- Silverman, J. L., Oliver, C. F., Karras, M. N., Gastrell, P. T., & Crawley, J. N. (2013). AMPAKINE enhancement of social interaction in the BTBR mouse model of autism. *Neuropharmacology*, *64*, 268-282. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.07.013>
- Singewald, N., Schmuckermair, C., Whittle, N., Holmes, A., & Ressler, K. J. (2015). Pharmacology of cognitive enhancers for exposure-based therapy of fear, anxiety and trauma-related disorders. *Pharmacol Ther*, *149*, 150-190. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.12.004
- Smith, M. E., & Farah, M. J. (2011). Are prescription stimulants "smart pills"? The epidemiology and cognitive neuroscience of prescription stimulant use by normal healthy individuals. *Psychol Bull*, *137*(5), 717-741. doi: 10.1037/a0023825
- Sofuoglu, M., DeVito, E. E., Waters, A. J., & Carroll, K. M. (2013). Cognitive enhancement as a treatment for drug addictions. *Neuropharmacology*, *64*, 452-463. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.06.021>
- Spencer, R. C., Devilbiss, D. M., & Berridge, C. W. (2015). The Cognition-Enhancing Effects of Psychostimulants Involve Direct Action in the Prefrontal Cortex. *Biol Psychiatry*, *77*(11), 940-950. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.09.013
- Spiller, H. A., Hays, H. L., & Aleguas, A., Jr. (2013). Overdose of drugs for attention-deficit hyperactivity disorder: clinical presentation, mechanisms of toxicity, and management. *CNS Drugs*, *27*(7), 531-543. doi: 10.1007/s40263-013-0084-8
- Staubli, U., & Huston, J. P. (1980). Avoidance learning enhanced by post-trial morphine injection. *Behav Neural Biol*, *28*(4), 487-490.
- Urban, K. R., & Gao, W. J. (2014). Performance enhancement at the cost of potential brain plasticity: neural ramifications of nootropic drugs in the healthy developing brain. *Front Syst Neurosci*, *8*, 38. doi: 10.3389/fnsys.2014.00038
- Urban, K. R., Li, Y. C., & Gao, W. J. (2013). Treatment with a clinically-relevant dose of methylphenidate alters NMDA receptor composition and synaptic plasticity in the juvenile rat prefrontal cortex. *Neurobiol Learn Mem*, *101*, 65-74. doi: 10.1016/j.nlm.2013.01.004

- Volkow, N. D., & Swanson, J. M. (2008). The action of enhancers can lead to addiction. *Nature*, *451*(7178), 520. doi: 10.1038/451520a
- Wenk, G. L., & Olton, D. S. (1989). Cognitive enhancers: potential strategies and experimental results. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *13 Suppl*, S117-139.
- Westbrook, G. L. (1993). Glutamate receptors and excitotoxicity. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*, *71*, 35-50.

19. Επίμυς

Σύνοψη

Ο επίμυς (αρουραίος) είναι το χρησιμοποιούμενο πειραματόζωο στην έρευνα στο πεδίο της νευροβιολογίας αλλά πλέον και της πειραματικής ψυχολογίας. Συνδυάζει σημαντικά στοιχεία, εκ των οποίων ορισμένα είναι αμιγώς πρακτικής φύσης που σχετίζονται με την ευκολία συντήρησης και χειρισμού του και προετοιμασίας εγκεφαλικών παρασκευασμάτων που προσφέρουν εξαιρετική δυνατότητα πειραματικής μελέτης της νευρωνικής δραστηριότητας.

Προσπαιτούμενη γνώση

Δεν απαιτούνται εξειδικευμένες γνώσεις.

Ο επίμυς ή αρουραίος είναι ένα μικρό πλακουντοφόρο θηλαστικό το οποίο ανήκει στο γένος *Rattus*, της οικογένειας των Μυϊδων (*Muridea*) και της τάξης των Τρωκτικών (*Rodentia*). Ο επίμυς είναι το πλέον διαδεδομένο πειραματόζωο στη μελέτη της συμπεριφοράς και της βιολογίας του νευρικού συστήματος (Νευροβιολογίας). Διάφορες φυλές του επίμυος χρησιμοποιούνται στην έρευνα και όλες ανήκουν στο είδος *Rattus norvegicus*, το οποίο έφθασε στην Ευρώπη από την Ασία στις αρχές του 19^{ου} αιώνα. Στην αρχή ο άνθρωπος είχε χρησιμοποιήσει τον επίμυ για διασκέδαση, κυρίως όταν εντοπίστηκαν λευκοπαθικά (αλφικά, *albino*) μεταλλαγμένα άτομα. Γρήγορα φάνηκε ότι αυτό το μετάλλαγμα ήταν πολύ πιο εύκολα εξημερώσιμο απ'ό,τι ο άγριος τύπος, και έτσι στη συνέχεια απομονώθηκε και εξετράφη. Η σχετική ηρεμία του αλφικού επίμυ τον προσέκλυσε στην πειραματική έρευνα και ήδη από την δεκαετία του 1850 χρησιμοποιούνταν για πειραματισμό επί του μεταβολισμού καθώς και για γενετικά πειράματα στη Γαλλία, την Αγγλία και την Γερμανία, και ήταν το πρώτο ζώο που εξημερώθηκε για επιστημονικούς σκοπούς (Lindsey, 1979). Τα στελέχη που αναπαράγονται και χρησιμοποιούνται σήμερα στην εργαστηριακή έρευνα προέρχονται από το αλφικό μετάλλαγμα καθώς και από υβρίδια μεταξύ του αλφικού και αγρίου τύπου ζώα.

Η καθιέρωση της χρήσης του επίμυ ως του πλέον διαδεδομένου πειραματόζωου τόσο στην πειραματική ψυχολογία και στη νευροβιολογία υπαγορεύθηκε, εκτός από το γεγονός ότι είναι θηλαστικό και συνεπώς τα συμπεράσματα της έρευνας με αυτόν τον οργανισμό θα μπορούσαν να προβληθούν με μεγαλύτερη ευχέρεια στην κατάσταση του ανθρώπου, σε πρακτικούς παράγοντες, οι οποίοι έπαιξαν πολύ σημαντικό ρόλο και συνίστανται στο ότι ο επίμυς είναι ένα μικρό θηλαστικό με σχετικά χαμηλό κόστος συντήρησης, το οποίο πολλαπλασιάζεται σε μεγάλο βαθμό με γρήγορο ρυθμό και γενικά εκτρέφεται με ευκολία. Ειδικά για τα πειράματα συμπεριφοράς, ο επίμυς αποδείχθηκε ιδιαίτερα κατάλληλος, αφού παρουσιάζει μεγάλη ικανότητα για μαθησιακές δοκιμασίες που είναι πολύ πρακτικές για εργαστηριακό πειραματισμό (Biegler & Morris, 1996). Έτσι, ιδιαίτερα επιτυχής ήταν η χρήση του στην πειραματική μελέτη της συμπεριφοράς, παρόλο που χρειάστηκε να «εκτοπίσει» άλλα είδη, όπως το κοτόπουλο, η γάτα και ο σκύλος. Είναι χαρακτηριστικό ότι η χρήση του επίμυ σε συνδυασμό με τους διάφορους τύπους λαβυρίνθων, οι οποίοι είναι κατασκευασμένοι ακριβώς για πειραματισμό με το πειραματόζωο αυτό, έχει επιδράσει σημαντικά στον τρόπο που διεξάγεται η πειραματική ψυχολογία. Ωστόσο, για τη μελέτη σημαντικών διεργασιών στον άνθρωπο και γενικά στα πρωτεύοντα, όπως είναι η αναγνώριση και η ανάκληση, στην οποία απαιτείται η χρήση ορισμένων γνωσιακών δοκιμασιών, όπως είναι οι δοκιμασίες που εμπλέκουν χρονική καθυστέρηση μεταξύ των διάφορων φάσεων μάθησης και ελέγχου, φαίνεται ότι ο επίμυς δεν είναι το κατάλληλο πειραματόζωο και δεν μπορεί να αντικαταστήσει τη χρήση πιθήκων (Steckler, Drinkenburg, Sahgal, & Aggleton, 1998).

Το μικρό μέγεθος του κρανίου και η συνεπαγόμενη σχετική ευκολία και ταχύτητα με την οποία μπορεί να εξαχθεί ο εγκέφαλος από το κρανίο, και λαμβανομένης υπόψη της δεδομένης ευπάθειας του εγκεφαλικού ιστού σε βλάβη κάτω από συνθήκες ισχαιμίας και ανοξίας, προσφέρει μεγάλη ευχέρεια στην προετοιμασία παρασκευασμάτων του εγκεφάλου για πειραματισμό σε *in vitro* συνθήκες (Dingledine, 1984). Έτσι, το μεγαλύτερο μέρος της βασικής έρευνας στη Νευροβιολογία που έχει πραγματοποιηθεί και πραγματοποιείται *in vitro*, συνίσταται σε μελέτες με τη χρήση εγκεφαλικών παρασκευασμάτων από επίμυ, οι οποίες είναι υπερδιπλάσιες (> 85000) από αυτές που έχουν πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας αντίστοιχα παρασκευάσματα από μύς (~35000). Σε ένα σημείο που υστερεί ο επίμυς σε σχέση με τον μυ εντοπίζεται στο πεδίο της μοριακής γενετικής. Σε αντίθεση με τον μυ, στον οποίο η ευκολία και ποικιλία μεταλλαγμάτων που μπορούν να δημιουργηθούν και να χρησιμοποιηθούν στην πειραματική έρευνα είναι πολύ μεγάλη, στον επίμυ αυτή η δυνατό-

τητα είναι ακόμα υποτυπώδης.

Πλέον, ίσως ο πιο σημαντικός λόγος χρήσης του επίμυ στην πειραματική έρευνα του εγκεφάλου και της συμπεριφοράς είναι ο πολύ μεγάλος όγκος πειραματικών δεδομένων που έχουν συσσωρευθεί επί δεκαετίες και αφορούν σε όλα τα επίπεδα οργάνωσης, από το μοριακό μέχρι αυτό της συμπεριφοράς, και που παρέχουν μια εξαιρετική δυνατότητα για συνδέσεις μεταξύ των διάφορων επιπέδων, στην ανένη προσπάθεια για κατανόηση του οργανωμένου συνόλου που αποτελεί ο εγκέφαλος.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Biegler, R., & Morris, R. (1996). Landmark stability: studies exploring whether the perceived stability of the environment influences spatial representation. *J Exp Biol*, 199(Pt 1), 187-193.
- Dingledine, R. (1984). *Brain Slices*: Springer.
- Lindsey, J. R. (1979). Historical foundations. In H. J. Baker, J. R. Lindsey & S. H. Weisbroth (Eds.), *The laboratory rat*. (Vol. I).
- Steckler, T., Drinkenburg, W. H., Sahgal, A., & Aggleton, J. P. (1998). Recognition memory in rats--I. Concepts and classification. *Prog Neurobiol*, 54(3), 289-311.

20. Ιππόκαμπος

Σύνοψη

Ο ιππόκαμπος είναι μία φλοιϊκή περιοχή με εμπλοκή σε πολλές εγκεφαλικές λειτουργίες, και ειδικά σε δηλωτικές μορφές μάθησης και μνήμης, όπως είναι η βιοματική. Ο ιππόκαμπος βρίσκεται στην κορυφή ενός εγκεφαλικού συστήματος επεξεργασίας ποικίλου είδους πληροφορίας. Το μεγάλο εύρος υπολογιστικής δυναμικής του δικτύου του ιππόκαμπου, παρόλο που δεν είναι ακόμα γνωστοί οι ακριβείς υποκείμενοι μηχανισμοί, φαίνεται ότι στηρίζει συμπεριφορικές λειτουργίες σε ένα επίσης μεγάλο εύρος χωροχρονικών πλαισίων, που εκτείνονται από τη λειτουργία της ενεργού μνήμης και την πλοήγηση του οργανισμού σε πραγματικές, τρέχουσες συνθήκες κατά την εξερεύνηση του περιβάλλοντος, λειτουργίες που περιλαμβάνουν διεργασίες σύγκρισης, αξιολόγησης ερεθισμάτων και πλαισίων βιοματικής εμπειρίας για τη λήψη απόφασης, μέχρι τη δημιουργία μακρόχρονης μνήμης και ικανότητας «πλοήγησης» σε ένα ευρύτερο χωροχρονικό πλαίσιο που περιλαμβάνει τόσο την ανάκληση εμπειριών του απώτερου παρελθόντος όσο και την σύλληψη, φαντασία, δυνατών μελλοντικών καταστάσεων στην προσπάθεια για προγραμματισμό. Η οργανωμένη δραστηριότητα των νευρικών κυττάρων του ιππόκαμπου φαίνεται να αποτελεί το υπόβαθρο συγκρότησης αναπαραστάσεων του περιβάλλοντος. Ο ιππόκαμπος σε συνδυασμό με τον νεοφλοιό παίζει βασικό ρόλο στις διεργασίες της μνημονικής παγίωσης, ενώ καταστροφή του ιππόκαμπου προκαλεί σοβαρή αμνησία. Σύμφωνα με την πρόσφατη συσχετιστική θεωρία, ο ιππόκαμπος παίζει έναν κρίσιμο ρόλο στην οργάνωση, ανασυνδυασμό και ευέλικτη χρήση κάθε είδους εισερχόμενης σε αυτόν πληροφορίας, διαμορφώνοντας ταχύτατα συνειρμούς μεταξύ στοιχείων αυτής της πολυποίκιλης πληροφορίας καθώς και μεταξύ της τρέχουσας αυτής πληροφορίας και των σχετιζόμενων ανακαλούμενων μνημών. Η επίσης πρόσφατα προταθείσα θεωρία συγκρότησης σκηνης προτείνει ότι ένα βασικός ρόλος του ιππόκαμπου είναι η αυτόματη και μη δηλωτική διεργασία διαμόρφωσης ενός «σκηνικού προτύπου», το οποίο χρησιμοποιείται για την κωδικοποίηση και ανάκληση των βιοματικών μνημών, ενώ χωρίς αυτή τη διεργασία οι βιοματικές μνήμες δεν μπορούν να εκφραστούν «αληθώς» και χάνουν τη γλαφυρότητά τους. Πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν εξειδικεύσεις στη λειτουργική οργάνωση του εσωτερικού δικτύου του ιππόκαμπου, συμβάλλοντας στην κατανόηση της κατανομής λειτουργικών ρόλων κατά μήκος της δομής του ιππόκαμπου. Ο ιππόκαμπος αποτελεί πρότυπη δομή στη διερεύνηση λειτουργίας των νευρωνικών δικτύων του εγκεφάλου. Ειδικά το *in vitro* παρασκεύασμα λεπτών τομών ιππόκαμπου έχει προσφέρει ασύγκριτη πρακτική δυνατότητα στην προσέγγιση και μελέτη των μηχανισμών οργάνωσης και λειτουργίας του νευρωνικού του δικτύου, περιλαμβανομένων των μοριακοκυτταρικών μηχανισμών συναπτικής πλαστικότητας, καθιστώντας έτσι εφικτή τη βελτίωση της κατανόησης της λειτουργίας των τοπικών εγκεφαλικών δικτύων εν γένει.

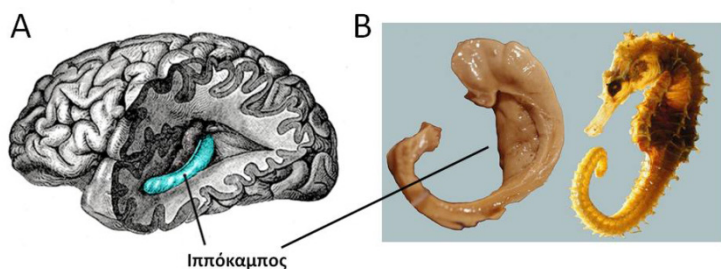
Προσπαιτούμενη γνώση

Εκτός του παρόντος κεφαλαίου, στοιχεία σημαντικά για την κατανόηση της οργάνωσης και λειτουργίας του νευρωνικού δικτύου του ιππόκαμπου αναφέρονται στα κεφάλαια «Πεδίο CA1 Ιππόκαμπου» και «Αυτοσυνειρμικό Δίκτυο», στο οποίο αναφέρονται στοιχεία για το πεδίο CA3 του ιππόκαμπου. Πρόσθετα σημαντικά στοιχεία για τους λειτουργικούς ρόλους του ιππόκαμπου αναφέρονται στα κεφάλαια «Κύτταρα περιοχής», «Οξείδημα Κύματα - Ριπιδισμοί», «Βιοματική Μνήμη», «Αμνησία», «Μνημονικά Συστήματα», «Εκμάθηση και Απαλοιφή Φόβου» κ.λπ. (δίνονται σχετικές παραπομπές στο κείμενο).

20.1 Γενικά και Ιστορικά Στοιχεία

Η κυρτότητα της μακροσκοπικής δομής του ιππόκαμπου που στον άνθρωπο εμφανίζεται ως ένα κερατοειδές εξόγκωμα στη βάση της πλάγιας κοιλίας (Εικόνα 20.1) θύμιζε στους πρώτους, αρχαίους ανατόμους, τους οποίους και ενθουσίαζε, τα κυρτά κέρατα του θεού Άμμωνα της αρχαίας Αιγύπτου και Ελλάδας. Οπότε ο De Garengot (1742) ονόμασε τη δομή αυτή «κέρας του Άμμωνα» ή «αμμώνιο κέρα» (από το λατινικό *cornu ammonis*) (De Garengot, 1742). Κυρτότητα, επίσης, παρουσιάζει και η εσωτερική κυτταροαρχιτεκτονική δομή των πεδίων εντός του ιππόκαμπου (βλ. Εικόνα 20.1 και Εικόνα 20.2). Ως εκ τούτου, και οι σύγχρονοι ανατόμοι υιοθέτησαν την ίδια ονομασία, για να χαρακτηρίσουν τις υποπεριοχές, τα λεγόμενα και πεδία του ιππόκαμπου, τα οποία αποδίδονται με συντομογραφία ως CA1, CA2 & CA3 (*cornu ammonis* 1, 2, 3) (Lorente de No, 1934). Σημειώνεται ότι τα πεδία αυτά από ορισμένους ερευνητές θεωρούνται ως οι μόνες αληθείς ιπποκάμπειες περιοχές (οι οποίες δεν περιλαμβάνουν την οδοντωτή έλικα). Βέβαια, τόσο η μακροσκοπική εμφάνιση

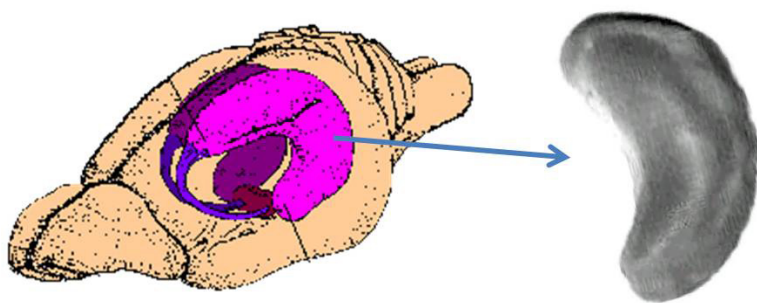
όσο και η εσωτερική κυτταροαρχιτεκτονική οργάνωση της εγκεφαλικής αυτής περιοχής θυμίζει, επίσης, τον θαλάσσιο οργανισμό του ιππόκαμπου (Εικόνα 20.1 και Εικόνα 20.3). Πράγματι, ο όρος αυτός επινοήθηκε και χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Ιταλό ανατόμο του 16ου αιώνα Giulio Cesare Aranzi ή Arantius (περίπου 1564 - 1587) (Andersen, Morris, Amaral, Bliss, & O'Keefe, 2007).



Εικόνα 20.1 Α. Σχηματική απεικόνιση του ανθρώπινου εγκεφάλου, στον οποίο δείχνεται η θέση της δομής του ιππόκαμπου. Β. Παρασκευάσματα ανθρώπινου ιππόκαμπου (αριστερά) και του θαλάσσιου ιππόκαμπου (δεξιά) από τον László Seress (University of Pecs) που δείχνουν την ομοιότητα μεταξύ της εξωτερικής μορφής του ανθρώπινου ιππόκαμπου με τον θαλάσσιο οργανισμό (<https://en.wikipedia.org/wiki/Hippocampus>).

20.2 Ανατομικά Στοιχεία

Η δομή του ιππόκαμπου, είτε στον άνθρωπο είτε σε κατώτερα θηλαστικά, όπως τα τρωκτικά, έχει μια επιμήκη διαμόρφωση (Εικόνα 20.1 και Εικόνα 20.2), ενώ η καμπυλόγραμμη εμφάνιση της εσωτερικής κυτταροαρχιτεκτονικής του οργάνωσης παραπέμπει άμεσα στην αντίληψη της συστηματικής οργάνωσης των υποπεριοχών της δομής και των μεταξύ τους αλληλεπιδράσεων. Όμως, είναι εντυπωσιακό ότι παρ' όλη την εντατική έρευνα της ανατομίας του ιππόκαμπου για περισσότερο από έναν αιώνα (ίσως δε λόγω ακριβώς αυτού), δεν υπάρχει ακόμα μια κοινή και γενικώς αποδεκτή ονοματολογία. Από λειτουργική άποψη, μπορεί να γίνει αντιληπτό ένα σχήμα όπου ο ιππόκαμπος μαζί με άλλες γειτονικές περιοχές συγκροτεί ένα λειτουργικά ομοιογενές σύνολο δομών. Πράγματι, ο ιππόκαμπος μαζί με παρακείμενες περιοχές που περιλαμβάνουν κατά σειρά την οδοντωτή έλικα, τα πεδία CA του ιππόκαμπου, το υπόθεμα, το προϋπόθεμα, το παραϋπόθεμα και τον ενδορινικό φλοιό δημιουργεί ένα ενιαίο σύνολο περιοχών το οποίο αναφέρεται ως «ιπποκάμπειος σχηματισμός» (Amaral & Lavenex, 2007· Witter & Amaral, 2004).

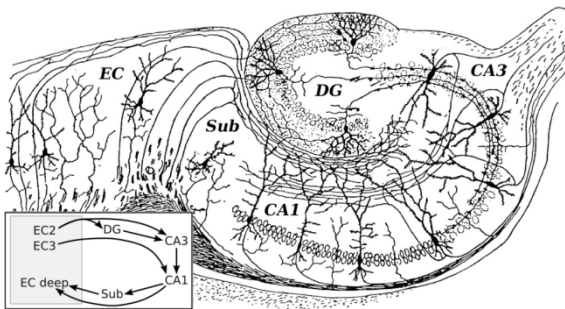


Εικόνα 20.2 Σχηματική απεικόνιση του εγκεφάλου επίμν όπου παρουσιάζεται η δομή του ιππόκαμπου (αριστερά), και φωτογραφία αριστερού ιππόκαμπου από επίμν (δεξιά, Κ. Παπαθεοδωρόπουλος).

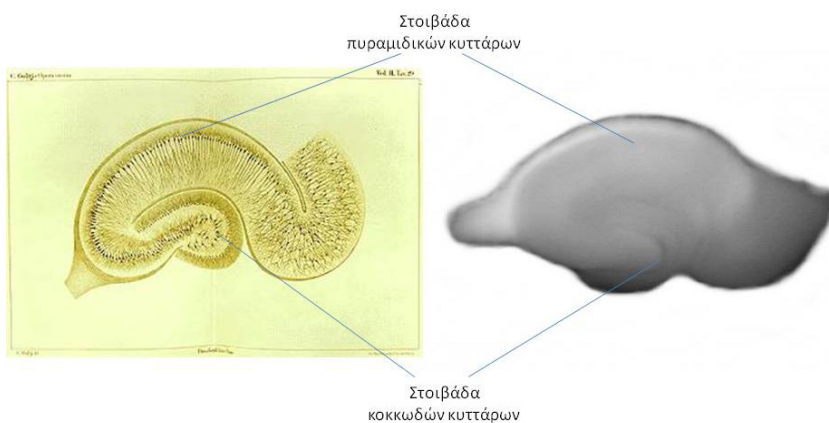
20.2.1 Εσωτερική Οργάνωση

Ο ιππόκαμπος παρουσιάζει ορισμένα πολύ ευδιάκριτα χαρακτηριστικά έναντι του νεοφλοιού. Σε αντίθεση με την ουσιαστικά διάχυτη κατανομή των κυττάρων στις διάφορες στιβάδες του νεοφλοιού, τα κύτταρα στον ιππόκαμπο τακτοποιούνται με αυστηρή στιβαδοποίηση δίνοντας στον ιππόκαμπο αυτή την περίτεχνη δομή. Επίσης, πάλι σε αντίθεση με τις άλλες φλοιϊκές περιοχές, η σύνδεση μεταξύ των υποπεριοχών του ιππόκαμπου είναι μονόδρομη. Η σύνδεση δε μεταξύ της κύριας ανατομικής εισόδου στον ιππόκαμπο και των κυττάρων της πρώτης υποπεριοχής του, σε συνδυασμό με τις συνδέσεις των κυττάρων της κάθε υποπεριοχής με κάθε επόμε-

νη υποπεριοχή δημιουργούν ένα αδρό σχήμα σειριακής συνδεσμολογίας τριών σταδίων, το οποίο παραδοσιακά καλείται τρισυναπτική οδός ή τρισυναπτικό δίκτυο (Andersen, Blackstad, & Lomo, 1966· Andersen, Bliss, & Skrede, 1971· Sloviter & Lomo, 2012). Το τρισυναπτικό αυτό δίκτυο (Εικόνα 20.3) αφορά τις συνδέσεις μεταξύ των κύριων, βασικών τύπων νευρικών κυττάρων κάθε περιοχής τα οποία είναι όλα διεγερτικά, δηλαδή τα βασικά κύτταρα κάθε περιοχής εκπολώνουν, διεγείρουν, ενεργοποιούν τα βασικά κύτταρα της επόμενης περιοχής και μάλιστα μονόδρομα μεταξύ των διαδοχικών περιοχών. Συγκεκριμένα, η κύρια «είσοδος» στον ιππόκαμπο που προέρχεται από τον ενδορινικό φλοιό και καλείται *διαπιτραίνουσα οδός (perforant path)* συνάπτεται με τα *κοκκιώδη ή κοκκώδη κύτταρα (granule cells)* της *οδοντωτής έλικας (dentate gyrus)*, τα οποία, μέσω των νευραξόνων τους, τις *βρωώδεις ίνες (mossy fibers)*, συνάπτονται με τα *πυραμιδοειδή ή πυραμιδικά κύτταρα (pyramidal cells)* της υποπεριοχής ή πεδίου CA3, τα οποία με την σειρά τους συνάπτονται και ενεργοποιούν τα πυραμιδικά κύτταρα του πεδίου CA1 του ιππόκαμπου. Τα CA1 πυραμιδικά κύτταρα αποτελούν και την κύρια «έξοδο» του ιππόκαμπου (βλ. Εικόνα 20.3 και Εικόνα 20.4).



Εικόνα 20.3 Σχεδιάσμα εγκάρσιας τομής του ιππόκαμπου κονίκλου από τον Ramon y Cajal, όπου φαίνονται οι κύριες περιοχές και οι συνδέσεις μεταξύ των κυττάρων τους (EC, enthorhinal cortex, ενδορινικός φλοιός, DG, dentate gyrus, οδοντωτή έλικα, Sub, subiculum, υπόθεμα) (<https://en.wikipedia.org/wiki/Hippocampus>). Στο ένθετο, κάτω αριστερά, φαίνεται σχηματοποιημένο το «τρισυναπτικό δίκτυο» του ιππόκαμπου με τις σειριακές συνδέσεις μεταξύ (α) των πυραμιδικών κυττάρων του ενδορινικού φλοιού και των κοκκωδών κυττάρων της οδοντωτής έλικας, (β) των κοκκωδών κυττάρων και των πυραμιδικών κυττάρων της περιοχής CA3, και των πυραμιδικών κυττάρων CA3 και των πυραμιδικών κυττάρων της περιοχής CA1. Παρατηρήστε ότι το σχήμα της εσωτερικής οργάνωσης θυμίζει τη μορφολογία του θαλάσσιου ιππόκαμπου.

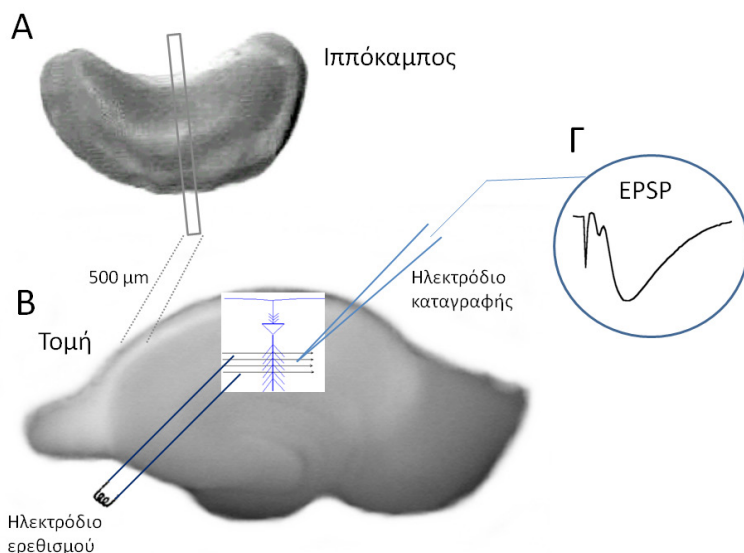


Εικόνα 20.4 Εγκάρσια τομή ιππόκαμπου. Αριστερά παρουσιάζεται σχέδιο εγκάρσιας τομής από τον Ramon y Cajal όπως φαίνεται χρησιμοποιώντας την τεχνική χρώσης νιτρικού αργύρου του Golgi (<https://en.wikipedia.org/wiki/Hippocampus>). Δεξιά παρουσιάζεται φωτογραφία εγκάρσιας τομής ιππόκαμπου επίμυ (φωτογραφία Κ. Παπαθεοδωρόπουλος). Παρατηρήστε ότι κάτω από ορισμένες συνθήκες φωτισμού (στη φωτογραφία) μπορεί να διακριθεί η στιβάδα των κυτταρικών σωματίων (σκούρα πεταλοειδής η στιβάδα των κοκκωδών κυττάρων της οδοντωτής έλικας, στο κάτω μέρος της τομής, και πιο αχνά η στιβάδα των πυραμιδικών κυττάρων, στο επάνω τμήμα).

Η δραστηριότητα των διεγερτικών, κύριων νευρώνων του ιππόκαμπου ελέγχεται από ανασταλτικούς διανευρώνες (Andersen, 2006· Andersen, Gross, Lomo, & Sveen, 1969· Andersen & Lomo, 1967), οι οποίοι ανήκουν σε μια πλειάδα διαφορετικών υποκατηγοριών (Freund & Buzsaki, 1996· Klausberger & Somogyi, 2008·

D. M. Kullmann, 2011). Ουσιαστικά οι διανευρώνες αυτοί παίζουν πολύ σημαντικούς ρόλους στη ρύθμιση της δραστηριότητας των τοπικών νευρωνικών δικτύων (Somogyi & Klausberger, 2005).

Από την αρχή των ανατομοφυσιολογικών μελετών στον ιππόκαμπο φάνηκε ότι αυτή η σειριακή συνδεσμολογία τριών σταδίων εντός της δομής του ιππόκαμπου συνιστά ένα είδος ανατομολειτουργικής δικτυακής μονάδας, η οποία καταλαμβάνει κάποιο χώρο (περιορισμένο πάχος ιστού) και επαναλαμβάνεται κατά μήκος της (επιμηκυμένης) δομής του ιππόκαμπου, δημιουργώντας έτσι την ιδέα της λεπτής «τμηματοποίησης» του ιππόκαμπου με την ύπαρξη τέτοιων εγκάρσιων (στον επιμήκη άξονα) «ελασμάτων» (Andersen, Bliss, Lomo, Olsen, & Skrede, 1969· Andersen et al., 1971· Lomo, 2009). Θεωρήθηκε, λοιπόν, ότι οι προκύπτουσες αυτές εγκάρσιες «τομές» ή «φέτες» μπορούν πραγματικά να απομονωθούν ανατομικά, χειρουργικά, και να περιέχουν, εν πολλοίς άθικτο, το τρισυναπτικό δίκτυο, και έτσι να μπορούν να μελετηθούν ως όντως αυτόνομες μονάδες της δομής του ιππόκαμπου. Οι παρατηρήσεις αυτές και η προκύπτουσα ιδέα περί λειτουργικής αυτονομίας των τομών αυτών (τουλάχιστον ως προς τα βασικά στοιχεία της λειτουργίας του ιπποκάμπειου δικτύου), σε συνδυασμό με την ανάπτυξη της πρακτικής δυνατότητας αποτελεσματικής διατήρησης σε συνθήκες *in vitro* των χειρουργικά εξαγόμενων τομών εγκεφάλου, οδήγησε κατά τη δεκαετία του '70 και μετέπειτα σε πραγματική έκρηξη της χρήσης του *in vitro* αυτού παρασκευάσματος των τομών ιππόκαμπου ως βασικού πειραματικού εργαλείου για τη μελέτη της λειτουργίας του νευρωνικού δικτύου του ιππόκαμπου, και με τον τρόπο αυτό ως εργαλείου για την κατανόηση της λειτουργίας των τοπικών νευρωνικών δικτύων του εγκεφάλου *en genere*. Παρόλο που ποτέ δεν καθορίστηκαν με ακρίβεια τα όρια, το πάχος των τομών αυτών, εντός των οποίων υφίσταται ολοκληρωμένο το τρισυναπτικό δίκτυο, οι πειραματικές απαιτήσεις για φυσιολογική *in vitro* διατήρηση των τομών υπέδειξε ένα πάχος τομών ιππόκαμπου το οποίο γενικά κυμαίνεται μεταξύ 250 μm και 450 μm (Εικόνα 20.5). Βέβαια, κατοπινές μελέτες έδειξαν ότι εκτός από την τρισυναπτική συνδεσμολογία υφίστανται πολύ σημαντικές επιμήκεις συνδέσεις εντός του ιππόκαμπου, καθιστώντας το πρότυπο αυτής της συνδεσμολογίας ανατομικά και φυσιολογικά-λειτουργικά περισσότερο πολύπλοκο (Amaral & Witter, 1989). Οι μελέτες αυτές υπέβαλλαν την ενημέρωση της αρχικής αντίληψης περί του σχετικά απλού προτύπου του τρισυναπτικού δικτύου, το οποίο όμως συνεχίζει να αποτελεί τη βάση (Sloviter & Lomo, 2012· Strange, Witter, Lein, & Moser, 2014). Είναι αλήθεια ότι η σειριακή τρισυναπτική συνδεσμολογία των διεγερτικών κυττάρων εντός του ιππόκαμπου είναι δύσκολο να περιέχεται ολοκληρωμένα και επαρκώς ακόμα και σε τομές με πάχος μεγαλύτερο των 450 μm , τουλάχιστον όχι καθ' όλο το μήκος του ιππόκαμπου. Ωστόσο, αυτό δεν αποτελεί (πειραματικό) πρόβλημα, αφού στην πλειονότητά τους οι πειραματικές μελέτες επικεντρώνονται σε μία μόνο υποπεριοχή ή πεδίο του ιππόκαμπου που πράγματι μπορεί να περιέχεται σε πολύ ικανοποιητικό βαθμό ακόμα και σε τομές πάχους 300 μm .



Εικόνα 20.5 Συνοπτική παρουσίαση παρασκευής λεπτών τομών ιστού από τον ιππόκαμπο και καταγραφής δυναμικών πεδίου (εξωκυττάρων) από τις τομές αυτές. Α. Φωτογραφία ιππόκαμπου από επίμυ, όπου παρουσιάζεται σχηματικά ο τρόπος εγκάρσιας τομής (ορθογώνιο παραλληλόγραμμα). Β. Φωτογραφία μιας εγκάρσιας τομής, όπου παρουσιάζεται ο τρόπος πρόκλησης και καταγραφής εξωκυττάρων δυναμικών με ένα ηλεκτρόδιο ερεθισμού και ένα καταγραφής αντίστοιχα. Ο ηλεκτρικός ερεθισμός επιδίδεται στις προσαγωγές ίνες της CA1 περιοχής (οι οποίες είναι οι παράπλευρες ίνες του Schaffer, των CA3 πυραμιδικών κυττάρων), που δημιουργούν διεγερτικές συνάψεις στους δενδρίτες των CA1 κυττάρων.

Οι συνάψεις αυτές χρησιμοποιούν το γλουταμικό ως νευροδιαβιβαστή και ενεργοποίηση των μετασυναπτικών του υποδοχέων δημιουργεί διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό (*excitatory postsynaptic potential, EPSP*). Παράδειγμα εξωκυττάριας καταγραφής του EPSP παρουσιάζεται επάνω δεξιά της τομής (Γ).

20.2.1.1 Ιδιαιτερότητες – Πλεονεκτήματα του Ιππόκαμπου στην Έρευνα του Εγκεφάλου

Ο ιππόκαμπος παρουσιάζει ορισμένες ανατομικές και λειτουργικές ιδιαιτερότητες που τον καθιστούν μια ξεχωριστή εγκεφαλική δομή τόσο για την πειραματική όσο και τη θεωρητική διερεύνηση της λειτουργίας των νευρικών κυττάρων και νευρωνικών δικτύων του εγκεφάλου. Πιο κάτω απαριθμούνται και επεξηγούνται συνοπτικά τα βασικότερα από αυτά.

1. Μονόδρομη «ροή» της πληροφορίας δια μέσου του ιπποκάμπειου δικτύου. Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, η σειριακή οργάνωση των διεγερτικών συνδέσεων μεταξύ των υποπεριοχών του ιππόκαμπου είναι μονόδρομη, δηλαδή τα κύτταρα μιας περιοχής ενεργοποιούν τα κύτταρα της επόμενης στη σειρά, αλλά δεν ενεργοποιούνται από αυτά. Αυτό, σε συνδυασμό με άλλα στοιχεία, δημιουργεί ένα σχετικά απλό οργανωτικό σχήμα για τον ιππόκαμπο.
2. Όπως αναφέρθηκε, το πρότυπο της βασικής εσωτερικής συνδεσμολογίας στον ιππόκαμπο συνίσταται σε ένα εγκάρσιο τρισυναπτικό δίκτυο διεγερτικών συνδέσεων που επαναλαμβάνεται κατά μήκος της δομής. Αυτό προσφέρει τη δυνατότητα απομόνωσης τομών ιππόκαμπου και τη μελέτη του ιπποκάμπειου δικτύου σε *in vitro* συνθήκες.
3. Ιδιαίτερη κυτταροαρχιτεκτονική, σχετικά απλή οργάνωση. Στον ιππόκαμπο υπάρχει μία μόνον στιβάδα σωμάτων των βασικών κυτταρικών τύπων. Σε αντίθεση με άλλες φλοιϊκές δομές, ο ιππόκαμπος έχει μία μόνο κυτταρική στιβάδα, κάτι που συμβάλλει πολύ στην απλότητα της οργάνωσής του. Στην απλή αυτή στιβαδοποίηση δομολειτουργικώς διαφορετικά κυτταρικά «διαμερίσματα» των βασικών νευρώνων ομαδοποιούνται χωρικά, κυριολεκτικά «στοιβάζονται» στην ίδια χωρική περιοχή. Έτσι, οι δενδρίτες (όπως τα σώματα) στους οποίους δημιουργείται ουσιαστικά το σύνολο των διεγερτικών συνάψεων, βρίσκονται σε μία ιδιαίτερη, ομοιογενή στιβάδα. Επίσης, η κυτταρική στιβαδοποίηση συνδυάζεται με ένα εντελώς «στιβαδοποιημένο» πρότυπο ανατομικής διευθέτησης των εισόδων σε κάθε υποπεριοχή του ιππόκαμπου. Η στιβαδοποίηση προσφέρει τη δυνατότητα βιοφυσικής άθροισης των συναπτικών ρευμάτων και δυναμικών από πολλά κύτταρα. Κάτι που οδηγεί στην, πρακτικά εξόχως σημαντική, δυνατότητα μέτρησης των δυναμικών αυτών με τον ιδιαίτερα απλό και εύκολο τρόπο της εξωκυττάριας καταγραφής. Σε συνδυασμό δε με τη χρησιμοποίηση τομών υφίσταται μια εξαιρετική πειραματική δυνατότητα *in vitro* μελέτης και ανάλυσης της φυσιολογίας και φαρμακολογίας όλων των εισόδων και εσωτερικών συνδέσεων του ιππόκαμπου.
4. Ευρέως και τρισδιάστατα κατανομημένη οργάνωση εσωτερικής συνδεσμολογίας. Πέραν του σειριακού προτύπου των συνδέσεων στον ιππόκαμπο, υπάρχει και ένα πυκνό δίκτυο που δημιουργείται από πλευρικές συνδέσεις μεταξύ διαδοχικών εγκάρσιων τρισυναπτικών «μονάδων».
5. Εξαιρετική πλαστικότητα των συνάψεών του. Οι διεγερτικές, αλλά και οι ανασταλτικές, συνάψεις του ιππόκαμπου παρουσιάζουν μοναδική ευχέρεια μεταβολής, και μάλιστα σε μέγιστο χρονικό εύρος, από κλάσματα του δευτερολέπτου (βραχύχρονη συναπτική πλαστικότητα) μέχρι ώρες, ημέρες και αρκετές εβδομάδες (μακρόχρονη συναπτική πλαστικότητα) (βλ. κεφ. «Πλαστικότητα»).
6. Η στενή σχέση του ιππόκαμπου με τη διεργασία της μνήμης (βλ. πιο κάτω) σε συνδυασμό με την ευρύτατη δυνατότητα πλαστικότητας των συνάψεών του τον καθιστά θεμελιώδη δομή για τη διερεύνηση των μοριακοκυτταρικών μηχανισμών της μάθησης και της μνήμης, και επίσης, η ιδιαιτερότητα της οργάνωσής του δίνει σημαντικότερο υλικό για τη θεωρητική διερεύνηση και μοντελοποίηση της λειτουργίας των εγκεφαλικών νευρωνικών δικτύων.
7. Οι νευρώνες του ιππόκαμπου μπορούν εύκολα να αναπτυχθούν σε καλλιέργεια, κάτι που διευρύνει πολύ τις πειραματικές δυνατότητες.

20.2.2 Συνδέσεις με Άλλες Δομές

Σε γενικές γραμμές, ο ιππόκαμπος εντοπίζεται ως τμήμα ενός πολύ ευρύτερου εγκεφαλικού δικτύου, στο οποίο συμμετέχει λαμβάνοντας πληροφορία και ταυτόχρονα τροφοδοτώντας με πληροφορία ουσιαστικά όλες τις φλοιϊκές συνειρμικές περιοχές. Έτσι, ο ιππόκαμπος αποτελεί μέρος ενός συστήματος που επεξεργάζεται

και ολοκληρώνει πολυποίκιλη συγκλίνουσα αισθητική πληροφορία, η οποία εισέρχεται μέσω των παρακείμενων φλοιϊκών περιοχών, από ένα ευρύ φάσμα αισθητικών συνειρμικών περιοχών. Συγκεκριμένα, πρωτογενής αισθητική πληροφορία προωθείται μέσω του θαλάμου στον εγκεφαλικό φλοιό. Μετά από διαδοχικά στάδια επεξεργασίας η πληροφορία προωθείται στον ιππόκαμπο, και συγκεκριμένα στην οδοντωτή έλικα, μέσω του περιρινικού και ενδορινικού φλοιού. Από την οδοντωτή έλικα η πληροφορία «ρέει» κυρίως μονόδρομα προς τα άλλα πεδία του ιππόκαμπου (CA4, CA3, CA2 & CA1). Το μεγαλύτερο μέρος της επεξεργασμένης πληροφορίας από το συνολικό δίκτυο του ιππόκαμπου εξέρχεται του ιππόκαμπου μέσω των πυραμιδικών κυττάρων του πεδίου CA1 και του υποθέματος και προβάλλεται στον νεοφλοιό, επιστρέφοντας πάλι μέσω του ενδορινικού και περιρινικού φλοιού. Για αναλυτική περιγραφή και ανάλυση της οργάνωσης και των συνδέσεων του ιππόκαμπου βλ. (Amaral & Lavenex, 2007· Buhl & Whittington, 2007· Squire & Zola-Morgan, 1991· Witter & Amaral, 2004· Witter, Wouterlood, Naber, & Van Haften, 2000).

Ο ιππόκαμπος συνδέεται επίσης αμφίδρομα με τον προμετωπιαίο φλοιό μέσω του περιρινικού και ενδορινικού φλοιού, ενώ υπάρχει και μια απευθείας σύνδεση του πεδίου CA1 με τον προμετωπιαίο φλοιό. Επίσης, ο ιππόκαμπος δέχεται απευθείας πληροφορία από το οσφρητικό σύστημα, μέσω του οσφρητικού βολβού. Ο ιππόκαμπος δέχεται μια πλειάδα νευροτροποποιητικών εισόδων που περιλαμβάνουν ντοπαμινεργικές, νοραδρενεργικές, χολινεργικές και σεροτονινεργικές εισόδους. Επίσης, περιέχει μια πληθώρα νευροτροποποιητικών ουσιών, όπως είναι τα νευροστεροειδή, γλυκοκορτικοειδή και ο εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας, οι οποίες θεωρείται ότι βελτιστοποιούν τη λειτουργία του. Για εκτενή συζήτηση στοιχείων ανατομίας και φυσιολογίας του ιππόκαμπου ο αναγνώστης παραπέμπεται στις κάτωθι αναφορές: (Amaral & Lavenex, 2007· Buhl & Whittington, 2007· D. Kullmann, 2007· Spruston & McBain, 2007).

20.3 Σύγχρονες Αντιλήψεις των Λειτουργιών του Ιππόκαμπου

Οι σύγχρονες ιδέες για τους λειτουργικούς ρόλους του ιππόκαμπου πηγάζουν από δύο καθοριστικές παρατηρήσεις που πραγματοποιήθηκαν κατά το δεύτερο μισό του προηγούμενου αιώνα. Οι παρατηρήσεις αυτές διαμόρφωσαν στη συνέχεια και τις οδούς κατοπινής μελέτης της λειτουργίας του ιππόκαμπου, συνίστανται δε: α) στην αμνησία που προκαλείται στον άνθρωπο μετά από καταστροφή του ιππόκαμπου, με την αρχική παρατήρηση να αφορά την περίφημη περίπτωση του H.M. η οποία περιγράφεται στο κεφ. «Αμνησία», β) στην ανακάλυψη της ύπαρξης κυττάρων στον ιππόκαμπο που ενεργοποιούνται επιλεκτικά, όταν το ζώο βρίσκεται σε συγκεκριμένες θέσεις στον χώρο, τα *κύτταρα περιοχής*, που περιγράφονται στο ομώνυμο κεφάλαιο. Η πρώτη οδός προσέγγισης, περιλαμβάνει, πέρα από τη μελέτη ασθενών με παθολογική βλάβη στον ιππόκαμπο, τη μελέτη της δραστηριότητας του ιππόκαμπου σε υγιή υποκείμενα μέσω απεικονιστικών μεθόδων και τεχνικών που εφαρμόζονται κατά τη διάρκεια εκτέλεσης συγκεκριμένων νοητικών εργασιών καθώς και μελέτες με πειραματικές καταστροφές της δομής του ιππόκαμπου σε άλλα ζώα σε συνδυασμό με εξειδικευμένες μαθησιακές και μνημονικές δοκιμασίες και ελέγχους. Έτσι, μέσω αυτής της οδού προσέγγισης, όπως έχει διαμορφωθεί κυρίως μέσω των κλινικών περιπτώσεων βλάβης του ιππόκαμπου ή καταγραφής της δραστηριότητάς του χρησιμοποιώντας απεικονιστικές τεχνικές, αναπτύχθηκε η αντίληψη ότι η βασική λειτουργία του ιππόκαμπου στον άνθρωπο είναι να στηρίζει τη δηλωτική και βιοματική μνήμη (Cohen & Squire, 1980). Μια επέκταση αυτής της αντίληψης συνίσταται στη θεώρηση του ιππόκαμπου ως υπεύθυνου για τη συγκρότηση συσχετιστικών αναπαραστάσεων, οι οποίες συνδέουν στη μνήμη ποικίλα στοιχεία των βιοματικών εμπειριών σε ένα συνεκτικό μνημονικό κρώμα ή μνημονικό χώρο (Eichenbaum, Dudchenko, Wood, Shapiro, & Tanila, 1999· Konkel & Cohen, 2009).

Η δεύτερη οδός προσέγγισης που άρχισε με την παρατήρηση των κυττάρων περιοχής οδήγησε στην αντίληψη του σημαντικού ρόλου του ιππόκαμπου στην πλοήγηση στον χώρο και στη χωρική μάθηση και μνήμη και περιλαμβάνει μελέτες κυρίως σε τρωκτικά που συνδυάζουν την παρατήρηση της συμπεριφοράς με καταγραφή της δραστηριότητας των πυραμιδικών κυττάρων του ιππόκαμπου, χρησιμοποιώντας ειδικά την πρόσφατα ανεπτυγμένη τεχνική καταγραφής και ανάλυσης της δραστηριότητας μεγάλου πληθυσμού (τουλάχιστον εκατό) πυραμιδικών νευρώνων, και έτσι υπεισέρχεται σε διερεύνηση των κυτταρικών και δικτυακών μηχανισμών που στηρίζουν τη συμπεριφορική λειτουργία της πλοήγησης και της χωρικής μνήμης (O'Keefe, Burgess, Donnett, Jeffery, & Maguire, 1998).

Έτσι, οι σύγχρονες αντιλήψεις και θεωρίες για τις λειτουργίες του ιππόκαμπου σε μεγάλο βαθμό βασίζονται στα ευρήματα επί της περίπτωσης του αμνησιακού ασθενούς H.M., και στις πειραματικές παρατηρήσεις του συσχετισμού της δραστηριότητας των νευρώνων του με τις θέσεις του υποκειμένου στον χώρο αλλά και με άλλες παραμέτρους της βιοματικής εμπειρίας. Επίσης, ένας καλά θεμελιωμένος λειτουργικός ρόλος του ιππόκαμπου στη μνήμη είναι η καθοριστική συμμετοχή του στη διεργασία της μνημονικής παγίωσης, της διερ-

γασίας (ή του συνόλου διεργασιών) δηλαδή μέσω των οποίων οι νεοπροσληφθείσες εμπειρίες συγκρατούνται στον εγκέφαλο μακροπρόθεσμα (Wang & Morris, 2010). Μια παράλληλη οδός, η οποία ξεκίνησε κατά την ίδια περίπου περίοδο με αυτήν της ανακάλυψης των κυττάρων περιοχής και αφορά σε βασικούς κυτταρικούς μηχανισμούς, συνίσταται στην ικανότητα των συναπτικών συνδέσεων εντός του ιππόκαμπου για ένα μεγάλο εύρος πλαστικών αλλαγών που μπορούν να διατηρηθούν στα χρονικά πλαίσια της (συμπεριφορικής) μνήμης. Η συναπτική αυτή πλαστικότητα αποτελεί έναν βασικό, καθολικό μηχανισμό που μπορεί να στηρίζει τις υπολογιστικές διεργασίες που επιτελούνται στο δίκτυο του ιππόκαμπου και κατά συνέπεια πολλούς από τους λειτουργικούς του ρόλους (βλ. κεφ. «Πλαστικότητα»).

Είναι χαρακτηριστικό ότι παρόλο που αποτελεί εδραιωμένη αντίληψη η εμπλοκή του ιππόκαμπου στις διεργασίες μάθησης και μνήμης, ο ακριβής ρόλος του στις διάφορες μαθησιακές και μνημονικές διεργασίες δεν είναι ακόμα σαφής. Επίσης, είναι γεγονός ότι από τις αρχικές υποθέσεις για τις λειτουργίες στις οποίες εμπλέκεται ο ιππόκαμπος μέχρι σήμερα έχει αναπτυχθεί και συνεχίζει να αναπτύσσεται ένας αυξανόμενος καμβάς λειτουργιών, στις οποίες ο ιππόκαμπος είναι απαραίτητος ή έχει σημαντική συμβολή. Σε γενικές γραμμές φαίνεται ότι ο ιππόκαμπος συμμετέχει τόσο στην επεξεργασία της τρέχουσας πληροφορίας, όπως είναι η πλοήγηση στον χώρο, όσο και σε διακριτές μνημονικές διεργασίες, όπως είναι η μνημονική παγίωση και η ανάκτηση της μνήμης. Πολύ γενικά, θα μπορούσαμε να πούμε ότι ο ιππόκαμπος είναι υπεύθυνος για τη δημιουργία αναπαραστάσεων πολύπλοκων συνειρμικών σχέσεων μεταξύ πολυποίκιλων στοιχείων της εμπειρίας (Eichenbaum & Cohen, 2014· Howard & Eichenbaum, 2013). Παρ' ότι οι αρχικές ενδείξεις είχαν οδηγήσει στη θεώρηση του ιππόκαμπου ως μιας εγκεφαλικής περιοχής με βασικό ρόλο στη βιωματική μνήμη και στην πλοήγηση στον χώρο, όπως εξηγούνται πιο κάτω, συνεχώς αυξανόμενες παρατηρήσεις κατά τα τελευταία χρόνια δείχνουν ότι η βιωματική μνήμη εμπλέκει πολύ μεγαλύτερο φάσμα εγκεφαλικών δικτύων, ενώ και ο ρόλος του ιππόκαμπου δεν εξαντλείται στη βιωματική μνήμη και την πλοήγηση. Ταυτόχρονα, οι πρόσφατες αυτές παρατηρήσεις αποκαλύπτουν την ανάμειξη του ιππόκαμπου σε ένα ευρύτερο φάσμα λειτουργιών (είτε μνημονικών είτε όχι) μέσω βασικής του εμπλοκής σε κοινές διεργασίες που υπόκεινται στις λειτουργίες αυτές, και έτσι υποδεικνύουν τον ρόλο του ως μιας κομβικής λειτουργικής μονάδας, η οποία σε συνεργασία με πολλές άλλες δομές εκπληρώνει βασικές εγκεφαλικές και συμπεριφορικές λειτουργίες. Συνοψίζοντας, η τρέχουσα αντίληψη για τους φυσιολογικούς ρόλους του ιππόκαμπου εστιάζεται σε δύο μεγάλες κατηγορίες εγκεφαλικών λειτουργιών. Πρώτον, στην ανώτερου βαθμού επεξεργασία αισθητικής πληροφορίας και στις διεργασίες πρόσκαιρης συγκράτησης της πληροφορίας και μακροπρόθεσμης αποθήκευσής της στον νεοφλοιό. Ο ιππόκαμπος εμπλέκεται σ' αυτές τις λειτουργίες χρησιμοποιώντας χωρική και χρονική πληροφορία καθώς και διεργασίες σύνθετων συνειρμών, συνδέσεων μεταξύ ποικίλου είδους πληροφοριών. Ο ρόλος του ιππόκαμπου στις μαθησιακές και μνημονικές διεργασίες έχει ιδιαίτερος εξέχουσα θέση στη σχετική βιβλιογραφία και ουσιαστικά υπεισέρχεται άμεσα ή έμμεσα σε κάθε άλλη παράλληλη λειτουργία της δομής αυτής.

20.3.1 Ιππόκαμπος, Αναπαραστάσεις του Χώρου-Χρόνου και Μνήμη

20.3.1.1 Ιππόκαμπος και Βιωματική – Δηλωτική Μνήμη

Όπως αναφέρεται και σε άλλα κεφάλαια (π.χ. «Βιωματική Μνήμη» και «Μνημονικά Συστήματα»), η περίπτωση του H.M. (βλ. κεφ. «Αμνησία») ανέδειξε κατηγορηματικά τον βασικό ρόλο των δομών του έσω κροταφικού λοβού, στον οποίο κεντρική θέση έχει ο ιππόκαμπος, στη βιωματική και γενικότερα τη δηλωτική μνήμη. Τη σχέση του ιππόκαμπου με τη δηλωτική ή βιωματική μνήμη επιβεβαίωσαν κατοπινές περιπτώσεις αμνησιακών ασθενών και βέβαια μεγάλο πλήθος πειραματικών μελετών σε τρωκτικά και πρωτεύοντα ζώα εκτός του ανθρώπου. Σημειώνεται ότι λόγω της έλλειψης λεκτικής επικοινωνίας με τα ζώα, έχουν επινοηθεί πειραματικές δοκιμασίες, στις οποίες η ελεγχόμενη συμπεριφορά περιέχει είτε «δηλωτικά» στοιχεία, οπότε μπορεί να μελετηθεί η έκδηλη μνήμη, είτε αντικειμενικά, γενικά κριτήρια, τα οποία χαρακτηρίζουν την ανάκληση της βιωματικής μνήμης και σχετίζονται με το περιεχόμενο ενός συμβάντος, μιας εμπειρίας που συνέβη σε συγκεκριμένο τόπο και χρόνο (βλ. αντίστοιχα κεφ. «Έκδηλη Μνήμη» και «Βιωματική Μνήμη»). Παρόλο που οι ακριβείς μηχανισμοί της εμπλοκής του ιππόκαμπου στη μνήμη είναι ακόμα υπό διερεύνηση, η σχέση του με την εν γένει έκδηλη μάθηση και μνήμη (στην οποία ανήκει η βιωματική μάθηση και μνήμη) θεωρείται πλέον εδραιωμένη (Cohen et al., 1999· Eichenbaum, 2000· Nadel, 1995· Squire & Zola, 1996· Tulving & Markowitsch, 1998). Πιο κάτω θα περιγραφούν ορισμένες πειραματικές ενδείξεις, οι οποίες συνδέουν το δίκτυο του ιππόκαμπου με πτυχές της δηλωτικής και βιωματικής μνήμης και θα εκτεθούν οι τρέχουσες θεωρητικές αντιλήψεις για τη σχέση αυτή.

20.3.1.2 Χώρος, Χρόνος και Ιππόκαμπος

Η ανακάλυψη των κυττάρων περιοχής από τον John O'Keefe και τον συνεργάτη του Jonathan Dostrovsky (O'Keefe, 1976· O'Keefe & Dostrovsky, 1971), των οποίων η ενεργοποίηση σηματοδοτεί την περιοχή στην οποία βρίσκεται το ζώο (βλ. κεφ. «Κύτταρα Περιοχής»), προέτρεψε τον O'Keefe και Nadel να προτείνουν ότι ο ιππόκαμπος χρησιμοποιεί την πληροφορία γύρω από τον χώρο, για να συγκροτήσει χωρικούς χάρτες του περιβάλλοντος που συνιστούν εντελώς διαφορετικό είδος νοητικής λειτουργίας από αυτό της συνήθειας. Ένας τέτοιος *γνωσιακός χάρτης* (*cognitive map*) αποτελεί σε γενικές γραμμές ένα τοπολογικό χάρτη, αντιπροσωπεύοντας το φυσικό περιβάλλον με όρους αποστάσεων μεταξύ των αντικειμένων, τον οποίο χρησιμοποιεί το ζώο, για να πλοηγηθεί μεταξύ σημαντικών σημείων (O'Keefe & Nadel, 1978). Η γνωσιακή σημασία ενός τέτοιου χάρτη επεκτείνεται και στο ότι επιτρέπει στο ζώο να πλοηγηθεί και πέρα από τα όρια της άμεσης αντίληψής του (Eichenbaum, 2012b). Για παράδειγμα, άπαξ το ζώο μάθει έναν συγκεκριμένο χώρο και εγκατασταθούν τα πεδία περιοχής (οι περιοχές στις οποίες ενεργοποιούνται μεμονωμένα κύτταρα), ένα κύτταρο περιοχής θα συνεχίσει να ενεργοποιείται ακόμα και εάν το ζώο δεν μπορεί να δει τις διάφορες ενδείξεις, τα σημάδια, τις νύξεις στον συγκεκριμένο χώρο (π.χ. με κλείσιμο του φωτισμού). Αυτό υποδεικνύει ότι η δραστηριότητα των κυττάρων περιοχής εκφράζει τη θέση στην οποία θεωρεί ότι βρίσκεται. Έτσι, όταν υπάρχουν ορατά σημάδια στον χώρο, τα πεδία των κυττάρων περιοχής καθορίζονται από αυτά, αλλά εάν το ζώο δεν έχει οπτική πρόσβαση στις χωρικές ενδείξεις, θα συνεχίσουν να υφίστανται τα πεδία περιοχής βάσει ενός σχεδίου, ενός χάρτη που έχει διαμορφωθεί στον εγκέφαλο του ζώου. Στους χωρικούς αυτούς χάρτες ενσωματώνονται ταχύως τα στοιχεία-νύξεις του περιβάλλοντος, ενώ για κάθε περίπτωση δημιουργείται ένας νέος χάρτης, αντιπροσωπεύοντας έτσι ένα είδος γνωσιακής μνήμης και θυμίζοντας τους γνωσιακούς χάρτες του ψυχολόγου Edward Tolman (Tolman, 1948). Παρ' ότι δεν είναι γνωστό κατά πόσο υπάρχουν κύτταρα περιοχής στον άνθρωπο, μια πρόσφατη μελέτη με καταγραφή μεμονωμένων κυττάρων του ιππόκαμπου έχει δείξει την ύπαρξη κυττάρων που ενεργοποιούνται σε συσχετισμό με θέσεις στον χώρο κατά τη διάρκεια εικονικής πλοήγησης, με τους συγγραφείς της σχετικής μελέτης να υποδεικνύουν ότι οι ίδιοι μηχανισμοί που υφίστανται στην αναπαράσταση του χώρου και συμβάλλουν στην πλοήγηση στο περιβάλλον ενεργοποιούνται και για την κωδίκευση και ανάκτηση της βιωματικής μνήμης (Miller et al., 2013). Ωστόσο, φαίνεται να απαιτούνται περισσότερα δεδομένα και πιο σχολαστική ανάλυση, πριν μπορέσουμε να καταλήξουμε για τον ρόλο των κυττάρων του ιππόκαμπου στον άνθρωπο (Niediek & Bain, 2014).

Στο επίπεδο της συμπεριφοράς, είναι καλά εδραιωμένη η αντίληψη ότι ο ιππόκαμπος απαιτείται για την εκμάθηση των χωρικών σχέσεων, δηλαδή για τη χωρική μάθηση και μνήμη. Ο ρόλος αυτός του ιππόκαμπου αποδείχθηκε για πρώτη φορά στα τρωκτικά από τον Βρετανό νευροεπιστήμονα Richard Morris με τη χρησιμοποίηση του λεγόμενου υδάτινου λαβυρίνθου που ανέπτυξε ο ίδιος στα μέσα της δεκαετίας του '80 (Morris, 1984). Στο πειραματικό αυτό μεθοδολογικό μοντέλο εξετάζεται η ικανότητα χωρικής μάθησης και μνήμης σε τρωκτικά, των οποίων ο ιππόκαμπος είτε έχει καταστραφεί είτε έχει απενεργοποιηθεί λειτουργικά (π.χ. με φαρμακολογικό τρόπο). Η χωρική εκμάθηση συνίσταται στην εκπαίδευση του τρωκτικού (μυς ή επίμυς) να βρίσκει μία βυθισμένη εξέδρα σε ένα αδιαφανές υδάτινο περιβάλλον (μια κυλινδρική δεξαμενή γεμάτη με θολό γαλακτοειδές νερό). Δηλαδή το ζώο, το οποίο παρ' ότι κολυμπά με ευχέρεια, αναζητά παρορμητικά διέξοδο προς στερεό έδαφος, πρέπει να μάθει σε ποιο ακριβώς σημείο της δεξαμενής βρίσκεται η μόλις βυθισμένη εξέδρα, με την οποία δεν έχει άμεση οπτική επαφή, δοκιμάζοντας διάφορες διαδρομές και χρησιμοποιώντας τις οπτικές ενδείξεις, νύξεις που υπάρχουν στο δωμάτιο πειραματισμού (π.χ. παράθυρο, ρολόι τοίχου, πάγκος, κ.λπ.). Ενώ ζώα με άθικτο ιππόκαμπο μαθαίνουν γρήγορα (σε 10 – 15 δοκιμασίες) να βρίσκουν την εξέδρα, τα ζώα με κατεστραμμένο ιππόκαμπο δεν μπορούν να θυμηθούν πού ακριβώς βρίσκεται η εξέδρα (Schenk & Morris, 1985). Στην περίπτωση που η εξέδρα ήταν υπερυψωμένη και ορατή, ακόμα και τα ζώα στα οποία είχε αφαιρεθεί ο ιππόκαμπος μπορούσαν να μάθουν να προσεγγίζουν την εξέδρα. Αυτά τα πειράματα έδειξαν ότι ο ιππόκαμπος ήταν απαραίτητος για την εκμάθηση και μνημόνευση των σχέσεων μεταξύ απομακρυσμένων χωρικών ενδείξεων. Εκτός από το πρότυπο παράδειγμα του υδάτινου λαβυρίνθου, άλλες συμπεριφορικές περιπτώσεις που απαιτούν την εκμάθηση χωρικών σχέσεων με καθοριστική συμμετοχή του ιππόκαμπου είναι η εξαρτημένη εκμάθηση φόβου που βασίζεται στο πλαίσιο (βλ. «Εκμάθηση και Απαλοιφή Φόβου»), η εκμάθηση διάκρισης μεταξύ διαφορετικών περιβαλλόντων (Mizumori, Smith, & Puryear, 2007· Smith, Barredo, & Mizumori, 2012) καθώς και η ικανότητα πλοήγησης που περιγράφεται αμέσως πιο κάτω.

Η συμπεριφορά πλοήγησης συνιστά ένα ιδιαίτερα σύνθετο φαινόμενο, στο οποίο περιλαμβάνονται πολλές υπολογιστικές διεργασίες και στρατηγικές και στο οποίο φαίνεται ότι εμπλέκεται ένα πλήθος εγκεφαλικών περιοχών (Dumont & Taube, 2015· Jeffery, Wilson, Casali, & Hayman, 2015). Η ανακάλυψη των κυττάρων περιοχής έδωσε την ιδέα της ύπαρξης ενός εσωτερικού νοητικού χάρτη του εξωτερικού περιβάλλοντος που είναι απαραίτητος για την ευέλικτη συμπεριφορά πλοήγησης, εκτός του να αποτελεί μια βάση χωρικής μάθη-

σης και μνήμης και κατ' επέκταση βιωματικής μνήμης. Φαίνεται ότι τα κύτταρα περιοχής με την ευελιξία και τον πλουραλισμό της πληροφορίας που κωδικούουν, σε συνδυασμό και συνεργασία με τα *κύτταρα πλέγματος* (*grid cells*) και τα *κύτταρα κατεύθυνσης κεφαλής* (*head direction cells*) του φλοιού γύρω από τον ιππόκαμπο μπορεί να αποτελούν ένα σημαντικό συστατικό του νευρωνικού υποβάθρου που συμβάλλει σημαντικά στην πλοήγηση (για ενδελεχή περιγραφή και ανάλυση των θεωρούμενων ρόλων των κυττάρων αυτών βλ. πρόσφατες ανασκοπήσεις: (Aronov & Tank, 2014· Brandon, Koenig, & Leutgeb, 2014· Geva-Sagiv, Las, Yovel, & Ulanovsky, 2015· Jeffery et al., 2015)). Τα κύτταρα πεδίου στον ιππόκαμπο συγκροτούν κυτταρικά συναθροίσματα, η οργανωμένη δραστηριότητα των οποίων στηρίζει τη διεργασία μέσω της οποίας δημιουργείται η ολοκληρωμένη αναπαράσταση μιας συγκεκριμένης διαδρομής που διανύει το ζώο, καθώς «πλοηγείται» στον χώρο εξερευνώντας τον. Σημαντικό ρόλο, βέβαια, παίζει η ικανότητα κωδίκευσης χωρικών παραμέτρων, όπως είναι η διανυόμενη απόσταση και η κατεύθυνση που ακολουθείται σε μία τεθλασμένη διαδρομή. Κατά την πλοήγηση και εξερεύνηση του περιβάλλοντος είναι απαραίτητη, εκτός από την κωδικοποίηση και εκμάθηση των χωρικών σχέσεων, και η ικανότητα κωδίκευσης των χρονικών αποστάσεων που διανύονται. Πρόσφατα, εκτός από τα κύτταρα που παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία για τη διανυόμενη απόσταση, έχουν εντοπιστεί κύτταρα στον ιππόκαμπο των οποίων η δραστηριότητα συσχετίζεται ή καθορίζεται από τον χρόνο που απαιτείται, για να διανυθεί μια απόσταση (Kraus, Robinson, White, Eichenbaum, & Hasselmo, 2013) ή, εναλλακτικά, «συμπληρώνουν» χρονικά το διάστημα μεταξύ δύο συζευγμένων ερεθισμάτων (MacDonald, Lepage, Eden, & Eichenbaum, 2011) ακόμα και όταν το ζώο είναι ακίνητο, δηλαδή έξω από τη διάσταση του χώρου (MacDonald, Carrow, Place, & Eichenbaum, 2013). Αυτά τα κύτταρα που καλούνται «κύτταρα χρόνου» και φαίνεται ότι ανήκουν στον ίδιο πληθυσμό με τα κύτταρα περιοχής (Kraus et al., 2013), επεκτείνουν την αντίληψή μας για τη δυναμική του δικτύου του ιππόκαμπου στην πολύπλοκη συμπεριφορά της πλοήγησης αλλά κυρίως για τη δυνατότητά του στην αναπαράσταση βιωματικών συμβάντων που ρέουν στον χρόνο (Eichenbaum, 2014). Τα ευρήματα αυτά, σε συνδυασμό με πρόσφατες μελέτες που δείχνουν την προϋπαρξη ορισμένων σημαντικών πτυχών του συστήματος αναπαράστασης του χώρου, πριν ακόμα το αναπτυσσόμενο ζώο εξερευνήσει το περιβάλλον του (Ainge & Langston, 2012· Langston et al., 2010· Wills, Cacucci, Burgess, & O'Keefe, 2010), δίνουν επίσης υλικό για συνέχιση της ζωηρής συζήτησης στην αναζήτηση απάντησης του καντιανού ερωτήματος (αλλά με προφανείς καταβολές στις πλατωνικές «Ιδέες») κατά πόσο ο εγκέφαλος δημιουργεί αναπαραστάσεις για τον χώρο και τον χρόνο ή αυτές είναι παράμετροι που τις κατασκευάζει ο ίδιος και τις εφαρμόζει στον εξωτερικό κόσμο στην προσπάθειά του να τον αντιληφθεί και κατανοήσει (βλ. (Dehaene & Brannon, 2010· Palmer & Lynch, 2010)). Σημειώνεται ότι ο ιππόκαμπος συμμετέχει στη συμπεριφορά πλοήγησης σε συνδυασμό και συνεργασία με άλλες εγκεφαλικές δομές, όπως για παράδειγμα το ραβδωτό σώμα (Chersi & Pezzulo, 2012).

Εκτός από τις διαστάσεις του φυσικού χώρου και χρόνου που φαίνεται ότι με κάποιον τρόπο κωδικοποιούνται στο δίκτυο του ιππόκαμπου και συμβάλλουν στη συμπεριφορά της πλοήγησης στο τρέχον φυσικό χωροχρονικό περιβάλλον, υπάρχει και ένα άλλο είδος πλοήγησης ή περιήγησης στον παρελθόντα ή μέλλοντα χωροχρόνο που επίσης στηρίζεται στον ιππόκαμπο και επιτρέπει την εξερεύνηση παρελθόντων εμπειριών μέσω της ανάμνησης ή τον προγραμματισμό μελλοντικών καταστάσεων μέσω της φαντασίας, μια ικανότητα (τουλάχιστον του ανθρώπου) που περιγράφεται ως «νοητικό ταξίδι στον χρόνο» (βλ. κεφ. «Βιωματική Μνήμη»). Έτσι, φαίνεται ότι ο ιππόκαμπος συνιστά ένα είδος *νοητικού χώρου* (*cognitive space*), στον οποίο συγκροτούνται σύνθετες αναπαραστάσεις που σχετίζονται με παρελθούσα βιωματική εμπειρία ή με φαντασικές εικονικές και μελλοντικές εμπειρίες. Νευροαπεικονιστικές μελέτες στον άνθρωπο που απαιτούν εικονική ή φαντασική πλοήγηση στο περιβάλλον (π.χ. μια πόλη), έχουν δείξει ενεργοποίηση του ιππόκαμπου (Gron, Wunderlich, Spitzer, Tomczak, & Riepe, 2000· Maguire et al., 1998· Maguire et al., 2003) (βλ. πιο κάτω). Χωρίς να είναι διευκρινισμένο κατά πόσο ο ιππόκαμπος κωδικοποιεί άμεσα τη φυσική παράμετρο του χρόνου, φαίνεται γενικά ότι ο ιππόκαμπος εμπλέκεται σε χρονοεξαρτώμενες μαθησιακές διεργασίες, όπως συμβαίνει στην περίπτωση της εξαρτημένης συνειρμικής μάθησης μέσω αποτυπώματος (βλ. «Αδηλη Μνήμη»), κατά την οποία δημιουργούνται συνειρμοί με άξονα τον χρόνο, και στην ικανότητα μνήμης της σειριακής τάξης των γεγονότων (Fortin, Agster, & Eichenbaum, 2002). Επίσης, η σχέση του ιππόκαμπου με τον χρόνο εκδηλώνεται στην περίπτωση μεταβολής του προτύπου δραστηριότητας των κυττάρων θέσης του ιππόκαμπου συναρτήσει του χρόνου και της εμπειρίας, όπως αποδεικνύεται με τις μεταβολές στο πρότυπο πυροδότησης των κυττάρων θέσης μετά από επαναλαμβανόμενη έκθεση του ζώου στο ίδιο περιβάλλον (Mehta, Barnes, & McNaughton, 1997) και κυρίως με την πρόσφατη ανακάλυψη των κυττάρων χρόνου, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω (Eichenbaum, 2014).

Πρέπει να σημειωθεί ότι ο ιππόκαμπος εμπλέκεται επίσης στην ανίχνευση νέων ερεθισμάτων, δηλαδή αναγνωρίζει τη νεοτερικότητα των ερεθισμάτων, είτε αυτών που σχετίζονται με το πλαίσιο, το περιβάλλον στο

οποίο βιώνονται τα διάφορα συμβάντα, είτε αυτών που σχετίζονται με αντικείμενα που συναντώνται εντός του πλαισίου (Kaplan, Horner, Bandettini, Doeller, & Burgess, 2014· Kumaran & Maguire, 2007· Nyberg, 2005· Ranganath & Rainer, 2003). Αυτή είναι μια λειτουργία του ιππόκαμπου η οποία απαιτεί νευρωνικές διεργασίες σύγκρισης, τις οποίες φαίνεται ότι όντως διεκπεραιώνει ο ιππόκαμπος (Vinogradova, 2001).

20.3.1.3 Οι Θεωρίες της «Συσχετιστικής Μνήμης» και της «Συγκρότησης Σκηνης»

Μία αντίληψη που προσπαθεί να συλλάβει ένα κοινό στοιχείο των λειτουργικών χαρακτηριστικών του ιππόκαμπου εκφράζεται με τη θεωρία της *συσχετιστικής μνήμης (relational memory)* (Eichenbaum, 2001a· Konkel & Cohen, 2009). Τόσο ο χωρικός χάρτης που αναφέρθηκε πιο πάνω όσο και η συσχετιστική μνήμη παρέχουν τη δυνατότητα για πλοήγηση του υποκειμένου στον πραγματικό χώρο αλλά και τον νοητικό μνημονικό «χώρο». Η βασική ιδέα της θεωρίας αυτής είναι ότι η πληροφορία που σχετίζεται με ένα βίωμα και η οποία φθάνει στον ιππόκαμπο καθώς και τον περικείμενο φλοιό, οδηγεί στη συγκρότηση μνημονικών αναπαραστάσεων στις οποίες συνδέονται ποικίλα στοιχεία της εμπειρίας. Για παράδειγμα, όταν διαβάζω από πολλά άρθρα και βιβλία στην προσπάθεια να γράψω αυτό το κεφάλαιο, δημιουργούνται διάφορες μνήμες οι οποίες συνδέουν πολλά στοιχεία μεταξύ τους, όπως τη γραμματοσειρά του κειμένου, τις εικόνες, τη θέση στο γραφείο που ήταν το άρθρο ή βιβλίο, ακόμα και την ώρα της ημέρας που το είχα διαβάσει και το ενδιαφέρον που μου είχε προκαλέσει. Αργότερα, ψάχνοντας να βρω μια συγκεκριμένη πληροφορία, πιθανώς να ψάξω για τη σελίδα στην οποία είδα δει μία συγκεκριμένη εικόνα και η οποία είχε συνδεθεί, συσχετιστεί με το συγκεκριμένο κείμενο που αναζητώ. Ένα πιο κοινό ίσως παράδειγμα εκφράζεται με την προσπάθεια να βρούμε πού αφήσαμε τα κλειδιά, αναζητώντας κάποιο στοιχείο, μια νύξη, από το συμβάν κατά το οποίο αφήσαμε τα κλειδιά σε ένα σημείο.

Ένα βασικό χαρακτηριστικό της δηλωτικής μνήμης, δηλαδή βιωματικής και σημασιολογικής μνήμης, είναι η δυνατότητα συνειδητής πρόσβασης στις μνήμες αυτές ακολουθώντας διάφορες εναλλακτικές νοητικές διαδρομές. Είναι όντως γεγονός ότι η δηλωτική μνήμη χαρακτηρίζεται από αλληλοσυνδέσεις, συνειρμούς μεταξύ αλληλοσχετιζόμενων στοιχείων της βιωματικής εμπειρίας. Επίσης, οι δηλωτικές μνήμες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για επίλυση νέων προβλημάτων μέσω διεργασιών εξαγωγής συμπεράσματος (Eichenbaum, 2001b, 2012a). Για παράδειγμα, μαθαίνουμε την πληροφορία ότι ο Θεόδωρος Κολοκοτρώνης έλαβε μέρος στον αγώνα της Ελληνικής Ανεξαρτησίας, χωρίς πιθανόν να γνωρίζουμε άλλες πληροφορίες για το άτομο αυτό. Όμως, μέσω της γνώσης μας της ακριβούς περιόδου που πραγματοποιήθηκε ο αγώνας αυτός μπορούμε να συμπεράνουμε πότε έζησε το συγκεκριμένο πρόσωπο. Έχει προταθεί ότι η υπολογιστική διεργασία της δηλωτικής μνήμης προσφέρει τη δυνατότητα σύγκρισης και αντιπαραβολής της πληροφορίας που προέρχεται από διαφορετικές πηγές και επίσης επιτρέπει τη συμπερασματική διεργασία και την εξαγωγή γενικεύσεων από αυτές τις πολλαπλές πληροφοριακές πηγές που προέρχονται από πολλαπλές βιωματικές εμπειρίες. Έτσι, προτείνεται ότι μια βασική συμβολή του συστήματος του ιππόκαμπου στη δηλωτική μνήμη είναι μέσω συγκρότησης συσχετιστικής αναπαράστασης των μνημών προηγούμενων εμπειριών, με βασικό χαρακτηριστικό την ευελιξία της διεργασίας αναπαράστασης που επιτρέπει τη συμπερασματική χρήση της μνήμης σε νέες καταστάσεις (Cohen & Eichenbaum, 1993· Cohen, Poldrack, & Eichenbaum, 1997). Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή το σύστημα του ιππόκαμπου οργανώνει τις μνήμες σε έναν, τρόπον τινά, «μνημονικό χώρο» (Eichenbaum et al., 1999· Howard & Eichenbaum, 2015). Στη θεωρία της συσχετιστικής μνήμης ο μνημονικός χώρος συγκροτείται από ένα πλέγμα αλληλοσχετιζόμενων, αλληλεπικαλυπτόμενων βιωματικών μνημών που οδηγεί στον σχηματισμό μιας σημασιολογικής δομής, όπου οι μνήμες συνδέονται μέσω των κοινών τους στοιχείων. Κυρίαρχο ρόλο στη μνημονική αυτή δομή παίζουν οι αναπαραστάσεις των αναμνήσεων υπό μορφή αλληλουχιών συμβάντων, που συγκροτούν συγκεκριμένες βιωματικές εμπειρίες, διακριτές βιωματικές μνήμες. Δηλαδή, οι βιωματικές μνήμες διαπλέκονται στον μνημονικό αυτό χώρο μέσω των βιωματικών συμβάντων που είναι κοινά μεταξύ των σχετιζόμενων μνημών. Σημαντική ιδιότητα αυτού του μνημονικού χώρου είναι η δυνατότητα που προσφέρει για σύγκριση και αντιπαραβολή μεταξύ των αναμνήσεων, κάτι που επιτρέπει την ευέλικτη και επαγωγική, συμπερασματική χρήση των αναμνήσεων. Η δυνατότητα αυτή στηρίζεται στη συσχετιστική, συνειρμική αναπαράσταση των μνημών, όπου, όταν ένα στοιχείο αυτού του πλέγματος, του δικτύου μνημών, ενεργοποιείται μέσω κάποιας νύξης, θα οδηγήσει στην ενεργοποίηση όλων των μνημών οι οποίες έχουν κοινό το συγκεκριμένο στοιχείο και είναι βέβαια επαρκώς συνδεδεμένες. Αυτή η διεργασία μπορεί, επίσης, να οδηγήσει στην ενεργοποίηση ακόμα και μνημών που είναι έμμεσα συνδεδεμένες με την αρχική. Έτσι, μπορούν να ενεργοποιηθούν, να ανακτηθούν μνήμες για βιώματα που συνέβησαν σε πλαίσια διαφορετικά από το αρχικό, στο οποίο πραγματοποιήθηκε η πρώτη πρόσληψη ενός στοιχείου. Σ' αυτή τη διεργασία ευέλικτου συσχετισμού και συνδεσιμότητας, συνειρμικότητας και επαγωγικής έκφρασης των μνημών, καθοριστική είναι η συμβολή του ιππόκαμπου, ο οποίος εμπλέκεται σε ποικιλία συμπεριφορικών καταστάσεων, περιλαμβαν-

νομένης της πλοήγησης στον χώρο και της συγκρότησης λογικών ικριωμάτων, σχημάτων γνώσης (βλ. κεφ. «Σημαιολογική Μνήμη») μέσω της χρησιμοποίησης ενός μεγάλου εύρους μη χωρικών πληροφοριών. Είναι επίσης σημαντικό ότι η θεώρηση αυτή προβλέπει ότι είναι εφικτή η έκφραση των μνημών μέσω διαφορετικών συμπεριφορικών οδών. Η υπόθεση της συσχετιστικής μνήμης βασίζεται σε έναν μηχανισμό, σύμφωνα με τον οποίο οι νευρώνες του ιππόκαμπου κωδικοποιούν π.χ. τη χωρική πληροφορία ως μία σειρά απλών συνδέσεων, συνειρμών, μεταξύ γειτονικών αντικειμένων στον χώρο, καθώς επίσης και άλλων μη οπτικών ερεθισμάτων, όπως οσμές και ήχους. Συνδεδεμένες μεταξύ τους τέτοιες συσχετιστικές μνήμες παρέχουν τη δυνατότητα νοητικής συγκρότησης της διάταξης του περιβάλλοντος χώρου και έτσι δυνατότητα πλοήγησης, χωρίς να υπάρχει απαίτηση για ύπαρξη ενός οργανωμένου χάρτη στον ιππόκαμπο, όπως υποδεικνύεται από την ύπαρξη των κυττάρων περιοχής, όπου υποδεικνύεται μία κατά κάποιον τρόπο αυστηρή αντιπροσώπευση συγκεκριμένων χωρικών θέσεων στον ιππόκαμπο. Έτσι, ο ιππόκαμπος μπορεί να συμμετέχει σημαντικά στην πλοήγηση στον χώρο μέσω της συμβολής του στις μνημονικές διεργασίες που είναι απαραίτητες για την πλοήγηση παρά μέσω άμεσης υπολογιστικής επεξεργασίας της χωρικής πληροφορίας πλοήγησης (Eichenbaum & Cohen, 2014). Είναι ενδιαφέρον ότι πολύ πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ακόμα έναν ρόλο του ιππόκαμπου, όχι μόνον στην πλοήγηση στη φυσική διάσταση του χώρου αλλά ακόμα και στην πλοήγηση εντός του διδιάστατου χώρου των κοινωνικών σχέσεων (Tavares et al., 2015).

Ο συνδυασμός της συσχετιστικής αναπαράστασης των μνημών που προκύπτει μέσω της διεργασίας συγκρίσεων, και της ευελιξίας της διεργασίας αναπαράστασης που επιτρέπει επαγωγική έκφραση των αναμνήσεων, δηλώνει την ύπαρξη ενός πλαισίου επεξεργασίας της πληροφορίας που μπορεί να στηρίζει την λειτουργία της δηλωτικής μνήμης τόσο στον άνθρωπο όσο και σε άλλα ζώα. Περισσότερα στοιχεία για τη θεωρία, περιλαμβανομένης σύνοψης πειραματικών ενδείξεων που τη στηρίζουν, αναφέρονται στο πρόσφατο σύγγραμμα του Howard Eichenbaum (Eichenbaum, 2012b). Οι διάφορες θεωρίες για την ανάμειξη του ιππόκαμπου στην μνήμη δεν προτείνουν ουσιαστικά διαφορετικούς και ανταγωνιστικούς ρόλους του ιππόκαμπου, αλλά μάλλον παράλληλες ή ακόμα και συμπληρωματικές λειτουργίες, που θα πρέπει να ιδωθούν από μια πιο συνθετική άποψη. Για παράδειγμα, η θεωρία της συσχετιστικής και βιοματικής μνήμης είναι συναφείς περιπτώσεις, αφού και οι δύο προβλέπουν τον βασικό ρόλο του ιππόκαμπου στη δηλωτική, ρητή ανάκληση της πληροφορίας. Επιπλέον, εάν θεωρήσουμε ότι η μνήμη για συγκεκριμένα αντικείμενα και η συσχετιστική μνήμη διαμορφώνουν ένα αδιάσπαστο συνεχές, όπως και η βιοματική με τη σημαιολογική (βλ. κεφ. «Δηλωτική Μνήμη»), τότε ουσιαστικά όλες οι θεωρούμενες μνημονικές λειτουργίες του ιππόκαμπου συγκροτούν μια ενιαία νοητική οντότητα. Έτσι, σε μια προσπάθεια συγκερασμού των ποικίλων καταστάσεων κάτω από τις οποίες ο ιππόκαμπος διαμορφώνει αναπαραστάσεις συσχετίζοντας πολλά στοιχεία της εμπειρίας, έχει πρόσφατα προταθεί ότι μια γενική λειτουργία του ιππόκαμπου συνίσταται στη συγκρότηση πολύπλοκων αλλά λεπτομερών συνδέσεων των ποιοτικών χαρακτηριστικών της βιοματικής εμπειρίας, σε ένα συνεκτικό σύνολο, καθιστώντας αργότερα δυνατή την ανάκτηση των μνημονικών αυτών πληροφοριών και συμβάλλοντας με σημαντικό τρόπο στη λειτουργία ενός εύρους νοητικών διεργασιών, περιλαμβανομένων της αντίληψης και της ενεργού μνήμης, εκτός από αυτήν της μακρόχρονης μνήμης, στην οποία ο ιππόκαμπος έχει θεμελιωμένη συμβολή (Yonelinas, 2013). Μ' αυτόν τον τρόπο ο ιππόκαμπος είναι υπεύθυνος για τη συγκρότηση (αναπαράσταση και μνημόνευση) μιας συνεκτικής αλληλουχίας χρονικών στιγμών που υφίστανται κατά την εξέλιξη μιας βιοματικής εμπειρίας, συνδέοντας το μεγάλο πλήθος των ποιοτικών στοιχείων που συνοδεύουν την εμπειρία και την κάνουν μοναδική, έτσι όπως την αντιλαμβανόμαστε και τη θυμόμαστε. Η υπόθεση αυτή βασίζεται ουσιαστικά σε ευρήματα που δείχνουν ότι οι λειτουργίες της αντίληψης και της ενεργού μνήμης μπορούν να διαταραχθούν από βλάβη στον ιππόκαμπο.

Μια εναλλακτική θεώρηση του ιππόκαμπου που διαφέρει σημαντικά από την παραδοσιακή αντίληψη που τον αντιμετωπίζει ως μία δομή η οποία απλώς κωδικοποιεί αυτόματα τα πάντα μέσω αναγκαστικής πρόσβασης της συνείδησης στην εισερχόμενη πληροφορία και της επίσης αναγκαστικής (και μη επιλεκτικά) συνειδητής έκφρασης της (με τον τρόπο αυτό δηλωτικής) μακρόχρονης μνήμης (Moscovitch, 2008· Squire, 1992), είναι αυτή που προσπαθεί να συνδυάσει τη συσχετιστική θεωρία με την υπόθεση της *εποικοδομητικής προσομοίωσης βιωμάτων* (*constructive episodic simulation hypothesis*) (Schacter et al., 2012). Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, ο ιππόκαμπος στηρίζει μία προσομοιοτικού τύπου διεργασία, κατά την οποία εξάγονται τα σημαντικά στοιχεία, οι λεπτομέρειες ενός βιώματος από τη μνήμη, και αναδιοργανώνονται, ώστε να σχηματίσουν, να συγκροτήσουν φαντασιακές, εικονικές προσομοιώσεις νέων καινοτόμων «σκηνών συμβάντων» οι οποίες μπορούν να υποβάλλονται σε διεργασίες βιοματικής μνήμης, μελλοντικών (φαντασιακών) καταστάσεων και βέβαια διεργασίες συγκρότησης σκηνών συμβάντων (Schacter et al., 2012). Η καλούμενη *θεωρία συγκρότησης σκηνής* (*scene construction theory*) (Hassabis & Maguire, 2007· Maguire & Hassabis, 2011) προτείνει ότι ο ιππόκαμπος διευκολύνει την κατασκευή, τη συγκρότηση χωρικά συνεκτικών άχρονων και απρόσωπων

σκηνών συμβάντων καθιστώντας δυνατό τον συνδυασμό ή ανασυνδυασμό λεπτομερειών των συμβάντων που συγκροτούνται στη βιωματική μνήμη εντός ενός συνεκτικού χωρικού πλαισίου. Με τον τρόπο αυτό η διεργασία συγκρότησης σκηνής μπορεί να στηρίζει, εκτός από την βιωματική μνήμη, και τη φανταστική σύλληψη του μέλλοντος, τις νοητικές διεργασίες της πλοήγησης στον χώρο ή ακόμα και στα όνειρα. Είναι γεγονός ότι ανάκληση παρελθόντων βιωμάτων και η σκέψη για το μέλλον συστρατεύουν τέτοιες εικονικές, φανταστικές σκηνές. Στη βιωματική μνήμη και στην κατασκευή σκηνών υφίσταται η υποκειμενική αίσθηση του εαυτού, η καλούμενη αυτονοητική επίγνωση (Tulving, 1983). Επίσης, όπως η βιωματική μνήμη, έτσι και η συγκρότηση σκηνής εξαρτάται από τον υπόκαμπο (Andrews-Hanna, Reidler, Sepulcre, Poulin, & Buckner, 2010). Για παράδειγμα, αμνησιακοί ασθενείς δεν είναι ικανοί για συγκρότηση σκηνής (Andelman, Hoofien, Goldberg, Aizenstein, & Neufeld, 2010). Η συγκρότηση σκηνών, στην οποία φαίνεται να έχει σημαντική εμπλοκή ο υπόκαμπος, είναι επίσης ένας πολύ αποτελεσματικός τρόπος «πακεταρίσματος», συσκευασίας της πληροφορίας. Είναι, λοιπόν, πιθανό ο υπόκαμπος να μην είναι ο κύριος υπεύθυνος για τη διεργασία το νοητικού ταξιδιού στον χρόνο, στην οποία φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη ανάμειξη ο μετωπιαίος και ο βρεγματικός φλοιός (Buckner & Carroll, 2007).

Συμπερασματικά, τα βιωματικά συμβάντα περιέχουν πλούσιο πληροφοριακό υλικό και υφίστανται ως ένα συνεχές στη ροή του χρόνου. Φαίνεται ότι ο υπόκαμπος συγκροτεί την αναπαράσταση χωρικά συνεκτικών σκηνών, με τα συμβάντα να αποτελούνται από συγκεκριμένα αντικείμενα σε συγκεκριμένες θέσεις στο χωρικό πλαίσιο, με βάση τη θέση του υποκειμένου (π.χ. ως διδάσκων αντιλαμβάνομαι μια συγκεκριμένη «σκηνή» του αμφιθεάτρου από τη συγκεκριμένη θέση που βρίσκομαι σ' αυτό). Με την προϋπόθεση ότι τα βιώματα συγκροτούνται ως αλληλουχίες συμβάντων, οι αντιπροσωπεύσεις αυτών των σκηνών, συνδυαζόμενες με χρονική ή άλλη πληροφορία, μπορούν να στηρίξουν τη λειτουργία της βιωματικής μνήμης. Με αυτόν τον τρόπο, η συγκρότηση της βιωματικής μνήμης είναι πιθανό να συνίσταται σε χωροχρονικές διαδρομές, οι οποίες εμπεριέχουν περισσότερες διαστάσεις ή μεταβλητές από τον χώρο και τον χρόνο, και στηρίζεται σε διεργασίες συγκεκριμένης διαμόρφωσης δραστηριότητας νευρωνικών συναθροισμάτων, κυτταρικών δικτύων στον υπόκαμπο (Eichenbaum, 2013· Hassabis & Maguire, 2007, 2009· MacDonald et al., 2011).

20.3.1.4 Ιππόκαμπος και Μνημονική Παγίωση

Ο υπόκαμπος θεωρείται ότι παίζει βασικό ρόλο στη μακρόχρονη συγκράτηση της πληροφορίας, για την παγίωση δηλαδή μιας μνήμης. Αυτό θεωρείται ότι επιτυγχάνεται με τη βασική του ανάμειξη στη διεργασία της συστημικής μνημονικής παγίωσης, μέσω της επικοινωνίας και αλληλεπίδρασής του με το σύστημα του νεοφλοιού, καθώς και την επίσης βασική του εμπλοκή σε διεργασίες κυτταρικής παγίωσης, οι οποίες απαιτούν φαινόμενα συναπτικής πλαστικότητας. Ο υπόκαμπος αποτελεί την εγκεφαλική περιοχή με την ευρύτερη δυνατότητα συναπτικής πλαστικότητας. Τα στοιχεία αυτά καθιστούν τον υπόκαμπο κεντρική δομή στη θεωρησή μας του φαινομένου της μνήμης. Ο ρόλος του υπόκαμπου στη (συστημική) μνημονική παγίωση ήταν και ο πρώτος που αποκαλύφθηκε και θεωρείται κλασικά η πιο βασική λειτουργία του υπόκαμπου. Στο κεφάλαιο «Παγίωση» περιγράφονται τρέχουσες αντιλήψεις για τους μηχανισμούς που θεωρείται ότι απαιτούνται για τη συστημική παγίωση και τον ρόλο του υπόκαμπου σε αυτή την διεργασία. Επίσης, τα φαινόμενα συναπτικής πλαστικότητας περιγράφονται στο κεφάλαιο «Πλαστικότητα», όπου δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στα πειραματικά ευρήματα στον υπόκαμπο. Συνοπτικά, παρ' ότι τα επιμέρους στοιχεία των υποκειμένων μηχανισμών δεν είναι γνωστά, θεωρείται βέβαιο ότι ο υπόκαμπος απαιτείται για τη βραχύχρονη συγκράτηση της πληροφορίας και την ακόλουθη διεργασία της μνημονικής παγίωσης. Γενικά, θεωρείται ότι ο ρόλος του υπόκαμπου στη μνημονική παγίωση επιτυγχάνεται μέσω της συγκρότησης μιας συνεκτικής αναπαράστασης, στην οποία συνδέονται ποικίλες επιμέρους αναπαραστάσεις αντικειμένων και των σχετικών χωροχρονικών αλλά και άλλου είδους πλαισίων που συμβαίνουν οι εμπειρίες, με τρόπο ώστε να καθίσταται δυνατή η κατοπινή ανάκληση των βιωματικών εμπειριών (Opitz, 2014· Rudy, 2009· Wang & Morris, 2010).

20.3.2 Ο Ιππόκαμπος στη Λήψη Απόφασης

Η διεργασία λήψης απόφασης είναι μια πολύ σημαντική λειτουργία που απαιτεί αποτελεσματική αξιολόγηση των θετικών και αρνητικών στοιχείων των δυνατών επιλογών και επίσης βασίζεται στη μνήμη προηγούμενων εμπειριών (Mizumori & Tryon, 2015· Tolman, 1948· Yu & Frank, 2015). Ο επίμυς και γενικά τα τρωκτικά, ως ζώα που αναζητούν και συλλέγουν τροφή και επίσης έχουν πολλούς θηρευτές, έχει ανεπτυγμένη ικανότητα εκμάθησης χωρικών σχέσεων και πλοήγησης στον χώρο, ικανότητες απαραίτητες ειδικά σε ένα μεταβαλλόμενο περιβάλλον, το οποίο απαιτεί συνεχείς προσαρμοστικές τροποποιήσεις στις νευρωνικές αναπαραστάσεις

των βιοματικών εμπειριών. Κατά την πλοήγηση και τη συνακόλουθη διεργασία λήψης απόφασης σε διάφορα σημεία στον χώρο, θα πρέπει να υφίσταται μια εσωτερική αξιολόγηση των πολλαπλών δυνατών διαδρομών που μπορεί να ακολουθήσει το ζώο, τις οποίες θα πρέπει να συγκρίνει, πριν αποφασίσει ποια κατεύθυνση θα ακολουθήσει, χρησιμοποιώντας βέβαια τις αποθηκευμένες στη μνήμη διαδρομές από προηγούμενες εμπειρίες. Ο υπόκαμπος δημιουργεί τις αναπαραστάσεις που σχετίζονται με πληροφορία γύρω από τον χώρο και το πλαίσιο στο οποίο συμβαίνουν οι εμπειρίες, αναπαραστάσεις που απαιτούνται για τη συμπεριφορά λήψης απόφασης. Στον υπόκαμπο, οι εμπειρίες κατά την περιήγηση και εξερεύνηση του περιβάλλοντος αντιπροσωπεύονται υπό μορφή ενός προτύπου αλληλουχίας ενεργοποίησης συγκεκριμένων κυττάρων, των κυττάρων περιοχής, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω (βλ. επίσης ομώνυμο κεφάλαιο), που ανήκουν σε μοναδικά νευρωνικά συναθροίσματα, δίκτυα κυττάρων. Είναι γνωστό από πρόσφατες μελέτες ότι ο υπόκαμπος, όπως και άλλες εγκεφαλικές δομές, συμβάλλει σημαντικά στις διεργασίες λήψης απόφασης (Mizumori & Tryon, 2015· Wimmer & Shohamy, 2012). Ουσιαστικά, αυτά τα συναθροίσματα αποτελούν σύνθετες αναπαραστάσεις ποικίλων πτυχών της βιοματικής εμπειρίας (βλ. κεφ. «Βιοματική Μνήμη» και «Μνημονικό Αποτύπωμα»). Πολύ πρόσφατα έχει προταθεί ότι η υποκάμπια δραστηριότητα των Οξυαίχμων Κυμάτων – Ριπιδισμών (sharp wave-ripples, SWRs, βλ. ομώνυμο κεφάλαιο) μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στις διεργασίες λήψης απόφασης (Yu & Frank, 2015). Συγκεκριμένα, τα SWRs αναπαριστούν πραγματικές διαδρομές που έχει διανύσει το ζώο (Diba & Buzsaki, 2007· Foster & Wilson, 2006· A. K. Lee & Wilson, 2002), κάτι που παραπέμπει στη διεργασία μνημονικής ανάκτησης, ανάκλησης (Carr, Jadhav, & Frank, 2011). Αλλά μπορούν επίσης, σε ορισμένες περιπτώσεις, να εκφράζουν και διαδρομές «φανταστικές», δηλαδή δυνατές διαδρομές, που όμως δεν έχουν ακόμα βιωθεί από το ζώο (Dragoi & Tonegawa, 2011· Gupta, van der Meer, Touretzky, & Redish, 2010). Όπως αναφέρεται στο αντίστοιχο κεφάλαιο, η δραστηριότητα των SWRs συμβαίνει πιο συχνά στον ύπνο, κάτι το οποίο θα μπορούσε να αποτελεί ένσταση για ένα ρόλο σε συμπεριφορά, όπως η λήψη απόφασης. Όμως, τα SWRs δημιουργούνται επίσης και σε περιόδους εγρήγορσης (Foster & Wilson, 2006· J. C. Jackson, Johnson, & Redish, 2006· Jadhav, Kemere, German, & Frank, 2012) και μάλιστα ενίοτε συμβαίνουν στα σημεία ακριβώς εκείνα που το ζώο καλείται να πάρει μια απόφαση προς τα πού θα κατευθυνθεί στην συνέχεια (Jadhav et al., 2012· Karlsson & Frank, 2009), ενισχύοντας την πιθανότητα να συμμετέχει σε διεργασίες λήψης απόφασης. Είναι γνωστό ότι ο υπόκαμπος καθιστά τον άνθρωπο ικανό να ανακαλεί βιώματα που συνέβησαν στο απότερο παρελθόν, αλλά και να φαντάζεται το μέλλον, δηλαδή καταστάσεις που δεν έχει βιώσει ακόμα (βλ. νοητικό ταξίδι στο χρόνο στο κεφ. «Βιοματική Μνήμη»). Η άποψη της εμπλοκής των SWRs στη λήψη απόφασης υποστηρίζεται από πρόσφατα πειραματικά δεδομένα, που δείχνουν ότι η ματαίωση της δημιουργία αυτής της δραστηριότητας οδηγεί σε μείωση της αποτελεσματικότητας στη λήψη σωστής απόφασης σε μια δοκιμασία λαβυρίνθου (Jadhav et al., 2012), υποδεικνύοντας την πιθανότητα η επανενεργοποίηση του συναθροίσματος κυττάρων που συμβαίνει κατά την διάρκεια των SWRs να αποτελεί εκδήλωση ανάκλησης βιωμάτων προηγούμενων εμπειριών που συνιστούν εναλλακτικές περιπτώσεις στην εξερεύνηση δυνατών μελλοντικών επιλογών. Ο ρόλος του υποκάμπου στη λήψη απόφασης συζητείται σε πρόσφατες ανασκοπήσεις (Mizumori & Tryon, 2015· Palombo, Keane, & Verfaellie, 2015· Wikenheiser & Redish, 2015· Yu & Frank, 2015). Βέβαια, ο υπόκαμπος φαίνεται ότι εμπλέκεται στη διεργασία λήψης απόφασης σε συνδυασμό και αλληλεπίδραση με άλλες εγκεφαλικές δομές (Lopez-Ramos, Guerra-Narbona, & Delgado-Garcia, 2015· Mizumori & Tryon, 2015), όπως είναι το ραβδωτό σώμα (Chersi & Pezzulo, 2012· Johnson, van der Meer, & Redish, 2007· Palombo et al., 2015· Ross, Sherrill, & Stern, 2011), αλλά κυρίως με τον προμετωπιαίο φλοιό (Jahans-Price, Gorochoowski, Wilson, Jones, & Bogacz, 2014· Ross et al., 2011· Yu & Frank, 2015). Σημαντικές επ' αυτού είναι οι παρατηρήσεις της λειτουργικής επικοινωνίας του υποκάμπου με τον προμετωπιαίο φλοιό κατά τη διάρκεια των SWRs (Logothetis et al., 2012). Εκτός όμως από τα SWRs, άλλοι ερευνητές υποδεικνύουν τον θήτα ρυθμό, ο οποίος συμβαίνει κυρίως σε περιόδους εγρήγορσης κατά τη συμπεριφορική φάση της εξερεύνησης του περιβάλλοντος (Buzsaki, 2002), ως τον νευροβιολογικό μηχανισμό με συμβολή στην διεργασία λήψης απόφασης (Belchior, Lopes-Dos-Santos, Tort, & Ribeiro, 2014· Wikenheiser & Redish, 2015).

20.4 Κατανομή Λειτουργιών Κατά Μήκος της Δομής

Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι στην ποικιλία των λειτουργιών στις οποίες υπεισέρχεται ο υπόκαμπος, υπάρχει ένα είδος διανομής ρόλων, τους οποίους αναλαμβάνουν διακριτά τμήματα κατά μήκος της δομής του. Ήδη από τη δεκαετία του '60, όταν βέβαια δεν ήταν γνωστό το μεγάλο εύρος των λειτουργικών συνεισφορών του υποκάμπου στη συμπεριφορά, υπήρχαν ενδείξεις διαφοροποίησης της ανάμειξης των αντίθετων πόλων αυτής της επιμηκυμένης δομής σε διάφορες πτυχές της συμπεριφοράς του ζώου (επίμυς και γάτα), όπως είναι η εξοικείωση κατά την έκθεση σε ένα νέο περιβάλλον, την απαλοιφή μιας εξαρτημένης συγκινησιακής

απόκρισης και την εκμάθηση απόκρισης αποφυγής, χρησιμοποιώντας την μέθοδο της καταστροφής του ιστού και την παρατήρηση της συμπεριφοράς (F. Jackson, 1966· W. J. Jackson, 1968· Nadel, 1968). Επίσης, την ίδια περίοδο είχαν εντοπιστεί διαφορετικές φυσιολογικές αποκρίσεις των κυττάρων των δύο αυτών τμημάτων του ιππόκαμπου (Adey, Sunderland, & Dunlop, 1957· Andy, 1962· Elul, 1964a, 1964b) και ορισμένες διαφορετικές ανατομικές συνδέσεις με άλλες δομές (Nauta, 1956). Διευκρινίζεται ότι οι δύο «αντίθετοι» πόλοι του ιππόκαμπου αναφέρονται βάσει της ανατομικής τους θέσης στον εγκέφαλο, έτσι στον άνθρωπο και άλλα πρωτεύοντα αναφέρονται ως πρόσθιος και οπίσθιος πόλος (ή πρόσθιος και οπίσθιος ιππόκαμπος), ενώ στα τρωκτικά στα οποία ο ιππόκαμπος έχει ραχαιοκοιλιακή διευθέτηση στον εγκέφαλο, οι αντίστοιχοι πόλοι αναφέρονται είτε ως κοιλιακός - ραχιαίος είτε ως κροταφικός - διαφραγματικός, λόγω του ότι ο κοιλιακός ιπποκάμπειος πόλος εντοπίζεται στο κροταφικό τμήμα του εγκεφάλου και ο ραχιαίος κοντά στην περιοχή του εγκεφαλικού διαφράγματος (βλ. Εικόνα 20.2). Κατά τις επόμενες χρονικές περιόδους που ακολούθησαν τις πρώτες συγκριτικές μελέτες μεταξύ των δύο πόλων συλλέχθηκαν πρόσθετα συμπεριφορικά και φυσιολογικά στοιχεία, με τα τελευταία να αφορούν κυρίως και ουσιαστικά τη μεγαλύτερη ευκολία διέγερσης των κυττάρων του κοιλιακού (κροταφικού) ιππόκαμπου και δημιουργία επιληπτοειδούς δραστηριότητας τόσο σε μελέτες *in vivo* (Elul, 1964a· Racine, Rose, & Burnham, 1977) όσο και σε *in vitro* παρασκευάσματα (λεπτές τομές ιππόκαμπου) (Bragdon, Taylor, & Wilson, 1986· Gilbert, Racine, & Smith, 1985· P. H. Lee et al., 1990). όμως, η συγκριτική διερεύνηση της φυσιολογίας των κυττάρων και του νευρωνικού δικτύου μεταξύ των δύο πόλων του ιππόκαμπου παραδόξως δεν συνεχίστηκαν, παρόλο που εκείνη την περίοδο ορισμένες νευροχημικές μελέτες έδειχναν σημαντικές διαφορές (Gage & Thompson, 1980· Hortnagl, Berger, Sperk, & Piffl, 1991· K. S. Lee, Schubert, Reddington, & Kreutzberg, 1983· Verney et al., 1985), ενώ συνεχίστηκε η συλλογή πειραματικών παρατηρήσεων «ραχαιο-κοιλιακών» διαφορών στο επίπεδο της συμπεριφοράς. Η κατανομή λειτουργικών ρόλων μεταξύ των δύο πόλων του ιππόκαμπου αποτελεί πλέον μια σχετικά εδραιωμένη αντίληψη (Bannerman et al., 2004· Bannerman et al., 2014· Fanselow & Dong, 2010· Poppenk, Evensmoen, Moscovitch, & Nadel, 2013· Small, 2002· Small, Schobel, Buxton, Witter, & Barnes, 2011). Γενικά, η πιο σαφής διαφοροποίηση από τα συσσωρευμένα μέχρι σήμερα πειραματικά δεδομένα έχουν οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι, ενώ ο ραχιαίος ιππόκαμπος έχει πιο σημαντική εμπλοκή στις διεργασίες χωρικής μάθησης και μνήμης, ο κοιλιακός ιππόκαμπος έχει μεγαλύτερη συμμετοχή στη συγκινησιακή κατάσταση του άγχους. Έτσι, μια τρέχουσα γενική ιδέα για τον διαχωρισμό των λειτουργικών ρόλων μεταξύ των δύο πόλων του ιππόκαμπου επικεντρώνεται στο δίπτυχο των νοητικών και συγκινησιακών διεργασιών, στις οποίες επιλεκτικά φαίνεται ότι εμπλέκεται αντίστοιχα ο ραχιαίος και κοιλιακός ιππόκαμπος (Bannerman et al., 2004· Fanselow & Dong, 2010).

Είναι γεγονός ότι οι αρχικές μελέτες της φυσιολογίας είχαν δείξει διαφορές που αφορούσαν παθολογική μάλλον παρά φυσιολογική δραστηριότητα. Έτσι, πιθανώς να θεωρήθηκε ότι πέρα από τις διαφορές στην επιληπτοειδή δραστηριότητα δεν υφίστανται άλλες διαφορές, ότι δηλαδή διαφορές μεταξύ των δύο πόλων αναδεικνύονται μόνον κάτω από μη φυσιολογικές συνθήκες (π.χ. υψηλή συγκέντρωση εξωκυττάρου καλίου και υπερβολική ηλεκτρική ενεργοποίηση). Παράλληλα, ανατομικές μελέτες απεδείκνυαν ένα διακριτό πρότυπο συνδεσμολογίας των δύο πόλων με άλλες εγκεφαλικές δομές, ότι δηλαδή δεν υπάρχει ομοιογένεια στις συνδέσεις των δύο πόλων με άλλες εγκεφαλικές δομές (Risold & Swanson, 1996· Witter, 1986). Για παράδειγμα, ο κοιλιακός αλλά όχι ο ραχιαίος ιππόκαμπος, είναι συνδεδεμένος με το σύμπλεγμα των πυρήνων της αμυγδαλής. Οι ετερογενείς αυτές ανατομικές συνδέσεις θα μπορούσαν σε κάποιο βαθμό να ερμηνεύσουν τη διακριτή εμπλοκή των δύο πόλων στις διάφορες λειτουργίες, όπως είχαν αποδείξει οι συμπεριφορικές μελέτες. Αυτό θα μπορούσε να αποτελεί έναν πρόσθετο παράγοντα για την αγνόηση της πιθανότητας να υφίστανται σημαντικές διαφορές στην οργάνωση και λειτουργία του ενδογενούς τοπικού δικτύου μεταξύ των δύο πόλων, και συνεπώς την «παραμέληση» της σχετικής έρευνας. Ένας άλλος παράγοντας ο οποίος μπορεί να συνέβαλε αποτρεπτικά στη σχολαστική συγκριτική διερεύνηση της εσωτερικής οργάνωσης και λειτουργίας των δύο πόλων, είναι η πολύ καλά εδραιωμένη ιδέα της εσωτερικής ομοιογένειας του ιππόκαμπου καθ' όλο το μήκος του. Αυτή η ιδέα, προφανώς, βασιζόταν στο γεγονός ότι κατά τη χρονική περίοδο που αναδεικνύονταν κάποιες ραχαιο-κοιλιακές διαφορές στον ιππόκαμπο, αποδεικνυόταν η «ελασματοειδής» επαναληψιμότητα του βασικού τρισυναπτικού νευρωνικού δικτύου κατά μήκος της επιμηκυμένης δομής του ιππόκαμπου (Andersen, Bliss, et al., 1969· Andersen et al., 1971) (βλ. πιο πάνω), που δημιουργούσε τη σχεδόν άρρητη, αυτονόητη ιδέα της οργανωτικής και λειτουργικής ομοιογένειας κατά μήκος του ιππόκαμπου. Είναι πολύ χαρακτηριστικό ότι, ακόμα και σήμερα που έχουν αρχίσει να συσσωρεύονται αρκετές παρατηρήσεις γύρω από την ετερογένεια της φυσιολογίας των δύο πόλων, φαίνεται ότι οι περισσότεροι ερευνητές θεωρούν ως δεδομένη την ιδέα της ομοιογένειας (Bannerman et al., 2014· Poppenk et al., 2013). Είναι, δηλαδή, χαρακτηριστικό το πώς μία παγιωμένη ιδέα στην επιστήμη μπορεί να κυριαρχεί και να οδηγεί σε αγνόηση σημαντικών ερευνητικών ευρημάτων.

Πλέον, τα ευρήματα που αποδεικνύουν τη ραχαιο-κοιλιακή διαφοροποίηση ή εξειδίκευση της λειτουργι-

κής οργάνωσης του ενδογενούς νευρωνικού δικτύου, περιλαμβάνουν ευρήματα στο επίπεδο των νευροδιαβιβαστών και των υποδοχέων τους (Pandis et al., 2006· Sotiriou, Papatheodoropoulos, & Angelatou, 2005) στο επίπεδο της συναπτικής διαβίβασης (Papatheodoropoulos, Asprodini, Nikita, Koutsona, & Kostopoulos, 2002· Petrides, Georgopoulos, Kostopoulos, & Papatheodoropoulos, 2007) και συναπτικής πλαστικότητας (Colgin, Kubota, Jia, Rex, & Lynch, 2004· Kenney & Manahan-Vaughan, 2013· Keralapurath, Clark, Hammond, & Wagner, 2014· Maggio & Segal, 2009b· Maruki, Izaki, Nomura, & Yamauchi, 2001· Papatheodoropoulos, 2015· Papatheodoropoulos & Kostopoulos, 2000a, 2000b· Pofantis & Papatheodoropoulos, 2014) στη διεγερσιμότητα των πυραμιδικών κυττάρων (Dougherty, Islam, & Johnston, 2012· Dougherty et al., 2013· Jung, Wiener, & McNaughton, 1994· Maggio & Segal, 2009a), καθώς και στο επίπεδο του νευρωνικού δικτύου (Kjelstrup et al., 2008· Patel, Fujisawa, Berenyi, Royer, & Buzsaki, 2012). Είναι σαφές ότι το σχετικά μικρό πλήθος των σχετικών μελετών δεν επιτρέπει ακόμα στις μέχρι τώρα διαπιστωμένες διαφορές κατά μήκος του ιππόκαμπου να οργανώσουν ένα συνεκτικό πλαίσιο που να μπορεί να ερμηνεύσει κάποιους από τους διαφορετικούς λειτουργικούς ρόλους των δύο πόλων του ιππόκαμπου, εκτός ίσως από την παθολογική κατάσταση της ευπάθειας σε επιληπτική και επιληπτοειδή δραστηριότητα. Είναι, επίσης, σαφές ότι μελλοντικά θα αποδειχτούν πολύ περισσότερες εξειδικεύσεις του τοπικού νευρωνικού δικτύου κατά μήκος του ιππόκαμπου και θα διερευνηθεί ο ρόλος τους στις διεργασίες επεξεργασίας της πληροφορίας καθώς και στη συμπεριφορά.

20.5 Επιλογικά Σχόλια

Παρ' όλη την εντατική μελέτη του ιππόκαμπου για τουλάχιστον τέσσερις δεκαετίες, τόσο ως προς τη συμβολή του σε διάφορες συμπεριφορές λειτουργίες του οργανισμού όσο και ως προς τους κυτταρικούς και δικτυακούς μηχανισμούς που μπορούν να συγκροτούν τις υπολογιστικές διεργασίες που υφίστανται κατά τις λειτουργίες αυτές, δεν έχει ακόμα καταστεί δυνατόν να διαμορφωθεί μία σαφής, ενιαία, συνεκτική και γενικά αποδεκτή θεώρηση για το ποιες είναι ακριβώς οι λειτουργίες στις οποίες εμπλέκεται, και να καθοριστεί με βεβαιότητα ποια είναι ακριβώς η λειτουργική συμβολή του ιππόκαμπου στη συμπεριφορά, ειδικά με τη φαινόμενη ύπαρξη αυτού του μεγάλου εύρους των πιθανών ρόλων του. Η αδυναμία αυτή αφορά ακόμα περισσότερο τους μηχανισμούς και τις υπολογιστικές διεργασίες που διεκπεραιώνονται από το δίκτυο του ιππόκαμπου, που ταυτόχρονα δείχνει την πολυπλοκότητα και συνθετότητα των υπολογιστικών διεργασιών και των σχετικών μηχανισμών που ενέχονται στην επεξεργασία της πληροφορίας από τον ιππόκαμπο. Μία πηγή της έλλειψης γενικής συμφωνίας συνίσταται στην ύπαρξη ορισμένων αντιφάσεων ή ασυμβατοτήτων που προκύπτουν από την έρευνα στον άνθρωπο και τα ζώα, κυρίως τα τρωκτικά. Είναι, ωστόσο, σαφές ότι η έρευνα του ιππόκαμπου, από το επίπεδο της συμπεριφοράς μέχρι το μοριακοκυτταρικό, έχει εφοδιάσει με τεράστιο όγκο πληροφορίας το γνωσιακό μας σύστημα, κάτι το οποίο θα συνεχιστεί και στο μέλλον. Φαίνεται ότι πράγματι ο ιππόκαμπος θα συνεχίσει να αποτελεί την εγκεφαλική δομή «υπόδειγμα» στη συνεχή προσπάθειά μας να κατανοήσουμε «πώς λειτουργεί ο εγκέφαλος», δηλαδή ποιες είναι ακριβώς οι συμπεριφορικές του λειτουργίες και μέσω ποιων νευρωνικών διεργασιών τις φέρει εις πέρας.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Adey, W. R., Sunderland, S., & Dunlop, C. W. (1957). The entorhinal area: electrophysiological studies of the interrelations with rhinencephalic structures and the brainstem. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, *9*, 309-324.
- Ainge, J. A., & Langston, R. F. (2012). Ontogeny of neural circuits underlying spatial memory in the rat. *Front Neural Circuits*, *6*, 8. doi: 10.3389/fncir.2012.00008
- Amaral, D. G., & Lavenex, P. (2007). Hippocampal Neuroanatomy. In P. Andersen, R. Morris, D. Amaral, T. Bliss & J. O'Keefe (Eds.), *The Hippocampus Book* (pp. 37-114). Oxford: Oxford University Press.
- Amaral, D. G., & Witter, M. P. (1989). The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neuroscience*, *31*(3), 571-591.
- Andelman, F., Hoofien, D., Goldberg, I., Aizenstein, O., & Neufeld, M. Y. (2010). Bilateral hippocampal lesion and a selective impairment of the ability for mental time travel. *Neurocase*, *16*(5), 426-435. doi: 10.1080/13554791003623318
- Andersen, P. (2006). Inhibitory circuits in the thalamus and hippocampus--an appraisal after 40 years. *Prog Neurobiol*, *78*(3-5), 264-271. doi: 10.1016/j.pneurobio.2006.02.005
- Andersen, P., Blackstad, T. W., & Lomo, T. (1966). Location and identification of excitatory synapses on hippocampal pyramidal cells. *Exp Brain Res*, *1*(3), 236-248.
- Andersen, P., Bliss, T. V., Lomo, T., Olsen, L. I., & Skrede, K. K. (1969). Lamellar organization of hippocampal excitatory pathways. *Acta Physiol Scand*, *76*(1), 4A-5A.
- Andersen, P., Bliss, T. V., & Skrede, K. K. (1971). Lamellar organization of hippocampal pathways. *Exp Brain Res*, *13*(2), 222-238.
- Andersen, P., Gross, G. N., Lomo, T., & Sveen, O. (1969). Participation of inhibitory and excitatory interneurons in the control of hippocampal cortical output. *UCLA Forum Med Sci*, *11*, 415-465.
- Andersen, P., & Lomo, T. (1967). Control of hippocampal output by afferent volley frequency. *Prog Brain Res*, *27*, 400-412. doi: 10.1016/S0079-6123(08)63112-X
- Andersen, P., Morris, R., Amaral, D., Bliss, T., & O'Keefe, J. (2007). Historical Perspective: Proposed Functions, Biological Characteristics, and Neurobiological Models of the Hippocampus. In P. Andersen, R. Morris, D. Amaral, T. Bliss & J. O'Keefe (Eds.), *The Hippocampus Book* (pp. 9-36). Oxford: Oxford University Press.
- Andrews-Hanna, J. R., Reidler, J. S., Sepulcre, J., Poulin, R., & Buckner, R. L. (2010). Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. *Neuron*, *65*(4), 550-562. doi: 10.1016/j.neuron.2010.02.005
- Andy, O. J. (1962). Electrophysiological comparisons of the dorsal and ventral hippocampus. *Physiologie de l'Hippocampe*. (pp. 411-427). Paris: CNRS.
- Aronov, D., & Tank, D. W. (2014). Engagement of neural circuits underlying 2D spatial navigation in a rodent virtual reality system. *Neuron*, *84*(2), 442-456. doi: 10.1016/j.neuron.2014.08.042
- Bannerman, D. M., Rawlins, J. N., McHugh, S. B., Deacon, R. M., Yee, B. K., Bast, T., . . . Feldon, J. (2004). Regional dissociations within the hippocampus--memory and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev*, *28*(3), 273-283. doi: 10.1016/j.neubiorev.2004.03.004
- Bannerman, D. M., Sprengel, R., Sanderson, D. J., McHugh, S. B., Rawlins, J. N., Monyer, H., & Seeburg, P. H. (2014). Hippocampal synaptic plasticity, spatial memory and anxiety. *Nat Rev Neurosci*, *15*(3), 181-192.
- Belchior, H., Lopes-Dos-Santos, V., Tort, A. B., & Ribeiro, S. (2014). Increase in hippocampal theta oscillations during spatial decision making. *Hippocampus*, *24*(6), 693-702. doi: 10.1002/hipo.22260
- Bragdon, A. C., Taylor, D. M., & Wilson, W. A. (1986). Potassium-induced epileptiform activity in area CA3 varies markedly along the septotemporal axis of the rat hippocampus. *Brain Res*, *378*(1), 169-173.
- Brandon, M. P., Koenig, J., & Leutgeb, S. (2014). Parallel and convergent processing in grid cell, head-direction cell, boundary cell, and place cell networks. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*, *5*(2), 207-219. doi: 10.1002/wcs.1272
- Buckner, R. L., & Carroll, D. C. (2007). Self-projection and the brain. *Trends Cogn Sci*, *11*(2), 49-57. doi: 10.1016/j.tics.2006.11.004
- Buhl, E., & Whittington, M. (2007). Local Circuits. In P. Andersen, R. Morris, D. Amaral, T. Bliss & J. O'Keefe (Eds.), *The Hippocampus Book* (pp. 297-319). Oxford: Oxford University Press.

- Buzsaki, G. (2002). Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron*, 33(3), 325-340.
- Carr, M. F., Jadhav, S. P., & Frank, L. M. (2011). Hippocampal replay in the awake state: a potential substrate for memory consolidation and retrieval. *Nat Neurosci*, 14(2), 147-153. doi: 10.1038/nn.2732
- Chersi, F., & Pezzulo, G. (2012). Using hippocampal-striatal loops for spatial navigation and goal-directed decision-making. *Cogn Process*, 13 Suppl 1, S125-129. doi: 10.1007/s10339-012-0475-7
- Cohen, N. J., & Eichenbaum, H. (1993). *Memory, Amnesia, and The Hippocampal System*. Cambridge, MA.: MIT Press.
- Cohen, N. J., Poldrack, R. A., & Eichenbaum, H. (1997). Memory for items and memory for relations in the procedural/declarative memory framework. *Memory*, 5(1-2), 131-178. doi: 10.1080/741941149
- Cohen, N. J., Ryan, J., Hunt, C., Romine, L., Wszalek, T., & Nash, C. (1999). Hippocampal system and declarative (relational) memory: summarizing the data from functional neuroimaging studies. *Hippocampus*, 9(1), 83-98. doi: 10.1002/(sici)1098-1063(1999)9:1<83::aid-hipo9>3.0.co-2-7
- Cohen, N. J., & Squire, L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, 210(4466), 207-210.
- Colgin, L. L., Kubota, D., Jia, Y., Rex, C. S., & Lynch, G. (2004). Long-term potentiation is impaired in rat hippocampal slices that produce spontaneous sharp waves. *J Physiol*, 558(Pt 3), 953-961. doi: 10.1113/jphysiol.2004.068080
- De Garengot, R. J. C. (1742). *Splanchnologie ou l'anatomie des viscères*. (2nd ed.). Paris: C. Osmond.
- Dehaene, S., & Brannon, E. M. (2010). Space, time, and number: a Kantian research program. *Trends Cogn Sci*, 14(12), 517-519. doi: 10.1016/j.tics.2010.09.009
- Diba, K., & Buzsaki, G. (2007). Forward and reverse hippocampal place-cell sequences during ripples. *Nat Neurosci*, 10(10), 1241-1242. doi: 10.1038/nn1961
- Dougherty, K. A., Islam, T., & Johnston, D. (2012). Intrinsic excitability of CA1 pyramidal neurones from the rat dorsal and ventral hippocampus. *J Physiol*, 590(Pt 22), 5707-5722. doi: 10.1113/jphysiol.2012.242693
- Dougherty, K. A., Nicholson, D. A., Diaz, L., Buss, E. W., Neuman, K. M., Chetkovich, D. M., & Johnston, D. (2013). Differential expression of HCN subunits alters voltage-dependent gating of h-channels in CA1 pyramidal neurons from dorsal and ventral hippocampus. *J Neurophysiol*, 109(7), 1940-1953. doi: 10.1152/jn.00010.2013
- Dragoi, G., & Tonegawa, S. (2011). Preplay of future place cell sequences by hippocampal cellular assemblies. *Nature*, 469(7330), 397-401. doi: 10.1038/nature09633
- Dumont, J. R., & Taube, J. S. (2015). Chapter 5 - The neural correlates of navigation beyond the hippocampus. In O. M. Shane & T. Marian (Eds.), *Prog Brain Res* (Vol. Volume 219, pp. 83-102): Elsevier.
- Eichenbaum, H. (2000). A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nat Rev Neurosci*, 1(1), 41-50. doi: 10.1038/35036213
- Eichenbaum, H. (2001a). *From Conditioning to Conscious Recollection*. New York: Oxford University Press.
- Eichenbaum, H. (2001b). The hippocampus and declarative memory: cognitive mechanisms and neural codes. *Behav Brain Res*, 127(1-2), 199-207.
- Eichenbaum, H. (2012a). A Brain System for Declarative Memory. In H. Eichenbaum (Ed.), *The Cognitive Neuroscience of Memory* (pp. 235-266). New York: Oxford University Press.
- Eichenbaum, H. (2012b). Exploring Declarative Memory using Animal Models. In H. Eichenbaum (Ed.), *The Cognitive Neuroscience of Memory* (pp. 111-148). New York: Oxford University Press.
- Eichenbaum, H. (2013). Memory on time. *Trends Cogn Sci*, 17(2), 81-88. doi: 10.1016/j.tics.2012.12.007
- Eichenbaum, H. (2014). Time cells in the hippocampus: a new dimension for mapping memories. *Nat Rev Neurosci*, 15(11), 732-744. doi: 10.1038/nrn3827
- Eichenbaum, H., & Cohen, N. J. (2014). Can we reconcile the declarative memory and spatial navigation views on hippocampal function? *Neuron*, 83(4), 764-770. doi: 10.1016/j.neuron.2014.07.032
- Eichenbaum, H., Dudchenko, P., Wood, E., Shapiro, M., & Tanila, H. (1999). The hippocampus, memory, and place cells: is it spatial memory or a memory space? *Neuron*, 23(2), 209-226.
- Elul, R. (1964a). Regional Differences in the Hippocampus of the Cat. I. Specific Discharge Patterns of the Dorsal and Ventral Hippocampus and Their Role in Generalized Seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 16, 470-488.
- Elul, R. (1964b). Regional Differences in the Hippocampus of the Cat. II. Projections of the Dorsal and Ventral Hippocampus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 16, 489-502.

- Fanselow, M. S., & Dong, H. W. (2010). Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? *Neuron*, *65*(1), 7-19. doi: 10.1016/j.neuron.2009.11.031
- Fortin, N. J., Agster, K. L., & Eichenbaum, H. B. (2002). Critical role of the hippocampus in memory for sequences of events. *Nat Neurosci*, *5*(5), 458-462. doi: 10.1038/nn834
- Foster, D. J., & Wilson, M. A. (2006). Reverse replay of behavioural sequences in hippocampal place cells during the awake state. *Nature*, *440*(7084), 680-683.
- Freund, T. F., & Buzsaki, G. (1996). Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus*, *6*(4), 347-470.
- Gage, F. H., & Thompson, R. G. (1980). Differential distribution of norepinephrine and serotonin along the dorsal-ventral axis of the hippocampal formation. *Brain Res Bull*, *5*(6), 771-773.
- Geva-Sagiv, M., Las, L., Yovel, Y., & Ulanovsky, N. (2015). Spatial cognition in bats and rats: from sensory acquisition to multiscale maps and navigation. *Nat Rev Neurosci*, *16*(2), 94-108. doi: 10.1038/nrn3888
- Gilbert, M., Racine, R. J., & Smith, G. K. (1985). Epileptiform burst responses in ventral vs dorsal hippocampal slices. *Brain Res*, *361*(1-2), 389-391.
- Gron, G., Wunderlich, A. P., Spitzer, M., Tomczak, R., & Riepe, M. W. (2000). Brain activation during human navigation: gender-different neural networks as substrate of performance. *Nat Neurosci*, *3*(4), 404-408. doi: 10.1038/73980
- Gupta, A. S., van der Meer, M. A., Touretzky, D. S., & Redish, A. D. (2010). Hippocampal replay is not a simple function of experience. *Neuron*, *65*(5), 695-705. doi: 10.1016/j.neuron.2010.01.034
- Hassabis, D., & Maguire, E. A. (2007). Deconstructing episodic memory with construction. *Trends Cogn Sci*, *11*(7), 299-306. doi: 10.1016/j.tics.2007.05.001
- Hassabis, D., & Maguire, E. A. (2009). The construction system of the brain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *364*(1521), 1263-1271. doi: 10.1098/rstb.2008.0296
- Hortnagl, H., Berger, M. L., Sperk, G., & Pifl, C. (1991). Regional heterogeneity in the distribution of neurotransmitter markers in the rat hippocampus. *Neuroscience*, *45*(2), 261-272.
- Howard, M. W., & Eichenbaum, H. (2013). The hippocampus, time, and memory across scales. *J Exp Psychol Gen*, *142*(4), 1211-1230. doi: 10.1037/a0033621
- Howard, M. W., & Eichenbaum, H. (2015). Time and space in the hippocampus. *Brain Res*, *1621*, 345-354. doi: 10.1016/j.brainres.2014.10.069
- Jackson, F. (1966). *The differential effect of dorsal and posterior hippocampal lesions on behavior of the albino rat*. Rutgers University, Unpublished Thesis.
- Jackson, J. C., Johnson, A., & Redish, A. D. (2006). Hippocampal sharp waves and reactivation during awake states depend on repeated sequential experience. *J. Neurosci.*, *26*(48), 12415-12426. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4118-06.2006
- Jackson, W. J. (1968). A comment on «The hippocampus and behavior». *Psychol Bull*, *69*, 20-22.
- Jadhav, S. P., Kemere, C., German, P. W., & Frank, L. M. (2012). Awake hippocampal sharp-wave ripples support spatial memory. *Science*, *336*(6087), 1454-1458. doi: 10.1126/science.1217230
- Jahans-Price, T., Gorochoowski, T. E., Wilson, M. A., Jones, M. W., & Bogacz, R. (2014). Computational modeling and analysis of hippocampal-prefrontal information coding during a spatial decision-making task. *Front Behav Neurosci*, *8*, 62. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00062
- Jeffery, K. J., Wilson, J. J., Casali, G., & Hayman, R. M. (2015). Neural encoding of large-scale three-dimensional space-properties and constraints. *Front Psychol*, *6*, 927. doi: 10.3389/fpsyg.2015.00927
- Johnson, A., van der Meer, M. A., & Redish, A. D. (2007). Integrating hippocampus and striatum in decision-making. *Curr Opin Neurobiol*, *17*(6), 692-697. doi: 10.1016/j.conb.2008.01.003
- Jung, M. W., Wiener, S. I., & McNaughton, B. L. (1994). Comparison of spatial firing characteristics of units in dorsal and ventral hippocampus of the rat. *J Neurosci*, *14*(12), 7347-7356.
- Kaplan, R., Horner, A. J., Bandettini, P. A., Doeller, C. F., & Burgess, N. (2014). Human hippocampal processing of environmental novelty during spatial navigation. *Hippocampus*, *24*(7), 740-750. doi: 10.1002/hipo.22264
- Karlsson, M. P., & Frank, L. M. (2009). Awake replay of remote experiences in the hippocampus. *Nat Neurosci*, *12*(7), 913-918. doi: 10.1038/nn.2344
- Kenney, J., & Manahan-Vaughan, D. (2013). NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in dorsal and intermediate hippocampus exhibits distinct frequency-dependent profiles. *Neuropharmacology*, *74*, 108-118. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.02.017
- Keralapurath, M. M., Clark, J. K., Hammond, S., & Wagner, J. J. (2014). Cocaine- or stress-induced metaplasticity of LTP in the dorsal and ventral hippocampus. *Hippocampus*, *24*(5), 577-590. doi:

10.1002/hipo.22250

- Kjelstrup, K. B., Solstad, T., Brun, V. H., Hafting, T., Leutgeb, S., Witter, M. P., . . . Moser, M. B. (2008). Finite scale of spatial representation in the hippocampus. *Science*, *321*(5885), 140-143. doi: 10.1126/science.1157086
- Klausberger, T., & Somogyi, P. (2008). Neuronal diversity and temporal dynamics: the unity of hippocampal circuit operations. *Science*, *321*(5885), 53-57. doi: 10.1126/science.1149381
- Konkel, A., & Cohen, N. J. (2009). Relational memory and the hippocampus: representations and methods. *Front Neurosci*, *3*(2), 166-174. doi: 10.3389/neuro.01.023.2009
- Kraus, B. J., Robinson, R. J., 2nd, White, J. A., Eichenbaum, H., & Hasselmo, M. E. (2013). Hippocampal «time cells»: time versus path integration. *Neuron*, *78*(6), 1090-1101. doi: 10.1016/j.neuron.2013.04.015
- Kullmann, D. (2007). Synaptic Function. In P. Andersen, R. Morris, D. Amaral, T. Bliss & J. O'Keefe (Eds.), *The Hippocampus Book*. Oxford: Oxford University Press.
- Kullmann, D. M. (2011). Interneuron networks in the hippocampus. *Curr Opin Neurobiol*, *21*(5), 709-716. doi: 10.1016/j.conb.2011.05.006
- Kumaran, D., & Maguire, E. A. (2007). Which computational mechanisms operate in the hippocampus during novelty detection? *Hippocampus*, *17*(9), 735-748. doi: 10.1002/hipo.20326
- Langston, R. F., Ainge, J. A., Couey, J. J., Canto, C. B., Bjerknes, T. L., Witter, M. P., . . . Moser, M. B. (2010). Development of the spatial representation system in the rat. *Science*, *328*(5985), 1576-1580. doi: 10.1126/science.1188210
- Lee, A. K., & Wilson, M. A. (2002). Memory of sequential experience in the hippocampus during slow wave sleep. *Neuron*, *36*(6), 1183-1194.
- Lee, K. S., Schubert, P., Reddington, M., & Kreutzberg, G. W. (1983). Adenosine receptor density and the depression of evoked neuronal activity in the rat hippocampus in vitro. *Neurosci Lett*, *37*(1), 81-85.
- Lee, P. H., Xie, C. W., Lewis, D. V., Wilson, W. A., Mitchell, C. L., & Hong, J. S. (1990). Opioid-induced epileptiform bursting in hippocampal slices: higher susceptibility in ventral than dorsal hippocampus. *J Pharmacol Exp Ther*, *253*(2), 545-551.
- Logothetis, N. K., Eschenko, O., Murayama, Y., Augath, M., Steudel, T., Evrard, H. C., . . . Oeltermann, A. (2012). Hippocampal-cortical interaction during periods of subcortical silence. *Nature*, *491*(7425), 547-553. doi: 10.1038/nature11618
- Lomo, T. (2009). Excitability changes within transverse lamellae of dentate granule cells and their longitudinal spread following orthodromic or antidromic activation. *Hippocampus*, *19*(7), 633-648. doi: 10.1002/hipo.20538
- Lopez-Ramos, J. C., Guerra-Narbona, R., & Delgado-Garcia, J. M. (2015). Different forms of decision-making involve changes in the synaptic strength of the thalamic, hippocampal, and amygdalar afferents to the medial prefrontal cortex. *Front Behav Neurosci*, *9*, 7. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00007
- Lorente de No, R. (1934). Studies on the structure of the cerebral cortex. II. . *J Psychol Neurol (Lpz)*, *46*, 113-177.
- MacDonald, C. J., Carrow, S., Place, R., & Eichenbaum, H. (2013). Distinct hippocampal time cell sequences represent odor memories in immobilized rats. *J Neurosci*, *33*(36), 14607-14616. doi: 10.1523/jneurosci.1537-13.2013
- MacDonald, C. J., Lepage, K. Q., Eden, U. T., & Eichenbaum, H. (2011). Hippocampal «time cells» bridge the gap in memory for discontinuous events. *Neuron*, *71*(4), 737-749. doi: 10.1016/j.neuron.2011.07.012
- Maggio, N., & Segal, M. (2009a). Differential corticosteroid modulation of inhibitory synaptic currents in the dorsal and ventral hippocampus. *J Neurosci*, *29*(9), 2857-2866. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4399-08.2009
- Maggio, N., & Segal, M. (2009b). Differential modulation of long-term depression by acute stress in the rat dorsal and ventral hippocampus. *J Neurosci*, *29*(27), 8633-8638. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1901-09.2009
- Maguire, E. A., Burgess, N., Donnett, J. G., Frackowiak, R. S., Frith, C. D., & O'Keefe, J. (1998). Knowing where and getting there: a human navigation network. *Science*, *280*(5365), 921-924.
- Maguire, E. A., & Hassabis, D. (2011). Role of the hippocampus in imagination and future thinking. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *108*(11), E39. doi: 10.1073/pnas.1018876108
- Maguire, E. A., Spiers, H. J., Good, C. D., Hartley, T., Frackowiak, R. S., & Burgess, N. (2003). Navigation

- expertise and the human hippocampus: a structural brain imaging analysis. *Hippocampus*, 13(2), 250-259. doi: 10.1002/hipo.10087
- Maruki, K., Izaki, Y., Nomura, M., & Yamauchi, T. (2001). Differences in paired-pulse facilitation and long-term potentiation between dorsal and ventral CA1 regions in anesthetized rats. *Hippocampus*, 11(6), 655-661. doi: 10.1002/hipo.1080
- Mehta, M. R., Barnes, C. A., & McNaughton, B. L. (1997). Experience-dependent, asymmetric expansion of hippocampal place fields. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94(16), 8918-8921.
- Miller, J. F., Neufang, M., Solway, A., Brandt, A., Trippel, M., Mader, I., . . . Schulze-Bonhage, A. (2013). Neural activity in human hippocampal formation reveals the spatial context of retrieved memories. *Science*, 342(6162), 1111-1114. doi: 10.1126/science.1244056
- Mizumori, S. J., Smith, D. M., & Puryear, C. B. (2007). Hippocampal and neocortical interactions during context discrimination: electrophysiological evidence from the rat. *Hippocampus*, 17(9), 851-862. doi: 10.1002/hipo.20317
- Mizumori, S. J., & Tryon, V. L. (2015). Chapter 11 - Integrative hippocampal and decision-making neurocircuitry during goal-relevant predictions and encoding. In O. M. Shane & T. Marian (Eds.), *Prog Brain Res* (Vol. Volume 219, pp. 217-242): Elsevier.
- Morris, R. (1984). Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods*, 11(1), 47-60.
- Moscovitch, M. (2008). The hippocampus as a «stupid,» domain-specific module: Implications for theories of recent and remote memory, and of imagination. *Can J Exp Psychol*, 62(1), 62-79. doi: 10.1037/1196-1961.62.1.62
- Nadel, L. (1968). Dorsal and ventral hippocampal lesions and behavior. *Physiol Behav*, 3(6), 891-900.
- Nadel, L. (1995). The role of the hippocampus in declarative memory: a comment on Zola-Morgan, Squire, and Ramus (1994). *Hippocampus*, 5(3), 232-239. doi: 10.1002/hipo.450050309
- Nauta, W. J. (1956). An experimental study of the fornix system in the rat. *J Comp Neurol*, 104(2), 247-271.
- Niediek, J., & Bain, J. (2014). Human single-unit recordings reveal a link between place-cells and episodic memory. *Front Syst Neurosci*, 8, 158. doi: 10.3389/fnsys.2014.00158
- Nyberg, L. (2005). Any novelty in hippocampal formation and memory? *Curr Opin Neurol*, 18(4), 424-428.
- O'Keefe, J. (1976). Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Exp Neurol*, 51(1), 78-109.
- O'Keefe, J., Burgess, N., Donnett, J. G., Jeffery, K. J., & Maguire, E. A. (1998). Place cells, navigational accuracy, and the human hippocampus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 353(1373), 1333-1340. doi: 10.1098/rstb.1998.0287
- O'Keefe, J., & Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res*, 34(1), 171-175.
- O'Keefe, J., & Nadel, L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford: Clarendon Press.
- Opitz, B. (2014). Memory function and the hippocampus. *Front Neurol Neurosci*, 34, 51-59. doi: 10.1159/000356422
- Palmer, L., & Lynch, G. (2010). Neuroscience. A Kantian view of space. *Science*, 328(5985), 1487-1488. doi: 10.1126/science.1191527
- Palombo, D. J., Keane, M. M., & Verfaellie, M. (2015). How does the hippocampus shape decisions? *Neurobiol Learn Mem*, 125, 93-97. doi: 10.1016/j.nlm.2015.08.005
- Pandis, C., Sotiriou, E., Kouvaras, E., Asproдини, E., Papatheodoropoulos, C., & Angelatou, F. (2006). Differential expression of NMDA and AMPA receptor subunits in rat dorsal and ventral hippocampus. *Neuroscience*, 140(1), 163-175. doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.02.003
- Papatheodoropoulos, C. (2015). Striking differences in synaptic facilitation along the dorsoventral axis of the hippocampus. *Neuroscience*, 301, 454-470. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.029
- Papatheodoropoulos, C., Asproдини, E., Nikita, I., Koutsona, C., & Kostopoulos, G. (2002). Weaker synaptic inhibition in CA1 region of ventral compared to dorsal rat hippocampal slices. *Brain Res*, 948(1-2), 117-121.
- Papatheodoropoulos, C., & Kostopoulos, G. (2000a). Decreased ability of rat temporal hippocampal CA1 region to produce long-term potentiation. *Neurosci Lett*, 279(3), 177-180.
- Papatheodoropoulos, C., & Kostopoulos, G. (2000b). Dorsal-ventral differentiation of short-term synaptic plasticity in rat CA1 hippocampal region. *Neurosci.Lett.*, 286(1), 57-60.
- Patel, J., Fujisawa, S., Berenyi, A., Royer, S., & Buzsaki, G. (2012). Traveling theta waves along the entire septotemporal axis of the hippocampus. *Neuron*, 75(3), 410-417. doi: 10.1016/j.neuron.2012.07.015

- Petrides, T., Georgopoulos, P., Kostopoulos, G., & Papatheodoropoulos, C. (2007). The GABAA receptor-mediated recurrent inhibition in ventral compared with dorsal CA1 hippocampal region is weaker, decays faster and lasts less. *Exp Brain Res*, *177*(3), 370-383. doi: 10.1007/s00221-006-0681-6
- Pofantis, H., & Papatheodoropoulos, C. (2014). The alpha5GABAA receptor modulates the induction of long-term potentiation at ventral but not dorsal CA1 hippocampal synapses. *Synapse*, *68*(9), 394-401. doi: 10.1002/syn.21751
- Poppenk, J., Evensmoen, H. R., Moscovitch, M., & Nadel, L. (2013). Long-axis specialization of the human hippocampus. *Trends Cogn Sci*, *17*(5), 230-240. doi: 10.1016/j.tics.2013.03.005
- Racine, R., Rose, P. A., & Burnham, W. M. (1977). Afterdischarge thresholds and kindling rates in dorsal and ventral hippocampus and dentate gyrus. *Can J Neurol Sci*, *4*(4), 273-278.
- Ranganath, C., & Rainer, G. (2003). Neural mechanisms for detecting and remembering novel events. *Nat Rev Neurosci*, *4*(3), 193-202. doi: 10.1038/nrn1052
- Risold, P. Y., & Swanson, L. W. (1996). Structural evidence for functional domains in the rat hippocampus. *Science*, *272*(5267), 1484-1486.
- Ross, R. S., Sherrill, K. R., & Stern, C. E. (2011). The hippocampus is functionally connected to the striatum and orbitofrontal cortex during context dependent decision making. *Brain Res*, *1423*, 53-66. doi: 10.1016/j.brainres.2011.09.038
- Rudy, J. W. (2009). Context representations, context functions, and the parahippocampal-hippocampal system. *Learn Mem*, *16*(10), 573-585. doi: 10.1101/lm.1494409
- Schacter, D. L., Addis, D. R., Hassabis, D., Martin, V. C., Spreng, R. N., & Szpunar, K. K. (2012). The future of memory: remembering, imagining, and the brain. *Neuron*, *76*(4), 677-694. doi: 10.1016/j.neuron.2012.11.001
- Schenk, F., & Morris, R. G. (1985). Dissociation between components of spatial memory in rats after recovery from the effects of retrohippocampal lesions. *Exp Brain Res*, *58*(1), 11-28.
- Sloviter, R. S., & Lomo, T. (2012). Updating the lamellar hypothesis of hippocampal organization. *Front Neural Circuits*, *6*, 102. doi: 10.3389/fncir.2012.00102
- Small, S. A. (2002). The longitudinal axis of the hippocampal formation: its anatomy, circuitry, and role in cognitive function. *Rev Neurosci*, *13*(2), 183-194.
- Small, S. A., Schobel, S. A., Buxton, R. B., Witter, M. P., & Barnes, C. A. (2011). A pathophysiological framework of hippocampal dysfunction in ageing and disease. *Nat Rev Neurosci*, *12*(10), 585-601. doi: 10.1038/nrn3085
- Smith, D. M., Barredo, J., & Mizumori, S. J. (2012). Complimentary roles of the hippocampus and retrosplenial cortex in behavioral context discrimination. *Hippocampus*, *22*(5), 1121-1133. doi: 10.1002/hipo.20958
- Somogyi, P., & Klausberger, T. (2005). Defined types of cortical interneurone structure space and spike timing in the hippocampus. *J. Physiol.*, *562*(Pt 1), 9-26. doi: jphysiol.2004.078915 [pii] 10.1113/jphysiol.2004.078915
- Sotiriou, E., Papatheodoropoulos, C., & Angelatou, F. (2005). Differential expression of gamma-aminobutyric acid--a receptor subunits in rat dorsal and ventral hippocampus. *J Neurosci Res*, *82*(5), 690-700. doi: 10.1002/jnr.20670
- Spruston, N., & McBain, C. (2007). Structural and Functional Properties of Hippocampal Neurons. In P. Andersen, R. Morris, D. Amaral, T. Bliss & J. O'Keefe (Eds.), *The Hippocampus Book* (pp. 133-201). Oxford: Oxford University Press.
- Squire, L. R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev*, *99*(2), 195-231.
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, *253*(5026), 1380-1386.
- Squire, L. R., & Zola, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *93*(24), 13515-13522.
- Strange, B. A., Witter, M. P., Lein, E. S., & Moser, E. I. (2014). Functional organization of the hippocampal longitudinal axis. *Nat Rev Neurosci*, *15*(10), 655-669. doi: 10.1038/nrn3785
- Tavares, R. M., Mendelsohn, A., Grossman, Y., Williams, C. H., Shapiro, M., Trope, Y., & Schiller, D. (2015). A Map for Social Navigation in the Human Brain. *Neuron*, *87*(1), 231-243. doi: 10.1016/j.neuron.2015.06.011
- Tolman, E. C. (1948). Cognitive maps in rats and men. *Psychol. Rev.*, *55*, 189-208.

- Tulving, E. (1983). *Elements of episodic memory*. Oxford: Oxford University Press.
- Tulving, E., & Markowitsch, H. J. (1998). Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. *Hippocampus*, 8(3), 198-204. doi: 10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:3<198::AID-HIPO2>3.0.CO;2-G
- Verney, C., Baulac, M., Berger, B., Alvarez, C., Vigny, A., & Helle, K. B. (1985). Morphological evidence for a dopaminergic terminal field in the hippocampal formation of young and adult rat. *Neuroscience*, 14(4), 1039-1052.
- Vinogradova, O. S. (2001). Hippocampus as comparator: role of the two input and two output systems of the hippocampus in selection and registration of information. *Hippocampus*, 11(5), 578-598. doi: 10.1002/hipo.1073
- Wang, S. H., & Morris, R. G. (2010). Hippocampal-neocortical interactions in memory formation, consolidation, and reconsolidation. *Annu Rev Psychol*, 61, 49-79, c41-44. doi: 10.1146/annurev.psych.093008.100523
- Wikenheiser, A. M., & Redish, A. D. (2015). Decoding the cognitive map: ensemble hippocampal sequences and decision making. *Curr Opin Neurobiol*, 32, 8-15. doi: 10.1016/j.conb.2014.10.002
- Wills, T. J., Cacucci, F., Burgess, N., & O'Keefe, J. (2010). Development of the hippocampal cognitive map in preweanling rats. *Science*, 328(5985), 1573-1576. doi: 10.1126/science.1188224
- Wimmer, G. E., & Shohamy, D. (2012). Preference by association: how memory mechanisms in the hippocampus bias decisions. *Science*, 338(6104), 270-273. doi: 10.1126/science.1223252
- Witter, M. P. (1986). A survey of the anatomy of the hippocampal formation, with emphasis on the septotemporal organization of its intrinsic and extrinsic connections. *Adv Exp Med Biol*, 203, 67-82.
- Witter, M. P., & Amaral, D. G. (2004). Hippocampal Formation. In G. Paxinos (Ed.), *The Rat Nervous System* (pp. 635-704). San Diego: Academic Press.
- Witter, M. P., Wouterlood, F. G., Naber, P. A., & Van Haften, T. (2000). Anatomical organization of the parahippocampal-hippocampal network. *Ann N Y Acad Sci*, 911, 1-24.
- Yonelinas, A. P. (2013). The hippocampus supports high-resolution binding in the service of perception, working memory and long-term memory. *Behav Brain Res*, 254, 34-44. doi: 10.1016/j.bbr.2013.05.030
- Yu, J. Y., & Frank, L. M. (2015). Hippocampal-cortical interaction in decision making. *Neurobiol Learn Mem*, 117, 34-41. doi: 10.1016/j.nlm.2014.02.002.

21. Κύτταρα Περιοχής

Σύνοψη

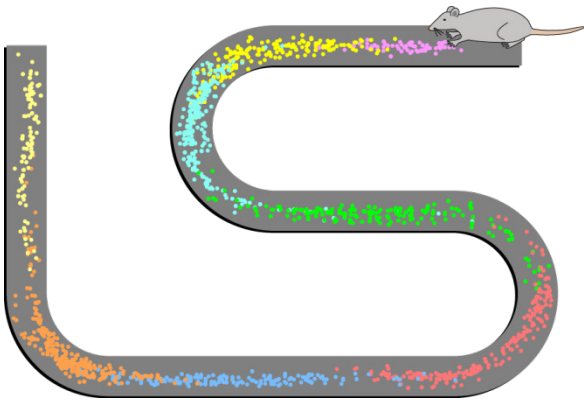
Κύτταρα περιοχής καλούνται οι πυραμιδικοί νευρώνες του ιππόκαμπου οι οποίοι πυροδοτούν, όταν το ζώο βρίσκεται σε μία συγκεκριμένη περιοχή στον χώρο. Διαφορετικά κύτταρα πυροδοτούν σε διαφορετικές περιοχές του περιβάλλοντος χώρου και έτσι η δραστηριότητα ενός συγκεκριμένου κυτταρικού συναθροίσματος, ένας πληθυσμός δηλαδή κυττάρων, μπορεί να αντιπροσωπεύσει, να «χαρτογραφήσει» μια μεγαλύτερη περιοχή του χώρου. Η δραστηριότητα των κυττάρων περιοχής αντανακλά και άλλες πτυχές της βιοματικής εμπειρίας και θεωρείται ότι μπορεί να αποτελεί ενός είδους γνωσιακή λειτουργία σχετιζόμενη με την αντίληψη γεγονότων που συμβαίνουν σε συγκεκριμένο περιβάλλον. Επαναδραστηριοποίηση ενός κυτταρικού συναθροίσματος σε περιόδους κατοπινές της βιοματικής εμπειρίας (όπως κατά τη διάρκεια του ύπνου) θεωρείται ότι συμβάλλει καθοριστικά στη δημιουργία μακρόχρονου μνημονικού αποτυπώματος για τη συγκεκριμένη εμπειρία, μέσω συναπτικής πλαστικότητας, μια διεργασία που καλείται μνημονική παγίωση.

Προαπαιτούμενη γνώση

Το περιεχόμενο του παρόντος κεφαλαίου σχετίζεται με αυτά των κεφαλαίων «Ιππόκαμπος», «Βιοματική Μνήμη», «Μνημονικό Αποτύπωμα», «Παγίωση» και «Οξύαιγμα Κύματα – Ριπιδισμοί», από τα οποία μπορούν να αντληθούν περισσότερα στοιχεία.

21.1 Ορισμός και Ιστορικά Στοιχεία

Κύτταρα περιοχής (place cells) είναι μία επονομασία ενός υποσυνόλου των πυραμιδικών κυττάρων του ιππόκαμπου λόγω της ιδιότητάς τους να πυροδοτούν (δηλαδή να δημιουργούν δυναμικά ενέργειας) σε συγκεκριμένες περιοχές του περιβάλλοντος χώρου, όπου κινείται ελεύθερα το υποκείμενο. Η ανακάλυψη και, συνεπώς, ο λειτουργικός προσδιορισμός των κυττάρων περιοχής στον ιππόκαμπο έγινε από τους ερευνητές John O'Keefe και Jonathan Dostrovsky (O'Keefe & Dostrovsky, 1971) σε ελεύθερα κινούμενους επίμυες με εξωκυττάρια καταγραφές μεμονωμένων νευρώνων του ιππόκαμπου του CA1 πεδίου. Με τα πειράματα αυτά κατάφεραν να αποδείξουν συνεπείς και αξιόπιστους συσχετισμούς μεταξύ της νευρωνικής δραστηριότητας και της συμπεριφοράς των πειραματόζωων. Συγκεκριμένα απέδειξαν ότι τα βασικά κύτταρα του ιππόκαμπου (πυραμιδικά κύτταρα) πυροδοτούσαν επιλεκτικά, όταν το ζώο βρισκόταν σε μια τρέχουσα θέση, μια περιοχή του χώρου. Για τον λόγο αυτό, τα ονόμασαν *κύτταρα περιοχής*. Διαφορετικά κύτταρα περιοχής πυροδοτούν σε διαφορετικές χωρικές περιοχές, οι οποίες ονομάστηκαν *πεδία περιοχής* (place fields) με τέτοιον τρόπο, ώστε τα κύτταρα περιοχής ως πληθυσμός να δημιουργούν έναν ακριβή χάρτη του πού ακριβώς είναι το ζώο σε κάθε συγκεκριμένη χρονική στιγμή (Εικόνα 21.1). Βέβαια, δεν υφίστατο τοπογραφική σχέση των διαφορετικών πεδίων περιοχής με τα αντίστοιχα κύτταρα περιοχής που κωδικοποιούν αυτές τις περιοχές, δηλαδή, τα πεδία περιοχής κοντινών κυττάρων περιοχής δεν μοιάζουν μεταξύ τους, αλλά είναι παρόμοια με τα πεδία περιοχής απομακρυσμένων κυττάρων περιοχής (O'Keefe, 1976). Ωστόσο, κάθε περιοχή αντιπροσωπευόταν από έναν μοναδικό συνδυασμό πυροδοτούντων κυττάρων, μία συγκεκριμένη κυτταρική συνάθροιση. Αυτή ήταν η πρώτη παρατήρηση που συνέδεε την εγκεφαλική δραστηριότητα στο επίπεδο ενός κυττάρου με τη σχέση του οργανισμού με το περιβάλλον του και συνεπώς το νευρωνικό δίκτυο του ιππόκαμπου θεωρήθηκε ως το νευροβιολογικό υπόβαθρο ενός είδους εγκεφαλικού χάρτη, τον οποίο ο οργανισμός συγκροτεί για το χωρικό του περιβάλλον, ότι δηλαδή ο ιππόκαμπος αποτελεί ένα είδος γνωσιακού χάρτη (O'Keefe & Nadel, 1978). Την παρατήρηση αυτή ακολούθησαν πάρα πολλές μελέτες τις επόμενες δεκαετίες λόγω του μεγάλου ενδιαφέροντος που αναπτύχθηκε από ακριβώς αυτή την αποκάλυψη της άμεσης σύνδεσης της νευρωνικής δραστηριότητας με τη συμπεριφορά. Αξιολογώντας την δε ως εξαιρετικά σημαντική στην προσπάθειά μας να κατανοήσουμε το πώς πραγματώνεται η αντιπροσώπευση, η αναπαράσταση του περιβάλλοντος στον εγκέφαλο, ο κύριος ερευνητής της αρχικής αυτής προσπάθειας βραβεύτηκε πρόσφατα (2014) με το βραβείο Nobel για τη Φυσιολογία ή την Ιατρική.



Εικόνα 21.1 Σχηματικό παράδειγμα χωρικά εξαρτώμενης δραστηριοποίησης των κυττάρων περιοχής του πεδίου CA1 του ιππόκαμπου ενός επίμου ο οποίος διένυσε αμφίδρομα μία διαδρομή στο χώρο (<https://en.wikipedia.org/wiki/Hippocampus>). Οι κουκίδες αναπαριστούν τις θέσεις στο χώρο όπου υπήρξε δημιουργία δυναμικών ενέργειας από διαφορετικά κύτταρα τα οποία υποδηλώνονται με διαφορετικά χρώματα. Παρατηρήστε ότι κάθε κύτταρο πυροδοτούσε επιλεκτικά σε συγκεκριμένες περιοχές του χώρου κατά μήκος της διαδρομής, ανεξάρτητα της κατεύθυνσης κατά την οποία προχωρούσε το ζώο.

21.2 Ιδιότητες και Λειτουργικός Ρόλος

Το πρότυπο πυροδότησης ενός κυττάρου περιοχής και, κατά συνέπεια, το πεδίο περιοχής δεν είναι απόλυτο, δηλαδή δεν εξαρτάται από την απόλυτη θέση του ζώου στον χώρο, αλλά εξαρτάται από την αντίληψη του ζώου για συγκεκριμένα οπτικά σημεία, στοιχεία, δείκτες, τα οποία χαρακτηρίζουν τον χώρο. Αυτό φαίνεται από το ότι η θέση του πεδίου περιοχής μεταβάλλεται ανάλογα με τη μετακίνηση των οπτικών στοιχείων και όχι με τη μετακίνηση όλου του συστήματος χώρου, περιλαμβανομένων των οπτικών σημείων, μετακίνηση η οποία και θα μεταβάλλει την απόλυτη θέση του ζώου στον χώρο, όπως γίνεται για παράδειγμα με την μετακίνηση όλου του λαβυρίνθου (πειραματικής συσκευής) που χρησιμοποιείται για τη μαθησιακή αξιολόγηση του υποκειμένου. Έτσι, η σχέση του πεδίου περιοχής με τα οπτικά σημεία παραμένει σταθερή. Άρα, η σχέση μεταξύ της περιοχής του ζώου και των οπτικών σημείων είναι αυτή που χαρακτηρίζει το πεδίο περιοχής και τα πεδία περιοχής εκδηλώνονται με την αλλαγή της πυροδότησης των αντίστοιχων κυττάρων περιοχής ως έκφραση ουσιαστικά αυτού που το ζώο αντιλαμβάνεται ως μία συγκεκριμένη θέση στον χώρο. Ένα άλλο χαρακτηριστικό των κυττάρων περιοχής είναι η επιλεκτικότητά τους ως προς την κατεύθυνση στην οποία κινείται το ζώο, δηλαδή ένα συγκεκριμένο κύτταρο πυροδοτεί κυρίως, όταν το ζώο κινείται προς μία συγκεκριμένη κατεύθυνση στον χώρο (McNaughton, Chen, & Markus, 1991). Είναι σημαντικό ότι εκτός από την απόκριση σε συγκεκριμένες περιοχές του χώρου, τα κύτταρα περιοχής ενεργοποιούνται και από άλλες, μη χωρικές πτυχές του περιβάλλοντος, όπως είναι οι οσμές (Eichenbaum, Kuperstein, Fagan & Nagode, 1987) και ο χρόνος (Hampson, Heyser & Deadwyler, 1993). Πράγματι, τουλάχιστον όπως αποδεικνύεται σε πολλές καταστάσεις, τα κύτταρα περιοχής αναπαριστούν πολλά περισσότερα στοιχεία από την απλή χωρική πληροφορία. Φαίνεται, λοιπόν, ότι η δραστηριότητα των κυττάρων περιοχής εκφράζει την περιοχή του χώρου στην οποία βρίσκεται το ζώο, σε συνδυασμό με πληροφορίες γύρω από γεγονότα που συμβαίνουν σε αυτή την περιοχή (E. I. Moser, Kropff & Moser, 2008). Σχεδόν αναπόφευκτα, η σχέση αυτή παραπέμπει σε γνωσιακές λειτουργίες, αφού συνδέει συγκεκριμένη κυτταρική δραστηριότητα με την αντίληψη του περιβάλλοντος, με την αντιλαμβανόμενη δηλαδή θέση του οργανισμού στο περιβάλλον του, μια διεργασία που απαιτεί «ερμηνεία» των οπτικών αλλά και άλλων στοιχείων που υφίστανται στο περιβάλλον, άρα παραπέμπει σε περίπλοκες γνωσιακές λειτουργίες, δημιουργώντας ένα είδος αφηρημένης σκέψης, όπου υποτίθεται η αντίληψη οδηγεί στην διαμόρφωση του προτύπου κυτταρικής δραστηριότητας. Δηλαδή, η απόδοση γνωσιακού ρόλου στα κύτταρα περιοχής μπορεί να υποστηριχτεί από το γεγονός ότι ενεργοποιούνται με συγκεκριμένο τρόπο, ο οποίος εξαρτάται από τη συγκεκριμένη αντίληψη που έχει το ζώο για το περιβάλλον του. Θα μπορούσε, λοιπόν, να θεωρηθεί ότι το πεδίο περιοχής αποτελεί κατά κάποιο τρόπο τη σύνοψη μιας συγκεκριμένης εμπειρίας, ένα είδος συνοπτικής αναπαράστασης του περιβάλλοντος. Ωστόσο, θα πρέπει να διευκρινιστεί ότι οι ενδείξεις για τη σχέση του προτύπου πυροδότησης των κυττάρων περιοχής με την (πειραματική) πραγματικότητα βασίζονται σε συσχετισμούς και δεν αποδεικνύουν συγκεκριμένη αιτιακή σχέση μεταξύ συμπεριφοράς (δηλαδή της θεωρούμενης αντίληψης που έχει το ζώο) και κυτταρικής δραστηριότητας. Έτσι, δεν μπορεί ακόμα να αποδειχτεί κατά πόσο

η κυτταρική δραστηριότητα είναι αυτή που οδηγεί το ζώο στο να έχει μία συγκεκριμένη εμπειρία αντίληψης του περιβάλλοντός του ή αποτελεί απλώς το επακόλουθο της εισόδου του ζώου σε ένα νέο περιβάλλον, εκφράζοντας το γεγονός της αντίληψης.

21.3 Σχέση με τη Μνήμη

Παρόλο που οι αρχικές αλλά και οι κατοπινές μελέτες απεδείκνυαν ένα σημαντικό παράδειγμα αναπαράστασης του εξωτερικού κόσμου εντός του εγκεφαλικού νευρωνικού δικτύου, δεν υπήρχε κάποια ένδειξη που να οδηγεί στην ιδέα κάποιου ρόλου που μπορεί να έχει η δραστηριότητα των κυττάρων πεδίου στις μνημονικές λειτουργίες, αφού η δραστηριότητα αυτή συσχετιζόταν με την τρέχουσα θέση του ζώου στον χώρο. Βέβαια, όπως φαίνεται στα ελεύθερα κινούμενα ζώα, η εξειδικευμένη πυροδότηση των κυττάρων περιοχής είναι το πιο χαρακτηριστικό και άμεσα παρατηρούμενο πρότυπο δραστηριοποίησης των πυραμιδικών νευρώνων του ιππόκαμπου, μιας δομής με κεντρικό ρόλο σε μαθησιακές και μνημονικές διεργασίες. Αυτή η απλή και συνεπής παρατήρηση σε συνδυασμό με την παρατήρηση ότι τα πεδία περιοχής αλλάζουν έντονα, όταν τα υποκείμενα εμπλέκονται σε δοκιμασίες που απαιτούν μάθηση εξαρτώμενη από τον ιππόκαμπο, είναι αυτές που ουσιαστικά οδήγησαν στην παραδοχή ότι τα κύτταρα περιοχής όντως σχετίζονται με τις διεργασίες μάθησης και μνήμης. Εδώ, είναι σκόπιμο να σημειωθεί ότι η προσπάθεια κατανόησης της σχέσης των κυττάρων περιοχής με τη μάθηση και τη μνήμη επηρεάζεται και από τις συνεχώς εξελισσόμενες θεωρίες για τον ρόλο τον οποίο έχει ο ιππόκαμπος στις λειτουργίες μάθησης και μνήμης. Δηλαδή, η αντίληψή μας για τον λειτουργικό ρόλο των κυττάρων περιοχής βρίσκεται σε δυναμική σχέση με τις γενικότερες θεωρίες για τον ρόλο του ιππόκαμπου στη μάθηση και τη μνήμη.

Όμως, παρ' όλη την έλλειψη αρχικών αποδείξεων για μνημονικό ρόλο των κυττάρων περιοχής είναι αλήθεια ότι ήδη από τις αρχικές πειραματικές μελέτες είχε φανεί ένα τέτοιο ενδεχόμενο, καθώς τα συμπλέγματα, τα συναθροίσματα κυττάρων περιοχής αντιπροσώπευαν όχι μόνο την τρέχουσα θέση του ζώου στο χώρο αλλά επίσης θέσεις από τις οποίες είχε περάσει προηγούμενα. Ωστόσο, πιο άμεσες και πιο σαφείς ενδείξεις για τον πιθανό μνημονικό ρόλο της δραστηριότητας των κυττάρων περιοχής αποκτήθηκαν αρκετά χρόνια αργότερα από την περίοδο των αρχικών μελετών. Συγκεκριμένα, μια τέτοια σχέση τεκμηριώθηκε με παρατηρήσεις που έδειχναν ότι το πρότυπο της δραστηριότητας αυτής για ένα συγκεκριμένο σύμπλεγμα κυττάρων επανεμφανίζονταν με χρονικά συμπιεσμένο τρόπο σε περιόδους κατοπινές αυτής στην οποία πραγματοποιήθηκε η εμπειρία, περίοδοι οι οποίες εντοπίστηκαν κυρίως κατά το στάδιο του ύπνου βραδέων κυμάτων (Pavlides & Winson, 1989· Wilson & McNaughton, 1994) καθώς και σε στάδια εγρήγορσης (Foster & Wilson, 2006· O'Neill, Senior & Csicsvari, 2006). Οι παρατηρήσεις αυτές οδήγησαν στην ιδέα ότι η επαναλαμβανόμενη επανενεργοποίηση ενός συγκεκριμένου συμπλέγματος κυττάρων περιοχής σε περιόδους κατοπινές της βιωματικής εμπειρίας, κατά τις οποίες δεν υφίσταται αισθητική είσοδος, πιθανόν αποτελεί έκφραση ανάκτησης του βιώματος και ταυτόχρονα μια διεργασία μέσω της οποίας το βίωμα μπορεί να συγκρατηθεί μακρόχρονα δημιουργώντας έτσι μια μακρόχρονη μνήμη για τη συγκεκριμένη εμπειρία. Η διεργασία σύμφωνα με την οποία δημιουργείται μια τέτοια μακρόχρονη μνήμη μέσω της επαναλαμβανόμενης επαναδραστηριοποίησης του ιπποκάμπειου κυτταρικού συναθροίσματος, περιγράφεται ως μνημονική παγίωση. Το γεγονός ότι η επανενεργοποίηση του προτύπου δραστηριότητας των κυττάρων περιοχής συμβαίνει κυρίως κατά την εμφάνιση της σύμπλοκης δικτυακής δραστηριότητας των οξυαίχμων κυμάτων-ριπιδισμών του ιππόκαμπου (Kudrimoti, Barnes, & McNaughton, 1999) σε συνδυασμό με τον θεωρούμενο μνημονικό ρόλο της δικτυακής αυτής δραστηριότητας έχει κατά κάποιο τρόπο διευκολύνει και επεκτείνει την έρευνα γύρω από το νευροβιολογικό υπόβαθρο του ρόλου του ιππόκαμπου στις μνημονικές διεργασίες.

Άλλες παρατηρήσεις που οδηγούν σε σύνδεση της δραστηριότητας των κυττάρων περιοχής με τη μνήμη σχετίζονται με μεταβολές στη δραστηριότητα αυτή που υφίστανται στον χρόνο. Για παράδειγμα, το πρότυπο δραστηριότητας δημιουργείται ταχύτατα κατά την εισαγωγή του ζώου σε ένα νέο περιβάλλον, εντός μερικών λεπτών ή στο διάστημα μιας ή δύο ωρών. Επίσης, όταν το ζώο εισέρχεται επαναλαμβανόμενα σε ένα συγκεκριμένο πεδίο περιοχής υφίστανται σημαντικές αλλαγές στο πρότυπο δραστηριοποίησης υποδεικνύοντας ότι οι αλλαγές αυτές εξαρτώνται από την εμπειρία και αποτελεί παράδειγμα χρονο-εξαρτώμενης επεξεργασίας της πληροφορίας στον ιππόκαμπο. Επίσης, η ύπαρξη του προτύπου δραστηριότητας το οποίο αντανάκλα προηγούμενη εμπειρία καθώς και το γεγονός της ταχείας δημιουργίας των πεδίων περιοχής προκαλούν το ερώτημα κατά πόσο η οργάνωση αυτής της δραστηριότητας συμβαίνει εξ αρχής (δηλαδή από μηδενικής βάσης) κάθε φορά που υφίσταται μια νέα εμπειρία ή μπορεί να οργανώνεται στη βάση ενός προκαθορισμένου προτύπου, ενός κατά κάποιο τρόπο χάρτη κυττάρων περιοχής που προϋπάρχει στο δίκτυο του ιππόκαμπου. Σχετικά με αυτό, είναι ιδιαίτερος ενδιαφέρον ότι ορισμένες φορές η δραστηριότητα των κυττάρων θέσης

καθώς και αλληλουχίες της σχετιζόμενης σύμπλοκης δραστηριότητας των οξύαιχμων κυμάτων-ριπιδισμών φαίνεται να συνδέονται όχι μόνο με την αντίληψη της τρέχουσας περιοχής στην οποία βρίσκεται και διασχίζει το υποκείμενο, αλλά να αντανakλούν και διαδρομές για τις οποίες το ζώο έχει οπτική αντίληψη και πιθανόν πρόθεση να επισκεφτεί (Davidson, Kloosterman & Wilson, 2009· Ferbinteanu & Shapiro, 2003· Gupta, van der Meer, Touretzky & Redish, 2010), οδηγώντας στην υπόθεση ότι η δραστηριότητα αυτή μπορεί να σχετίζεται και με εμπειρίες τις οποίες το υποκείμενο δεν έχει ακόμη βιώσει. Προεκτείνοντας τις ιδέες αυτές και με δεδομένο ότι απομονωμένα παρασκευάσματα ιππόκαμπου έχουν τη δυνατότητα να οργανώνουν οξύαιχμα κύματα-ριπιδισμούς, και μάλιστα συχνά δημιουργούν αυτή την δραστηριότητα υπό μορφή αλληλουχιών (Paratheodoropoulos, 2010), όπως δηλαδή συμβαίνει και στον άθικτο οργανισμό, έχει προταθεί η υπόθεση ότι η δραστηριότητα αυτή του ιπποκάμπειου δικτύου εκφράζει την ύπαρξη μιας ενδογενούς ιδιότητας, μιας δυνατότητας δηλαδή του νευρωνικού δικτύου του ιππόκαμπου, βάσει της δομής του, η οποία συνίσταται σε μία πρότυπη δραστηριότητα, πάνω στην οποία προσαρμόζεται η δραστηριότητα που συνδέεται με την τρέχουσα εμπειρία που βιώνει το υποκείμενο (Paratheodoropoulos & Koniaris, 2011). Με αυτόν τον τρόπο δεν απαιτείται να δημιουργείται και να οργανώνεται από μηδενικής βάσης δραστηριότητα των ιπποκάμπειων συναθροισμάτων κάθε φορά που το υποκείμενο βιώνει μια νέα εμπειρία, αλλά είναι αρκετό να υπάρχουν προσαρμογές ξεκινώντας από ένα προϋπάρχον πρότυπο. Η ύπαρξη ενός τέτοιου προτύπου προσφέρει επίσης την δυνατότητα οργάνωσης νέων διαμορφώσεων δραστηριότητας ανεξάρτητα από την τρέχουσα εμπειρία. Σύμφωνα με τις ιδέες αυτές, το πρότυπο αυτό μπορεί να συμβάλλει σε διεργασίες μελλοντικού προγραμματισμού. Η δραστηριότητα των κυττάρων περιοχής και η σχετική δραστηριότητα των οξύαιχμων κυμάτων – ριπιδισμών αποτελεί τα τελευταία χρόνια την αιχμή της έρευνας γύρω από τους νευροβιολογικούς μηχανισμούς που υφίστανται κατά το φαινόμενο της βιωματικής μνήμης.

Πιο αναλυτικά στοιχεία για τους μηχανισμούς οργάνωσης της δραστηριότητας των κυττάρων περιοχής του ιππόκαμπου καθώς και τους πιθανούς ρόλους που μπορεί να έχει στις μαθησιακές και μνημονικές διεργασίες, στο πλαίσιο της σύγχρονης έρευνας, μπορούν να αντληθούν από (Buhry, Azizi, & Cheng, 2011· Carr, Jadhav, & Frank, 2011· de Hoz & Wood, 2006· Kentros, 2006· Knierim, Lee, & Hargreaves, 2006· Mizumori, 2008· Mizumori, Smith, & Puryear, 2007· M. B. Moser, Rowland, & Moser, 2015).

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Buhry, L., Azizi, A. H., & Cheng, S. (2011). Reactivation, replay, and preplay: how it might all fit together. *Neural Plast*, 2011, 203462. doi: 10.1155/2011/203462
- Carr, M. F., Jadhav, S. P., & Frank, L. M. (2011). Hippocampal replay in the awake state: a potential substrate for memory consolidation and retrieval. *Nat Neurosci*, 14(2), 147-153. doi: 10.1038/nn.2732
- Davidson, T. J., Kloosterman, F., & Wilson, M. A. (2009). Hippocampal replay of extended experience. *Neuron*, 63(4), 497-507. doi: S0896-6273(09)00582-0 [pii] 10.1016/j.neuron.2009.07.027
- de Hoz, L., & Wood, E. R. (2006). Dissociating the past from the present in the activity of place cells. *Hippocampus*, 16(9), 704-715. doi: 10.1002/hipo.20207
- Eichenbaum, H., Kuperstein, M., Fagan, A., & Nagode, J. (1987). Cue-sampling and goal-approach correlates of hippocampal unit activity in rats performing an odor-discrimination task. *J Neurosci*, 7(3), 716-732.
- Ferbinteanu, J., & Shapiro, M. L. (2003). Prospective and retrospective memory coding in the hippocampus. *Neuron*, 40(6), 1227-1239.
- Foster, D. J., & Wilson, M. A. (2006). Reverse replay of behavioural sequences in hippocampal place cells during the awake state. *Nature*, 440(7084), 680-683.
- Gupta, A. S., van der Meer, M. A., Touretzky, D. S., & Redish, A. D. (2010). Hippocampal replay is not a simple function of experience. *Neuron*, 65(5), 695-705. doi: 10.1016/j.neuron.2010.01.034
- Hampson, R. E., Heyser, C. J., & Deadwyler, S. A. (1993). Hippocampal cell firing correlates of delayed-match-to-sample performance in the rat. *Behav Neurosci*, 107(5), 715-739.
- Kentros, C. (2006). Hippocampal place cells: the “where” of episodic memory? *Hippocampus*, 16(9), 743-754. doi: 10.1002/hipo.20199
- Knierim, J. J., Lee, I., & Hargreaves, E. L. (2006). Hippocampal place cells: parallel input streams, subregional processing, and implications for episodic memory. *Hippocampus*, 16(9), 755-764. doi: 10.1002/hipo.20203
- Kudrimoti, H. S., Barnes, C. A., & McNaughton, B. L. (1999). Reactivation of hippocampal cell assemblies: effects of behavioral state, experience, and EEG dynamics. *J Neurosci*, 19(10), 4090-4101.
- McNaughton, B. L., Chen, L. L., & Markus, E. J. (1991). “Dead reckoning,” landmark learning, and the sense of direction: a neurophysiological and computational hypothesis. *J Cogn Neurosci*, 3(2), 190-202. doi: 10.1162/jocn.1991.3.2.190
- Mizumori, S. J. (2008). *Hippocampal Place Fields - Relevance to Learning and Memory*. Oxford: Oxford University Press.
- Mizumori, S. J., Smith, D. M., & Puryear, C. B. (2007). Mnemonic Contributions of Hippocampal Place Cells. In R. P. Kesner & J. L. Martinez (Eds.), *Neurobiol Learn Mem* (2nd ed., pp. 155-189): Academic Press.
- Moser, E. I., Kropff, E., & Moser, M. B. (2008). Place cells, grid cells, and the brain’s spatial representation system. *Annu Rev Neurosci*, 31, 69-89. doi: 10.1146/annurev.neuro.31.061307.090723
- Moser, M. B., Rowland, D. C., & Moser, E. I. (2015). Place cells, grid cells, and memory. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 7(2), a021808. doi: 10.1101/cshperspect.a021808
- O’Keefe, J. (1976). Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Exp Neurol*, 51(1), 78-109.
- O’Keefe, J., & Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res*, 34(1), 171-175.
- O’Keefe, J., & Nadel, L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford: Clarendon Press.
- O’Neill, J., Senior, T., & Csicsvari, J. (2006). Place-selective firing of CA1 pyramidal cells during sharp wave/ripple network patterns in exploratory behavior. *Neuron*, 49(1), 143-155.
- Papathodoropoulos, C. (2010). Patterned activation of hippocampal network (approximately 10 Hz) during in vitro sharp wave-ripples. *Neuroscience*, 168(2), 429-442. doi: S0306-4522(10)00493-8 [pii] 10.1016/j.neuroscience.2010.03.058
- Papathodoropoulos, C., & Koniaris, E. (2011). alpha5GABAA receptors regulate hippocampal sharp wave-ripple activity in vitro. *Neuropharmacology*, 60(4), 662-673. doi: 10.1016/j.neuropharm.2010.11.022
- Pavlidis, C., & Winson, J. (1989). Influences of hippocampal place cell firing in the awake state on the activity of these cells during subsequent sleep episodes. *J Neurosci*, 9(8), 2907-2918.
- Wilson, M. A., & McNaughton, B. L. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*, 265(5172), 676-679.

22. Λήθη

Σύνοψη

Λήθη είναι η αδυναμία πρόσβασης ή ανάκτησης σε μία προηγούμενη μνήμη, ένα προηγούμενο μνημονικό αποτύπωμα. Η λήθη μπορεί να οφείλεται είτε στην απαλοιφή του μνημονικού αποτυπώματος είτε στη δυσκολία πρόσβασης σ' αυτό. Στους πιθανούς παράγοντες λήθης περιλαμβάνονται η αναποτελεσματικότητα των νύξεων, η παρεμβολή μεταξύ παρόμοιων μνημονικών αποτυπωμάτων, η κυριαρχία των πιο ισχυρών επί των ασθενέστερων αποτυπωμάτων αλλά και η αναστολή των λιγότερο σημαντικών από τα περισσότερα σημαντικά μνημονικά αποτυπώματα. Επίσης, ένας μηχανισμός συνίσταται στην ενεργή διεργασία της μνημονικής απαλοιφής. Η λήθη, η σταδιακή απαλοιφή παλαιότερων μνημών ή η μη συγκράτηση αρκετών λεπτομερειών από τις τρέχουσες εμπειρίες, φαίνεται ότι είναι μια ενεργητική και οικονομική διεργασία του εγκεφάλου και μπορεί να υπηρετεί προσαρμοστικό ρόλο, με την έννοια ότι διευκολύνει την επιλεκτικότητα σε συνδυασμό με ταχεία και αποτελεσματική ανάκληση μόνο των χρήσιμων για την επιβίωση πληροφοριών που έχουν συσσωρευθεί στο παρελθόν μέσω της εμπειρίας και συμβάλλουν στην ικανότητα δημιουργίας μιας προβλεπτικής εικόνας του μέλλοντος, χωρίς τη συσσώρευση επουσιώδους πληροφορίας.

Προαπαιτούμενη γνώση

Λόγω της συνάφειάς της με άλλες έννοιες, όπως ανάκτηση, παγίωση, μνημονικό αποτύπωμα αλλά και μνήμη, μάθηση, είναι σκόπιμο ο αναγνώστης να ανατρέξει στα αντίστοιχα κεφάλαια των εννοιών αυτών.

22.1 Ορισμός

Λήθη ή λησμοσύνη θα μπορούσε να είναι: η απώλεια της εκμαθημένης πληροφορίας, η απώλεια πρόσβασης στην αποθηκευμένη πληροφορία, η ανικανότητα ανάκτησης της μνημονικής πληροφορίας η οποία μπορούσε να ανακτηθεί σε προηγούμενο χρόνο.

22.2 Τύποι και Χαρακτηριστικά

Η λήθη, όπως εξάλλου και η ανάκτηση, είναι κρίσιμες έννοιες στη μελέτη της μνημονικής λειτουργίας γενικότερα και αυτό που περισσότερο ανησυχεί τους ανθρώπους. Παρ' ότι ορισμένες φορές προσέχουμε το γεγονός ότι μπορούμε να θυμηθούμε κάτι, συνήθως μας απασχολεί, όταν δεν μπορούμε να θυμηθούμε. Όπως και με την ανάκτηση, η λήθη αφορά όλα τα είδη μνήμης, δηλωτικής και μη δηλωτικής, βραχύχρονης και μακρόχρονης. Για παράδειγμα, δεν θυμόμαστε ένα γεγονός που συνέβη μία συγκεκριμένη ημέρα της προηγούμενης εβδομάδας, αλλά και ξεχάσαμε τον προσωπικό αριθμό ταυτοποίησης της τραπεζικής μας κάρτας (το PIN). Αλλά, επίσης, και στιγμιαία «ξεχάσαμε» μια πληροφορία που μόλις προσλάβαμε και διέφυγε από τον χώρο της ενεργού μνήμης, χωρίς ποτέ να εγκατασταθεί ως μακρόχρονη μνήμη. Ορισμένοι ερευνητές επιλέγουν να προσδιορίζουν ως λήθη την ανικανότητα επαναφοράς της πληροφορίας, η οποία προηγούμενα είχε συγκρατηθεί στη μακρόχρονη μνήμη, δηλαδή πληροφορίας που βρίσκεται εκτός του πλαισίου της ενεργού μνήμης, η οποία απαιτεί την εστίαση της προσοχής και της οποίας η (σύντομη) διατήρηση βασίζεται στη συνεχή επανάληψη.

22.2.1 Καμπύλη Λήθης

Ένα θεμελιώδες γεγονός συνίσταται στην αυξανόμενη λησμοσύνη κάποιου στοιχείου που είχαμε προσλάβει και αποθηκεύσει, με το πέρασμα του χρόνου. Αυτή η αλλαγή περιγράφεται με την «καμπύλη λήθης» (forgetting curve) που περιέγραψε πρώτος ο Γερμανός ψυχολόγος Hermann Ebbinghaus (1913), κάτι που ταυτόχρονα αποτέλεσε και μία από τις πρώτες ποσοτικοποιήσεις στη μελέτη της μνήμης. Η καμπύλη αυτή περιγράφει την αλλαγή (μείωση) της ποσότητας των συγκρατούμενων «συλλαβών χωρίς νόημα» που περιλαμβάνονται σε έναν κατάλογο, ο οποίος παρουσιάστηκε στο υποκείμενο ως συνάρτηση του χρόνου που μεσολαβεί από την πρόσληψη μέχρι την εξέταση. Σύμφωνα με την καμπύλη αυτή, η συγκράτηση είναι εξαιρετική κατά την εξέταση αμέσως μετά την παρουσίαση-εκμάθηση του καταλόγου, αλλά αργότερα (μέσα στην επόμενη ώρα) η μείωση είναι δραματική, ακολουθώντας μια εκθετική πορεία, για να σταθεροποιηθεί αργότερα με χα-

ρακτηριστικό τρόπο σε ένα ελάχιστο επίπεδο. Αυτή η χρονοεξελισσόμενη μείωση μνημονικής συγκράτησης έχει σχεδόν καθολική εφαρμογή, αλλά ο ρυθμός μείωσης εξαρτάται από το πόσο καλά έχει πραγματοποιηθεί η εκμάθηση, το είδος της μνήμης, και το είδος του συμπεριφορικού ελέγχου που χρησιμοποιείται. Έτσι, ο ρυθμός λήθης είναι εξαιρετικά περιορισμένος για υλικό (π.χ. γεγονότα, γνώσεις, δεξιότητες) για το οποίο έχει γίνει πολύ καλή εκμάθηση, και οι κινητικές δεξιότητες (π.χ. η εκμάθηση της οδήγησης ή ενός μουσικού οργάνου) είναι πιο ανθεκτικές και ακριβείς με το πέρασμα του χρόνου απ' ό,τι η συγκράτηση των βιωματικών γεγονότων (Baddeley, 1997). Η χρονοεξέλιξη της λήθης αναφέρεται και ως συνάρτηση συγκράτησης, διατήρησης (retention function), (Glisky, Rubin, & Davidson, 2001). Ουσιαστικά, η λήθη είναι το φαινόμενο που συνδέεται με όλα σχεδόν τα υπόλοιπα φαινόμενα που σχετίζονται με τη μνήμη. Έτσι, συνδέεται με την κωδικοποίηση, την εκμάθηση, την παγίωση ή αποθήκευση, την ανάκτηση και την ανάκληση.

22.2.2 Παράγοντες Λήθης

Η παράγραφος θα μπορούσε επίσης να τιτλοφορείται και ως «οι πολλοί δρόμοι της λησμοσύνης». Πράγματι, θεωρητικά μπορούν να υπάρχουν διαφορετικές περιπτώσεις απώλειας της ικανότητας επαναφοράς προηγούμενα προσληφθείσας πληροφορίας, οι οποίες, όπως θα καταστεί σαφές πιο κάτω, σχετίζονται επίσης και με το ερώτημα κατά πόσο η λήθη είναι κατάσταση ή διεργασία.

Θα μπορούσαμε να διαχωρίσουμε δύο μεγάλες κατηγορίες παραγόντων που οδηγούν σε λήθη ή καλύτερα δύο κατηγορίες προσεγγίσεων του φαινομένου της λήθης που σχετίζονται με τα ζητήματα της προσβασιμότητας και διαθεσιμότητας του μνημονικού υλικού, όπως έχουν τεθεί από την πειραματική ψυχολογία. Η πρώτη αναφέρεται στην απαλοιφή, την παντελή απώλεια του νευρωνικού αποτυπώματος που αποτελούσε την αναπαράσταση μιας πληροφορίας. Αυτό θα μπορούσε να συμβαίνει λόγω επαναφοράς του νευροβιολογικού υποστρώματος στην προ μάθησης, προ αποθήκευσης του μνημονικού περιεχομένου κατάσταση, όταν για παράδειγμα η κωδικοποίηση-πρόσληψη της πληροφορίας οφείλεται σε ορισμένες λειτουργικές αλλαγές σε πρωτεΐνες ή σε δημιουργία νέων συνάψεων. Επαναφορά των πρωτεϊνών στην αρχική λειτουργική κατάσταση ή απαλοιφή των συγκεκριμένων συνάψεων θα οδηγούσε το σύστημα στην αρχική κατάσταση. Αυτό αποτελεί μια ακραία περίπτωση και επί του παρόντος δεν είναι πρακτικά εφικτό να διερευνηθούν και να αποδειχτούν τέτοιου είδους αλλαγές στο νευρικό σύστημα, οπότε παραμένει μόνον ως μία θεωρητική εκδοχή της λήθης και συνεπώς πειραματικά μη ελέγξιμη και παραγωγική. Μια άλλη ακραία περίπτωση είναι αυτή της καταστροφής νευρικών κυττάρων και συνεπώς απώλειας του φυσικού υποστρώματος της μνήμης. Αυτό μπορεί να συμβαίνει σε παθολογικές καταστάσεις, όπως είναι οι άνοιες. Είναι προφανές ότι στις περιπτώσεις αυτές η λήθη οφείλεται σε μη διαθεσιμότητα του υλικού. Η δεύτερη προσέγγιση καλύπτει διάφορες δυνατές περιπτώσεις κάτω από τον γενικότερο όρο *απώλεια ανάκτησης* ή ακόμα καλύτερα *αδυναμία πρόσβασης* (Morton, Hammersley, & Bekirian, 1985). Ο όρος αυτός, πράγματι, καλύπτει ένα πλήθος δυνατών περιπτώσεων, επιδεικτικών σε πειραματική διερεύνηση, που οδηγούν στο εμπειρικό φαινόμενο της λήθης. Οι περιπτώσεις αυτές περιλαμβάνουν την απαλοιφή μνήμης, την ελλιπή μνήμη, την ανακριβή και ψευδή μνήμη.

Διάφοροι μηχανισμοί μπορεί να εμπλέκονται σ' αυτές τις περιπτώσεις μνήμης (Davis, 2007). Ένας μηχανισμός μπορεί να αφορά στο ίδιο το αρχικό μνημονικό αποτύπωμα, το οποίο μπορεί να υφίσταται κάποια αλλαγή της φύσης του, μια κάποια αλλοίωση με τρόπο που να μην είναι δυνατή η ανάκτηση του αρχικού περιεχομένου (Wixted, 2004a, 2004b). Πράγματι, η καμπύλη της λήθης υποδεικνύει την πιθανότητα χρονοεξαρτώμενης εξασθένησης του μνημονικού αποτυπώματος. Όμως, πρέπει να σημειωθεί ότι η εξασθένηση δεν μπορεί να αποτελεί τον κύριο παράγοντα λήθης, αφού δεν μπορεί να ερμηνεύσει την ιδιαίτερα μακρόχρονη και γλαφυρή συγκράτηση ορισμένων μνημών. Η ανάκτηση είναι μια διεργασία που εξαρτάται άμεσα από την ύπαρξη και το είδος των νύξεων. Συνεπώς, ένας σημαντικός παράγοντας που θεωρείται ότι εμπλέκεται στο φαινόμενο της λήθης είναι η ακαταλληλότητα ή αναποτελεσματικότητα των νύξεων για την πυροδότηση της ανάκτησης, και άρα η αδυναμία προσβασιμότητας στο υπό αναζήτηση μνημονικό αποτύπωμα (Morton et al., 1985).

Οι μνήμες όντως μπορούν να εξασθενούν με τον χρόνο αλλά τα αίτια να αφορούν όχι τον χρόνο αυτόν καθαυτόν αλλά άλλους παράγοντες που συνοδεύουν το πέρασμα του χρόνου, όπως είναι η μεταβολή του πλαισίου μεταξύ αυτού στο οποίο πραγματοποιήθηκε η αρχική εμπειρία και αυτού στο οποίο πραγματοποιείται η εξέταση, η προσπάθεια ανάκτησης της συγκεκριμένης μνήμης. Μία άλλη παράμετρος που μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην ύπαρξη λήθης είναι η ανάπτυξη παρεμβολών. Η ιδέα της παρεμβολής από πληροφορία προηγούμενων ή επόμενων εμπειριών (θεωρία στην πειραματική ψυχολογία) αποτελεί, πράγματι, μια ισχυρή βάση για την ερμηνεία της λήθης. Γενικά, η παρεμβολή συνίσταται στην καταστροφή της ανάκτησης ενός μνημονικού αποτυπώματος, μιας μνήμης, λόγω της παρουσίας παρόμοιων μνημονικών αποτυπωμάτων. Σε μια βασική εκδοχή της παρεμβολής, θεωρείται ότι λήθη υφίσταται λόγω του ότι μεταξύ του χρόνου της αρχικής

κωδικοποίησης και του χρόνου προσπάθειας ανάκτησης, οι νύξεις έχουν συνδεθεί, συσχετιστεί με πρόσθετα μνημονικά στοιχεία (πέραν αυτών που αφορούν την υπό αναζήτηση μνήμη). Έτσι, όσο περισσότερα είναι τα στοιχεία με τα οποία συνδέεται μία νύξη τόσο μικρότερη είναι η αποτελεσματικότητα της νύξης στην ανάκτηση καθενός από αυτά τα στοιχεία λόγω του ανταγωνισμού μεταξύ (της ανάκτησης) των διαφορετικών αυτών αποτυπωμάτων (Watkins & Watkins, 1975), ένα φαινόμενο που καλείται «αρχή της υπερφόρτωσης νύξεων» (cue overload principle). Ωστόσο, αυτός ο παράγοντας δεν φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην καθημερινότητα (Wixted, 2004b). Επίσης, μια μορφή παρεμβολής μπορεί να συμβαίνει μεταξύ διαφορετικών αλλά σχετιζόμενων αποτυπωμάτων. Σ' αυτή την περίπτωση παρεμβολής η ανάκτηση ενός αποτυπώματος παρεμποδίζεται είτε από παλιότερα είτε από νεότερα αποτυπώματα. Οι μηχανισμοί αυτοί μπορεί να έχουν σημαντική συμβολή στην εξέλιξη της λήθης με τον χρόνο, αφού με το πέρασμα του χρόνου αυξάνεται και ο αριθμός των παρόμοιων αποτυπωμάτων. Μία ακόμη ενδιαφέρουσα και φαινομενικά αντιφατική περίπτωση λήθης είναι αυτή που προκαλείται μέσω ακριβώς της ανάκτησης. Ουσιαστικά πρόκειται για αρνητική επίπτωση της ανάκτησης μια μνήμης επί της ανάκτησης άλλων σχετιζόμενων μνημών (Anderson, Bjork, & Bjork, 1994). Πιθανοί μηχανισμοί που μπορούν να στηρίζουν αυτές τις περιπτώσεις λήθης περιλαμβάνουν την τάση ισχυρών αποτυπωμάτων να παρεμβαίνουν στην ανάκτηση ασθενέστερων, οδηγώντας το υποκειμένο να εγκαταλείψει την προσπάθεια ανάκτησης, και τις αλλαγές, τις αλλοιώσεις που μπορεί να προκαλέσει η παρεμβολή στις συνδέσεις-συνειρμούς που συνιστούν ένα αποτύπωμα με αποτέλεσμα την αδυναμία ανάκτησής του.

Ένας ενδιαφέρων μηχανισμός, ο οποίος μπορεί να συμβάλλει στην μειωμένη ικανότητα ανάκτησης μιας μνήμης και με τον τρόπο αυτό να συμβάλλει προσαρμοστικά στη γενικότερη μνημονική λειτουργία, είναι η *αναστολή*. Αναστολή είναι ο μηχανισμός μέσω του οποίου καταστέλλεται η ανάκτηση ισχυρών (και άρα εύκολα ανακτώμενων) αποτυπωμάτων, τα οποία δρουν παρεμβατικά και καταστροφικά επί της ανάκτησης ασθενέστερων αλλά πιο σημαντικών για την τρέχουσα συμπεριφορά αποτυπωμάτων. Σύμφωνα με αυτή τη θεώρηση, το μεγαλύτερο μέρος της λήθης που βιώνουμε προέρχεται από την ανάγκη ελέγχου της διεργασίας ανάκτησης που προκύπτει λόγω του ανταγωνισμού μεταξύ των αποτυπωμάτων και αποτελεί τρόπο αντιμετώπισης του φαινομένου της παρεμβολής. Η διεργασία της αναστολής είναι προσαρμοστική, γιατί ουσιαστικά διευκολύνει την ανάκτηση (των χρήσιμων αποτυπωμάτων) και επίσης αυξάνει την ευκολία μελλοντικής ανάκτησης, μειώνοντας έτσι τον ανταγωνισμό μεταξύ των αποτυπωμάτων.

Επίσης, μια ενδιαφέρουσα περίπτωση είναι αυτή της πειραματικής απαλοιφής ή εξάλειψης, η οποία αποτελεί παράδειγμα κλασικής εξαρτημένης μάθησης και κατά την οποία ένας εκμαθημένος συνειρμός αναστέλλεται μέσω επαναλαμβανόμενης παρουσίας του ερεθίσματος που δεν συνοδεύεται από ανταμοιβή, μετά την περίοδο της εκμάθησης. Με τον τρόπο αυτό η αρχική μάθηση καθίσταται ανενεργή, δηλαδή δεν επηρεάζει τη συμπεριφορά, παρόλο που συνεχίζει να υφίσταται (βλ. κεφ. «Εκμάθηση και Απαλοιφή Φόβου»). Για περισσότερα στοιχεία γύρω από τους πιθανούς παράγοντες που υπεισέρχονται στη διεργασία της λήθης βλ. (Anderson, 2009). Όλες οι προηγούμενες μορφές λήθης χαρακτηρίζονται από την τυχαιότητά τους, δηλαδή δεν αποτελούν αποτέλεσμα προθετικής δράσης από μέρους του υποκειμένου. Υπάρχουν, όμως, και περιπτώσεις κατά τις οποίες η λήθη είναι είτε προθετική είτε πυροδοτείται από το σύστημα κινητοποίησης, χωρίς την ύπαρξη ενσυνείδητης πρόθεσης του υποκειμένου.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η λήθη προϋποθέτει την προηγούμενη ύπαρξη κωδικοποίησης και έστω σύντομης συγκράτησης της πληροφορίας. Οπότε, δεν συνιστά λήθη μια περίπτωση κατά την οποία δεν πραγματοποιήθηκε κωδικοποίηση και πρόσληψη πληροφορίας. Βέβαια, το γεγονός ότι ο όρος λήθη συνοδεύεται από πλήθος νοημάτων, δημιουργεί ορισμένα προβλήματα. Αλλά είναι πολύ σημαντικό για τον προσδιορισμό της κατάστασης του εγκεφάλου (π.χ. ενός ασθενούς) να καθορίζεται η πηγή της λήθης, ο παράγοντας που οδηγεί στην ανικανότητα «επαναφοράς» προηγουμένως προσληφθείσας πληροφορίας. Για παράδειγμα, η ανικανότητα ενός ασθενούς να συγκρατήσει κάποια βιωματική πληροφορία για περισσότερο από ένα σχετικά σύντομο διάστημα, π.χ. μία ημέρα, κάτι το οποίο υποδηλώνει μια κατάσταση ταχείας λήθης, μπορεί στη (βιολογική) πραγματικότητα να αποτελεί ανικανότητα δημιουργίας μακρόχρονης μνήμης, η οποία οφείλεται σε αμφοτερόπλευρη βλάβη της έσω μοίρας των κροταφικών λοβών.

Ένα πρόβλημα που συνοδεύει το ζήτημα της λήθης συνίσταται στο ότι στις περισσότερες περιπτώσεις είναι αδύνατον να λεχθεί ότι η λήθη οφείλεται σε μόνιμη απώλεια του υλικού και ότι σε κανένα μελλοντικό χρόνο δεν θα μπορέσει να ανακτηθεί μία μνήμη. Οπότε, αυτό που μπορεί ουσιαστικά να δηλωθεί είναι ότι υπάρχει αδυναμία πρόσβασης ή ανάκτησης του συγκεκριμένου μνημονικού αποτυπώματος. Είναι επίσης σκόπιμο να σημειωθεί ότι σε όλες τις πιο πάνω περιπτώσεις υφίσταται η λανθάνουσα παραδοχή ότι η μνήμη, το μνημονικό αποτύπωμα είναι ή πρέπει να είναι σταθερό στον χρόνο. Όμως, αυτή η σταθερότητα της μνήμης, για ορισμένα είδη μνήμης, όπως είναι η βιωματική, μπορεί να μην έχει ιδιαίτερη σημασία για τον οργανισμό ή ακόμα και να αποτελεί μειονέκτημα, βάσει της θεώρησης ότι η μνήμη αυτή θα πρέπει να προσαρμόζεται στις ανάγκες του οργανισμού κάθε στιγμή.

22.3 Λειτουργικός Ρόλος

Είναι χαρακτηριστικό ότι το μεγαλύτερο μέρος των εμπειριών μας θα το λησμονήσουμε κατά τη διάρκεια της ζωής μας, παρόλο που ορισμένα στοιχεία θα τα διατηρήσουμε με εξαιρετική ακρίβεια για όλη τη ζωή μας. Αυτό οδηγεί στο πολύ ενδιαφέρον ερώτημα αναζήτησης των αιτίων του γεγονότος αυτού. Από βιολογική άποψη μπορεί να δοθεί η γενική απάντηση ότι κάτω από φυσιολογικές συνθήκες είτε το γεγονός της λησμοσύνης είτε αυτό της μακρόχρονης και ακριβούς συγκράτησης υπακούουν στην αρχή της εξυπηρέτησης των επιβιωτικών αναγκών. Έτσι, από τη σκοπιά της εξελικτικής βιολογίας θα μπορούσε να υποστηριχτεί ότι η λήθη μπορεί να υπηρετεί προσαρμοστικό ρόλο, επειδή προσφέρει διευκόλυνση για επιλεκτικότητα και ταχεία και αποτελεσματική ανάκληση (Matthews, 2011).

Η λήθη, η σταδιακή απαλοιφή παλαιότερων μνημών ή η μη συγκράτηση αρκετών λεπτομερειών από τις τρέχουσες εμπειρίες φαίνεται ότι είναι μια ενεργητική και οικονομική διεργασία του εγκεφάλου, με την έννοια ότι χρήσιμα για την επιβίωση είναι εκείνα μόνο τα στοιχεία από το παρελθόν που συμβάλλουν στην ικανότητα δημιουργίας μιας προβλεπτικής εικόνας του μέλλοντος, χωρίς τη συσσώρευση επουσιώδους πληροφορίας (Schacter & Addis, 2007a, 2007b). Παρεμβολές που προέρχονται από τη συγκράτηση επουσιώδους πληροφορίας μπορεί να διαταράσσουν τη λειτουργία αυτή και μπορεί να οδηγούν σε αδυναμία της ικανότητας συνεχούς συγκρότησης ενός ενιαίου αφηγήματος από ένα άτομο, μια ικανότητα που του επιτρέπει να ενοποιεί χωροχρονικά τις εμπειρίες του κατά τη διάρκεια της ζωής του. Μια τέτοια αδυναμία συμβαίνει σε αμνησιακούς ασθενείς με αμφοτερόπλευρη βλάβη του ιππόκαμπου, οι οποίοι αδυνατούν να εξαγάγουν και να εκφράσουν τον κεντρικό νόημα των γεγονότων και να φανταστούν νέες εμπειρίες (Hassabis & Maguire, 2007). Αυτό υποδεικνύει ότι η ικανότητα για συγκράτηση και ανάκληση ποιοτικών εκτός των ποσοτικών στοιχείων είναι ιδιαίτερα σημαντική ικανότητα εντός του πλαισίου της μνημονικής λειτουργίας, που επιτρέπει τη διατήρηση μιας συγκροτημένης φαινομενολογικής εμπειρίας που διατηρείται με το πέρασμα του χρόνου (Glannon, 2006, 2014).

Ορισμένοι υποστηρίζουν ότι λόγω της στενής σχέσης της με άλλες έννοιες, η έννοια της λήθης δεν είναι απαραίτητο να εξετάζεται ταυτόχρονα με τις έννοιες της ανάκλησης, ανάκτησης, μάθησης και μνήμης. Μία διαφορά της λήθης σε σχέση με την κοντινή της έννοια της ενθύμησης είναι ότι δίνει έμφαση στην κατάσταση, τη δομή (του οργανισμού, του νευρωνικού υποστρώματος), ενώ αυτή της ενθύμησης δίνει έμφαση στη διεργασία και στη δυνατότητα η μνήμη να είναι κατανοημένη μεταξύ πολλών συστημάτων στον εγκέφαλο (Rubin, 2007).

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Anderson, M. C. (2009). Incidental forgetting In A. Baddeley, M. W. Eysenck & M. C. Anderson (Eds.), *Memory* (pp. 191-216): Psychology Press.
- Anderson, M. C., Bjork, R. A., & Bjork, E. L. (1994). Remembering can cause forgetting: retrieval dynamics in long-term memory. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 20(5), 1063-1087.
- Baddeley, A. (1997). *Human memory. Theory and practice, (revised edn)*. Hove: Psychology Press.
- Davis, M. (2007). Forgetting: Once again, it's all about representations. In H. L. Roediger III, Y. Dudai & S. M. Fitzpatrick (Eds.), *Science of Memory: Concepts* (pp. 317-319). Oxford: Oxford University Press.
- Glannon, W. (2006). Psychopharmacology and memory. *J Med Ethics*, 32(2), 74-78. doi: 10.1136/jme.2005.012575
- Glannon, W. (2014). Anaesthesia, amnesia and harm. *J Med Ethics*, 40(10), 651-657. doi: 10.1136/medethics-2013-101543
- Glisky, E. L., Rubin, S. R., & Davidson, P. S. (2001). Source memory in older adults: an encoding or retrieval problem? *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 27(5), 1131-1146.
- Hassabis, D., & Maguire, E. A. (2007). Deconstructing episodic memory with construction. *Trends Cogn Sci*, 11(7), 299-306. doi: 10.1016/j.tics.2007.05.001
- Matthews, P. M. (2011). The Mnemonic Brain: Neuroimaging, Neuropharmacology, and Disorders of Memory. In S. Nalbantian, P. M. Matthews & J. L. McClelland (Eds.), *The Memory Process: Neuroscientific and Humanistic Perspectives*. (pp. 99-127). Cambridge, Massachusetts.: MIT.
- Morton, J., Hammersley, R. H., & Bekerian, D. A. (1985). Headed records: a model for memory and its failures. *Cognition*, 20(1), 1-23.
- Rubin, D. C. (2007). Forgetting: Its role in the science of memory. In H. L. Roediger III, Y. Dudai & S. M. Fitzpatrick (Eds.), *Science of Memory: Concepts* (pp. 325-328). Oxford: Oxford University Press.
- Schacter, D. L., & Addis, D. R. (2007a). The cognitive neuroscience of constructive memory: remembering the past and imagining the future. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 362(1481), 773-786. doi: 10.1098/rstb.2007.2087
- Schacter, D. L., & Addis, D. R. (2007b). Constructive memory: the ghosts of past and future. *Nature*, 445(7123), 27. doi: 10.1038/445027a
- Watkins, C., & Watkins, M. J. (1975). Buildup of proactive inhibition as a cue overload effect. *Journal of Experimental Psychology: Human Learning and Memory*, 1, 442-452.
- Wixted, J. T. (2004a). On Common Ground: Jost's (1897) law of forgetting and Ribot's (1881) law of retrograde amnesia. *Psychol Rev*, 111(4), 864-879. doi: 10.1037/0033-295X.111.4.864
- Wixted, J. T. (2004b). The psychology and neuroscience of forgetting. *Annu Rev Psychol*, 55, 235-269. doi: 10.1146/annurev.psych.55.090902.141555

23. Μάθηση

Σύνοψη

Μάθηση είναι η διεργασία πρόσληψης πληροφορίας ή συμπεριφορικής ικανότητας ή απόκρισης και η οποία απαιτεί τη δραστηριότητα συγκεκριμένων εγκεφαλικών περιοχών, εξαρτάται από ειδικά πρότυπα νευρωνικής δραστηριότητας και κυρίως, συνεπάγεται τη δημιουργία βιολογικών αλλαγών στα εγκεφαλικά κύτταρα και δίκτυα, οι οποίες διαρκούν περισσότερο από την εμπειρία εκμάθησης και εκφράζονται με αλλαγή της συμπεριφοράς. Η μάθηση μπορεί να αφορά την πρόσληψη πληροφορίας και δημιουργία γνώσης με ενσυνείδητο τρόπο, ενώ υπάρχουν μορφές μάθησης που δεν απαιτούν τη λειτουργία της ενσυνείδητης επίγνωσης επί της διεργασίας πρόσληψης ή συμπεριφορικής έκφρασης του αποτελέσματος της μάθησης.

Προαπαιτούμενη γνώση

Ως συνυφασμένη με την έννοια της μνήμης, το περιεχόμενο του παρόντος σχετίζεται με αυτό άλλων κεφαλαίων στα οποία αναλύονται οι διάφορες μορφές μνήμης και στα οποία παραπέμπεται ο αναγνώστης.

23.1 Ορισμός και Γενικές Παρατηρήσεις

Όπως και η μνήμη, η μάθηση μπορεί να οριστεί από ψυχολογική και νευροβιολογική άποψη. Ένας πολύ γενικός ορισμός της μάθησης θα μπορούσε να αναφέρεται σε αυτήν ως μια προσαρμοστική μεταβολή στη συμπεριφορά που επάγεται μέσω της εμπειρίας (Shepherd, 1994). Ως μάθηση μπορεί γενικά να οριστεί η διεργασία ή η ενέργεια, η δράση μέσω της οποίας προσλαμβάνεται πληροφορία ή αποκτάται μια ικανότητα, δεξιότητα, έτσι ώστε να μεταβάλλει τις γνώσεις ή και τη συμπεριφορά (Morris et al., 2006). Δηλαδή, είναι η διεργασία επαγωγής μεταβολής στη συμπεριφορά του οργανισμού μέσω της εμπειρίας. Η μεταβολή στη συμπεριφορά που επάγεται κατά τη μάθηση μέσω της εμπειρίας διαρκεί περισσότερο από την περίοδο πρόσληψης, ενώ η μάθηση μπορεί να συνίσταται και στην αναδιοργάνωση της υπάρχουσας πληροφορίας που έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία νέας γνώσης (Bower and Hilgard, 1981, Dudai, 2004). Μάθηση είναι η διεργασία πρόσληψης νέας πληροφορίας, ενώ η έννοια της μνήμης αναφέρεται στη διατήρηση της μάθησης σε μια κατάσταση, η οποία μπορεί να αναδειχτεί σε κατοπινό χρόνο (Squire, 1987). Μάθηση, επίσης, είναι η πρόσληψη μιας συμπεριφορικής απόκρισης, η οποία έχει μεταβληθεί ως αποτέλεσμα ενός περιβαλλοντικού ερεθίσματος, ή εναλλακτικά, όταν ένα ζώο αλλάζει το πρότυπο συμπεριφοράς του αποκρινόμενο στην εμπειρία (Sweatt, 2010).

Από νευροβιολογική άποψη, η μάθηση αναφέρεται ειδικά στο σύνολο των διεργασιών μέσω των οποίων η εμπειρία επιδρά επί των δικτύων των νευρικών κυττάρων, ώστε να δημιουργήσει τις μνήμες (Purves et al., 2008). Αυτή η επίδραση συνίσταται στη δημιουργία και διατήρηση νέων εσωτερικών αναπαραστάσεων ή αλλαγή και αναδιοργάνωση προηγούμενων, ήδη υπαρχουσών εσωτερικών αναπαραστάσεων που συνοδεύει την εκμάθηση νέων πραγμάτων (Dudai, 2004). Οι αναπαραστάσεις αυτές συνίστανται σε νευρωνικά κωδικοποιημένη πληροφορία του εξωτερικού κόσμου, οι οποίες μπορούν να καθοδηγήσουν τη συμπεριφορά (βλ. κεφ. «Αναπαράσταση»). Έτσι, ενώ από την άποψη της ψυχολογίας η μάθηση ορίζεται ως η δράση μέσω της οποίας προσλαμβάνεται νέα πληροφορία, από τη νευροβιολογική σκοπιά η μάθηση συνίσταται επίσης σε μια διεργασία, η οποία θεωρείται ότι εμπλέκει συγκεκριμένες εγκεφαλικές περιοχές, η οποία εξαρτάται από εξειδικευμένα πρότυπα νευρωνικής δραστηριότητας και ότι έχει αποτέλεσμα βιολογικές αλλαγές σε νευρικά κύτταρα τα οποία συμμετέχουν στη διεργασία και αυτές οι αλλαγές διαρκούν περισσότερο από τη μαθησιακή περίοδο (Morris et al., 2006). Έτσι, η μάθηση μπορεί να αναφέρεται σε συμπεριφορικά φαινόμενα και διεργασίες έτσι όπως μετρώνται μέσω της αλλαγής στην επίδοση σε συγκεκριμένες μαθησιακές δοκιμασίες, αλλά μπορεί επίσης να αναφέρεται στα υποκείμενα φαινόμενα, διεργασίες και μηχανισμούς νευρωνικής πλαστικότητας τα οποία συσχετίζονται ή οδηγούν σε αλλαγή της συμπεριφορικής επίδοσης (Dudai, 2007). Στο κυτταρικό επίπεδο μάθηση μπορεί να είναι η επαγωγή των μεταβολών στην συναπτική λειτουργία ή τις συναπτικές ιδιότητες, ακόμα και χωρίς να υπάρχει τεκμηριωμένη σύνδεση με τη συμπεριφορά. Η μάθηση μπορεί να επάγεται είτε μέσω προθετικής δράσης είτε αυθόρμητα και εμφανίζεται μέσω της συμπεριφοράς, η οποία εξετάζεται σε δύο χρονικές στιγμές, μια αρχική κατά την οποία υφίσταται ορισμένη αλληλεπίδραση του οργανισμού με το περιβάλλον και μια κατοπινή κατά την οποία ταυτοποιείται μια αλλαγή στον οργανισμό ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης αυτής (Rescorla, 2007). Όπως συζητείται και αλλού στο παρόν σύγγραμμα (π.χ. κεφ. «Αναπαράσταση», «Μνημονικό Αποτύπωμα», «Αυτοσυνειρμικό Δίκτυο», «Οξύαιχμα Κύματα - Ριπιδισμού»)

τα περιεχόμενα των μνημών που συγκροτούν τις αναπαραστάσεις κωδικοποιούνται μέσω σχηματισμού προτύπων χωροχρονικής νευρωνικής δραστηριότητας στο πλαίσιο καθορισμένων κυτταρικών δικτύων, κυτταρικών συναθροισμάτων. Συνεπώς, στην αναζήτηση του νευροβιολογικού υποβάθρου της μάθησης, δηλαδή τη δημιουργία των εσωτερικών αναπαραστάσεων, σημαντικοί είναι εκείνοι οι μοριακοκυτταρικοί μηχανισμοί και διεργασίες που συμβάλλουν στη διαμόρφωση αυτών των αναπαραστάσεων τροποποιώντας το χωροχρονικό πρότυπο της νευρωνικής δραστηριότητας εντός των κυτταρικών συναθροισμάτων που σχηματίζουν λειτουργικώς συνεκτικά δίκτυα.

23.2 Χαρακτηριστικά

Η μάθηση παρουσιάζει διαφοροποιήσεις που αφορούν πολλές διαστάσεις (Dudai, 2004). Η μάθηση μπορεί να είναι εγγενής. Ορισμένες μορφές μάθησης βασίζονται σε προϋπάρχοντα οργανωτικά πρότυπα του νευρικού συστήματος που έτσι συνιστούν προδιαθέσεις του οργανισμού για τα συγκεκριμένα είδη μάθησης. Τέτοια πρότυπα είναι ευρέως διαδεδομένα στα διάφορα είδη ζώων και παραδείγματα περιλαμβάνουν την εξαρτημένη μάθηση γευστικής αποστροφής. Ορισμένες από τις μορφές αυτές μάθησης συνοδεύουν την ανάπτυξη, όπως για παράδειγμα είναι το κελάηδισμα των πτηνών και η *θυγατρική αποτύπωση (filial imprinting)*, μια μορφή αποτύπωσης που γενικά συνίσταται στην ταχύτατη διεργασία εκμάθησης, εντός χρονικά περιορισμένης περιόδου της ζωής, πάγιας αναγνώρισης από μέρους του ζώου των ιδιζόντων, των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών ενός ερεθίσματος. Στη θυγατρική αποτύπωση το ζώο μαθαίνει πάγια, δηλαδή «αποτυπώνει» τα χαρακτηριστικά αυτού που θα συναντήσει, θα αντικρύσει, μόλις γεννηθεί (τυπικά οι γονείς του). Υπό αυτή την αναπτυξιακή άποψη, η μάθηση μπορεί να γίνει αντιληπτή ως μια επέκταση της ανάπτυξης του εγκεφάλου. Η μάθηση ακολουθεί δύο διαφορετικές στρατηγικές που συνίστανται είτε στη στρατηγική της διδασκαλίας, της καθοδήγησης τροποποίησης του συστήματος, είτε στη στρατηγική της επιλογής προϋπαρχουσών αναπαραστάσεων. Η μάθηση μπορεί να αφορά γνωσιακή πληροφορία (π.χ. βιωματικά συμβάντα), πρόσληψη αισθητικοκινητικών δεξιοτήτων (π.χ. εκμάθηση «αυτόματου» χειρισμού ενός οργάνου), κ.λπ., και επίσης με ή χωρίς την συμβολή της ενσυνείδητης επίγνωσης αυτού που προσλαμβάνεται. Η μάθηση είναι συνήθως συνειρμική, δηλαδή κατά τη μάθηση δημιουργούνται συνδέσεις μεταξύ ερεθισμάτων ή μεταξύ ερεθίσματος και της συμπεριφοράς, δηλαδή συνειρμοί μεταξύ διαφορετικών αναπαραστάσεων. Αλλά υπάρχουν και μη συνειρμικές μορφές μάθησης, όπως είναι η εξοικείωση και η ευαισθητοποίηση (βλ. κεφ. «Αδηλη Μνήμη»). Η μάθηση μπορεί να συμβαίνει είτε ως αποτέλεσμα προθετικής ενέργειας είτε συγκυριακά, συμπτωματικά. Αυτό σχετίζεται είτε με την βελτίωση της εκμάθησης ήδη «γνωστού» υλικού είτε με την πρόσληψη νέου απρόοπτου υλικού. Επίσης, η ταχύτητα της μάθησης μπορεί να διαφέρει πολύ. Έτσι, ορισμένες πληροφορίες βιωματικού τύπου προσλαμβάνονται ταχύτατα, δια μιάς, ενώ η δημιουργία γνώσεων απαιτεί επανάληψη. Και επίσης η διατήρηση του εκμαθημένου υλικού μπορεί να είναι σύντομη ή διαρκούσα. Για παράδειγμα, μετά από κάποιο διάστημα, ορισμένο υλικό του παρόντος κεφαλαίου μπορεί να έχει λησμονηθεί, ενώ η προσεκτική μελέτη των διάφορων κατηγοριών μάθησης και μνήμης θα οδηγήσει σε μακρόχρονη συγκράτηση.

Φαίνεται ότι είναι σαφές πως η έννοια της μάθησης βρίσκει εφαρμογή σε ένα ευρύ φάσμα φαινομένων, των οποίων η ερμηνεία μπορεί να δοθεί με όρους πιο εξειδικευμένων εννοιών σε διάφορα επίπεδα ανάλυσης από το κυτταρικό μέχρι το συμπεριφορικό. Έτσι, μάθηση ονομάζεται μια πολυπληθής ομάδα ετερογενών διεργασιών, μέσω των οποίων μια συγκεκριμένη περιβαλλοντική εμπειρία σε μία χρονική στιγμή μεταβάλλει τον οργανισμό, με συνέπεια να μπορεί να διαπιστωθεί η συγκεκριμένη αλλαγή σε μία κατοπινή χρονική στιγμή. Όμως, αυτή η γενικότητα της έννοιας της μάθησης δεν της επιτρέπει να συμβάλλει αποτελεσματικά στην βελτίωση της κατανόησης του πώς η εμπειρία μεταβάλλει την συμπεριφορά, αφού στην ουσία χρησιμοποιείται ως μία έννοια κάτω από την οποία συγκεντρώνονται πολλά φαινόμενα και συνεπώς μπορεί να ιδωθεί ως μία προ-θεωρητική και ακόμα ίσως ως μία προ-επιστημονική έννοια (Rescorla, 2007). Επιπρόσθετα, η ιδέα ότι πολλαπλές μορφές αναπαραστάσεων μπορούν να επηρεάζουν την έκφραση μιας συγκεκριμένης εκμαθημένης συμπεριφοράς ή συμπεριφορικής απόκρισης, καθιστά εξαιρετικά δύσκολο τον καθορισμό της ακριβούς σχέσης μεταξύ της έκφρασης της μάθησης και του νευροβιολογικού της υποστρώματος, με την προσπάθεια αυτή να καθίσταται ακόμα πιο περίπλοκη από το γεγονός ότι, όπως φαίνεται, στην έκφραση της μάθησης όχι μόνον συμμετέχουν διαφορετικά μνημονικά συστήματα, αλλά επίσης ανταγωνίζονται μεταξύ τους κατά την πρόσληψη της μάθησης (Phehls, 2007). Όπως έχει σημειώσει ο ηθολόγος S. A. Barnett, συνήθεις όροι που χρησιμοποιούνται με πολλούς ορισμούς, όπως είναι η μάθηση, είναι χρήσιμοι μόνον ως ετικέτες για γενικές κατηγορίες και φαινόμενα. Υπό αυτή την άποψη είναι άναρμοστο να ρωτάμε ποια είναι η ουσία του ορισμού της μάθησης (Barnett, 1981).

Οι διάφορες μορφές μάθησης αντιστοιχούν στα διάφορα είδη μνήμης, τα οποία παρουσιάζονται συνοπτικά

στο κεφάλαιο «Μνήμη». Η μάθηση που αφορά σημασιολογική πληροφορία ωφελείται από τη διεργασία επιτυχούς ανάκτησης, κάτι που καθιστά σημαντική την τακτική της εξέτασης. Βέβαια, οι εξετάσεις μπορούν να βελτιώσουν τη μάθηση ενός αντικειμένου, αρκεί να υπάρχει ενημέρωση για την ορθότητα της ανακαλούμενης γνώσης (βλ. κεφ. «Σημασιολογική Μνήμη»). Κατά συνέπεια, η πιο αποδοτική μέθοδος για βελτίωση της μάθησης δεν είναι η συνεχής επανάληψη της μελέτης, αλλά μάλλον η διεξοδική επεξεργασία της προσλαμβανόμενης πληροφορίας (Baddeley, 2009). Επίσης, όπως αναλύεται στο κεφάλαιο «Άδηλη Μνήμη», πολλές μορφές μάθησης-μνήμης είναι άρρητες, μη δηλωτικές, που εκδηλώνονται κυρίως μέσω της συμπεριφορικής επίδοσης παρά μέσω ενσυνείδητης ανάκλησης. Οι μορφές αυτές μπορεί να είναι σχετικά απλές, όπως για παράδειγμα η κλασική εξαρτημένη μάθηση ή εξαιρετικά περίπλοκες, όπως είναι η εκμάθηση σύνθετων αισθητικοκινητικών προτύπων και οι κανόνες της γραμματικής, των οποίων η συνεχής και σταδιακή εκμάθηση πραγματοποιείται χωρίς καν να υφίσταται επίγνωση των κανόνων.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Baddeley A (2009) Learning. In: Memory (Baddeley, A. et al., eds), pp 69-91: Psychology Press.
- Barnett SA (1981) Modern Ethology: The Science of Animal Behavior. New York: Oxford University Press.
- Bower GH, Hilgard ER (1981) Theories of Learning. Engelwood Cliffs: Prentice-Hall.
- Dudai Y (2004) Memory from A to Z: Oxford University Press.
- Dudai Y (2007) Learning. In: Science of Memory: Concepts (Roediger III, H. L. et al., eds), p 35 Oxford: Oxford University Press.
- Morris R, Hitch G, Graham K, Bussey T (2006) Learning and Memory. In: Cognitive Systems Information Processing Meets Brain Science (Morris, R. et al., eds), pp 193-235: Elsevier, Academic Press.
- Phelps EA (2007) Learning: Challenges in the merging of levels. In: Science of Memory: Concepts (Roediger III, H. L. et al., eds), pp 45-48 Oxford: Oxford University Press.
- Purves D, Brannon EM, Cabeza R, Huettel SA, LaBar KS, Platt ML, Woldorff MG (2008) Principles of Cognitive Neuroscience. Sunderland, Massachusetts.: Sinauer Associates, Inc.
- Rescorla RA (2007) Learning: A pre-theoretical concept. In: Science of Memory: Concepts (Roediger III, H. L. et al., eds), pp 37-40 Oxford: Oxford University Press.
- Shepherd GM (1994) Neurobiology. Oxford: Oxford University Press.
- Squire LR (1987) The organization and neural substrates of human memory. International journal of neurology 21-22:218-222.
- Sweatt DJ (2010) Mechanisms of Memory: Academic Press.

24. Μνήμη

Σύνοψη

Μνήμη είναι η ιδιότητα του νευρικού συστήματος να συγκρατεί την προσλαμβανόμενη μέσω της εμπειρίας πληροφορία για μικρό ή μεγάλο διάστημα και έτσι να τροποποιεί τη συμπεριφορά. Η μνημονική λειτουργία αποτελεί ένα σύνολο διαφορετικών και εξειδικευμένων νοητικών ικανοτήτων που είναι ζωτικές για την αποτελεσματικότητα της καθημερινής ζωής. Η μνημονική λειτουργία θα μπορούσε να θεωρηθεί ως η έκφραση μιας αδιάλειπτης δυναμικής διεργασίας εντός του νευρικού συστήματος, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει μικρότερες ή μεγαλύτερες τροποποιήσεις για μικρό ή μεγάλο χρονικό διάστημα, και η οποία βασίζεται στην εξαιρετική ιδιότητα του νευρικού συστήματος για προσαρμοστικές μεταβολές της οργάνωσής του, οι οποίες συνίστανται κυρίως σε μεταβολές του τεράστιου αριθμού των συναπτικών συνδέσεων μεταξύ των νευρικών κυττάρων, δηλαδή βασίζεται στη συναπτική πλαστικότητα. Η μελέτη των μνημονικών φαινομένων έχει οδηγήσει στη διαπίστωση της ύπαρξης διαφορετικών ειδών μνήμης και διαφορετικών εγκεφαλικών δομών και νευρωνικών δικτύων που στηρίζουν τα είδη της μνήμης. Τα πειραματικά αποτελέσματα των μελετών των τελευταίων δεκαετιών γύρω από του μοριακούς και κυτταρικούς μηχανισμούς, στους οποίους μπορεί να στηρίζεται το εκπληκτικό φαινόμενο της μνήμης σε συνδυασμό με την ανάπτυξη θεωρητικών συλλήψεων, αποτελούν το βασικό πλαίσιο για την κατανόηση των μηχανισμών και γενικά της λειτουργίας της μνήμης.

Προαπαιτούμενη γνώση

Το περιεχόμενο του κεφαλαίου αυτού συνδέεται ουσιαστικά με όλα τα άλλα κεφάλαια. Για τη βαθύτερη κατανόηση των φαινομένων και εννοιών που αναφέρονται εδώ, καθώς και άλλων που συνδέονται με αυτές, ο αναγνώστης παραπέμπεται στα σχετικά κεφάλαια.

24.1 Ορισμός – Χαρακτηριστικά – Λειτουργία και Γενικές Παρατηρήσεις

Μνήμη είναι η ικανότητα διατήρησης πληροφορίας, η οποία έχει προσληφθεί προηγούμενα μέσω της μάθησης, εντός ενός συστήματος αποθήκευσης με τρόπο, ώστε να μπορεί να είναι προσβάσιμη και να χρησιμοποιηθεί μελλοντικά. Η μνήμη, ή το φαινόμενο της μνήμης, είναι μια λειτουργία η οποία εκφράζεται με τη συμπεριφορά, ενώ συγκροτείται μέσω συμμετοχής όλων των επιπέδων οργάνωσης του νευρικού συστήματος. Έτσι, η μνήμη μπορεί να οριστεί με ποικίλους τρόπους, όπως ως μετρήσιμη συμπεριφορά, ως διεργασία, ως κατάσταση, ως υποκειμενική εμπειρία, ως ικανότητα, ως εγκεφαλική δραστηριότητα ή πρότυπο νευρωνικής δραστηριότητας. Η μνήμη μπορεί να οριστεί από την πλευρά της συμπεριφορικής προσέγγισης με όρους μεταβολής, από την άποψη της πληροφορίας με όρους συγκράτησης και σύμφωνα με τη νευροβιολογική προσέγγιση με όρους αναπαραστάσεων, οι οποίες συγκροτούνται εντός των νευρωνικών δικτύων. Έτσι, η μνήμη μπορεί να οριστεί ως διαρκούσα μεταβολή στη συμπεριφορά, που προκύπτει μέσω της συμπεριφορικής εμπειρίας του υποκειμένου, ως συγκράτηση στον χρόνο της εκμαθημένης πληροφορίας και ως αναπαραστάσεις οι οποίες επαν-ενεργοποιούνται, ανακτώνται σε χρόνο κατοπινό από την πρωτο-δημιουργία τους (Davis, 2007· Dudai, 2004). Ο όρος συμπεριφορική εμπειρία αναφέρεται στο ευρύ φάσμα αισθητικών, κινητικών συγκινησιακών και γνωσιακών γεγονότων που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της ζωής (Dudai, 2004). Επίσης, ως συμπεριφορική λειτουργία σε σχέση με τη διαχειριζόμενη πληροφορία, η μνήμη μπορεί να οριστεί ως ικανότητα κωδικοποίησης, αποθήκευσης (στο παρόν επιλέγεται συνήθως ο όρος συγκράτηση), και ανάκτηση της πληροφορίας, αλλά και ως φαινομενολογική εμπειρία ενός υποκειμένου να «θυμάται». Επίσης, ως μνήμη αποδίδεται η υποθετική αποθήκη στον εγκέφαλο ή ακόμα και το περιεχόμενο αυτής της αποθήκης (R. Morris, Hitch, Graham, & Bussey, 2006). Η μνήμη υφίσταται μέσω της ανάκτησής της, και όσο δεν ανακτάται δεν μπορεί να υφίσταται (Moscovitch, 2007).

Μνήμη είναι η ικανότητα του νευρικού συστήματος να επωφελείται από την εμπειρία. Είναι μια λειτουργία η οποία απαντάται σε όλες τις ανώτερες μορφές ζωής, και λαμβάνει πολλές μορφές, από απλές μέχρι τις πιο σύνθετες, από τις πιο εξειδικευμένες στις πιο γενικές. Στις πολλαπλές εκφράσεις της καθίσταται παρατηρήσιμη, διερευνησιμη και μετρήσιμη σε πολυάριθμους οργανισμούς, σε πολλά διαφορετικά επίπεδα ανάλυσης από μια ποικιλία εποπτικών σημείων και πολλών διαφορετικών μεθοδολογικών προσεγγίσεων και τεχνικών, στον άνθρωπο δε φτάνει στην εξελικτική της κορύφωση (Tulving, 2000). Ο όρος μνήμη χρησιμοποιείται, για να δηλώσει σχεδόν όλους τους τρόπους μέσω των οποίων η τρέχουσα συμπεριφορά μπορεί να είναι ευαίσθη-

τη σε χρονικώς πρότερες εμπειρίες (Stillings et al., 1995). Υπό μία γενική έννοια, μνήμη είναι οι μηχανισμοί μέσω των οποίων προηγούμενες εμπειρίες επηρεάζουν την τρέχουσα συμπεριφορά. Μπορεί να γίνει διάκριση μεταξύ των «χώρων αποθήκευσης» της μνήμης και των διεργασιών που επενεργούν επί του περιεχομένου των αποθηκών αυτών (Purves et al., 2008). Η μνήμη δεν αποτελεί μια μοναδιαία οντότητα, αλλά συνίσταται σε ένα σύνολο διακριτών γνωσιακών ικανοτήτων που μπορούν να κατηγοριοποιηθούν με βάση διαφορετικά κριτήρια, τα οποία αντιστοιχούν σε συγκεκριμένες διαστάσεις, όπως είναι η φύση της πληροφορίας και ο χρόνος (Lucas, 2005). Ένας απλός ορισμός της μνήμης δηλώνεται ως η ικανότητα συγκράτησης της πληροφορίας από το νευρικό σύστημα. Μνήμη είναι η διεργασία μέσω της οποίας δημιουργείται ένα πρότυπο του κόσμου μιας δεδομένης χρονικής στιγμής, εντός των νευρωνικών δικτύων. Οι διεργασίες μέσω των οποίων η εκμαθημένη πληροφορία αποθηκεύεται στον οργανισμό (Sweatt, 2010). Με μια πιο γενική έννοια, ως μνήμη αναφέρεται το σύνολο των εγκεφαλικών μηχανισμών μέσω των οποίων προηγούμενες, παρελθούσες εμπειρίες μπορούν να επηρεάζουν την τρέχουσα, παρούσα συμπεριφορά. Με την ευρεία έννοια, μνήμη είναι η νευρωνική αναπαράσταση των παρελθουσών εμπειριών, η οποία διατηρείται στον χρόνο (Buzsaki, 2006). Ένα βασικό χαρακτηριστικό της μνημονικής λειτουργίας είναι η ικανότητα συγκράτησης και κατοπινής ανάκτησης ποικίλου είδους πληροφορίας σε ένα μεγάλο εύρος χρονικών διαστημάτων, από δευτερόλεπτα μέχρι πολλές δεκαετίες.

Μνήμη είναι η ιδιότητα του νευρικού συστήματος να δημιουργεί μια πραγματικότητα εσωτερικής φύσης, μέσω των εσωτερικών αναπαραστάσεων, με ορισμένο βαθμό συμφωνίας με τη συμβαίνουσα (εξωτερική και εσωτερική) πραγματικότητα συγκρατώντας τα σημαντικά για τον οργανισμό στοιχεία, συμβάλλοντας στην αποτελεσματική απόκριση του οργανισμού στις πανταχόθεν και συνεχείς μεταβολές του εξωτερικού και εσωτερικού περιβάλλοντος. Η μνήμη είναι μια προσαρμοστική λειτουργία και συνεπώς εμπεριέχει την έννοια της μεταβολής, ενώ ταυτόχρονα απαιτεί διατήρηση της μεταβολής στον χρόνο, κάτι το οποίο παραπέμπει στην έννοια της σταθερότητας. Ο ορισμός της μνήμης με όρους «διεργασίας» μάλλον, παρά «κατάστασης», συνήθως χρησιμοποιείται στο πεδίο της νευροψυχολογίας (Tulving, 2001). Η ιδέα της σταθερότητας, της μονιμότητας, της μη μεταβλητότητας που υπολανθάνει της έννοιας της μνήμης, θα μπορούσε να προέρχεται από τη γενικότερη ανάγκη μας για σταθερότητα, αλλά βέβαια και από το γεγονός της αδυναμίας μας, ακόμα, να συλλάβουμε την ευρύτητα της δυναμικής που συνοδεύει το φαινόμενο της μνήμης. Όμως, συνεχώς αυξανόμενος όγκος πρόσφατων πειραματικών δεδομένων δείχνει ότι η μνήμη, το μνημονικό αποτύπωμα είναι δύσκολο να νοηθεί ως μία σταθερή, αμετάβλητη στον χρόνο οντότητα, αντίθετα φαίνεται ότι η μνήμη είναι μια δυναμική διεργασία μεταβολής και προσαρμογής (Moscovitch, 2007). Η αντίληψη της μνήμης ως διεργασίας παρά ως κατάστασης της δομής δίνει έμφαση στην πραγματική συνθήκη της αλληλεπίδρασης του οργανισμού με το περιβάλλον, ενώ η έννοια της δομικής κατάστασης αντιμετωπίζει τη μνήμη κυρίως ως μία οντότητα εντοπισμένη εντός του οργανισμού (Rubin, 2007). Παρ' ότι και οι δύο απόψεις μπορούν να εφαρμοστούν αποτελεσματικά στον χώρο του εργαστηρίου, το εξαιρετικά πιο πολυποικίλο φυσικό περιβάλλον εντός του οποίου κυριαρχεί η μεταβολή περισσότερο παρά η σταθερότητα, μάλλον υπαγορεύει την ύπαρξη μιαάς δυναμικής μνημονικής λειτουργίας ως μιας συνεχώς ανανεούμενης διεργασίας, που να μπορεί να μεταβάλλεται, όταν απαιτείται προσαρμογή, ενώ θα συγκρατούνται σταθερά στον χρόνο τα στοιχεία της που προκύπτουν ως σημαντικά, αφού θα εμφανίζονται συχνά στο περιβάλλον. Η μάθηση και η μνήμη είναι θεωρητικές έννοιες που χρησιμοποιούνται για να ερμηνεύσουν το γεγονός ότι η εμπειρία επηρεάζει τη συμπεριφορά. Η μάθηση και η μνήμη δεν μπορούν να παρατηρηθούν, όπως συμβαίνει με την εμπειρία και τη συμπεριφορά (Rudy, 2008). Σε σχέση με τις αναπαραστάσεις, μνήμη θεωρούνται (μόνον) εκείνες οι αναπαραστάσεις που προκύπτουν μέσω της μάθησης.

Η μνήμη είναι μια εγκεφαλική λειτουργία καθοριστική για την ομαλή και αποτελεσματική διαγωγή του ατόμου που περιλαμβάνει γεγονότα κατά τον τρέχοντα χωροχρόνο της καθημερινότητας μέχρι τη μακρόχρονη διεργασία συγκρότησης της προσωπικότητάς του και τη λειτουργία του στον ευρύτερο κοινωνικό χώρο. Σχεδόν κάθε νευρολογική και ψυχιατρική διαταραχή περιλαμβάνει σε λιγότερο ή περισσότερο βαθμό μνημονικές διαταραχές (Boucher, Mayes, & Bigham, 2012· He et al., 2013· Tamminga, 2013· Tronson & Taylor, 2013· Winter, Elzinga, & Schmahl, 2014). Η μνήμη είναι μια περίπλοκη λειτουργία που εμπλέκει με τον ένα ή τον άλλο τρόπο σχεδόν κάθε περιοχή του εγκεφάλου (Schacter, 2007). Η μνήμη φαίνεται ότι είναι η θεμελιώδης γνωσιακή λειτουργία του εγκεφάλου. Μέσω της μνήμη αποκτούμε πρόσβαση στον κόσμο πέρα από τον χώρο της τρέχουσας αντίληψης. Η μνήμη είναι εκείνη που διαμορφώνει τη ζωή κάποιου σε ένα λογικό σύνολο (Kandel, 2008· Squire & Kandel, 2012). Στη λειτουργία της μνήμης βασίζεται η ικανότητα πρόβλεψης του μέλλοντος, επιτρέποντας την προσαρμοστική προετοιμασία του οργανισμού γι' αυτό που θα μπορούσε να συμβεί. Διάφοροι επιστημονικοί κλάδοι, από τη νευροβιολογία και τη γνωσιακή νευροεπιστήμη μέχρι τα μαθηματικά και τη φιλοσοφία, συμβάλλουν στην αντιμετώπιση ερωτημάτων και τη συγκρότηση ιδεών που θα μπορούσαν μέσα από τον πειραματισμό να οδηγήσουν σε πληρέστερη αντίληψη και κατανόηση των φαινομένων και των μηχανισμών αυτού που καλούμε μνήμη (Matthews, 2011). Όπως έχει αναφέρει ο Larry Squire

«Η σημαντικότητα του φαινομένου της μνήμης στον άνθρωπο καθιστά μέγιστη πρόκληση για τη νευροεπιστήμη την κατανόηση των νευρωνικών μηχανισμών αυτής της ικανότητας του νευρικού συστήματος να κωδικοποιεί, να συγκρατεί και να ανακαλεί εμπειρίες, καθώς επίσης και να μετασχηματίζει τα αρχικώς ασταθή μνημονικά αποτυπώματα σε διαρκούσες βιοχημικές και δομικές αλλαγές στο νευρικό σύστημα» (Squire, 1986).

Μια βασική επιστημονική αρχή υπαγορεύει ότι ο απώτερος επιστημονικός στόχος για την κατανόηση μιας λειτουργίας του οργανισμού, της μνήμης εν προκειμένω, πρέπει να είναι το αποτέλεσμα συγκροτημένης σύνθεσης φαινομένων και διεργασιών σε όλα τα επίπεδα οργάνωσης, από το μοριακό μέχρι τη συμπεριφορά (Shepherd, 1994). Αυτό απαιτεί την κατανόηση όλων των υποκείμενων μηχανισμών. Όμως ακόμα ούτε έχουμε ένα ολοκληρωμένο νευροψυχολογικό πλαίσιο, ούτε γνωρίζουμε επαρκώς τους υποκείμενους μηχανισμούς για κανένα είδος μνήμης και αυτό συμβαίνει κυρίως, γιατί είναι εξαιρετικά απαιτητικό τόσο εννοιολογικά όσο και πρακτικά να επιτευχθεί κάτι τέτοιο, ιδιαίτερα δε να συνδεθούν μεταξύ τους οι παρατηρήσεις από διάφορα επίπεδα οργάνωσης και να συγκροτηθούν σε μία συνεκτική ενιαία εικόνα (R. G. Morris, 2006). Εδώ σημειώνεται ότι υπό μία ορισμένη έννοια, ο «μηχανισμός» ταυτίζεται συνήθως με τους μοριακοκυτταρικούς μηχανισμούς. Αυτή η εννοιολογική προσέγγιση, όμως, μπορεί να υποβαθμίζει την πολύ μεγάλη σημασία της οργάνωσης σε ανώτερα επίπεδα, όπως για παράδειγμα των διακυτταρικών επιδράσεων και της επικοινωνίας μεταξύ διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου. Στην πραγματικότητα, η ερευνητική προσέγγιση του φαινομένου της μνήμης μπορεί να ξεκινά από οποιοδήποτε επίπεδο οργάνωσης και να συνεχίζει σε μια προσπάθεια σύνδεσης των πειραματικών παρατηρήσεων στο επίπεδο αυτό με τις παρατηρήσεις σε άλλα επίπεδα.

24.2 Πειραματικές Προσεγγίσεις και Νευροβιολογία της Μνήμης

Η επιστημονική προσέγγιση του φαινομένου της μνήμης συνοδεύεται από ορισμένες παραδοχές, οι οποίες βασίζονται ή έχουν επηρεαστεί εννοιολογικά από πειραματικές παρατηρήσεις ως προς τη λειτουργική οργάνωση του νευρικού συστήματος αλλά και γενικότερα την οργάνωση των βιολογικών συστημάτων (Eichenbaum, 2012). Οι παραδοχές αυτές με τη σειρά τους επιδρούν επί του τρόπου με τον οποίο πραγματοποιείται η επιστημονική προσέγγιση διαμορφώνοντας σχετικές θεματολογίες. Η πρώτη θεματολογία αφορά την έκφραση της λειτουργίας της μνήμης στο επίπεδο της συμπεριφοράς, ασχολείται δηλαδή με τις ψυχολογικές πτυχές του φαινομένου και εμπεριέχει το ερώτημα κατά πόσο η μνήμη σχετίζεται με τη νόηση. Συνιστά την ιστορικώς αρχική προσέγγιση στο φαινόμενο της μνήμης, αποτελώντας το υπόστρωμα για τη διάκριση της μνήμης σε διαφορετικά είδη, με ορισμένα από αυτά να είναι όντως «νοητικά» (δηλωτικές μορφές), ενώ άλλα όχι (μη δηλωτικές μορφές), όπως αναφέρθηκε πιο πάνω.

Μια έννοια που αφορά στον εντοπισμό της λειτουργίας της μνήμης στον εγκέφαλο είναι η έννοια της διαμερισματοποίησης, η οποία σχετίζεται με τη γενικότερη αντίληψη του εντοπισμού των λειτουργιών στον εγκέφαλο και έχει οδηγήσει στη διαμόρφωση της έννοιας των μνημονικών συστημάτων και της αντίστοιχης ερευνητικής θεματολογίας. Στη θεματολογία αυτή εμπίπτουν ερωτήματα που σχετίζονται με τις ακριβείς περιοχές, δομές του εγκεφάλου που συμμετέχουν στη λειτουργία της μνήμης. Οι σχετικές μελέτες έχουν οδηγήσει στην αντίληψη ότι ως γενικό φαινόμενο, η λειτουργία της μνήμης κατανέμεται ευρέως στον εγκέφαλο, αλλά ταυτόχρονα υπάρχουν διαφορετικά είδη μνήμης στα οποία συμμετέχουν συγκεκριμένες εγκεφαλικές περιοχές και νευρωνικά δίκτυα, με αποτέλεσμα τη διαμόρφωση της αντίληψης ύπαρξης «πολλαπλών μνημονικών συστημάτων». Η θεματολογία αυτή περιλαμβάνει επίσης τη διερεύνηση των πιθανών σχέσεων μεταξύ της μνήμης και άλλων εγκεφαλικών διεργασιών και λειτουργιών, όπως είναι για παράδειγμα η συγκίνηση και το σύστημα συντονισμού των κινήσεων.

Μια βασική παραδοχή που προέρχεται κυρίως μέσα από την ανάπτυξη της σύγχρονης Βιολογίας και της μελέτης των βιολογικών συστημάτων, είναι αυτή που υποδεικνύει ότι η κατανόηση της λειτουργίας του εγκεφάλου και γενικότερα του νευρικού συστήματος θα γίνει εφικτή στον βαθμό που θα κατανοήσουμε τη λειτουργική συμβολή καθενός από τα διαφορετικά επίπεδα οργάνωσης του νευρικού συστήματος που συγκροτούν τη λειτουργία. Όπως αναφέρθηκε, αυτή η παραδοχή παίρνει τη μορφή αξιώματος, πηγάζει δε από την αντίληψη ότι η μνήμη αποτελεί έκφραση της οργάνωσης και λειτουργίας του νευρικού συστήματος. Μια συνακόλουθη παραδοχή, η οποία επίσης βασίζεται στις σύγχρονες γνώσεις μας (αυτών δηλαδή που αναπτύχθηκαν τα τελευταία περίπου εκατό χρόνια) για την οργάνωση του νευρικού συστήματος αφορά το βασικό επίπεδο ανάλυσης της λειτουργίας της μνήμης που συνίσταται στα δίκτυα των νευρικών κυττάρων του εγκεφάλου και των μεταξύ τους συνδέσεων, συνοψίζεται δε στην αντίληψη ότι το φαινόμενο της μνήμης βασίζεται στην ικανότητα ή ιδιότητα αλλαγής, στη δυνατότητα δηλαδή μεταβολής, τη μεταβλητότητα ή πλαστικότητα. Άμεση απόρροια ή μάλλον συνέχισης της προηγούμενης θεματολογίας είναι η έννοια της παγίωσης και αφορά το ερώτημα πότε και με ποιον τρόπο οι μνήμες καθίστανται μόνιμες. Είναι μια έννοια που ξεκίνησε πριν

τουλάχιστον έναν αιώνα από συμπεριφορικές παρατηρήσεις και αποτελεί ένα από τα πιο θερμά ζητήματα της σύγχρονης νευροβιολογικής έρευνας της μνήμης, ένα πεδίο με την πιο έντονη ερευνητική-πειραματική δραστηριότητα αλλά και συνοδευόμενο, αναμενόμενα, από έντονες συζητήσεις και αντιθέσεις. Η έννοια της παγίωσης, όπως συζητείται και στο ομώνυμο κεφάλαιο, έχει επηρεαστεί από κλασικές έννοιες και αντιλήψεις της Βιολογίας και αφορά βασικά χαρακτηριστικά της μνήμης, όπως είναι αυτό της (ύπαρξης ή μη) χρονικής σταθερότητας και της ακρίβειας της μνήμης. Σε συνδυασμό δε με το γεγονός ότι η παγίωση αφορά άμεσα τη λειτουργία των νευρωνικών δικτύων και την επικοινωνία μεταξύ των νευρικών κυττάρων, αποτελεί την έννοια στην οποία συγκλίνουν οι δρόμοι αναζήτησης των νευροβιολογικών μηχανισμών της μνήμης. Αποτελεί ίσως την πιο πολυσυζητημένη έννοια τα τελευταία χρόνια τόσο στο πεδίο της νευροψυχολογίας όσο και καθαυτής της νευροβιολογίας της μνήμης.

Γενικά, η πειραματική μελέτη της μνήμης περιλαμβάνει βλάβες συγκεκριμένων εγκεφαλικών περιοχών σε συνδυασμό με συγκεκριμένες συμπεριφορικές δοκιμασίες και ελέγχους, μακροσκοπική παρατήρηση της εγκεφαλικής δραστηριότητας με νευροαπεικονιστικές μεθόδους, καταγραφή της νευρωνικής δραστηριότητας σε συνδυασμό με επιτέλεση συγκεκριμένης συμπεριφοράς από το υποκείμενο, την παρατήρηση της συναπτικής λειτουργίας, ενίοτε σε συνδυασμό με παρατήρηση της συμπεριφοράς, καθώς και συνδυασμούς μεταξύ αυτών των προσεγγίσεων. Πιο λεπτομερής ανάλυση των μηχανισμών στα πιο χαμηλά επίπεδα από αυτό της συμπεριφοράς και των σχετικά εκτεταμένων εγκεφαλικών νευρωνικών δικτύων, δηλαδή μηχανισμών στο επίπεδο των μοριακοκυτταρικών αλληλεπιδράσεων, συναπτικών διεργασιών και της λειτουργικής οργάνωσης των «μικρών», τοπικών νευρωνικών δικτύων, μπορεί να πραγματοποιείται ή απαιτεί τη χρησιμοποίηση απομονωμένων από τον οργανισμό παρασκευασμάτων εγκεφαλικού ιστού. Τυπικό παράδειγμα αυτής της ανάγκης αποτελεί το πεδίο μελέτης της συναπτικής πλαστικότητας, το οποίο συγκροτείται κυρίως από *in vitro* ερευνητικές προσεγγίσεις. Πράγματι, ένα μεγάλο τμήμα της σύγχρονης έρευνας γύρω από το νευροβιολογικό υπόβαθρο του φαινομένου της μνήμης περιστρέφεται γύρω από τους μοριακοκυτταρικούς μηχανισμούς της συναπτικής πλαστικότητας. Πρέπει, βέβαια, να σημειωθεί ότι, προκειμένου να συνδεθούν τα διαφορετικά και οργανωτικά «απομακρυσμένα» επίπεδα, θα πρέπει οι μελέτες να περιλαμβάνουν όσο το δυνατόν πιο ολοκληρωμένες προσεγγίσεις, οι οποίες να περιέχουν και τα ανώτερα επίπεδα οργάνωσης.

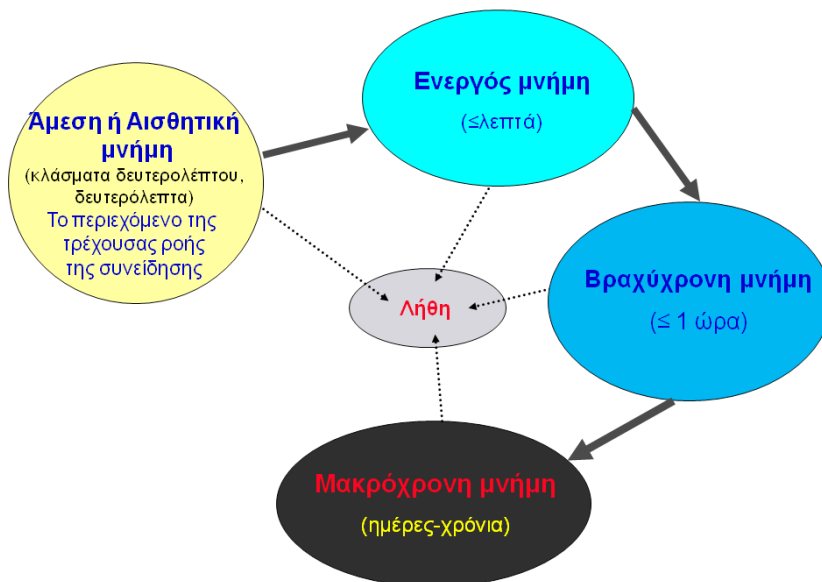
Η θεμελιώδης ιδιότητα της μνήμης είναι η αναγκαιότητα μεταβολής, αλλαγής στον εγκέφαλο, η οποία διαρκεί περισσότερο από το ερέθισμα που την προκάλεσε και, όπως αναφέρθηκε, οδηγεί στη θεμελιώδη παραδοχή στην επιστήμη της μνήμης είναι ότι η διεργασία μνημόνευσης, συγκράτησης της πληροφορίας, οδηγεί σε κάποιου είδους μεταβολή εντός των νευρωνικών δικτύων, η οποία παραμένει για μικρότερο ή μεγαλύτερο διάστημα. Θεωρείται ότι όλα τα είδη μνήμης, ανεξάρτητα του βιολογικού είδους (δηλαδή άνθρωπος, άλλα θηλαστικά, πτηνά, ασπόνδυλα, κ.λπ.) στο οποίο εκφράζονται και τη συγκεκριμένη πειραματική δοκιμασία που χρησιμοποιείται για τον έλεγχό τους συνίστανται σε βιολογικές εσωτερικές αναπαραστάσεις (Dudai, 2004). Έτσι, παρόλο που η μάθηση και η μνήμη είναι θεωρητικές έννοιες, οι νευροβιολόγοι κατευθύνονται με την πεποίθηση ότι έχουν φυσική βάση στον εγκέφαλο. Ο στόχος τους είναι η κατανόηση του πώς ο εγκέφαλος προσλαμβάνει, αποθηκεύει και διατηρεί αναπαραστάσεις της εμπειρίας σε μια κατάσταση που επιτρέπει την ανάκληση της πληροφορίας που περιέχεται στην αναπαράσταση και ως εκ τούτου να επηρεάζει τη συμπεριφορά (Rudy, 2008). Οι διάφοροι εγκεφαλικοί και μοριακοκυτταρικοί μηχανισμοί που θεωρείται ότι συμβάλλουν στον σχηματισμό μνήμης εκτίθενται σε διάφορα κεφάλαια, όπως «Πλαστικότητα», «Μνημονικά Συστήματα», «Ιππόκαμπος», «Μνημονικό Αποτύπωμα», «Οξύαιχμα Κύματα - Ριτιδισμοί», «Παγίωση», και άλλα.

Η σχολαστική πειραματική διερεύνηση των βιολογικών μηχανισμών που υφίστανται στη μνήμη, έπεται της θεωρητικής αναζήτησης για τους πιθανούς αυτούς μηχανισμούς, αν και ακόμα και οι ιδέες, ίσως οι πιο σημαντικές από αυτές, αναδύονται κυρίως μέσα από την παρατήρηση της φύσης, έστω και την αδρή και στοιχειώδη. Οι πρώτες ιδέες για το ποιες βιολογικές διεργασίες θα μπορούσαν να στηρίζουν το φαινόμενο της μάθησης και μνήμης είχαν εκφραστεί κυρίως από τους R. Cajal, W. James και R. Semon ήδη από τα τέλη του 19^{ου} και τις αρχές του 20^{ου} αιώνα, όταν η σύγχρονη έρευνα του νευρικού συστήματος και του φαινομένου της μνήμης ήταν ακόμα στην πρώιμη αρχή τους, για να τους ακολουθήσουν οι D. Hebb και J. Konorski στα μέσα του προηγούμενου αιώνα (για εκτενέστερη περιγραφή των ιδεών τους, βλ. τα κεφάλαια «Πλαστικότητα» και «Μνημονικό Αποτύπωμα»). Η πιο γενική ιδέα ότι μια μνήμη αντιπροσωπεύεται στον εγκέφαλο από μια φυσική αλλαγή, συνοψίζεται στην έννοια του *εγγράμματος* ή *αλλιώς αποτυπώματος* που επινοήθηκε από τον R. Semon (1859-1918). Η υπόθεση της ύπαρξης ενός τέτοιου αποτυπώματος οδήγησε στην ιδέα του εντοπισμού της μνήμης σε συγκεκριμένη ή συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου, κάτι που αποπειράθηκε να διαπιστώσει ο K. Lasley τη δεκαετία του '20. Ο Lasley διερεύνησε τη μνημονική ικανότητα σε επίμυες στους οποίους είχε αφαιρέσει διάφορα τμήματα του εγκεφαλικού φλοιού, χωρίς όμως να καταλήξει στον εντοπισμό συγκεκριμένης περιοχής υπεύθυνης για τη μνήμη. Αργότερα, ο Καναδός νευροχειρουργός W. Penfield (1948) έδειξε

ότι κάποιου είδους μνήμη μπορεί όντως να αποθηκεύεται σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου. Σήμερα, είναι γνωστές διάφορες εγκεφαλικές περιοχές οι οποίες παίζουν καθοριστικό ή σημαντικό ρόλο σε συγκεκριμένα είδη μνήμης ή μνημονικές διεργασίες. Ορισμένα από αυτές τις εγκεφαλικές περιοχές, τα εγκεφαλικά δίκτυα, περιγράφονται στο κεφάλαιο «Μνημονικά Συστήματα», αλλά και σε αρκετά άλλα κεφάλαια. Επίσης, έχει συσσωρευθεί ένας τεράστιος όγκος πειραματικών δεδομένων αναφορικά με τις πλαστικές συναπτικές αλλαγές οι οποίες θεωρείται ότι αποτελούν τη βάση, την πεμπουσία των φυσικών αλλαγών στον εγκέφαλο που απαιτούνται για την ύπαρξη της μνήμης. Έτσι, θεωρείται ότι η θεμελιώδης ιδιότητα της μνήμης συνίσταται στην απαίτηση για κάποιου είδους βιολογική μεταβολή εντός του εγκεφάλου, η οποία διαρκεί περισσότερο από τα ερεθίσματα που την προκάλεσαν. Η μεταβολή αυτή μπορεί να συνίσταται είτε σε παλίνδρομη, ανακυκλωτική δραστηριότητα εντός του νευρωνικού δικτύου του υπεύθυνου για τη συγκράτηση της πληροφορίας (οπότε θα πρόκειται για βραχύβια συγκράτηση, βραχύβια μνήμη, βλ. κεφ. «Ενεργός Μνήμη») ή πρόκειται για μία φυσική μεταβολή των νευρικών κυττάρων, που έτσι θα μπορεί να υποστηρίξει πιο μακρόχρονη συγκράτηση της πληροφορίας, μακρόχρονη μνήμη, όπως είναι οι αλλαγές στις συνάψεις (λειτουργικές αλλά και δομικές), αυτό που καλείται συναπτική πλαστικότητα (βλ. κεφ. «Πλαστικότητα» και «Παγίωση»). Είναι, λοιπόν, γενικά αποδεκτό ότι για τη μακρόχρονη αλλά και βραχύχρονη συγκράτηση της πληροφορίας, δηλαδή τη βραχύχρονη και μακρόχρονη μνήμη απαιτούνται κάποιες αλλαγές στη συναπτική επικοινωνία μεταξύ των νευρικών κυττάρων. Αυτή η παραδοχή αποτελεί ταυτόχρονα και ένα είδος αξιώματος στη νευροεπιστήμη της μνήμης. Θεωρείται, δηλαδή, ότι τέτοιες αλλαγές της συναπτικής διαβίβασης κατανεμημένες στα νευρωνικά δίκτυα του εγκεφάλου είναι ένας γενικός, αν και ακόμη ασαφής σε πολλά σημεία του μηχανισμός, βιολογική απαίτηση, για την ύπαρξη μνήμης. Η τρέχουσα γενική άποψη είναι ότι το περιεχόμενο της μνήμης συνίσταται σε αλλαγές των συναπτικών συνδέσεων μεταξύ των νευρώνων σε ευρέα δίκτυα, με την εμπειρία να αφήνει το αποτύπωμά της μέσω αυτών των μεταβολών στις συναπτικές συνδέσεις και έτσι διατηρείται και μπορεί να ανακτηθεί αργότερα, σε μελλοντικό χρόνο (Lynch & Baudry, 2015). Γενικά, η διεργασία σχηματισμού μνήμης σχετίζεται με τη δημιουργία συγκεκριμένων χωροχρονικών προτύπων νευρωνικής δραστηριότητας στο νευρικό σύστημα, αν και δεν είναι πολύ πιθανό η συγκράτηση, η αποθήκευση του μνημονικού περιεχομένου να συμβαίνει με αυτό τον τρόπο. Το εύρος των μηχανισμών που μπορούν να συμβάλλουν στη μνήμη, οι περισσότεροι εκ των οποίων προϋποθέτουν συναπτική πλαστικότητα, συζητείται σε πολλά σημεία του παρόντος συγγράμματος, περιλαμβανομένων των κεφαλαίων «Πλαστικότητα», «Παγίωση», «Μνημονικό Αποτύπωμα», «Αυτοσυνειρμικό Δίκτυο», «Κύτταρα Θέσης», «Οξυαίχμα Κύματα - Ριπιδισμοί», «Άδηλη Μνήμη», «Ενεργός Μνήμη» και «Αισθητική Μνήμη».

24.3 Κατηγοριοποιήσεις - Είδη Μνήμης

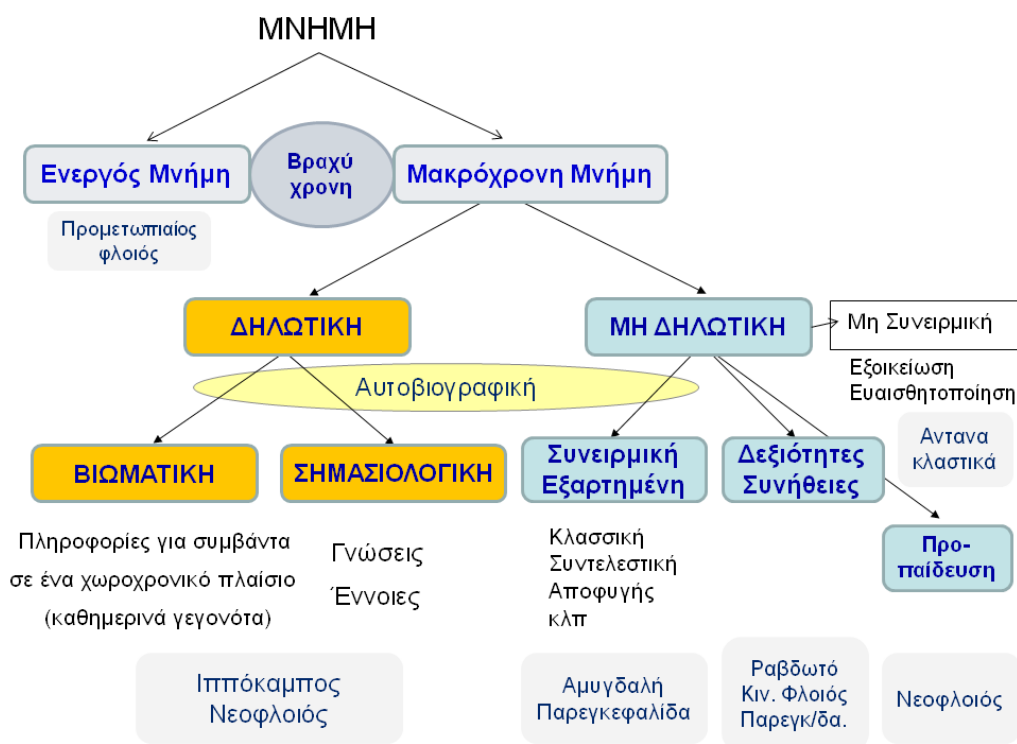
Ένα βασικό εύρημα κατά τη μελέτη του φαινομένου της μνήμης είναι ότι η μνήμη δεν είναι μία μονολιθική λειτουργία, αλλά αποτελείται από διαφορετικά φαινόμενα με κοινά στοιχεία. Έτσι, η μνήμη δεν είναι δυνατόν να γίνει αντικείμενο πραγμάτευσης ως μια ολότητα ούτε να γίνουν εύκολα γενικεύσεις, λόγω του ευρύτατου μεγέθους και της διαφορετικότητας των μνημονικών λειτουργιών. Γιατί αμέσως με την έναρξη της συζήτησης θα πρέπει, για παράδειγμα, να γίνουν διευκρινήσεις γύρω από το είδος της μνήμης, την πειραματική δοκιμασία ελέγχου της, τη συγκεκριμένη διεργασία ή το μνημονικό σύστημα στα οποία γίνεται αναφορά (Tulving, 2000). Όπως και στη μάθηση, οι διαφορές μεταξύ των διάφορων τύπων μνήμης μπορούν να εντοπιστούν στον οικολογικό τους ρόλο, στις υποκειμένες υπολογιστικές διεργασίες και στον τρόπο συγκρότησης και εφαρμογής των εσωτερικών αναπαραστάσεων εντός των νευρωνικών δικτύων (Dudai, 2004). Η μνήμη περιλαμβάνει πολύ διαφορετικά φαινόμενα, από τη σταθερή μεταβολή ενός αντανακλαστικού μέχρι τη συγκρότηση μιας δυναμικά μεταβαλλόμενης περίπλοκης αναπαραστάσης ενός βιώματος. Η συγκρότηση της έννοιας των μνημονικών συστημάτων (βλ. ομώνυμο κεφάλαιο) ικανοποιεί την ανάγκη εξειδίκευσης διαφορετικών τύπων μνήμης. Έτσι, η διεργασία της μνήμης πραγματοποιείται στον εγκέφαλο μέσω πολλαπλών συστημάτων που λειτουργούν παράλληλα, καθένα εκ των οποίων με τα δικά του διακριτά χαρακτηριστικά και τη μεσολάβηση διαχωρισμένων εγκεφαλικών οδών (Eichenbaum, 2001). Τα ποικίλα είδη μνήμης μπορούν να κατηγοριοποιηθούν με βάση διαφορετικές διαστάσεις, όπως είναι ο χρόνος, η ενσυνειδητότητα, η συνειρμικότητα και η συμπεριφορική λειτουργία. Η πιο άμεσα αντιληπτή διάκριση των μνημών είναι αυτή που σχετίζεται με τη διάρκειά τους, τη χρονική διάρκεια συγκράτησης του περιεχομένου μιας «μνήμης» (Εικόνα 24.1), (Baddeley & Patterson, 1971 · LaRocque et al., 2015). Έτσι, δύο αδρές κατηγορίες μνήμης είναι η βραχύχρονη και μακρόχρονη μνήμη, με όχι σαφή χρονικά όρια. Επίσης, ανεξάρτητα είδους, μπορούν να διακριθούν οι χρονικές μορφές της άμεσης ή αισθητικής μνήμης που συνίσταται στη νευρωνική δραστηριότητα της τρέχουσας εμπειρίας και της ενεργού μνήμης που αποτελεί ένα είδος μνημονικού «χώρου» παροδικής συγκράτησης πολυποίκιλης πληροφορίας. Οι διαφορετικές χρονικές μορφές μνήμης αναλύονται σε αντίστοιχα κεφάλαια.



Εικόνα 24.1 Σχηματική αναπαράσταση της χρονικής κατηγοριοποίησης της μνήμης, καθώς και ορισμένες από τις θεωρούμενες σχέσεις μεταξύ των διάφορων χρονικών μορφών μνήμης που υποδηλώνουν την πορεία επεξεργασίας της υπό μνημόνευση πληροφορίας. Να σημειωθεί ότι θεωρείται πως είναι δυνατόν να υπάρχουν εναλλακτικές «διαδρομές» στην πορεία αυτή. Για παράδειγμα, το υλικό της ενεργού μνήμης μπορεί να αποθηκευθεί μακροπρόθεσμα χωρίς να έχει προηγούμενα συγκρατηθεί βραχυπρόθεσμα. Επίσης, από ορισμένους ερευνητές η βραχύχρονη μνήμη ταυτίζεται με την ενεργό (βλ. αντίστοιχα ομώνυμα κεφάλαια).

Η πιο θεμελιώδης διαίρεση της μνήμης σχετίζεται με τη διάκριση μεταξύ συμπεριφοράς και σκέψης (Graf & Schacter, 1985· Tulving, 2000). Πολλές μορφές μάθησης και μνήμης μπορούν να εκφραστούν μέσω της συμπεριφοράς, δηλαδή κάνω κάτι, διεκπεραιώνω μια διαδικασία, με το περιεχόμενο αυτών να συνίσταται ουσιαστικά σε μια αλληλουχία αισθητικοκινητικών δράσεων του νευρικού συστήματος, ενώ άλλες μορφές εκφράζονται μέσω της σκέψης: σκέφτομαι κάτι, θυμάμαι κάτι, έχω επίγνωση για το περιεχόμενο ενός συμβάντος, κ.λπ. Έτσι, τα διαφορετικά είδη μνήμης μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες με κριτήριο το κατά πόσο το μνημονικό περιεχόμενο μπορεί να εκφραστεί δηλωτικά, ρητά, δηλαδή μέσω απευθείας συνειδητής πρόσβασης στην πληροφορία. Έτσι, διαμορφώνεται η κατηγορία της καλούμενης *δηλωτικής* ή *έκδηλης* μνήμης και αυτή της *μη δηλωτικής* ή *άδηλης μνήμης*, η οποία εκφράζεται άρρητα, μέσω της συμπεριφοράς ή φυσιολογικών αποκρίσεων χωρίς συνειδητή πρόσβαση στο μνημονικό περιεχόμενο. Στις θεωρούμενες μέγιστες αυτές κατηγορίες διακρίνονται διαφοροποιήσεις που οδηγούν σε περαιτέρω διαιρέσεις. Έτσι, στις δηλωτικές μορφές μνήμης ανήκουν η βιωματική και η σημασιολογική μνήμη, ενώ ο χώρος των μη δηλωτικών μνημών περιλαμβάνει τις δεξιότητες, τις συνήθειες και μορφές εξαρτημένης μάθησης και μνήμης. Τα διάφορα είδη μνήμης παρουσιάζονται συνοπτικά στην εικόνα 24.2, σε συνδυασμό με τις κύριες εγκεφαλικές δομές που συμμετέχουν σε καθένα από αυτά, καθώς και με ενσωματωμένο το «χρονικό» είδος της ενεργού μνήμης. Τα διάφορα είδη μνήμης παρουσιάζονται αναλυτικά σε ξεχωριστά κεφάλαια.

Όπως έγινε σαφές, η μνήμη συνίσταται σε διακριτά, πολύ διαφορετικά φαινόμενα. Ενώ τα θεμελιώδη στοιχεία και διεργασίες μπορεί να είναι κοινά μεταξύ των διάφορων μνημονικών φαινομένων στους διάφορους οργανισμούς, οι διεργασίες που στηρίζουν τα διαφορετικά αυτά είδη μνήμης διαφέρουν μεταξύ τους. Αναμένεται να υπάρχει μια ισορροπία μεταξύ των κοινών και διαφορετικών στοιχείων με τέτοιο τρόπο, ώστε, ενώ η πίεση οικονομίας κατά την εξέλιξη προάγει την ύπαρξη κοινών στοιχείων, η ανάγκη για ανάπτυξη νέων ικανοτήτων θα μπορούσε να ευνοεί την προσθήκη νέων στοιχείων είτε αυτά είναι νευρωνικά δίκτυα, είτε μοριακοκυτταρικές διεργασίες ή ακόμα υπολογιστικές διεργασίες (Dudai, 2004). Με αυτόν τον τρόπο ποικίλες μνημονικές ικανότητες μπορούν να στηρίζονται σε κοινούς θεμελιώδεις παράγοντες και διεργασίες, όπως ένας υποδοχέας νευροδιαβιβαστή (βλ. υποδοχέας NMDA και συναπτική πλαστικότητα), αλλά εξυπηρετούν διακριτές λειτουργικές ανάγκες του οργανισμού.



Εικόνα 24.2 «Ειδολογική» κατηγοριοποίηση της μνήμης. Παρατηρήστε ότι οι διάφορες «ποιοτικές» κατηγορίες μνήμης αφορούν τη μακρόχρονη μνήμη. Έγινε προσπάθεια συγκερασμού της ποιοτικής και χρονικής κατηγοριοποίησης όλων των μορφών μνήμης. Στο κάτω μέρος κάθε είδους μνήμης αναφέρονται οι κύριες εγκεφαλικές περιοχές που στηρίζουν το συγκεκριμένο είδος μνήμης. Η κατηγοριοποίηση βασίζεται σε (Milner, Squire, & Kandel, 1998· Shepherd, 1994· Squire, Knowlton, & Musen, 1993· Squire & Zola-Morgan, 1988).

Πρέπει να σημειωθεί ότι κάθε κατηγοριοποίηση του φαινομένου της μνήμης είναι σε κάποιο βαθμό σχετική και παιδευτική, υποστηρικτική στην προσπάθειά μας να διαμορφώσουμε ένα πλαίσιο, στο οποίο να περιέχονται τα αποτελέσματα των παρατηρήσεών μας και να προωθεί την κατανόηση του όλου, της μνήμης ως ενιαίου φαινομένου. Για παράδειγμα, παρόλο που η κλασσική εξαρτημένη μάθηση και μνήμη καταχωρείται παραδοσιακά ως μία μορφή μη δηλωτικής μνήμης, αυτό ισχύει για την «υποκατηγορία» της εξαρτημένης μάθησης μέσω καθυστέρησης (delay conditioning), αλλά δεν ισχύει για την εξαρτημένη μάθηση μέσω αποτυπώματος (trace conditioning), η οποία είναι έκδηλη και στην οποία εμπλέκεται ο ιππόκαμπος (βλ. επίσης κεφάλαιο «Εκμάθηση & Απαλοιφή Φόβου»). Έτσι, προφανώς καμία κατηγοριοποίηση δεν πρέπει να λαμβάνεται ως απόλυτη και αμετάκλητη. Αυτό εκφράζεται χαρακτηριστικά από την ύπαρξη πολλαπλών εναλλακτικών κατηγοριοποιήσεων. Η σημασία των κατηγοριοποιήσεων έγκειται στο ότι προωθούν τη θεωρητική μας αντίληψη του φαινομένου της μνήμης, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, και στην επαγόμενη διεύρυνση των πειραματικών προσεγγίσεων του φαινομένου.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Baddeley, A. D., & Patterson, K. (1971). The relation between long-term and short-term memory. *Br Med Bull*, 27(3), 237-242.
- Boucher, J., Mayes, A., & Bigham, S. (2012). Memory in autistic spectrum disorder. *Psychol Bull*, 138(3), 458-496. doi: 10.1037/a0026869
- Buzsaki, G. (2006). *Rhythms of the brain*. Oxford: Oxford University Press.
- Davis, M. (2007). Forgetting: Once again, it's all about representations. In H. L. Roediger III, Y. Dudai & S. M. Fitzpatrick (Eds.), *Science of Memory: Concepts* (pp. 317-319). Oxford: Oxford University Press.
- Dudai, Y. (2004). *Memory from A to Z*. Oxford University Press.
- Eichenbaum, H. (2001). *From Conditioning to Conscious Recollection*. New York: Oxford University Press.
- Eichenbaum, H. (2012). *The Cognitive Neuroscience of Memory*. New York: Oxford University Press.
- Graf, P., & Schacter, D. L. (1985). Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 11(3), 501-518.
- He, D., Zhang, Y., Dong, S., Wang, D., Gao, X., & Zhou, H. (2013). Pharmacological treatment for memory disorder in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 12, Cd008876. doi: 10.1002/14651858.CD008876.pub3
- Kandel, E. R. (2008). Αναζητώντας τη Μνήμη: Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης.
- LaRocque, J. J., Eichenbaum, A. S., Starrett, M. J., Rose, N. S., Emrich, S. M., & Postle, B. R. (2015). The short- and long-term fates of memory items retained outside the focus of attention. *Mem Cognit*, 43(3), 453-468. doi: 10.3758/s13421-014-0486-y
- Lucas, J. A. (2005). Disorders of memory. *Psychiatr Clin North Am*, 28(3), 581-597, 594. doi: 10.1016/j.psc.2005.05.009
- Lynch, G., & Baudry, M. (2015). Brain and memory: Old arguments and new perspectives. *Brain Res*, 1621, 1-4. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2014.12.052>
- Matthews, P. M. (2011). The Mnemonic Brain: Neuroimaging, Neuropharmacology, and Disorders of Memory. In S. Nalbantian, P. M. Matthews & J. L. McClelland (Eds.), *The Memory Process: Neuroscientific and Humanistic Perspectives*. (pp. 99-127). Cambridge, Massachusetts.: MIT.
- Milner, B., Squire, L. R., & Kandel, E. R. (1998). Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron*, 20(3), 445-468.
- Morris, R., Hitch, G., Graham, K., & Bussey, T. (2006). Learning and Memory. In R. Morris, L. Tarassenko & M. Kenward (Eds.), *Cognitive Systems. Information Processing Meets Brain Science* (pp. 193-235): Elsevier, Academic Press.
- Morris, R. G. (2006). Elements of a neurobiological theory of hippocampal function: the role of synaptic plasticity, synaptic tagging and schemas. *Eur J Neurosci*, 23(11), 2829-2846. doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.04888.x
- Moscovitch, M. (2007). Memory: Why the engram is elusive. In H. L. Roediger III, Y. Dudai & S. M. Fitzpatrick (Eds.), *Science of Memory: Concepts* (pp. 17-19). Oxford: Oxford University Press.
- Purves, D., Brannon, E. M., Cabeza, R., Huettel, S. A., LaBar, K. S., Platt, M. L., & Woldorff, M. G. (2008). *Principles of Cognitive Neuroscience*. Sunderland, Massachusetts.: Sinauer Associates, Inc.
- Rubin, D. C. (2007). Forgetting: Its role in the science of memory. In H. L. Roediger III, Y. Dudai & S. M. Fitzpatrick (Eds.), *Science of Memory: Concepts* (pp. 325-328). Oxford: Oxford University Press.
- Rudy, J. W. (2008). *The Neurobiology of Learning and Memory*. Sunderland, Massachusetts.: Sinauer Associates, Inc.
- Schacter, D. L. (2007). Memory: Delineating the core. In H. L. Roediger III, Y. Dudai & S. M. Fitzpatrick (Eds.), *Science of Memory: Concepts* (pp. 23-27). Oxford: Oxford University Press.
- Shepherd, G. M. (1994). *Neurobiology* (3rd ed.). Oxford: Oxford University Press.
- Squire, L. R. (1986). Mechanisms of memory. *Science*, 232(4758), 1612-1619.
- Squire, L. R., & Kandel, E. R. (2012). Μνήμη. Από του Νου στα Μόρια. Αθήνα: Κάτοπτρο.
- Squire, L. R., Knowlton, B., & Musen, G. (1993). The structure and organization of memory. *Annu Rev Psychol*, 44, 453-495. doi: 10.1146/annurev.ps.44.020193.002321
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1988). Memory: brain systems and behavior. *Trends Neurosci*, 11(4), 170-175.
- Stillings, N. A., Weisler, S. E., Chase, C. H., Feinstein, M. H., Garfield, J. L., & Rissland, E. L. (1995).

- Cognitive Science. An Introduction* (2nd ed.). Cambridge, MA: The MIT Press.
- Sweatt, D. J. (2010). *Mechanisms of Memory*: Academic Press.
- Tamminga, C. A. (2013). Psychosis is emerging as a learning and memory disorder. *Neuropsychopharmacology*, 38(1), 247. doi: 10.1038/npp.2012.187
- Tronson, N. C., & Taylor, J. R. (2013). Addiction: a drug-induced disorder of memory reconsolidation. *Curr Opin Neurobiol*, 23(4), 573-580. doi: 10.1016/j.conb.2013.01.022
- Tulving, E. (2000). Introduction. In M. Gazzaniga (Ed.), *The New Cognitive Neurosciences* (pp. 727-732). MA: The MIT Press.
- Tulving, E. (2001). Episodic memory and common sense: how far apart? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 356(1413), 1505-1515. doi: 10.1098/rstb.2001.0937
- Winter, D., Elzinga, B., & Schmahl, C. (2014). Emotions and memory in borderline personality disorder. *Psychopathology*, 47(2), 71-85. doi: 10.1159/000356360

25. Μνημονικά Συστήματα

Σύνοψη

Ο εγκέφαλος επεξεργάζεται ιδιαίτερα ετερογενή πληροφορία, με διαφορετικό τρόπο για κάθε τύπο. Διαφορετικές εγκεφαλικές περιοχές με διακριτά μεταξύ τους γνωρίσματα είναι υπεύθυνες για τη μνημονική συγκράτηση της παντοειδούς αυτής πληροφορίας. Γενικά, μνημονικό σύστημα είναι ένα ανατομικά και λειτουργικά συνεκτικό σύνολο εγκεφαλικών δομών που στηρίζουν ένα συγκεκριμένο είδος μνήμης. Έτσι, π.χ. υπάρχει το μνημονικό σύστημα της δηλωτικής μνήμης, στο οποίο έχει βασικό ρόλο η έσω μοίρα του κροταφικού λοβού, και το σύστημα του φλοιораβδωτού, που στηρίζει τις δεξιότητες και συνήθειες. Η έννοια του μνημονικού συστήματος είναι σε κάποιο βαθμό δυναμική και μπορεί κατά μία άποψη να βασίζεται σε ανατομικά στοιχεία, κατά μία άλλη άποψη να προσδιορίζεται από τις συμπεριφορικές απαιτήσεις του οργανισμού και το είδος της συγκρατούμενης (μνημονικής) πληροφορίας, με επικάλυψη μεταξύ των δύο αυτών προσεγγίσεων.

Προαπαιτούμενη γνώση

Η έννοια των μνημονικών συστημάτων είναι συνδεδεμένη με την ετερογένεια του φαινομένου της μνήμης, της ύπαρξης διαφορετικών ειδών, μορφών μνήμης. Συνεπώς, το παρόν κεφάλαιο συνδέεται άμεσα με το κεφάλαιο «Μνήμη». Επίσης, χρήσιμη είναι η μελέτη των κεφαλαίων «Ιππόκαμπος», «Αμυγδαλή», «Βιοματική Μνήμη», «Δηλωτική Μνήμη» και «Σημασιολογική Μνήμη».

25.1 Ορισμός

Μνημονικό σύστημα είναι ένα δίκτυο αλληλεπιδρώντων εγκεφαλικών δομών, το οποίο στηρίζει μια σχετικά ξεχωριστή μνημονική λειτουργία, δηλαδή ένα ιδιαίτερο είδος μνήμης. Είναι ο συνδυασμός του συνόλου των μνημονικών διεργασιών που εξυπηρετούν συγκεκριμένες συμπεριφορικές απαιτήσεις του οργανισμού, μέσω συγκράτησης και επεξεργασίας της πληροφορίας, και του ανατομικά ευδιάκριτου συστήματος εγκεφαλικών δομών που υποστηρίζουν αυτές τις διεργασίες.

25.2 Τρέχουσες Αντιλήψεις

Η συγκρότηση της ατομικής μας ταυτότητας, της προσωπικότητας, και η προκύπτουσα προσδιορισμένη στάση και συμπεριφορά εντός του κοινωνικού χώρου βασίζονται στις μήμες και τις αναμνήσεις μας. Παρ' ότι η έννοια της ανάμνησης στην καθημερινή επικοινωνία παραπέμπει σε γεγονότα που συνέβησαν σε κάποιο προηγούμενο χρόνο και χώρο και στα οποία συμμετείχαν συγκεκριμένα άτομα, δηλαδή γενικά αφορά υλικό της καλούμενης αυτοβιογραφικής μνήμης, ουσιαστικά περιλαμβάνει ένα πολύ πιο ευρύ φάσμα αποθηκευμένων πληροφοριών. Αυτές, για παράδειγμα, περιλαμβάνουν τόσο πληροφορίες που ανακαλούνται ενσυνείδητα όσο και άλλες, των οποίων η ανάκτηση και χρησιμοποίηση στο πλαίσιο της τρέχουσας πραγματικότητας και συμπεριφοράς μας δεν απαιτεί συνειδητές διεργασίες. Αυτές οι μήμες, οι αποθηκευμένες δηλαδή πληροφορίες στο «περιεχόμενο» των οποίων ούτε αναφερόμαστε ούτε έχουμε συνειδητό έλεγχο, είναι πολύ σημαντικές για την επιβίωση, αφού μπορούν, για παράδειγμα, να αφορούν την πρόβλεψη μιας επικίνδυνης κατάστασης, ενώ οδηγούμε ή βαδίζουμε στον δρόμο. Ουσιαστικά, χωρίς αυτές θα χάναμε σε πολύ μεγάλο βαθμό την αυτονομία μας στο περιβάλλον.

Αυτό που καλούμε μνήμη, συνεπώς, στηρίζει πολύ διαφορετικές δραστηριότητες και λειτουργίες του οργανισμού, μέσω της ύπαρξης εξειδικευμένων νευρωνικών δικτύων, εγκεφαλικών «συστημάτων», τα οποία έχουν διαμορφωθεί εξελικτικά να συγκρατούν (αποθηκεύουν), να επεξεργάζονται και να χρησιμοποιούν τα πολύ διαφορετικά μεταξύ τους είδη πληροφορίας που περιέχονται στις εμπειρίες μας. Δηλαδή, η ύπαρξη τέτοιων συστημάτων υποδηλώνει ότι ο εγκέφαλος περιέχει εξειδικευμένα νευρωνικά συστήματα, τα οποία είναι εξελικτικά σχεδιασμένα να συγκρατούν και να χρησιμοποιούν τα διαφορετικά είδη πληροφορίας που εμπεριέχονται στις εμπειρίες μας. Το μνημονικό σύστημα μπορεί να προσδιοριστεί και διερευνηθεί είτε από την πλευρά ενός συνόλου εγκεφαλικών δομών, οι οποίες συγκροτούν ένα σύστημα με κριτήρια πρωτίστως ανατομικά και εμπλέκονται με τον ένα ή τον άλλο τρόπο στη μνημονική λειτουργία, είτε από την πλευρά ενός σχετικά ομοιογενούς συνόλου μνημονικών διεργασιών που εξυπηρετούν σχετικά συγκεκριμένες συμπεριφορικές απαιτήσεις, όπως είναι η συγκράτηση της πληροφορίας για μικρό ή μεγάλο χρονικό διάστημα, ή το είδος

της συγκρατούμενης (για λίγο ή πολύ) πληροφορίας. Ο συνδυασμός των διαφορετικών προσεγγίσεων αναδεικνύει την ύπαρξη κοινών χαρακτηριστικών που συγκροτούνται από ορισμένες δομές και τις υποστηριζόμενες από αυτές μνημονικές λειτουργίες και έτσι δημιουργούνται παραδείγματα μνημονικών συστημάτων, τα οποία αποτελούν σημαντικό εργαλείο για την κατανόηση του τρόπου με τον οποίο το νευρικό σύστημα επεξεργάζεται και συγκρατεί την πληροφορία. Φαίνεται ότι τα διάφορα μνημονικά συστήματα μπορούν να λειτουργούν ως παράλληλοι, ανεξάρτητοι επεξεργαστές πληροφορίας. Αυτό επιτρέπει την αποτελεσματική διεκπεραίωση συμπεριφορών με πολλαπλές ταυτόχρονα απαιτήσεις, αφού η ταυτόχρονη λειτουργία συνειδητών και μη συνειδητών εγκεφαλικών διεργασιών από τα μνημονικά συστήματα αυξάνει τη συνολική μνημονική απόδοση του νευρικού συστήματος (Sweatt, 2010). Βέβαια, εδώ μπορεί να σημειώσουμε ότι, επειδή δεν υπάρχει κάποιο σύστημα στον εγκέφαλο το οποίο να είναι απομονωμένο από τις υπόλοιπες δομές, αλλά αντιθέτως υφίσταται σε μικρότερο ή μεγαλύτερο βαθμό επικοινωνία και αλληλεπίδραση μεταξύ διαφορετικών περιοχών, και λαμβανομένης υπόψη της μεγάλης πολυπλοκότητας εντός καθενός των συστημάτων αυτών, στην προσπάθειά μας να κατανοήσουμε τη συνολική πολυπλοκότητα δημιουργούμε κατηγορίες δομών και λειτουργιών και έτσι προκύπτει ως αναγκαιότητα η συγκρότηση της έννοιας των διάφορων μνημονικών συστημάτων.

Τα μνημονικά συστήματα φαίνεται ότι διαφέρουν μεταξύ τους στον βαθμό ανάλυσης, λεπτομέρειας δηλαδή της πληροφορίας, την οποία κωδικοποιούν και καθιστούν τη σχετική μνήμη σημαντική στον οργανισμό. Έτσι, στην περίπτωση των βιωματικών μνημών όχι μόνον δεν είναι αναγκαίο για τον οργανισμό να θυμάται λεπτομέρειες που σχετίζονται με τον ακριβή χρόνο που συνέβη ένα γεγονός ή με το περιεχόμενο κάποιου συμβάντος το οποίο υπήρξε πριν από αρκετό διάστημα, αλλά μπορεί να έχει αρνητικές, αντιπαραγωγικές συνέπειες. Είναι σαφές ότι ο οργανισμός οφείλει να ανταποκρίνεται συνεχώς και αποτελεσματικά στις τρέχουσες προκλήσεις του περιβάλλοντος, αντί να συγκρατεί περιττές λεπτομέρειες του παρελθόντος, των οποίων η χρησιμοποίηση στο παρόν είναι απίθανη. Αυτό είναι κάτι που τουλάχιστον υποδεικνύει η εξέλιξη. Ένας οργανισμός είναι πολύ πιθανόν κατά τη διάρκεια της ζωής του να συναντήσει επανειλημμένα κοινά χαρακτηριστικά που προκύπτουν από πολλές προηγούμενες εμπειρίες ή από τις νοητικές διεργασίες επεξεργασίας των εμπειριών αυτών. Οπότε είναι σκόπιμο να αντλεί από την πολλαπλότητα των εμπειριών τα κοινά, σημαντικά στοιχεία, τα οποία και να συγκρατεί μακροπρόθεσμα. Σε άλλες όμως περιπτώσεις, είναι αναγκαίο ή και κρίσιμο για τον οργανισμό να συγκρατεί λεπτές πτυχές της εμπειρίας, όπως συμβαίνει στην περίπτωση της άδηλης, μη δηλωτικής μνήμης και των αντιληπτοκινητικών δεξιοτήτων, στις οποίες έστω και μικρές αποκλίσεις μπορεί να έχουν πολύ σοβαρή επίπτωση στον οργανισμό. Μπορούμε να σκεφτούμε, για παράδειγμα, την περίπτωση λάθους έστω και ενός ψηφίου στην πληκτρολόγηση ενός προσωπικού κωδικού αριθμού ή τη σημαντικότητα ακριβούς εκτέλεσης ενός μουσικού κομματιού σε ένα κονσέρτο πιάνου (και τα δύο εκπροσωπούν τύπους μη δηλωτικής μνήμης). Επίσης, η αναγκαιότητα ύπαρξης διακριτών συστημάτων προκύπτει και από το γεγονός ότι η μακρόχρονη συγκράτηση (ποικίλου τύπου) πληροφορίας μπορεί να έχει πολύ διαφορετικές λειτουργίες, να συμβάλλει δηλαδή στον οργανισμό με διαφορετικό τρόπο. Παρόλο που ακόμα δεν έχει διασαφηνιστεί ο ακριβής αριθμός των μνημονικών συστημάτων ή δεν υπάρχει γενική συμφωνία για τον τρόπο συγκρότησής τους, η ιδέα ωστόσο των πολλαπλών μνημονικών συστημάτων είναι αποδεκτή από ένα μεγάλο εύρος ερευνητών (Eichenbaum, 2001a· Schacter, Wagner, & Buchner, 2000· Squire, 2004). Έχει προταθεί ότι είναι σκόπιμο τα μνημονικά συστήματα να καθορίζονται με βάση το είδος της πληροφορίας που αντιπροσωπεύουν, τις συγκεκριμένες διεργασίες στις οποίες βασίζεται κάθε σύστημα καθώς και στο νευροβιολογικό υπόβαθρο (εγκεφαλικές δομές-δίκτυα και μηχανισμούς) που υπόκειται κάθε σύστημα (Schacter & Tulving, 1994).

Η έννοια των πολλαπλών μνημονικών συστημάτων αποτελεί ένα από τα πιο σημαντικά επιτεύγματα της σύγχρονης έρευνας της μνήμης και ταυτόχρονα διατρέχει την έρευνα αυτή σε όλα τα επίπεδα οργάνωσης της μνημονικής λειτουργίας, από το μοριακό μέχρι το συμπεριφορικό. Επιπλέον, η έννοια των μνημονικών συστημάτων είναι ουσιαστική για τη συγκρότηση μιας οργανωτικής δομής, η οποία θα χρησιμοποιηθεί για την ερμηνεία των δεδομένων που προκύπτουν από την ανάλυση στα διάφορα επίπεδα ανάλυσης. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ερευνητική, είτε εννοιολογική είτε πειραματική, χρησιμότητα του όρου «μνημονικό σύστημα» φαίνεται ότι εξαρτάται με σημαντικό τρόπο από τον βαθμό συσχέτισης μεταξύ ενός συγκεκριμένου είδους μνήμης και ενός συγκεκριμένου εγκεφαλικού συστήματος. Δηλαδή, από το κατά πόσο μια συγκεκριμένη μνημονική λειτουργία, συμπεριφορά, βασίζεται βιολογικά σε μία συγκεκριμένη εγκεφαλική δομή ή σε περισσότερες δομές που συγκροτούν ένα αλληλοσυνδεδεμένο και αλληλεπιδρών, λειτουργικά συνεκτικό σύνολο. Έτσι, η σημαντικότητα της έννοιας του μνημονικού συστήματος θα αυξάνει όσο περισσότερο βασίζεται ή θα αντιστοιχεί σε βιολογικά πειραματικά δεδομένα. Συνεπώς, αναμένεται ότι η προοδευτική συγκέντρωση πειραματικών δεδομένων θα επηρεάζει και σε κάποιο βαθμό θα καθορίζει την έννοια του μνημονικού συστήματος, προσδιορίζοντας πιο συγκεκριμένα την υφή του.

25.2.1 Ιστορικά Στοιχεία

Η ιδέα ότι η μνήμη δεν είναι μία μονολιθική, μοναδιαία λειτουργία του εγκεφάλου, αλλά συνίσταται από διακριτά συστήματα, όπως και ότι υφίστανται περισσότερα του ενός είδη μάθησης, διαφορετικές μορφές μνήμης και μνημονικές διεργασίες, ξεκίνησε πριν από περίπου δύο αιώνες. Ο Γάλλος φιλόσοφος Maine de Biran σε μια μονογραφία που εξέδωσε το 1804 υποστήριξε ότι η μνήμη δεν αποτελεί μία λειτουργία ή οντότητα, αλλά μπορεί να διακριθεί σε τρεις διαφορετικούς τύπους, οι οποίοι λειτουργούν ανεξάρτητα και συνίστανται στην αντιπροσωπευτική μνήμη, η οποία με τη σειρά της υποδιαιρείται σε ενσυνείδητη ανάκληση δεδομένων και γεγονότων, μηχανική μνήμη (εκμάθηση συνηθειών και δεξιοτήτων) και τη συγκινησιακή μνήμη. Αυτό που οδήγησε τη θεώρηση των μνημονικών λειτουργιών σε νέο επίπεδο ήταν η πειραματική διερεύνηση και οι εμπειρικές νευροψυχολογικές παρατηρήσεις ασθενών με εγκεφαλικές βλάβες, οι οποίοι, ενώ έχουν φυσιολογική μνημονική ικανότητα για ορισμένα είδη μνήμης, σε άλλα παρουσιάζουν πολύ σοβαρά ελλείμματα. Το κλασικό παράδειγμα τέτοιου ασθενούς είναι ο ασθενής που για πολλές δεκαετίες είναι γνωστός ως H.M. (Henry Gustav Molaison), ο οποίος παρουσίασε πλήρη αμνησία για γεγονότα που συνέβησαν μετά τη θεραπευτική χειρουργική αφαίρεση του μεγαλύτερου τμήματος και των δύο κροταφικών λοβών του, ενώ διατηρούσε την ικανότητα εκμάθησης δεξιοτήτων (βλ. κεφ. «Αμνησία»). Η περίπτωση του H.M. ήταν η πρώτη που κατέδειξε με τόσο χαρακτηριστικό τρόπο τη διάκριση μεταξύ διαφορετικών μνημονικών ικανοτήτων και η οποία μελετήθηκε τόσο εκτενώς (από την περίοδο της χειρουργικής επέμβασης το 1953, μέχρι αποβίωσης του ασθενούς, το 2008). Η σύνδεση μεταξύ συγκεκριμένων εγκεφαλικών περιοχών και του γεγονότος ότι η μνήμη δεν είναι μια μοναδιαία λειτουργία έθεσε το πλαίσιο για την ανάπτυξη βιολογικών ερωτημάτων γύρω από τους τρόπους με τους οποίους ο εγκέφαλος επιτελεί τις λειτουργίες της μάθησης και της μνήμης. Ένα από τα πιο σημαντικά και καθοριστικά για την αντίληψη περί μνημονικών συστημάτων συμπεράσματα που εξήχθησαν από την περίπτωση του H.M. ήταν ακριβώς η εμπλοκή των δομών της έσω μοίρας του κροταφικού λοβού (ή πιο απλά έσω κροταφικού λοβού, ΕΚΛ) σε διεργασίες δηλωτικής μνήμης και κυρίως στις διεργασίες που εμπλέκονται στη δημιουργία και συγκράτηση νέων δηλωτικών μνημών που σχετίζονται με στοιχεία βιωματικού χαρακτήρα (Eichenbaum, 2013). Η σύνδεση αυτή είναι τόσο ισχυρή που συχνά η περιοχή του ΕΚΛ εκλαμβάνεται ως το βιολογικό ισοδύναμο ή ακόμα ως ο εγκεφαλικός, βιολογικός ορισμός της δηλωτικής μνήμης. Έτσι, έχει προταθεί ότι η μνήμη μπορεί να διακριθεί σε δηλωτική μνήμη εξαρτώμενη από τον ΕΚΛ (με κυρίαρχο συστατικό τον ιππόκαμπο) και η οποία παρέχει τη δυνατότητα συνειδητής ανάκλησης συμβάντων και δεδομένων, και σε μη δηλωτική μνήμη η οποία δεν εξαρτάται από τον ιππόκαμπο, η οποία στηρίζει τις δεξιότητες, συνήθειες, απλές μορφές κλασικής εξαρτημένης μάθησης, για τις οποίες ικανότητες δεν υφίσταται συνειδητή πρόσβαση στο μνημονικό τους περιεχόμενο (Squire, 2004). Επίσης, μπορεί να διακριθεί και μία κατηγορία μη συνειρμικής μάθησης και μνήμης. Ο βασικός ρόλος του ιππόκαμπου στη διάκριση μεταξύ μνημονικών συστημάτων εκφράζεται και με το γεγονός ότι εναλλακτικές κατηγοριοποιήσεις τον χρησιμοποιούν ως αναφορά για τη διάκριση αυτή. Έτσι, ένας παρόμοιος τρόπος διάκρισης με τον προηγούμενο δέχεται μία ιπποκαμπο-εξαρτώμενη ρητή μνήμη και μία άρρητη και ανεξάρτητη του ιππόκαμπου μνήμη (Schacter, 1987). Επίσης, η εξάρτηση από τον ιππόκαμπο μπορεί να αφορά έκδηλες μνήμες αναπαραστάσεων των σχέσεων μεταξύ ερεθισμάτων σε αντίθεση με άδηλες μνήμες αναπαραστάσεων ενός μόνον ερεθίσματος ή μιας διαμόρφωσης ερεθισμάτων που δεν εξαρτάται από τον ιππόκαμπο (Eichenbaum, 2004).

Ωστόσο, όπως έχει πλέον δείχτει, στις διεργασίες της δηλωτικής μνήμης εμπλέκονται με σημαντικό τρόπο και άλλες εγκεφαλικές δομές. Δηλαδή, όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω, είναι δύσκολο να καθοριστεί ένα εντελώς συγκεκριμένο σύνολο εγκεφαλικών δομών, οι οποίες να συμμετέχουν με αυστηρά αποκλειστικό τρόπο σε ένα είδος μνήμης (με το ίδιο να ισχύει και για όσες δεν συμμετέχουν), όπως αυτό εκφράζεται συμπεριφορικά. Εδώ είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι έχει προταθεί και ένας αρκετά διαφορετικός τρόπος κατηγοριοποίησης των μνημονικών συστημάτων, κατά τον οποίο μία εγκεφαλική δομή συμμετέχει σε περισσότερα του ενός συστήματα, και συνίσταται στον διαχωρισμό της μνήμης σε μνήμη βασισμένη σε συμβάντα, σε γνώσεις και σε κανόνες (Kesner, 2007). Η πολυπλοκότητα της μνήμης υπαγορεύει ότι ο διαχωρισμός των μνημονικών συστημάτων είναι σε κάποιο βαθμό σχετικός και επιστημονικά δοκιμακός. Οι διάφοροι τρόποι διάκρισης μεταξύ των πολλαπλών μνημονικών συστημάτων έχουν την ιδιαίτερη βαρύτητά τους που εκδηλώνεται με την ερμηνευτική τους ικανότητα ως προς τα διαθέσιμα εμπειρικά και πειραματικά δεδομένα και τη δυναμική τους στη διαμόρφωση των θεωρητικών προτύπων γύρω από το φαινόμενο της μνήμης. Συγκροτείται έτσι η έννοια του μνημονικού συστήματος τόσο με κριτήριο το είδος του μνημονικού περιεχομένου που συγκρατείται στο σύστημα, όσο και με το κριτήριο των εγκεφαλικών δομών οι οποίες εμπλέκονται στη συγκράτηση και επεξεργασία του περιεχομένου του συγκεκριμένου είδους μνήμης. Είναι πλέον γενικά αποδεκτό ότι υπάρχουν περισσότερα του ενός μνημονικά συστήματα και ότι για την αποθήκευση, τη συγκράτηση της προσλαμβανόμενης πληροφορίας δεν είναι υπεύθυνη μία μόνον εγκεφαλική περιοχή ή ένας νευρωνικός μηχανισμός για όλα τα

είδη της πληροφορίας. Αντίθετα, ο εγκέφαλος έχει μία ποικιλία μνημονικών συστημάτων τα οποία έχουν διαφορετικούς λειτουργικούς ρόλους. Αυτή η αντίληψη της επιβιωτικής ουσιαστικά αναγκαιότητας της λειτουργικής ετερογένειας στη συγκρότηση της μνήμης οδηγεί και διαμορφώνει την ιδέα που συγκροτούμε για τα μνημονικά συστήματα. Για μία εκτενή ιστορική ανάλυση των ιδεών που οδήγησαν στην αντίληψη της ύπαρξης πολλαπλών μνημονικών συστημάτων και συνεχίζουν να τη διαμορφώνουν, βλέπε (Eichenbaum, 2001b).

25.3 Μνημονικά Συστήματα

Προκειμένου να κατανοήσουμε τις μνημονικές λειτουργίες και τις υποκείμενες εγκεφαλικές διεργασίες και μοριακοκυτταρικούς μηχανισμούς, είναι σκόπιμο να υπάρξουν διάφορα είδη κατηγοριοποιήσεων. Παραδοσιακά, μια κατηγοριοποίηση έχει επικεντρωθεί στη συμπεριφορά, τη φαινομενολογία της συμπεριφοράς, κυρίως λόγω της ευχέρειας πραγματοποίησης επιστημονικής παρατήρησης στο επίπεδο αυτό οργάνωσης. Επί του παρόντος, υφίσταται μια σειρά διαφορετικών κριτηρίων που οδηγούν σε σχετικά διαφορετικές προτεινόμενες κατηγοριοποιήσεις των μνημονικών φαινομένων (Milner, Squire, & Kandel, 1998· Schacter et al., 2000· Squire & Zola-Morgan, 1991). Μία κατηγοριοποίηση βασίζεται στη διάρκεια, τη χρονική διατήρηση της προσληφθείσας πληροφορίας. Έτσι, ένας γενικός και μάλλον αδρός χρονικός διαχωρισμός προσδιορίζει τη μνήμη σε βραχύχρονη και μακρόχρονη. Σύμφωνα, λοιπόν, με τη γενική χρονική κατηγοριοποίηση προκύπτει ο ευρύτερος χώρος της μακρόχρονης μνήμης που συνίσταται σε αυτό στο οποίο αναφερόμαστε στην καθημερινή μας επικοινωνία. Βέβαια, μία προσεκτική και σχολαστική διερεύνηση των περιεχομένων των δύο αυτών κατηγοριών φανερώνει ότι τα χρονικά όρια μεταξύ τους δεν είναι σαφή, ενώ υπάρχουν επίσης διαβαθμίσεις τόσο στη μακρόχρονη όσο και στη βραχύχρονη. Στην κατηγορία της βραχύχρονης μνήμης ανήκει (όταν δεν ταυτίζεται μ' αυτήν, κατά ορισμένους ερευνητές) η καλούμενη ενεργός μνήμη (βλ. κεφ. «Βραχύχρονη Μνήμη» και επίσης «Αισθητική Μνήμη»). Έτσι, ορισμένοι, χρησιμοποιώντας το χρονικό κριτήριο διακρίνουν τη μνήμη σε ενεργό μνήμη και μακρόχρονη μνήμη. Μια σχετικά επικρατούσα ταξινόμηση ουσιαστικά αφορά τη μακρόχρονη μνήμη και τα κριτήρια στα οποία βασίζεται συνίστανται στον συνδυασμό μεταξύ του είδους, του περιεχομένου δηλαδή της μνήμης και των εγκεφαλικών δομών οι οποίες εμπλέκονται με βασικό τρόπο σε καθένα από αυτά τα είδη ή υπο-είδη μνήμης (Milner et al., 1998). Ένα άλλο κριτήριο συνίσταται στον χαρακτήρα της εγκεφαλικής εμπειρίας, στο είδος του περιεχομένου της συγκρατούμενης πληροφορίας, στο είδος δηλαδή της μνήμης. Η κατηγοριοποίηση κατά το είδος της μνήμης βασίζεται σε επιμέρους κριτήρια, με κυριότερο το κατά πόσο υφίσταται ενσυνείδητη επίγνωση επί του μνημονικού περιεχομένου και οδηγεί σε δύο μεγάλες κατηγορίες, της δηλωτικής (ή έκδηλης) και μη δηλωτικής (ή άδηλης) μνήμης. Σύμφωνα με μία αντίληψη, θα μπορούσαν να διακριθούν πέντε μείζονα μνημονικά συστήματα, αυτά της ενεργού μνήμης, της σημασιολογικής μνήμης, της βιωματικής μνήμης και της διαδικαστικής μνήμης (η οποία όμως μπορεί επίσης να γίνει αντιληπτή και ως συστατικό της ευρύτερης μη δηλωτικής ή άδηλης μνήμης) (Schacter et al., 2000). Στην ανάδειξη διακριτών μνημονικών συστημάτων έχουν αποφασιστικά συμβάλει γνωσιακές μελέτες σε υγιείς εθελοντές, νευροψυχολογικές μελέτες αμνησιακών ασθενών με εντοπισμένες βλάβες, όπως περιγράφηκε και πιο πάνω, καθώς και οι πειραματικές μελέτες σε ζώα. Ένα γενικά αποδεκτό σχήμα κατηγοριοποίησης της μνήμης μαζί με τις βασικές εγκεφαλικές δομές που στηρίζουν τα διαφορετικά είδη, αναφέρεται στο κεφάλαιο «Μνήμη». Εδώ θα παρουσιαστούν σύντομα τα συστήματα του ΕΚΛ και της συγκινησιακής μνήμης.

25.3.1 Το Σύστημα του Κροταφικού Λοβού

Η αρχική, θεμελιώδης παρατήρηση που ενέπλεξε τις δομές του ΕΚΛ και κυρίως του ιππόκαμπου στις μνημονικές λειτουργίες, προήλθε από την περίπτωση του Η.Μ., στον οποίο κατά τη χειρουργική επέμβαση για τη θεραπεία της επιληψίας είχαν αφαιρεθεί περίπου τα δύο τρίτα της δομής του ιππόκαμπου εκτός από σημαντικά τμήματα περιρινικού και ενδορινικού φλοιού. Η μεγάλη σημαντικότητα της χειρουργικής εκτομής του ιππόκαμπου στην πρόκληση της μνημονικής ανικανότητας ήταν από τις βασικές παραδοχές κατά τις αρχικές μελέτες επί του Η.Μ. Πράγματι, όπως περιγράφηκε πιο πάνω, αλλά περιγράφεται εκτενέστερα στο κεφάλαιο «Αμνησία», η περίπτωση του ασθενούς Η.Μ. ήταν καθοριστική για τη σύνδεση του ΕΚΛ με το είδος εκείνο της μάθησης και μνήμης που απαιτεί ενσυνείδητη επίγνωση στην ανάκληση πληροφοριών γύρω από συμβάντα, αυτοβιογραφικά γεγονότα και γενικές γνώσεις, υλικό δηλαδή που εμπίπτει στην κατηγορία της δηλωτικής, ή αλλιώς έκδηλης μάθησης και μνήμης. Ορισμένες, λοιπόν, από τις δομές του ΕΚΛ ή ακόμα και όλες απαιτούνται για τη δημιουργία και κατοπινή ανάκτηση αυτού του είδους την πληροφορίας αλλά όχι για μη δηλωτική μνήμη (Eichenbaum, 2012· Preston & Wagner, 2007· Squire, 1992· Squire, Stark, & Clark, 2004· Squire & Zola-Morgan, 1991). Σε γενικές γραμμές η αντίληψη αυτή επιβεβαιώθηκε με κατοπινές μελέτες

σε περιπτώσεις που αφορούσαν αποκλειστικά βλάβες του ιππόκαμπου (Bartsch et al., 2010· Zola-Morgan, Squire, & Amaral, 1986), αν και στις περιπτώσεις αυτές η μνημονική βλάβη ήταν μικρότερης έκτασης. Έτσι, το σύστημα του έσω κροταφικού λοβού προτάθηκε ότι αποτελεί τμήμα του συστήματος της δηλωτικής μνήμης (Cohen & Squire, 1980).

Ενδείξεις για τον ρόλο που μπορεί να έχει ο ΕΚΛ είχαν ήδη υπάρξει κατά την περίοδο που ο νευροχειρουργός Wilder Penfield προσπαθούσε να εντοπίσει την εγκεφαλική εστία της επιληπτικής δραστηριότητας διεγείροντας ηλεκτρικά συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου σε επιληπτικούς ασθενείς των οποίων η παθολογική κατάσταση μπορούσε να αντιμετωπιστεί με χειρουργική αφαίρεση της παθολογικής περιοχής. Προσπαθώντας να εντοπίσει την επιληπτική περιοχή σε συνδυασμό με τις πιθανές επιπτώσεις της αφαίρεσης εγκεφαλικού ιστού στις νοητικές ικανότητες των ασθενών, ο Penfield παρατηρούσε ταυτόχρονα και τα αποτελέσματα του ερεθισμού στη συμπεριφορά και τις νοητικές ικανότητες των ασθενών οι οποίοι ήταν σε κατάσταση εγρήγορσης κατά τη διάρκεια του χειρουργείου και μπορούσαν να επικοινωνούν λεκτικά με τον χειρουργό. Διαπίστωσε, λοιπόν, ότι ηλεκτρικός ερεθισμός των περιοχών που ανήκαν στην ευρύτερη εγκεφαλική περιοχή του κροταφικού λοβού (όπου και εντοπίζεται η εστία των επιληπτικών κρίσεων σε ορισμένη ομάδα επιληψιών), προκαλούσε κάποιου είδους ανάκληση μνημών στους ασθενείς.

Το σύστημα του ΕΚΛ απετέλεσε και το παράδειγμα στο οποίο μελετήθηκε και μελετάται η μετατροπή της βραχύχρονα συγκρατούμενης μνήμης σε μακρόχρονη μνήμη, μέσω της θεωρούμενης διεργασίας της *συστημικής παγίωσης* (βλ. κεφ. «Παγίωση»). Σύμφωνα με αυτή τη θεώρηση, το σύστημα του ΕΚΛ με κεντρική δομή τον ιππόκαμπο αποτελεί τον χώρο παροδικής διατήρησης της μνήμης, η οποία μέσω της δυναμικής επικοινωνίας του ΕΚΛ με το σύστημα του νεοφλοιού σταδιακά μεταφέρεται στο δίκτυο του νεοφλοιού για μακρόχρονη αποθήκευση, σύμφωνα με την καλούμενη διεργασία της *συστημικής παγίωσης* (Preston & Eichenbaum, 2013· Wang & Morris, 2010). Έτσι, σταδιακά η μνήμη «ανεξαρτητοποιείται» από το σύστημα του ΕΚΛ κατά τη διάρκεια ενός μεγάλου σχετικά διαστήματος που μπορεί να διαρκεί μήνες ή χρόνια. Αυτή η θεώρηση είναι αποδεκτή από ορισμένους ερευνητές αλλά όχι από όλους (McClelland, McNaughton, & O'Reilly, 1995). Η συστημική παγίωση περιλαμβάνει μηχανισμούς κυτταρικής παγίωσης, οι οποίοι συμβαίνουν πρώτα στον ιππόκαμπο και μετά στον νεοφλοιό (Dudai & Morris, 2000). Επίσης, πρέπει να σημειωθεί ότι παρ' ότι είναι κυρίαρχη η ιδέα ότι το σύστημα του ΕΚΛ αποτελεί βασικό μέρος του συστήματος της δηλωτικής μνήμης, συμμετέχει επίσης με σημαντικό τρόπο και σε μορφές διαδικαστικής μάθησης και μνήμης (Schendan, Searl, Melrose, & Stern, 2003). Επιπρόσθετα, το σύστημα του ΕΚΛ είναι βασικό για την επεξεργασία της νεωτερικότητας που αφορά είτε αντικείμενα είτε το περιβάλλον (Kaplan, Horner, Bandettini, Doeller, & Burgess, 2014· Martin, 1999).

Οι περιοχές του ΕΚΛ δέχονται περίπλοκες αναπαραστάσεις, πιθανώς συμπεριφορικά σημαντικής, αισθητικής πληροφορίας. Η είσοδος αρχικά φθάνει στον ρινικό και παραϊπποκάμπειο φλοιό, πριν εισέλθει στον ιππόκαμπο, απ' όπου εξέρχεται μέσω της ψαλίδας που κατευθύνει την έξοδο προς τον θάλαμο και μετά τον υποθάλαμο (Nadel & Hardt, 2011). Πολλές ανατομικές, φυσιολογικές και συμπεριφορικές μελέτες δείχνουν ότι οι ξεχωριστές πληροφορίες για τα γεγονότα της εμπειρίας και συγκεκριμένα αυτές που αφορούν αντικείμενα και γεγονότα (αυτό που καλείται «τι») και αυτές που αφορούν το χωροχρονικό περιεχόμενο (αυτό που καλείται «πού») συγκλίνουν στις διαφορετικές δομές του έσω κροταφικού λοβού με τελικό αποδέκτη τον ιππόκαμπο. Συγκεκριμένα, οι σημαντικές πληροφορίες για τα αντικείμενα, τα πρόσωπα, τα γεγονότα και άλλα εξειδικευμένα συμβάντα αναπαρίστανται και συγκρατούνται για αρκετό διάστημα στις δομές του περιρινικού και πλάγιου ενδορινικού φλοιού, δημιουργώντας μια αίσθηση οικειότητας για τα γεγονότα αυτά. Αντίθετα, στα δίκτυα του παραϊπποκάμπειου φλοιού και του μέσου ενδορινικού φλοιού δημιουργούνται αναπαραστάσεις του χωρικού και πιθανόν του χρονικού πλαισίου στο οποίο συνέβησαν τα σημαντικά γεγονότα (Eichenbaum, Sauvage, Fortin, Komorowski, & Lipton, 2012).

Η επεξεργασία της πληροφορίας που σχετίζεται με το πλαίσιο και τα αντικείμενα εντός του συστήματος του ΕΚΛ, φαίνεται, λοιπόν, ότι σχετίζεται με τη διαφορετική κατανομή των φλοιϊκών εισόδων στον ιππόκαμπο που δημιουργούν δύο μεγάλης κλίμακας νευρωνικά δίκτυα. Έτσι, το σύστημα που περιλαμβάνει τον παραϊπποκάμπειο φλοιό και τον οπισθοσπλήνιο φλοιό, που σχηματίζει το καλούμενο οπίσθιο μέσο σύστημα, επεξεργάζεται πληροφορία σχετιζόμενη με το πλαίσιο, ενώ το σύστημα που καλείται πρόσθιο κροταφικό και περιλαμβάνει τον περιρινικό φλοιό, αναλαμβάνει την πληροφορία για τα αντικείμενα. Τον συγκερασμό και ολοκλήρωση του συνόλου αυτής της πληροφορίας, με σκοπό τη συμπεριφορική καθοδήγηση μέσω της μνήμης φαίνεται να το αναλαμβάνουν τα δίκτυα του ιππόκαμπου και έσω-κοιλιακού προμετωπιαίου φλοιού (Ritchey, Libby, & Ranganath, 2015). Σύμφωνα με μια από τις πιο πρόσφατες θεωρίες, ο ιππόκαμπος ολοκληρώνει τις διαφορετικές πτυχές της βιοματικής πληροφορίας (συγκεκριμένα το τι και το πού) σε αναπαραστάσεις χρονικά εκτεινόμενων εμπειριών και στη συνέχεια συγκρίνει και συσχετίζει αυτές τις ξεχωριστές αναπαραστάσεις

γεγονότων και επεισοδίων με άλλες μνημονικές αναπαραστάσεις, δημιουργώντας ή τροποποιώντας με τον τρόπο αυτό την οργάνωση της συνολικής μνήμης σύμφωνα με τις σημαντικές σχέσεις μεταξύ των νέων μνημών και της δομής κάθε μνήμης που ήδη υπάρχει που περιλαμβάνει αυτά τα στοιχεία. Η επεξεργασία αυτής της πληροφορίας από το συνολικό νευρωνικό δίκτυο των προαναφερθεισών δομών υποστηρίζει την εμπειρία της ανάκλησης των γεγονότων, των σχετικών συνειρμών καθώς και του χωροχρονικού περιεχόμενου, εντός του οποίου συνέβησαν. Ο συνδυασμός αυτών των λειτουργιών επεξεργασίας αποτελεί τη βάση της δηλωτικής και βιωματικής μνήμης (Eichenbaum, 2012· Eichenbaum et al., 2012). Οι λειτουργικοί ρόλοι του ιππόκαμπου αναφέρονται εκτενέστερα στο ομώνυμο κεφάλαιο («Ιππόκαμπος»).

25.3.2 Το Σύστημα Συγκινησιακής Μνήμης - Αμυγδαλή

Η συγκινησιακή μνήμη είναι ένα είδος μη δηλωτικής μνήμης κατά το οποίο προσλαμβάνονται και αποθηκεύονται σχέσεις μεταξύ ερεθισμάτων που σηματοδοτούν επικίνδυνες καταστάσεις, που προκαλούν δηλαδή φόβο. Πρέπει να σημειωθεί ότι δηλωτικές μνήμες, βιωματικού περιεχομένου μπορούν να έχουν συγκινησιακές αποχρώσεις. Δηλαδή, η πρόσβαση στις συγκινησιακές πτυχές αυτών των αναμνήσεων είναι δηλωτική και συνειδητή. Οπότε αυτές οι αναμνήσεις θα μπορούσαν να αποδίδονται με τον όρο *αναμνήσεις γύρω από συγκινήσεις* και να αντιπαραβάλλονται έτσι με τις μη δηλωτικές *συγκινησιακές αναμνήσεις* (LeDoux & Doyere, 2011). Υπό ένα γενικότερο πλαίσιο, μπορούμε να αντιληφθούμε τη συγκινησιακή μνήμη να αλληλεπιδρά με το σύστημα της δηλωτικής μνήμης, αλλά να διαχωρίζεται από αυτό. Δηλαδή, δεν είναι δυνατόν να δημιουργηθούν συνειδητά οι φοβικές αναμνήσεις, ενώ αντίθετα μπορούν να ανακληθούν συνειδητά ορισμένες δηλωτικές πτυχές της εμπειρίας. Για παράδειγμα, υπάρχουν χαρακτηριστικές περιπτώσεις όπου η δημιουργία συγκινησιακών μνημών επηρεάζει κατοπινά τη συμπεριφορά, χωρίς ωστόσο να μπορεί το υποκείμενο να προσδιορίσει συνειδητά την αιτία αυτής επίδρασης, δηλαδή δεν έχει συνειδητή ανάκληση της σχετικής μνημονικής πληροφορίας (όταν π.χ. δείχνουμε προτίμηση για πράγματα ή πρόσωπα χωρίς να μπορούμε να πούμε γιατί). Πολύ χαρακτηριστικές είναι οι περιπτώσεις αμνησιακών ασθενών (για αναμνήσεις βιωματικού περιεχομένου), οι οποίοι παρουσιάζουν φυσιολογική ικανότητα για συγκινησιακή μάθηση και μνήμη. Αυτό το χαρακτηριστικό των φοβικών μνημών και ο ρόλος της αμυγδαλής σ' αυτές μπορεί να σχετίζεται με την ανάπτυξη ορισμένων τύπων φοβίας. Για παράδειγμα, η ανάπτυξη της αμυγδαλής κατά τη νηπιακή και πρώιμη παιδική ηλικία προηγείται της ανάπτυξης του ιππόκαμπου, ο οποίος εμπλέκεται στις δηλωτικές βιωματικές μνήμες. Έτσι, κατά την περίοδο αυτή μπορεί να αναπτυχθούν φοβικές μνήμες, οι οποίες δεν είναι δυνατόν να ανακληθούν και να αιτιολογηθούν, να ερμηνευτούν αργότερα από το υποκείμενο. Είναι χαρακτηριστικό ότι τέτοιες φοβίες μπορούν να απαλειφθούν, όταν παρουσιαστεί στο υποκείμενο το φοβικό ερέθισμα σε ένα πλαίσιο, ένα περιβάλλον δηλαδή στο οποίο μειώνεται ο φόβος, για παράδειγμα με τη χρήση αγχολυτικών ουσιών (βλ. κεφ. «Εκμάθηση και Απαλοιφή Φόβου»). Πειραματικά, η πιο μελετημένη συγκίνηση, από το επίπεδο της συμπεριφορά μέχρι τους εγκεφαλικούς και κυτταρικούς μηχανισμούς, είναι το σύστημα του φόβου, χρησιμοποιώντας ένα παράδειγμα εξαρτημένης μάθησης. Πιο αναλυτικά στοιχεία για το σύστημα του φόβου και το συγκεκριμένο πειραματικό παράδειγμα αναφέρονται στο κεφάλαιο «Εκμάθηση και Απαλοιφή Φόβου», ενώ για τις λειτουργίες της αμυγδαλής βλ. το ομώνυμο κεφάλαιο.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Bartsch, T., Schonfeld, R., Muller, F. J., Alfke, K., Leplow, B., Aldenhoff, J., . . . Koch, J. M. (2010). Focal lesions of human hippocampal CA1 neurons in transient global amnesia impair place memory. *Science*, *328*(5984), 1412-1415. doi: 10.1126/science.1188160
- Cohen, N. J., & Squire, L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, *210*(4466), 207-210.
- Dudai, Y., & Morris, R. G. M. (2000). To consolidate or not to consolidate. What are the questions? In J. J. Bolhuis (Ed.), *Brain, perception, memory. Advances in cognitive sciences*. Oxford: Oxford University Press.
- Eichenbaum, H. (2001a). *From Conditioning to Conscious Recollection*. New York: Oxford University Press.
- Eichenbaum, H. (2001b). Multiple Memory Systems: A Historical Perspective *From Conditioning to Conscious Recollection*. New York: Oxford University Press.
- Eichenbaum, H. (2004). Hippocampus: cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory. *Neuron*, *44*(1), 109-120.
- Eichenbaum, H. (2012). A Brain System for Declarative Memory. In H. Eichenbaum (Ed.), *The Cognitive Neuroscience of Memory* (pp. 235-266). New York: Oxford University Press.
- Eichenbaum, H. (2013). What H.M. taught us. *J Cogn Neurosci*, *25*(1), 14-21. doi: 10.1162/jocn_a_00285
- Eichenbaum, H., Sauvage, M., Fortin, N., Komorowski, R., & Lipton, P. (2012). Towards a functional organization of episodic memory in the medial temporal lobe. *Neurosci Biobehav Rev*, *36*(7), 1597-1608. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.07.006
- Kaplan, R., Horner, A. J., Bandettini, P. A., Doeller, C. F., & Burgess, N. (2014). Human hippocampal processing of environmental novelty during spatial navigation. *Hippocampus*, *24*(7), 740-750. doi: 10.1002/hipo.22264
- Kesner, R. P. (2007). Neurobiological Views of Memory. In R. P. Kesner & J. L. Martinez (Eds.), *Neurobiol Learn Mem* (pp. 271-304): Academic Press.
- LeDoux, J. E., & Doyere, V. (2011). Emotional Memory Processing: Synaptic Connectivity. In S. Nalbantian, P. M. Matthews & J. L. McClelland (Eds.), *The Memory Process. Neuroscientific and Humanistic Perspectives* (pp. 153-171). Cambridge, Massachusetts.: The MIT Press.
- Martin, A. (1999). Automatic activation of the medial temporal lobe during encoding: lateralized influences of meaning and novelty. *Hippocampus*, *9*(1), 62-70. doi: 10.1002/(sici)1098-1063(1999)9:1<62::aid-hipo7>3.0.co;2-k
- McClelland, J. L., McNaughton, B. L., & O'Reilly, R. C. (1995). Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol Rev*, *102*(3), 419-457.
- Milner, B., Squire, L. R., & Kandel, E. R. (1998). Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron*, *20*(3), 445-468.
- Nadel, L., & Hardt, O. (2011). Update on memory systems and processes. *Neuropsychopharmacology*, *36*(1), 251-273. doi: 10.1038/npp.2010.169
- Preston, A. R., & Eichenbaum, H. (2013). Interplay of hippocampus and prefrontal cortex in memory. *Curr Biol*, *23*(17), R764-773. doi: 10.1016/j.cub.2013.05.041
- Preston, A. R., & Wagner, A. D. (2007). The Medial Temporal Lobe in Memory. In R. P. Kesner & J. L. Martinez (Eds.), *Neurobiol Learn Mem* (pp. 305-337): Academic Press.
- Ritchey, M., Libby, L. A., & Ranganath, C. (2015). Chapter 3 - Cortico-hippocampal systems involved in memory and cognition: the PMAT framework. In O. M. Shane & T. Marian (Eds.), *Prog Brain Res* (Vol. Volume 219, pp. 45-64): Elsevier.
- Schacter, D. L. (1987). Implicit expressions of memory in organic amnesia: learning of new facts and associations. *Hum Neurobiol*, *6*(2), 107-118.
- Schacter, D. L., & Tulving, E. (1994). *Memory Systems*. Cambridge, MA.: MIT Press.
- Schacter, D. L., Wagner, A. D., & Buchner, R. L. (2000). Memory Systems of 1999. In E. Tulvin & F. I. M. Craik (Eds.), *The Oxford Handbook of Memory* (pp. 627-643): Oxford University Press.
- Schendan, H. E., Searl, M. M., Melrose, R. J., & Stern, C. E. (2003). An fMRI study of the role of the medial temporal lobe in implicit and explicit sequence learning. *Neuron*, *37*(6), 1013-1025.
- Squire, L. R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and

- humans. *Psychol Rev*, 99(2), 195-231.
- Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiol Learn Mem*, 82(3), 171-177. doi: 10.1016/j.nlm.2004.06.005
- Squire, L. R., Stark, C. E., & Clark, R. E. (2004). The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci*, 27, 279-306. doi: 10.1146/annurev.neuro.27.070203.144130
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, 253(5026), 1380-1386.
- Sweatt, D. J. (2010). *Mechanisms of Memory*: Academic Press.
- Wang, S. H., & Morris, R. G. (2010). Hippocampal-neocortical interactions in memory formation, consolidation, and reconsolidation. *Annu Rev Psychol*, 61, 49-79, C41-44. doi: 10.1146/annurev.psych.093008.100523
- Zola-Morgan, S., Squire, L. R., & Amaral, D. G. (1986). Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *J Neurosci*, 6(10), 2950-2967.

26. Μνημονικό Αποτύπωμα

Σύνοψη

Μνημονικό αποτύπωμα (*memory trace*) ή έγγραμμα (*engram*) είναι το φυσικό αποτύπωμα στον εγκέφαλο που αποτελεί το υπόβαθρο της μνήμης. Θεωρείται, δηλαδή, ως το σύνολο των αλλαγών στον εγκέφαλο, οι οποίες στηρίζουν το φαινόμενο της μνήμης. Μεταξύ των κεντρικών ζητημάτων που αφορούν στο μνημονικό αποτύπωμα είναι το είδος των μεταβολών στις οποίες συνίσταται, η περιοχή ή οι περιοχές στον εγκέφαλο που συμμετέχει(ουν) καθώς και η σταθερότητά του στον χρόνο.

Προαπαιτούμενη γνώση

Σε γενικές γραμμές δεν απαιτούνται ιδιαίτερα εξειδικευμένες γνώσεις για την αντίληψη της έννοιας του μνημονικού αποτυπώματος και την κατανόηση του μεγαλύτερου μέρους του παρόντος κεφαλαίου. Ωστόσο, βασικές γνώσεις νευροβιολογίας θα βοηθήσουν τον αναγνώστη στη νοητική διεύθυνση των πληροφοριών γύρω από μοριακές διεργασίες. Τα λήμματα στα οποία μπορεί να ανατρέξει ο αναγνώστης για μεγαλύτερη εμβάθυνση επί των μεταβολών που συμβαίνουν στον εγκέφαλο και αποτελούν το υπόβαθρο της μνήμης περιλαμβάνουν την «Πλαστικότητα», τη «Σύναψη - Συναπτική διαβίβαση» και «Οξύαιγμα Κύματα-Ριπιδισμού».

26.1 Ορισμός και Ιστορικά Στοιχεία

Μνημονικό αποτύπωμα (*memory trace*) ή έγγραμμα (*engram*) είναι το φυσικό αποτύπωμα στον εγκέφαλο που αποτελεί το υπόβαθρο της μνήμης. Αντιστοιχεί στη φυσική εκδήλωση του μνημονικού αποτυπώματος (*memory trace*), το οποίο μπορεί να οριστεί ως «μία υποθετική εννοιολογική κατασκευή της οποίας η πραγματική ύπαρξη συνάγεται μέσω της ανάκλησης και της συμπεριφορικής έκφρασης στον πειραματικό έλεγχο συγκράτησης της πληροφορίας» (Sara, 2007). Εναλλακτικά, το μνημονικό αποτύπωμα «θεωρείται ότι είναι η νευρωνική αλλαγή που συνοδεύει μια νοητική εμπειρία σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή, της οποίας η συγκράτηση, τροποποιημένη ή μη, επιτρέπει στο υποκείμενο, σε έναν μεταγενέστερο χρόνο, να έχει νοητικές εμπειρίες τέτοιου είδους που δεν θα ήταν δυνατόν να έχει απουσία του αποτυπώματος» (Tulving, 2007). Ορισμένοι ερευνητές διακρίνουν το έγγραμμα από τη μνήμη. Για παράδειγμα, ο Morris Moscovitch υποστηρίζει ότι «το έγγραμμα ή μνημονικό αποτύπωμα είναι η αναπαράσταση ενός κωδικευμένου συμβάντος ή εμπειρίας. Δεν είναι ακόμα μία μνήμη, αλλά προσφέρει την αναγκαία (φυσική) συνθήκη για την ανάδυσση των μνημών, έτσι όπως ένα εξωτερικό ερέθισμα προσφέρει την ευκαιρία για την ανάδυσση ενός αντιλήμματος» (Moscovitch, 2007). Επίσης, «έγγραμμα είναι υποτιθέμενο φυσικό αποτύπωμα στον εγκέφαλο που συμβαίνει ως αποτέλεσμα της εμπειρίας, το οποίο διαρκεί και με κάποιο τρόπο είναι σημαντικό για τη μεταγενέστερη έκφραση της μνήμης. Αντίθετα, μνήμη είναι περισσότερο μια νευρογνωσιακή διεργασία, μέσω της οποίας οι αναπαραστάσεις της εμπειρίας εκφράζονται με την ομιλία ή άλλες πτυχές της συμπεριφοράς» (Morris, 2007).

Οι πρώτες γραπτές μαρτυρίες που παραπέμπουν στην ιδέα ενός είδους μόνιμης φυσικής αλλαγής ως συνέπεια της αντίληψης ή της σκέψης ανήκουν στον Πλάτωνα και στο κείμενό του «Θεαίτητος», όπου χρησιμοποιείται η μεταφορά του «κέρινου εκμαγείου» στην ψυχή για να περιγράψει τη διεργασία της μνημόνευσης ως αποτύπωμα δακτυλιδιών («...αποτυπούσθαι, ὡσπερ δακτυλίων σημεῖα ἐνσημαινομένους...»,). Ο ρόλος λοιπόν του κέρινου αυτού εκμαγείου είναι «να αποτυπώνεται ό, τι θελήσουμε ν' απομνημονεύσουμε απ' όσα τυχόν δούμε ή ακούσουμε ή καταλάβουμε οι ίδιοι» («...και εἰς τούτο ὅτι ἀν βουληθώμεν μνημονεύσαι ὡς ἀν ἰδῶμεν ἢ ἀκούσωμεν ἢ αὐτοὶ ἐννοήσωμεν...» (191d), (Πλάτων, 1992).

Ο όρος *έγγραμμα* επινοήθηκε από τον Γερμανό μελετητή Richard Semon (1859-1918), για να περιγράψει τη φυσική αλλαγή που δημιουργείται στον εγκέφαλο ως συνέπεια ερεθίσματος και η οποία αντιπροσωπεύει μία μνήμη, διατυπώθηκε δε στο βιβλίο του *Die Mneme* (1904), στο οποίο αφιερώνει ένα κεφάλαιο με τίτλο «Ο Εντοπισμός του Εγγράμματος». Ο Semon διατύπωσε την υπόθεση ότι οι μνήμες αντιπροσωπεύονται στον εγκέφαλο μέσω φυσικών αλλαγών. Τη φυσική αυτή αλλαγή ο Semon την περιέγραψε μέσω του νόμου της εγγραφής (*engraphy*), διεργασίας με την οποία εξέφραζε τον τρόπο με τον οποίο τα ερεθίσματα της εμπειρίας αφήνουν συνδεδεμένα, ενοποιημένα συμπλέγματα αποτυπωμάτων που συνιστούν την κατάσταση αποθήκευσης της μνήμης. Τα αποτυπώματα αυτά δεν περιορίζονταν σε ένα μόνο κύτταρο αλλά σε ένα σύνολο κυττάρων. Τα αποτυπώματα αυτά δημιουργούνται εκ νέου μετά από κάθε επανάληψη που δημιουργεί ένα νέο αποτύπωμα και δεν ενδυναμώνει ένα ήδη υπάρχον. Τα μνημονικά αποτυπώματα δεν τα έβλεπε ως πιστά αντίγραφα των εμπειριών αλλά ως λιγότερο ζωηρά απ' ό,τι η αρχική εμπειρία, υπόκεινται σε παραμόρφωση και συνδέονται με άλλα μνημονικά συμπλέγματα μέσω των αλληλεπικαλυπτόμενων χρόνων δημιουργία τους. Την

«αφύπνιση» ή «έγερση» του αποτυπώματος από τη λανθάνουσα κατάστασή του (δηλαδή την ανάκληση του εγγράμματος) σε μια κατάσταση εκδηλούμενης δραστηριότητας την περιέγραψε ως *εκφορά* (ecphory), που αποτελεί και τον δεύτερο μνημονικό νόμο. Σύμφωνα με αυτό τον νόμο της εκφοράς, «*η μερική επανάληψη του συμπλέγματος διέγερσης, το οποίο έχει αφήσει πίσω του το σύμπλεγμα εγγράμματος, ενεργεί εκφορητικά σε αυτό το σύγχρονο σύμπλεγμα εγγράμματος, είτε η επανάληψη συμβαίνει υπό τη μορφή της αρχικής είτε της μνημονευθείσας διέγερσης*». Τη διεργασία κατά την οποία διαφορετικές αισθήσεις και ιδέες μπορούν να συνδυαστούν και να αναγνωριστούν ως μνήμες και όχι ως νέες εμπειρίες την περιέγραψε ως *ομοφωνία* (homophony). Δηλαδή, μια μνήμη αναδεικνύεται ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ της διεργασίας της ανάκλησης (των στοιχείων προερχομένων από συγκεκριμένες συνθήκες του περιβάλλοντος) και του εγγράμματος. Χωρίς την ανάκληση υπάρχει μόνο το έγγραφο, του οποίου η ύπαρξη μπορεί να διαπιστωθεί μόνο με την ανάδυση της μνήμης. Άρα, ο Semon διέκρινε τη διαδικασία της μνήμης από την αποθηκευμένη πληροφορία.

Είναι σαφές ότι βασικά στοιχεία της θεώρησης του Semon, όπως είναι η ύπαρξη εγγράμματος και η δημιουργία κυτταρικών συναθροίσεων μέσω συγχρονισμένης και επαναλαμβανόμενης δραστηριότητας, απαντώνται σε σύγχρονες υποθέσεις, με χαρακτηριστικό παράδειγμα τις υποθέσεις για τον σχηματισμό και τον ρόλο της υποκάμπειας σύμπλοκης δραστηριότητας των οξυαίμων κυμάτων-ριπιδισμών στη διεργασία της μνημονικής παγίωσης, παρόλο που οι αναφορές στην εργασία του Semon σπανίζουν. Ευρεία χρήση του όρου *έγγραφο* υπήρξε μετά τη δημοσίευση του άρθρου του Αμερικανού Karl Lashley «In search of the Engram» (1950), στο οποίο, παρ' όλη τη φανερή επίδραση από τις ιδέες του Semon, δεν γίνεται ούτε μία αναφορά στην εργασία του Semon.

Αρχικά, η επιτυχία της εξαρτημένης μάθησης του Pavlov, στις αρχές του 1900, οδήγησε στην ιδέα ότι τα εγγράμματα πιθανώς εντοπίζονται στις νευρωνικές εκείνες οδούς που συνδέουν τις αισθητικές με τις κινητικές περιοχές. Ο Lashley, λοιπόν, προσδοκούσε να εντοπίσει στοιχεία παρόμοια με αυτά του εξαρτημένου αντανακλαστικού στον εγκέφαλο και προχώρησε σε μια σειρά πειραμάτων, τη δεκαετία του '20, αποσυνδέοντας χειρουργικά τις αισθητικές από τις κινητικές περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού πειραματόζωων, είτε πριν είτε μετά την εκμάθηση από μέρους των πειραματόζωων συγκεκριμένων συμπεριφορικών δοκιμασιών ποικίλης δυσκολίας. Επίσης, χρησιμοποίησε τη μεθοδολογία της εξαγωγής συμπεράσματος για τη λειτουργία μέσω της δυσλειτουργίας, προκαλώντας ανατομική καταστροφή διάφορων εγκεφαλικών περιοχών ποικίλου μεγέθους στα πειραματόζωα και εξετάζοντας κατόπιν την ικανότητά τους για επιτέλεση μαθησιακών δοκιμασιών. Μετά από πολύχρονο πειραματισμό, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι εκτός από τις πρωτοταγείς αισθητικές περιοχές, καμία άλλη φλοιϊκή περιοχή δεν ήταν αναγκαία για την εκμάθηση και μνημόνευση των δοκιμασιών. Παρατήρησε, επίσης, ότι μόνον η έκταση της βλάβης και η δυσκολία του μαθησιακού λαβυρίνθου μείωναν τη μαθησιακή επίδοση των πειραματόζωων, δηλαδή όσο πιο σύνθετη η μαθησιακή δοκιμασία και όσο πιο μεγάλη η βλάβη τόσο μεγαλύτερη η μείωση στη μαθησιακή επίδοση. Ο Lashley κατέληξε ότι μνημονικά αποτυπώματα μπορούν να βρεθούν σε όλο τον εγκέφαλο και ότι δεν υπάρχει κάποιο συγκεκριμένο τμήμα του εγκεφάλου με προνομιακό ρόλο στη μνήμη. Οι παρατηρήσεις αυτές τον οδήγησαν σε συμπεράσματα που συνόψισε και διατύπωσε σε δύο αξιώματα, της *ίσης δυναμικότητας* και της *μαζικής δράσης*. Το πρώτο δηλώνει ότι όλες οι φλοιϊκές περιοχές έχουν ίση δυναμικότητα ως προς τη στήριξη της μάθησης και γενικά μπορεί κάποια περιοχή να αντικαταστήσει κάποια άλλη στη διεργασία της μάθησης. Σύμφωνα με το δεύτερο, της *μαζικής δράσης*, η μείωση της επίδοσης στις δοκιμασίες μάθησης και μνήμης είναι ανάλογη μάλλον με την έκταση του κατεστραμμένου ιστού παρά με τον εντοπισμό του στον φλοιό. Ο ίδιος δήλωσε ότι ορισμένες φορές νιώθει πως πρέπει να καταλήξει με το συμπέρασμα ότι μάθηση απλά δεν μπορεί να υπάρξει, παρόλο που ορισμένες φορές όντως συμβαίνει (Lashley, 1950). Φαίνεται ότι η αποτυχία του Lashley να εντοπίσει το φυσικό υπόβαθρο της μνήμης οφειλόταν στο γεγονός ότι προσπαθούσε να βρει λάθος φαινόμενο. Ήδη εκείνη την περίοδο υπήρξαν ενστάσεις και ως προς την καταλληλότητα των συμπεριφορικών δοκιμασιών που είχε χρησιμοποιήσει και για την ακρίβεια των προκαλούμενων εγκεφαλικών βλαβών που είχε πραγματοποιήσει. Παρ' όλη, όμως, την αποτυχία να στηρίξει πειραματικά κάποια από τις θεωρίες για τη μάθηση και μνήμη, ο Lashley είχε σημαντική συμβολή στην ανάπτυξη της συνδυασμένης μεθοδολογίας εγκεφαλικής βλάβης και συμπεριφορικής ανάλυσης και, επίσης, κατέληξε στο εννοιολογικά σημαντικό συμπέρασμα ότι σχετικά απλά συστήματα συνδεδεμένων νευρώνων με ρόλο εντολέα και εκτελεστή (όπως στα αντανακλαστικά) δεν μπορούν να υφίστανται σε ανώτερες εγκεφαλικές λειτουργίες. Αυτή η ιδέα με κάποιο τρόπο επηρέασε τη διαμόρφωση κατοπινών θεωρήσεων του εγκεφάλου και της μνήμης, που βασίζονταν στην ιδέα των παράλληλων κατανεμημένων δικτύων. Αν ένα έγγραφο διαμεσολαβείται από ένα δίκτυο νευρώνων, τότε η δημιουργία του θα πρέπει να είναι η διεργασία μέσω της οποίας νευρώνες που πριν λειτουργούσαν ανεξάρτητα, αρχίζουν να λειτουργούν μαζί στο πλαίσιο ενός δικτύου.

Μια πρώτη πρόταση-υπόθεση για τον τρόπο μέσω του οποίου λειτουργικώς συνεκτικά δίκτυα νευρώ-

νων μπορούν να διαμορφωθούν στον εγκέφαλο διατυπώθηκε από τον Καναδό ψυχολόγο και μαθητή του Lashley, Donald Hebb, ο οποίος υπέθεσε ότι οι μνήμες αποθηκεύονται με τη μορφή των δικτύων νευρώνων που ονόμασε *κυτταρικές συναθροίσεις* (cell assemblies), και, επίσης, πρότεινε έναν κυτταρικό μηχανισμό για τη δημιουργία αυτών των κυτταρικών συναθροίσεων, δίνοντας ταυτόχρονα και μια λύση στο πρόβλημα που ανέδειξαν τα πειράματα του Lashley. Δηλαδή, η υπόθεση του Hebb έδειξε ποια θα μπορούσε να είναι η φύση ενός μνημονικού αποτυπώματος, πώς μπορεί να αποφεύγεται ολική καταστροφή της μνήμης μετά από βλάβη. Πρέπει να σημειωθεί ότι η έννοια του εγγράμματος σχετίζεται ευθέως με την έννοια της μνημονικής παγίωσης. Επίσης, η αντίληψη ότι η εμπειρία αφήνει ένα φυσικό αποτύπωμα, το έγγραμμα, στον εγκέφαλο ήταν και συνεχίζει να είναι κυρίαρχη στο πεδίο της έρευνας γύρω από τη μνήμη επηρεάζοντάς την με πολύ σημαντικό τρόπο. Στη θεώρηση του Hebb για τη διαμόρφωση των κυτταρικών συναθροίσεων, η έννοια της παγίωσης ήταν ένα ιδιαίτερα σημαντικό στοιχείο. Σύμφωνα με αυτή τη θεώρηση, στην αρχή, η εμπειρία προκαλούσε κάποιου είδους βραχύχρονες διεργασίες, μεταβολές, εντός των συναθροίσεων των (ασθενώς διασυνδεδεμένων) κυττάρων, μέσω π.χ. παλίνδρομης δραστηριότητας. Η συνεχώς επαναλαμβανόμενη παλίνδρομη αυτή δραστηριότητα εντός του κυτταρικού συναθροίσματος με τον χρόνο οδηγούσε σε κάποιου είδους δομική «παγίωση» των μεταβολών αυτών, οι οποίες στη συνέχεια μπορούν να εξυπηρετούν την ύπαρξη μακρόχρονης μνήμης. Οι ιδέες αυτές ενέπνευσαν τις πρώτες πειραματικές μελέτες για τη διερεύνηση της παγίωσης, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σχεδόν αμέσως μετά τη διατύπωση αυτών των ιδεών. Πράγματι, η έννοια των *συνάψεων του Hebb*, δηλαδή των συναπτικών συνδέσεων με χαρακτηριστικά τα βασικά στοιχεία της θεώρησης του Hebb, είναι πολύ διαδεδομένα στη σύγχρονη έρευνα.

26.2 Σύγχρονες Αντιλήψεις και Νευροβιολογικά Στοιχεία

Στη σύγχρονη έρευνα που σχετίζεται με τη διερεύνηση του εγγράμματος μπορούν να διακριθούν ορισμένα διαφορετικά ερωτήματα, που αφορούν στη φύση, τον εντοπισμό, τον ρόλο, το επίπεδο οργάνωσης και άλλες ιδιότητες του εγγράμματος. Ανεξάρτητα όλων αυτών των ζητημάτων, μια αρχική, γενική αλλά βασική παραδοχή συνίσταται στην αναγκαιότητα ύπαρξης του εγγράμματος, κάποιου είδους δηλαδή φυσικού υποστρώματος της μνήμης. Η γενική αυτή παραδοχή ύπαρξης ενός εγγράμματος ουσιαστικά αποτελεί προέκταση ή έκφραση της αντίληψης ότι οι λειτουργίες της μάθησης και της μνήμης βασίζονται σε διατηρούμενες φυσικές μεταβολές, οι οποίες επάγονται στο νευρικό σύστημα με την εμπειρία. Οι μεταβολές αυτές, που συνιστούν την προϋπόθεση για τη δημιουργία και ύπαρξη του εγγράμματος θεωρούνται απαραίτητες, αναγκαίες για τη διατήρηση της μνήμης. Συνεπώς, κάποιου είδους έγγραμμα είναι αναγκαίο για το φαινόμενο της μνήμης. Το ζήτημα της φύσης του εγγράμματος σχετίζεται με το ερώτημα κατά πόσο το έγγραμμα συνίσταται στο σύνολο όλων των νευρικών κυττάρων που κωδικοποιούν ένα προς μνημόνευση στοιχείο ή σ' εκείνες μόνον τις μεταβολές που έχουν επαχθεί στο νευρωνικό αυτό δίκτυο μέσω της δραστηριότητας και ως αποτέλεσμα της εμπειρίας. Οποσδήποτε πάντως, οι μεταβολές αυτές ανήκουν στο έγγραμμα και θα πρέπει να αφήνουν κάποιο είδος «σήμανσης» στο νευρικό δίκτυο, είτε αυτή είναι ανατομική, π.χ. ανάπτυξη νέων συνδέσεων μεταξύ των κυττάρων, είτε αφορούν σε σχετικά μικρές, περιορισμένες αλλαγές, π.χ. μοριακές αλλαγές στη συναπτική περιοχή, το συναπτικό μικροπεριβάλλον.

Ένα σχετικό ζήτημα είναι αυτό του εντοπισμού του εγγράμματος και συνίσταται στο ερώτημα κατά πόσο το έγγραμμα εντοπίζεται σε μια μοναδική εγκεφαλική περιοχή, η οποία μπορεί ή όχι να μένει σταθερή στον χρόνο. Η διερεύνηση αυτού του ερωτήματος παραπέμπει σε θέματα μεθοδολογίας της πειραματικής προσέγγισης, δηλαδή πρακτικής δυνατότητας. Σε γενικές γραμμές μπορεί να λεχθεί ότι σε απλά συστήματα (π.χ. σε ένα δίκτυο αντανακλαστικού) είναι πιθανόν το έγγραμμα να έγκειται στα δίκτυα αυτά ακριβώς που συνδέονται με τη σχετική συμπεριφορά, ενώ τα εγγράμματα που στηρίζουν πολύπλοκες μορφές μνήμης στον άνθρωπο και άλλα θηλαστικά θα πρέπει να συνίστανται σε πολύπλοκα συστήματα κατανομημένων δικτύων. Γι' αυτούς τους τελευταίους τύπους εγγραμμάτων υπάρχει αυξημένη πιθανότητα «μετατόπισης» από μία περιοχή σε μία άλλη, όπως συμβαίνει στην περίπτωση της βιοματικής μνήμης, όπου αλληλεπίδραση μεταξύ νευρικών δικτύων του υπόκαμπου και του νεοφλοιού μπορεί να οδηγήσει σε μια τέτοια «μετατόπιση» του μνημονικού περιεχομένου. Εδώ, πρέπει να επισημανθεί και το γεγονός ότι το νευρωνικό δίκτυο μιας περιοχής, και κατά συνέπεια το σχετικό έγγραμμα, μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο σε ορισμένες μόνο μνημονικές διεργασίες (στάδια) και όχι σε άλλες. Για παράδειγμα, η δημιουργία μνημονικού αποτυπώματος στον υπόκαμπο μπορεί να είναι ως έναν βαθμό παροδική ή έστω χρονικά μεταβαλλόμενη (Dudai, 2012). Επίσης, μπορεί ένα έγγραμμα να συνίσταται σε ορισμένα, κεντρικά, βασικά στοιχεία και άλλα βοηθητικά, τα οποία είτε κωδικοποιούν επιμέρους παραμέτρους του κύριου μνημονικού περιεχομένου ή συμμετέχουν μόνο σε ορισμένες φάσεις της μνημονικής λειτουργίας, π.χ. κατά την ανάκληση.

Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα, από νευροβιολογική τουλάχιστον άποψη, είναι η παρατήρηση ότι η μακρόχρονη μνήμη είναι ευπαθής στη δράση ορισμένων αμνησιακών ουσιών, ακόμα και χωρίς ύπαρξη ανάκλησης, δηλαδή μνημονικής επανενεργοποίησης. Πρόκειται για αναστολείς ενός ισοενζύμου του ενζύμου πρωτεϊνοκινάση C (protein kinase C, PKC), το οποίο καλείται PKMζ και αποτελεί την «αυτόνομη» μορφή (δηλαδή συνεχώς ενεργή) της PKC, λόγω απουσίας της ρυθμιστικής περιοχής, η οποία κανονικά αναστέλλει την καταλυτική περιοχή του ενζύμου. Το ισοένζυμο αυτό μπορεί να ανασταλεί από διάφορες ουσίες, με χαρακτηριστικό παράδειγμα το ανασταλτικό πεπτίδιο ζήτα (ZIP). Δρώντας σε συγκεκριμένα υποστρώματα στην περιοχή της σύναψης, η PKMζ οδηγεί στην τροποποίηση του μικροπεριβάλλοντος της σύναψης, με συνέπεια την αύξηση των λειτουργικών υποδοχέων του νευροδιαβιβαστή γλουταμικό και συμβάλλοντας με τον τρόπο αυτό στη διατήρηση της μακρόχρονης συναπτικής ενδυνάμωσης (Ling, Benardo, & Sacktor, 2006), η οποία με τη σειρά της θεωρείται ως το κυτταρικό θεμέλιο του φαινομένου της μνήμης. Είναι ενδιαφέρον ότι και η μακρόχρονη συγκράτηση χωρικής πληροφορίας στον ιππόκαμπο εξαρτάται από τη συνεχή δραστηριότητα της PKMζ. Θεωρείται πιθανό ο ρόλος της PKMζ να είναι η διατήρηση της συναπτικής σήμανσης που δημιουργείται μέσω της νευρωνικής δραστηριότητας, όταν νέα πληροφορία εισέρχεται και κωδικοποιείται στο δίκτυο. Επίσης, έχει βρεθεί ότι το ZIP προκαλεί άμεση απαλοιφή απομακρυσμένων χρονικά μνημών μετά από έκχυσή του στον νεοφλοιό (Pastalkova et al., 2006Pastalkova et al., 2006). Οι παρατηρήσεις αυτές δίνουν μια ιδέα για τη φύση των μηχανισμών που μπορούν να παίζουν σημαντικό ρόλο στη δημιουργία του εγγράμματος και ταυτόχρονα δείχνουν, μέσα από τη μεταβλητότητα της συναπτικής λειτουργικότητας, πώς θα μπορούσε αυτό το μνημονικό αποτύπωμα να αναδιοργανωθεί. Έτσι, συγκεκριμένες συνάψεις μπορούν να τροποποιηθούν γρήγορα και επιλεκτικά, μέσω ρύθμισης των τοπικών πρωτεϊνών, συμβάλλοντας με τον τρόπο αυτό στη διεργασία ταχείας ενσωμάτωσης νέας πληροφορίας σε ένα προϋπάρχον «σχήμα» συνειρμικής γνώσης στον νεοφλοιό.

Ίσως η πιο κοντινή στη βιολογία τρέχουσα αντίληψή μας για τη φύση του εγγράμματος βασίζεται στην ενεργοποίηση ενός συγκεκριμένου συνόλου νευρικών κυττάρων (βλ. κυτταρικού συναθροίσματος) στον ιππόκαμπο με μια συγκεκριμένη αλληλουχία. Η ενεργοποίηση αυτής της αλληλουχίας νευρικών κυττάρων συνίσταται σε μια καθορισμένη χωροχρονική διαμόρφωση νευρωνικής δραστηριότητας του συγκεκριμένου κυτταρικού συναθροίσματος, το οποίο πρωτοσηματίστηκε κατά τη διάρκεια της εμπειρίας και επανενεργοποιείται πάλι επιλεκτικά, πολύ μετά τον τερματισμό της αισθητικής εμπειρίας. Αυτό θεωρείται ότι είναι το πιο κοντινό στην πραγματικότητα παράδειγμα μνημονικού εγγράμματος που έχουμε μέχρι τώρα. Ότι, δηλαδή, αποτελεί μνημονικό αποτύπωμα για τις βιοματικές τουλάχιστον μνήμες. Φυσιολογική εκδήλωση της ύπαρξης τέτοιων (πιθανώς πρόσκαιρων) αποτυπωμάτων στον ιππόκαμπο θεωρείται ότι είναι η δραστηριότητα των οξυαιχμών κυμάτων ριπιδισμών.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Dudai, Y. (2012). The restless engram: consolidations never end. *Annu Rev Neurosci*, 35, 227-247. doi: 10.1146/annurev-neuro-062111-150500
- Lashley, K. S. (1950). In Search of the Engram. *Symbiosia of the Society of Experimental Biology*, 4, 454-482.
- Ling, D. S., Benardo, L. S., & Sacktor, T. C. (2006). Protein kinase Mzeta enhances excitatory synaptic transmission by increasing the number of active postsynaptic AMPA receptors. *Hippocampus*, 16(5), 443-452. doi: 10.1002/hipo.20171
- Morris, R. G. M. (2007). Memory: Distinctions and dilemmas. In H. L. Roediger III, Y. Dudai & S. M. Fitzpatrick (Eds.), *Science of Memory: Concepts* (pp. 29-34). Oxford: Oxford University Press.
- Moscovitch, M. (2007). Memory: Why the engram is elusive. In H. L. Roediger III, Y. Dudai & S. M. Fitzpatrick (Eds.), *Science of Memory: Concepts* (pp. 17-19). Oxford: Oxford University Press.
- Pastalkova, E., Serrano, P., Pinkhasova, D., Wallace, E., Fenton, A. A., & Sacktor, T. C. (2006). Storage of spatial information by the maintenance mechanism of LTP. *Science*, 313(5790), 1141-1144. doi: 10.1126/science.1128657
- Sara, S. J. (2007). Consolidation: From hypothesis to paradigm to concept. In H. L. Roediger III, Y. Dudai & S. M. Fitzpatrick (Eds.), *Science of Memory: Concepts* (pp. 183-198). Oxford: Oxford University Press.
- Tulving, E. (2007). Coding and representation: Searching for a home in the brain. . In H. L. Roediger III, Y. Dudai & S. M. Fitzpatrick (Eds.), *Science of Memory: Concepts* (pp. 65-68). Oxford: Oxford University Press.
- Πλάτων. (1992). *Θεαίτητος*: Κάκτος.

27. Νευροδιαβιβαστές

Σύνοψη

Νευροδιαβιβαστές είναι χημικές ουσίες του νευρικού συστήματος που απελευθερώνονται από τις αξονικές απολήξεις των νευρικών κυττάρων στην περιοχή των συνάψεων και επιδρούν στα μετασυναπτικά κύτταρα μεταβάλλοντας την ηλεκτρική τους δραστηριότητα, προκαλώντας είτε εκπόλωση είτε υπερπόλωση και κατά συνέπεια αυξάνοντας ή μειώνοντας την πιθανότητα πυροδότησης στα κύτταρα αυτά. Οι νευροδιαβιβαστές είναι είτε μικρομοριακές ουσίες, όπως τα αμινοξέα και η ακετυλοχολίνη, που συντίθενται στην απόληξη, είτε μεγαλύτερα μόρια, όπως τα πεπτίδια τα οποία συντίθενται στο κυτταρικό σώμα. Οι διαβιβαστές απελευθερώνονται στην περιοχή της σύναψης μέσω κυστιδιακής σύντηξης, σε αρκετές όμως περιπτώσεις χημικής επικοινωνίας στις συνάψεις οι ουσίες διαχέονται δια μέσου της μεμβράνης. Οι διαβιβαστές δρουν μέσω ειδικών πρωτεϊνικών μορίων που εντοπίζονται στη μετασυναπτική μεμβράνη και καλούνται υποδοχείς. Οι υποδοχείς των νευροδιαβιβαστών είναι είτε ιονοτροπικοί, οι οποίοι φέρουν ιοντικό δίαυλο, είτε μεταβοτροπικοί, οι οποίοι δρουν μέσω πρωτεϊνών G. Ενεργοποίηση των ιονοτροπικών υποδοχέων μεταβάλλει άμεσα και ταχέα το μεμβρανικό δυναμικό του μετασυναπτικού κυττάρου, ενώ οι συζευγμένοι με πρωτεΐνες-G υποδοχείς έχουν έμμεση και βραδεία δράση στην ηλεκτρική κατάσταση του μετασυναπτικού κυττάρου τροποποιώντας τη δραστηριότητα ιοντικών διαύλων μέσω ενδοκυττάρων σηματοδοτικών μορίων, τα οποία μπορούν επίσης να ρυθμίζουν μια πληθώρα βιοχημικών διεργασιών στο κύτταρο. Οι διαβιβαστές που εξασκούν βραδείες τροποποιητικές δράσεις μέσω υποδοχέων συζευγμένων με πρωτεΐνες-G καλούνται και νευροτροποποιητές. Κάθε τύπος κυττάρου απελευθερώνει έναν κύριο νευροδιαβιβαστή, πολλοί τύποι νευρώνων όμως μπορούν να συν-απελευθερώνουν, κάτω από καθορισμένες συνθήκες, και άλλες ουσίες που τροποποιούν τη δράση του κύριου νευροδιαβιβαστή. Ο μεγάλος αριθμός νευροδιαβιβαστικών ουσιών (>100) συμμετέχει στις πολύπλοκες υπολογιστικές διεργασίες που πραγματοποιούνται στο νευρικό σύστημα.

Προαπαιτούμενη γνώση

Η κατανόηση του παρόντος απαιτεί βασικές γνώσεις γύρω από τη διεργασία της συναπτικής διαβίβασης (βλ. κεφ. «Σύναψη και Συναπτική Διαβίβαση»).

27.1 Γενικά και Ιστορικά Στοιχεία

Νευροδιαβιβαστές καλούνται οι ουσίες οι οποίες χρησιμοποιούνται στο νευρικό σύστημα για την επικοινωνία μεταξύ νευρικών κυττάρων, αλλά και μεταξύ νευρικών και μυϊκών κυττάρων. Ένας πολύ γενικός ορισμός που προσπαθεί να περιλάβει όλες τις περιπτώσεις, προσδιορίζει τον νευροδιαβιβαστή ως μία ουσία η οποία απελευθερώνεται από ένα νευρικό κύτταρο και δρα ως «ερέθισμα» σε ένα άλλο κύτταρο «στόχο». Νευροδιαβιβαστής καλείται μία χημική ουσία η οποία εκκρίνεται, απελευθερώνεται από την προσυναπτική νευρική απόληξη στη συναπτική σχισμή και η οποία δρα στη μετασυναπτική περιοχή όπου και πυροδοτεί μια αλληλουχία γεγονότων που οδηγούν είτε σε διέγερση είτε σε αναστολή της δραστηριότητας του μετασυναπτικού κυττάρου. Ο νευροδιαβιβαστής εξασκεί τη δράση του στο μετασυναπτικό κύτταρο μέσω πρόσδεσής του επί ειδικών μεμβρανικών πρωτεϊνών στη μετασυναπτική μεμβράνη, που καλούνται υποδοχείς, και ενεργοποίησή τους μεταβάλλει την ηλεκτρική δραστηριότητα της μεμβράνης αυξάνοντας ή μειώνοντας την πιθανότητα του μετασυναπτικού κυττάρου να δημιουργήσει δυναμικό ενέργειας. Σε ορισμένες περιπτώσεις η ενεργοποίηση του υποδοχέα οδηγεί στην έναρξη ενός καταρράκτη μοριακών διεργασιών εντός του μετασυναπτικού κυττάρου. Επίσης, ο νευροδιαβιβαστής μπορεί να δρα στη μεμβράνη του ίδιου κυττάρου από το οποίο απελευθερώνεται με πιο συνηθισμένη λειτουργία τη ρύθμιση της απελευθέρωσης μορίων του ίδιου διαβιβαστή από την απόληξη. Ακόμα, ένας νευροδιαβιβαστής μπορεί να διαχέεται σε μεγαλύτερη περιοχή και να επηρεάζει τη δραστηριότητα ενός πληθυσμού άλλων κυττάρων. Η διακυτταρική αυτή επικοινωνία έχει χαρακτηριστικά ένα-προς-ένα μεταξύ των κυττάρων. Αυτό αποτελεί ένα πρότυπο χημικής συναπτικής επικοινωνίας στο νευρικό σύστημα, αλλά όχι τον μοναδικό τρόπο χημικής διακυτταρικής επικοινωνίας στον εγκέφαλο. Έτσι, υπάρχει και ένας πιο διάχυτος τρόπος χημικής επικοινωνίας, στον οποίο μία απελευθερούμενη χημική ουσία μπορεί να διαχέεται σε μεγαλύτερο χώρο από αυτόν της σύναψης και να επηρεάζει ένα σύνολο νευρώνων («μαζική διαβίβαση»). Επίσης, υπάρχουν χημικές ουσίες οι οποίες δεν απελευθερώνονται με τον κλασικό τρόπο, αλλά διαχέονται δια μέσου των πλασματικών μεμβρανών του προσυναπτικού και μετασυναπτικού κυττάρων και επιδρούν σε ενδοκυττάριας θέσεις του δεύτερου. Ακόμα, πρόσφατα έχει βρεθεί ότι υφίσταται χημική επικοινωνία

νωνία μέσω διαβιβαστών μεταξύ νευρικών και γλοιακών κυττάρων. Οι ουσίες που απελευθερώνονται από έναν νευρώνα και δρουν σε άλλους, μπορεί να διακρίνονται σε δύο αδρές κατηγορίες βάσει ορισμένων κριτηρίων, όπως π.χ. η ταχύτητα και η έκταση της δράσης και ο μηχανισμός δράσης, μεταξύ άλλων. Η διάκριση οδηγεί στην περιγραφή των ουσιών είτε ως νευροδιαβιβαστών είτε ως νευροτροποποιητών.

Τόσο η έννοια όσο και ο όρος «νευροδιαβιβαστής» εισήχθησαν μόλις κατά τις αρχές του προηγούμενου αιώνα, όταν ακόμα θεωρούνταν ότι η επικοινωνία τόσο μεταξύ νευρικών και μυϊκών κυττάρων όσο και αυτή μεταξύ νευρικών κυττάρων ήταν αμιγώς ηλεκτρική. Βέβαια, μια απλή ιδέα ότι ένα νεύρο ίσως απελευθερώνει μια χημική ουσία, για να επικοινωνήσει με άλλα κύτταρα είχε εκφραστεί από τον Du Bois-Reymond το 1877. Κάποια χρόνια αργότερα ο George Olivier πειραματιζόμενος, έχοντας ως υποκείμενο τον γιο του, βρήκε ότι εκχύλισμα επινεφριδίων αύξανε τη διάμετρο υποδερμικών αρτηριών και έτσι οδήγησε στην ταυτοποίηση της ουσίας που ονομάστηκε αδρεναλίνη (Dudai, 2004· Oliver & Schafer, 1894). Βασίζόμενος πάνω σ' αυτές τις παρατηρήσεις, ο Elliott ήταν ο πρώτος που ρητά και με σαφήνεια πρότεινε το 1904 ότι η χημική ουσία αδρεναλίνη απελευθερώνεται από τις απολήξεις των συμπαθητικών νευρών και δρα επάνω στα μυϊκά κύτταρα που αποτελούν τους στόχους τους. Ωστόσο, η πρώτη ουσία που απομονώθηκε ήταν η ακετυλοχολίνη (Dale, 1954· Loewi, 1954, 1956), η οποία και προκαλούσε καρδιακό αποκλεισμό. Ο Loewi το 1921 πραγματοποίησε το εξής πείραμα: αφαίρεσε τις καρδιές από δύο βατράχους και τις τοποθέτησε σε δύο δοχεία με αλατούχο διάλυμα. Διατήρησε το πνευμονογαστρικό νεύρο στη μία καρδιά αλλά το αφαίρεσε από στην άλλη. Στη συνέχεια ενεργοποίησε το νεύρο στη μία καρδιά, συνέλεξε λίγο από το διάλυμα που την περιέλουζε, το μετέφερε στο διάλυμα που περιέλουζε τη δεύτερη καρδιά και παρατήρησε ότι επιβραδύνθηκε ο ρυθμός σύσπασης της καρδιάς αυτής. Το συμπέρασμα ήταν ότι ο ερεθισμός του πνευμονογαστρικού νεύρου προκάλεσε την απελευθέρωση κάποιας ουσίας στο διάλυμα η οποία ήταν σε θέση να επενεργήσει και να ρυθμίσει τον καρδιακό ρυθμό χωρίς την παρουσία του νεύρου (στη δεύτερη καρδιά) (Finger, 1994). Για περισσότερα στοιχεία για τη σταδιακή ανακάλυψη διάφορων νευροδιαβιβαστών και νευροτροποποιητών βλ. (Cowan & Kandel, 2001· Snyder, 2009). Πλέον, η έρευνα επί των νευροδιαβιβαστικών ουσιών έχει διευρυνθεί εξαιρετικά από το αρχικό σημείο ανακάλυψης των λεγόμενων κλασικών νευροδιαβιβαστών (βλ. πιο κάτω) στην τρέχουσα κατάσταση, όπου ως νευροδιαβιβαστές πρέπει να λογίζονται όχι μόνον και μη κλασικά μόρια αλλά και «μη συμβατικά», όπως είναι οι αέριοι νευροδιαβιβαστές, εκφράζοντας έτσι μια πτυχή της συναρπαστικής πορείας ανάπτυξης της νευροεπιστήμης (Deutch & Roberts, 2004).

27.2 Είδη Νευροδιαβιβαστικών Ουσιών και Ιδιότητες

Στο κεντρικό νευρικό σύστημα υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός ουσιών (>100) οι οποίες απελευθερώνονται από ένα νευρικό κύτταρο και επηρεάζουν τη δραστηριότητα ενός άλλου (Brownlee & Fairweather, 1999· Hyman, 2005). Οι διαβιβαστές αυτοί συμμετέχουν στις εξαιρετικά απαιτητικές και πολύπλοκες υπολογιστικές λειτουργίες των νευρωνικών δικτύων του εγκεφάλου. Ο μεγάλος αριθμός των νευροδιαβιβαστών κατηγοριοποιείται από χημική άποψη σε λίγες ομάδες. Πολλοί από τους λεγόμενους μείζονες νευροδιαβιβαστές ανήκουν στα αμινοξέα, όπως είναι το γλουταμικό, το γ-αμινοβουτυρικό (GABA) και η γλυκίνη, τις μονοαμίνες, όπως είναι η ντοπαμίνη, η νοραδρεναλίνη και η σεροτονίνη, και τα νευροπεπτίδια, όπως είναι η εγκεφαλίνη και η ενδορφίνη. Στους μείζονες νευροδιαβιβαστές ανήκει, βέβαια, και η ακετυλοχολίνη. Θυμίζεται ότι τα αμινοξέα συμμετέχουν επίσης σε άλλες κυτταρικές λειτουργίες, όπως στον μεταβολισμό και στη σύνθεση των πρωτεϊνών. Επίσης, οι μονοαμίνες συντίθενται από τα αμινοξέα με απομάκρυνση της καρβοξυλικής ομάδας. Πολλοί νευροδιαβιβαστές συντίθενται στην απόληξη και συσκευάζονται εντός των συναπτικών κυστιδίων, ενώ άλλοι συντίθενται στο σώμα και μεταφέρονται μέσω της αξοπλάσματικής ροής στην απόληξη. Οι μικρομοριακοί νευροδιαβιβαστές, όπως η ακετυλοχολίνη, συντίθενται στην απόληξη από ένζυμα τα οποία έχουν συντεθεί στο σώμα και έχουν μεταφερθεί στην απόληξη. Στη σύνθεση του διαβιβαστή χρησιμοποιούνται πρόδρομα μόρια, τα οποία προσλαμβάνονται εντός της απόληξης μέσω μεταφορέων. Μετά την απελευθέρωσή του, ο νευροδιαβιβαστής μπορεί να αποικοδομείται ενζυματικά ή μπορεί και να μεταφέρεται εντός της απόληξης από ειδικούς μεταφορείς, ώστε να συσσωρευθεί στα συναπτικά κυστίδια (βλ. επίσης κεφ. «Σύναψη – Συναπτική Διαβίβαση»). Οι πεπτιδικοί νευροδιαβιβαστές συντίθενται στο σώμα και μπορούν να υποστούν διαδοχικά στάδια ενζυματικής επεξεργασίας μέχρι την τελική ενεργή μορφή τους.

Παραδοσιακά, οι νευροδιαβιβαστικές ουσίες διακρίνονται στους λεγόμενους «κλασικούς» και «μη κλασικούς» νευροδιαβιβαστές. Κλασικοί θεωρούνται γενικά μικρομοριακοί νευροδιαβιβαστές που ανακαλύφθηκαν πρώτοι, πριν από τις άλλες ομάδες, και σε αυτούς ανήκουν η ακετυλοχολίνη, οι βιογενείς αμίνες και οι αμινοξικοί νευροδιαβιβαστές. Οι ίδιοι αυτοί μικρομοριακοί κλασικοί νευροδιαβιβαστές μπορούν να θεωρηθούν ως εξελικτικώς και ομοιοστατικώς «συντηρητικά» μόρια, αφού μπορούν να απαντώνται και σε πολύ απλούς

οργανισμούς. Επίσης, οι κλασικοί νευροδιαβιβαστές συντίθενται ενζυματικά στην απόληξη και μετά την απελευθέρωσή τους από την απόληξη επαναπροσλαμβάνονται εντός αυτής από ειδικούς μεταφορείς. Από το άλλο μέρος, μη κλασικοί θεωρούνται οι διαβιβαστές, όπως είναι τα νευροπεπτίδια, σχετικά πιο πρόσφατα ανακαλυφθείσες ουσίες με νευροδιαβιβαστική δράση, που αντίθετα με τους κλασικούς νευροδιαβιβαστές συνήθως δεν συντίθενται στην απόληξη αλλά στο σώμα από ένα πρόδρομο πρωτεϊνικό μόριο και δεν υπάρχει μεταφορέας επαναπρόσληψης στην απόληξη για τις ουσίες αυτές, οι οποίες έτσι απενεργοποιούνται μέσω διάχυσης ή ενζυματικής επεξεργασίας (βλ. κεφ. «Σύναψη – Συναπτική Διαβίβαση»). Επίσης, ορισμένοι από τους μη κλασικούς νευροδιαβιβαστές μπορεί να προέρχονται από άλλες περιοχές στον εγκέφαλο από αυτή στην οποία δρουν, ή ακόμα και από άλλους ιστούς στο σώμα. Σε ορισμένες περιπτώσεις, το σήμα για την απελευθέρωση μιας τέτοιας ουσίας είναι το ίδιο με αυτό για τη σύνθεσή της, με αποτέλεσμα ο ρυθμός απελευθέρωσης της ουσία αυτής και δράσης της στους στόχους να ακολουθεί τον ρυθμό σύνθεσής της. Κατά την πρόσφατη περίοδο της έρευνας επί των νευροδιαβιβαστικών ουσιών έχει βρεθεί ένας αριθμός ουσιών που δρα στη μετάδοση της πληροφορίας μεταξύ των νευρικών κυττάρων, οι οποίες όμως δεν τηρούν ορισμένα από τα κριτήρια που διαμορφώθηκαν για τους κλασικούς νευροδιαβιβαστές (βλ. πιο κάτω). Τέτοιες ουσίες μπορεί να είναι αέρια, όπως το οξειδίο του αζώτου (NO) και το μονοξειδίο του άνθρακα (CO), αλλά και ουσίες όπως οι αναπτυξιακοί παράγοντες οι οποίες συμμετέχουν και σε άλλες κυτταρικές διεργασίες, όπως είναι η ανάπτυξη του νευρικού συστήματος και η ενδοκυτταρική διακίνηση των πρωτεϊνών.

Ένα κριτήριο διάκρισης των διαβιβαστών μεταξύ τους συνίσταται στο ποιοτικό αποτέλεσμα της δράσης τους επί της ηλεκτρικής κατάστασης της μετασυναπτικής μεμβράνης και της ηλεκτρικής δραστηριότητας του μετασυναπτικού κυττάρου. Δηλαδή, κατά πόσο εκπολώνουν ή υπερπολώνουν τη μεμβράνη και διεγείρουν ή αναστέλλουν το κύτταρο. Έτσι, αναφερόμαστε σε διεγερτικούς και ανασταλτικούς διαβιβαστές, όπως είναι αντίστοιχα το γλουταμικό και το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA). Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι το κατά πόσο ένας διαβιβαστής θα προκαλέσει εκπόλωση ή υπερπόλωση εξαρτάται από τον συγκεκριμένο υποδοχέα που ενεργοποιεί. Γενικά, ένας νευροδιαβιβαστής δρώντας μέσω των ιονοτροπικών του υποδοχέων προκαλεί αποκλειστικά εκπόλωση ή υπερπόλωση, αφού η επιλεκτικότητα σε ιόντα των διαύλων των υποδοχέων αυτών είναι δεδομένη. Όμως, οι δράσεις ενός διαβιβαστή μέσω συζευγμένων με πρωτεΐνες G (μεταβοτροπικών) υποδοχέων (βλ. πιο κάτω) μπορούν να διαφέρουν μεταξύ των υποδοχέων, και ο διαβιβαστής να προκαλεί σε μία περίπτωση εκπόλωση, ενώ σε άλλη υπερπόλωση, ανάλογα με τον ενεργοποιούμενο μεταβοτροπικό του υποδοχέα. Αυτό συμβαίνει, γιατί διαφορετικοί τύποι συζευγμένων με πρωτεΐνες G υποδοχέων ενός διαβιβαστή συνδέονται με διαφορετικά σηματοδοτικά ενδοκυττάρια μόρια που επιδρούν σε διαφορετικούς τύπους ιοντικών διαύλων ή ρυθμίζουν έναν τύπο διαύλου με αντίθετο τρόπο. Υπάρχει, επίσης, και η περίπτωση ένας συγκεκριμένος συζευγμένος με πρωτεΐνη G υποδοχέας να συνδέεται με διαφορετικές πρωτεΐνες G σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων, και κατά συνέπεια να εξασκεί διαφορετική επίδραση στα μετασυναπτικά κύτταρα.

27.2.1 Κριτήρια Καθορισμού Ουσίας ως Νευροδιαβιβαστή

Για να γίνει μία ουσία αποδεκτή ως νευροδιαβιβαστής, έτσι όπως ουσιαστικά διαμορφώθηκαν για τις αρχικώς ανακαλυφθείσες ουσίες, θα πρέπει να ικανοποιεί ορισμένα κριτήρια, όπως αναφέρονται πιο κάτω.

1. Κριτήριο *παρουσίας* της ουσίας. Η προτεινόμενη ως νευροδιαβιβαστής ουσία θα πρέπει να υπάρχει στο κεντρικό νευρικό σύστημα και επίσης είναι σκόπιμο να υφίσταται η ουσία στη θεωρούμενη περιοχή δράσης. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό το προσυναπτικό κύτταρο να περιέχει την προτεινόμενη ουσία καθώς και τον βιοχημικό μηχανισμό σύνθεσης της συγκεκριμένης ουσίας.
2. Κριτήριο *απελευθέρωσης* της ουσίας. Η ουσία θα πρέπει να απελευθερώνεται από την αξονική απόληξη μετά από διέγερση του νευρώνα και η απελευθέρωση θα πρέπει να εξαρτάται από το ασβέστιο (βλ. μηχανισμό απελευθέρωσης στο κεφ. «Σύναψη – Συναπτική Διαβίβαση»).
3. Αυτό και τα επόμενα τρία σημεία συγκροτούν το κριτήριο της ταυτοποίησης της δράσης της ουσίας. Θα πρέπει, λοιπόν, να υπάρχουν υποδοχείς στο μετασυναπτικό κύτταρο στους οποίους η ουσία θα προσδένεται ειδικά.
4. Απευθείας εφαρμογή της υποψήφιας ουσίας ή μιάς ουσίας η οποία δρα ως αγωνιστής στους υποδοχείς της ουσίας, θα πρέπει να έχει τις ίδιες επιδράσεις στο μετασυναπτικό κύτταρο, όπως αυτές που προκύπτουν μετά από διέγερση του προσυναπτικού κυττάρου.
5. Εφαρμογή ενός φαρμακολογικού παράγοντα, η οποία δρα ανταγωνιστικά στους υποδοχείς της προτεινόμενης ως νευροδιαβιβαστή ουσίας, θα πρέπει να αποκλείει τη δράση τόσο της προτεινόμενης ως νευροδιαβιβαστή ουσίας όσο και το αποτέλεσμα της διέγερσης του προσυναπτικού νευρώνα.

6. Τέλος, θα πρέπει να υπάρχει ένας μηχανισμός απενεργοποίησης (τερματισμού της δράσης) της ουσίας.

Σε γενικές γραμμές, ουσίες που ικανοποιούν τα πιο πάνω κριτήρια είναι βέβαιο ότι δρουν ως νευροδιαβιβαστές. Επειδή είναι πρακτικά ιδιαίτερα δύσκολο να εξακριβωθούν όλα τα κριτήρια, πολλές ουσίες που φαίνεται να έχουν διαβιβαστική δράση στις συνάψεις αναφέρονται ως υποψήφιοι νευροδιαβιβαστές.

27.2.2 Νευροδιαβιβαστές και Νευροτροποποιητές

Για τις ουσίες που παίζουν ρόλο διαβιβαστή στις συνάψεις χρησιμοποιούνται οι όροι νευροδιαβιβαστές και νευροτροποποιητές. Τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη διάκριση μεταξύ νευροδιαβιβαστή και νευροτροποποιητή περιλαμβάνουν την ταχύτητα δράσης και τον τρόπο αντιστοίχισης της νευρωνικής επικοινωνίας. Έτσι, νευροδιαβιβαστής θεωρείται συνήθως μια ουσία που μεταδίδει με ταχύτατο τρόπο την πληροφορία μεταξύ ενός και ενός άλλου νευρικού κυττάρου δρώντας μέσω ιονοτροπικών υποδοχέων, οι οποίοι επιτρέπουν την ταχύτατη διέλευση ιόντων μεταξύ των δύο πλευρών της πλασματικής μεμβράνης και συνεπώς την ταχύτατη ανάπτυξη μετασυναπτικών δυναμικών τα οποία και διαρκούν σύντομο χρονικό διάστημα (συνήθως λίγες δεκάδες χιλιοστών του δευτερολέπτου: 10 x ms). Αντίστοιχα, μια ουσία καλείται νευροτροποποιητής, όταν δεν δρα άμεσα στην κατάσταση δραστηριότητας ενός μετασυναπτικού κυττάρου, αλλά ουσιαστικά τροποποιεί τη δράση ενός άλλου νευροδιαβιβαστή με το να αυξάνει, να μειώνει ή να επιμηκύνει την αποτελεσματικότητα του νευροδιαβιβαστή. Επίσης, οι νευροτροποποιητές μπορούν να δρουν όχι στην αμέσως μετασυναπτική περιοχή από το σημείο απελευθέρωσής τους, αλλά να διαχέονται σε μεγαλύτερες αποστάσεις από αυτή της σύναψης και να δρουν σε πιο απομακρυσμένα κύτταρα (Branco, Bicego, Carnio, & Pittman, 2010), μια περίπτωση που καλείται «μαζική διαβίβαση» («volume transmission») (Zoli, Jansson, Sykova, Agnati, & Fuxe, 1999). Βέβαια, πρέπει να σημειωθεί ότι ο διαχωρισμός μεταξύ νευροδιαβιβαστών και νευροτροποποιητών είναι αδρός και όχι απόλυτα σαφής. Για παράδειγμα, μια ουσία μπορεί ορισμένες φορές να δρα εντός της σύναψης στην οποία απελευθερώνεται, αλλά σε άλλες περιπτώσεις μπορεί να δρα σε πιο απομακρυσμένες περιοχές. Επίσης, ένας νευροδιαβιβαστής μπορεί να έχει ταχύτατη και αμφοιμονοσήμαντη δράση μέσω ενός τύπου μετασυναπτικού υποδοχέα, ενώ μπορεί να ασκεί πιο βραδεία και διάχυτη δράση μέσω άλλου τύπου υποδοχέα. Αντίθετα με τη δράση σε ιονοτροπικό υποδοχέα, ένας νευροτροποποιητής συνήθως δρα μέσω μεταβολοτροπικού (μεταβολοτρόπου) υποδοχέα, που αλληλεπιδρά δηλαδή με G πρωτεΐνη, προκαλώντας μετασυναπτικά δυναμικά αργής χρονοεξέλιξης, με αργή δηλαδή ανάπτυξη και διάρκεια, τάξεις μεγέθους μεγαλύτερες από αυτή των ταχέων μετασυναπτικών δυναμικών. Επίσης, οι νευροτροποποιητές απελευθερούμενοι από έναν νευρώνα μπορούν να διαχέονται σε αποστάσεις μεγαλύτερες από αυτήν της συναπτικής σχισμής και να επηρεάζουν περισσότερα κύτταρα, δηλαδή η αντιστοιχία επικοινωνίας είναι μεταξύ ενός και πολλών κυττάρων. Με τον τρόπο αυτό τα κύτταρα που απελευθερώνουν νευροτροποποιητές επηρεάζουν έναν σχετικά μεγάλο πληθυσμό άλλων νευρικών κυττάρων για σχετικά μεγάλο διάστημα, επηρεάζοντας έμμεσα (αφού δρουν μέσω G πρωτεΐνες) την ηλεκτρική τους δραστηριότητα και ρυθμίζοντας τη διεγερσιμότητα των κυττάρων στόχων τους. Η επίδραση των νευροτροποποιητών επί της ηλεκτρικής κατάστασης της μεμβράνης συνίσταται στη δράση ενδοκυττάρων μηνυματοφόρων μορίων (που επάγονται από τις G πρωτεΐνες και αποτελούν μέρος του λεγόμενου καταρράκτη μεταγωγής σήματος) επάνω σε μεμβρανικούς διαύλους που βρίσκονται στην ευρύτερη περιοχή της κυτταρικής μεμβράνης. Για παράδειγμα, η δράση ενός νευροτροποποιητή μέσω ενός μεταβολοτροπικού υποδοχέα μπορεί να προκαλεί μια εμμένουσα (συνεχή) και σχετικά περιορισμένη εκπολωτική μεταβολή του μεμβρανικού δυναμικού των μετασυναπτικών κυττάρων αναστέλλοντας τη δράση παρακείμενων διαύλων καλίου. Με τον τρόπο αυτό μειώνουν την απόσταση μεταξύ μεμβρανικού δυναμικού και κατωφλίου δυναμικού για την πρόκληση δυναμικού ενέργειας, και συνεπώς αυξάνουν τη διεγερσιμότητα των κυττάρων αυτών. Κάτω από αυτές τις συνθήκες, οι ταχείες εκπολώσεις που θα προκαλούνται στους μετασυναπτικούς αυτούς νευρώνες μέσω της δράσης διεγερτικών νευροδιαβιβαστών θα έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να προκαλέσουν δυναμικά ενέργειας, δηλαδή να διεγείρουν τους μετασυναπτικούς αυτούς νευρώνες. Έτσι, οι νευροτροποποιητές κυριολεκτικά «τροποποιούν» την ικανότητά των νευρώνων να αποκρίνονται σε νευροδιαβιβαστές, επηρεάζοντας έμμεσα την ηλεκτρική κατάσταση της μεμβράνης τους. Επίσης, οι νευροτροποποιητές μεταβάλλουν, τροποποιούν τις ενδογενείς ιδιότητες των κυττάρων μέσω της επαγωγής ενδοκυττάρων καταρρακτών μεταγωγής σήματος και επηρεάζοντας π.χ. τη δραστηριότητα ποικίλων πρωτεϊνοκινάσων. Συνεπώς, οι νευροτροποποιητές έχουν πολύ σημαντική δράση στους νευρώνες, ρυθμίζοντας ποικιλοτρόπως την υπολογιστική επεξεργασία της εισερχόμενης πληροφορίας και έτσι εμπλουτίζοντας το υπολογιστικό δυναμικό του νευρωνικού δικτύου στο οποίο συμμετέχουν καθώς και την ικανότητα συγκρότησης διαφορετικών αναπαραστάσεων (βλ. «Αναπαραστάση») που μπορεί να διαμορφώσει το δίκτυο αυτό.

27.2.3 Πολλαπλότητα Νευροδιαβιβαστών

Η ύπαρξη μεγάλου αριθμού νευροδιαβιβαστικών ουσιών μπορεί να οφείλεται σε διάφορους λόγους και να εξυπηρετεί διακριτές οργανωτικές και λειτουργικές ανάγκες του νευρικού συστήματος. Ένα βασικό στοιχείο στην οργάνωση του εγκεφάλου είναι ότι σε έναν νευρώνα καταλήγουν πολλές απολήξεις άλλων νευρικών κυττάρων που αποτελούν διακριτές εισόδους στον νευρώνα και των οποίων τη φέρουσα «πληροφορία» θα πρέπει να διακρίνει ο νευρώνας. Παρ' ότι η διαφορετική πληροφοριακή σηματοδότηση πραγματοποιείται μέσω του διαφορετικού εντοπισμού των διάφορων εισόδων σε διαφορετικά τμήματα της μεμβράνης του νευρώνα (π.χ. διεγερτικές εισοδοί κυρίως στους δενδρίτες και ανασταλτικές στο σώμα), πολλές διαφορετικές εισοδοί γειτνιάζουν. Έτσι, η χημική κωδικοποίηση, μέσω της χρήσης διαφορετικών νευροδιαβιβαστών στις διαφορετικές εισόδους και της ύπαρξης αντίστοιχων υποδοχέων στον (μετασυναπτικό) νευρώνα, είναι ένας αποτελεσματικός μηχανισμός για διάκριση των εισόδων από έναν νευρώνα. Ένας άλλος τρόπος, μηχανισμός, μέσω του οποίου δημιουργείται λειτουργική «πολυφωνία» στις εισόδους σε έναν νευρώνα αλλά και γενικότερα στα νευρωνικά δίκτυα, είναι ο συνεντοπισμός, η ύπαρξη δηλαδή δύο ή περισσότερων διαβιβαστών στον ίδιο νευρώνα. Είναι γεγονός ότι μόλις λίγοι τύποι νευρικών κυττάρων φαίνεται να έχουν μόνον έναν διαβιβαστή, ενώ σε πολλούς άλλους υπάρχουν τρεις ή ακόμα και τέσσερις διαβιβαστές (Deutch & Roth, 2004). Είναι πιθανό ότι η πολλαπλότητα διαβιβαστών σε έναν νευρώνα χρησιμοποιείται, για να σηματοδοτήσει διαφορετικές λειτουργικές καταστάσεις στο μετασυναπτικό κύτταρο που αποτελεί τον στόχο του, όπως για παράδειγμα το διαφορετικό πρότυπο πυροδότησης, που μπορεί να διαφέρει σε πολύ μεγάλο βαθμό μεταξύ διαφορετικών τύπων νευρώνων και θεωρείται ότι συνιστά έναν βασικό πληροφοριακό μηχανισμό στα νευρωνικά δίκτυα. Έτσι, μπορεί οι περίοδοι ταχείας και βραδείας πυροδότησης να κωδικοποιούνται μέσω της απελευθέρωσης διαφορετικών διαβιβαστών. Αυτό φαίνεται να συμβαίνει στην περίπτωση νευρώνων που απελευθερώνουν μία κλασική νευροδιαβιβαστική ουσία με χαμηλής συχνότητας διέγερση και ένα πεπτίδιο κάτω από συνθήκες υψηλής συχνότητας πυροδότησης. Επίσης, υπάρχει η περίπτωση να χρησιμοποιούνται διαφορετικοί διαβιβαστές σε διαφορετικές απολήξεις του ίδιου νευρώνα, ειδικά στην περίπτωση που ένας νευρώνας επικοινωνεί με άλλους νευρώνες τόσο μέσω συναπτικών συνδέσεων όσο και μέσω μη συναπτικών διαμορφώσεων που επιτρέπουν πιο διάχυτη, «μαζική» επικοινωνία (βλ. πιο πάνω, παράγραφο 1), και δεν υπάρχει ένας αποτελεσματικός μηχανισμός επαναπρόσληψης του διαβιβαστή (π.χ. όπως στα πεπτίδια), (Deutch & Roth, 2004). Ορισμένες δράσεις νευροδιαβιβαστικών ουσιών και των υποδοχέων τους παρουσιάζονται στον Πίνακα 27.2.

27.3 Υποδοχείς Νευροδιαβιβαστών - Νευροτροποποιητών

Οι υποδοχείς νευροδιαβιβαστών είναι διαμεμβρανικά μοριακά σύμπλοκα επάνω στα οποία δεσμεύεται ο νευροδιαβιβαστής, ο οποίος έτσι ενεργοποιεί τον υποδοχέα και προκαλεί μεταβολές σε κυτταρικές διεργασίες (Waxham, 2004). Εκτός από το τμήμα του υποδοχέα στο οποίο προσδένεται ο νευροδιαβιβαστής, υπάρχει και το τμήμα του υποδοχέα το οποίο ευθύνεται για τη λειτουργική του δράση, μετατρέπει δηλαδή την «ενεργοποίηση» μέσω πρόσδεσης του διαβιβαστή σε «δράση» στο κύτταρο. Αυτή η δράση μπορεί να συνίσταται είτε στο άνοιγμα ενός διαύλου (που αποτελεί συστατικό τμήμα του υποδοχέα) και τη δίοδο ρεύματος δια μέσου του διαύλου, είτε στην ενεργοποίηση μιας πρωτεΐνης G, με την οποία ο υποδοχέας βρίσκεται συνδεδεμένος στην ενδοκυττάρια πλευρά του. Σε ορισμένες περιπτώσεις ο υποδοχέας μπορεί να έχει ενζυμική δράση ή να είναι συνδεδεμένος με κάποιο ένζυμο. Οι υποδοχείς νευροδιαβιβαστών εντοπίζονται στην περιοχή της μετασυναπτικής μεμβράνης, δηλαδή στη μεμβράνη του μετασυναπτικού κυττάρου απέναντι από την περιοχή της προσυναπτικής απόληξης, απ' όπου απελευθερώνεται ο νευροδιαβιβαστής. Οι υποδοχείς αυτοί καλούνται συναπτικοί υποδοχείς. Μπορούν, επίσης, να βρίσκονται στην ευρύτερη περιοχή της μετασυναπτικής μεμβράνης, η οποία εξαπλώνεται πέραν της στενής περιοχής της συναπτικής σχισμής, δηλαδή έξω από την περιορισμένη περιοχή της σύναψης με τη στενή έννοια, και αυτοί οι υποδοχείς καλούνται εξωσυναπτικοί (για τη δράση των εξωσυναπτικών υποδοχέων βλ. κεφ. «Σύναψη και Συναπτική Διαβίβαση»). Επίσης, υποδοχείς νευροδιαβιβαστών εντοπίζονται και στη μεμβράνη της προσυναπτικής απόληξης, και ο ρόλος τους συνήθως είναι να ρυθμίζουν την απελευθέρωση του νευροδιαβιβαστή και καλούνται αυτοϋποδοχείς. Οι περισσότεροι υποδοχείς έχουν πολλαπλά σημεία στα οποία δεσμεύονται ουσίες και τροποποιούν τη δράση του υποδοχέα. Έτσι, εκτός από τη θέση στην οποία προσδένεται, δεσμεύεται, ο νευροδιαβιβαστής, στην οποία λέγεται ότι δρα ως φυσικός αγωνιστής, υπάρχουν και άλλες θέσεις επάνω στο πρωτεϊνικό σύμπλοκο που δεσμεύονται άλλες ενδογενείς ουσίες του οργανισμού. Τόσο στις θέσεις δέσμευσης του νευροδιαβιβαστή όσο και σε διαφορετικά σημεία επάνω στον υποδοχέα, μπορούν να προσδένονται εκτός από τις ενδογενείς ουσίες και άλλες, εξωγενείς φυσικές ουσίες, των οποίων η δράση ποικίλλει και μπορεί να εκτείνεται από δράση που μιμείται τη δράση του ενδογενούς αγωνιστή-νευροδιαβιβαστή, οπότε αυτές οι ουσίες καλούνται εξωγενείς αγωνιστές, μέχρι τη δράση

ως αποκλειστών, δηλαδή ουσιών που αποκλείουν τη φυσιολογική λειτουργία του υποδοχέα. Ένα παράδειγμα εξωγενούς φυσικού αγωνιστή σε υποδοχέα νευροδιαβιβαστή αποτελεί η νικοτίνη, η οποία δρα ως αγωνιστής στον καλούμενο νικοτινικό υποδοχέα της ακετυλοχολίνης, ενώ παράδειγμα φυσικής ουσίας που δρα ως αποκλειστής είναι η πικροτοξίνη η οποία αποκλείει τον δίαυλο του ιονοτροπικού υποδοχέα του γ-αμινοβουτυρικού οξέος GABA_A. Βεβαίως υπάρχουν εξωγενείς (φυσικές ή συνθετικές) ουσίες οι οποίες παρουσιάζουν αγχιστεία και δεσμεύονται στο σημείο δέσμευσης του (ενδογενούς) νευροδιαβιβαστή αποκλείοντας όμως τη δράση του. Οι ουσίες αυτές καλούνται ανταγωνιστές. Ένα κλασικό παράδειγμα εξωγενούς φυσικού ανταγωνιστή είναι το κουράριο, μια φυσικής προέλευσης ουσία η οποία προσδένεται στη θέση δέσμευσης της ακετυλοχολίνης επάνω στον νικοτινικό της υποδοχέα και την ανταγωνίζεται αποκλείοντας τη δράση της. Επίσης, υπάρχουν εξωγενείς ουσίες οι οποίες μπορούν να μεταβάλλουν τη λειτουργικότητα του υποδοχέα χωρίς να υπάρχει (ή δεν έχει διαπιστωθεί ακόμα) ορισμένο σημείο επάνω στον υποδοχέα στο οποίο να δεσμεύονται. Τέτοια ουσία είναι η αιθυλική αλκοόλη, η οποία ενισχύει τη δράση του ιονοτροπικού υποδοχέα GABA_A. Ακόμα και ένα ιόν μπορεί να δρα τροποποιώντας τη λειτουργικότητα του υποδοχέα. Το πιο διακεκριμένο παράδειγμα συνίσταται στη δράση του ιόντος μαγνησίου (Mg²⁺), το οποίο κάτω από συνθήκες μεμβρανικού δυναμικού ηρεμίας ή σε πιο αρνητικές τιμές μεμβρανικού δυναμικού (υπερπολωτικά δυναμικά), αποκλείει τη δίοδο άλλων ιόντων διαμέσου του διαύλου του υποδοχέα NMDA του γλουταμικού οξέος (βλ. κεφ. «Υποδοχέας NMDA»). Βεβαίως, υπάρχουν πολλές εξωγενείς ουσίες (εκτός των ενδογενών) των οποίων η δράση κυμαίνεται μεταξύ της θετικής και αρνητικής αλλοστερικής τροποποίησης, δηλαδή οι ουσίες αυτές μπορούν να δρουν επάνω στον υποδοχέα σε διαφορετικά σημεία από το σημείο δέσμευσης του νευροδιαβιβαστή και άλλες να ενισχύουν άλλες να μειώνουν τη βιολογική του δράση του υποδοχέα, απευθείας ή μεταβάλλοντας τη δράση άλλων μορίων που δρουν πάνω στον υποδοχέα. Γενικά, οι ουσίες που προάγουν τη δράση του υποδοχέα λέγονται αγωνιστές, ενώ αυτές που την περιορίζουν λέγονται ανταγωνιστές. Συνήθως, οι υποδοχείς νευροδιαβιβαστών και νευροτροποποιητών σχηματίζουν μακρομοριακά σύμπλοκα με άλλα ενδοκυττάρια μόρια, τα οποία ελέγχουν συγκεκριμένες πτυχές της κυτταρικής κατάστασης και λειτουργίας (Kim & Huganir, 1999). Εκτός από την κατηγοριοποίηση των υποδοχέων βάσει του εντοπισμού τους στην κυτταρική μεμβράνη (δηλαδή συναπτική, εξωσυναπτική και προσυναπτική) η πιο σημαντική ίσως διαφοροποίηση αφορά τον ρόλο τους στην κυτταρική λειτουργία. Έτσι, οι υποδοχείς διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, του ιονοτροπικούς ή ιονοτρόπους και τους μεταβιοτροπικούς ή μεταβολοτρόπους ή υποδοχείς συζευγμένοι με G πρωτεΐνες. Οι διαφορές μεταξύ των δύο αυτών κατηγοριών υποδοχέων αναλύονται πιο κάτω.

Η ονοματολογία των υποδοχέων μπορεί να στηρίζεται σε διάφορα κριτήρια. Ένας απλός τρόπος συνίσταται στο να χρησιμοποιείται το όνομα της ουσίας η οποία θεωρείται ως ο κύριος ενδογενής αγωνιστής του υποδοχέα. Έτσι, οι υποδοχείς στους οποίους δεσμεύεται το γλουταμικό οξύ ή η ακετυλοχολίνη καλούνται αντίστοιχα «γλουταματεργικοί» και «χολινεργικοί». Επίσης, επειδή σε αρκετές περιπτώσεις οι υποδοχείς ανακαλύφθηκαν πριν την ανακάλυψη των ενδογενών ουσιών που τους ενεργοποιούν, έχουν λάβει το όνομα από τις εξωγενείς ουσίες με τη βοήθεια των οποίων ταυτοποιήθηκαν οι υποδοχείς αυτοί. Κλασικά παραδείγματα αποτελούν οι υποδοχείς των οπιοειδών και κανναβινοειδών. Κατ' επέκταση, και οι ενδογενείς αγωνιστές των υποδοχέων αυτών πήραν στη συνέχεια το αντίστοιχο όνομα (ενδογενή οπιοειδή, ενδοκανναβινοειδή). Οι υποδοχείς μπορεί να διακρίνονται με απλό αλφαριθμητικό τρόπο, ακολουθώντας επίσης τη χρονική εξέλιξη ανακάλυψής τους, όπως οι υποδοχείς του GABA (GABA_A, GABA_B). Η ανάδειξη της ύπαρξης πολλών υποτύπων ενός υποδοχέα, οι οποίοι διαφέρουν στη σύστασή τους από συγκεκριμένες υπομονάδες, μπορεί να ακολουθείται από μια ονοματολογία βάσει της υπομονάδας που παρέχει τις διαφορετικές ιδιότητες σε έναν συγκεκριμένο υπότυπο. Έτσι μπορούν, για παράδειγμα, να διακρίνονται οι διαφορετικοί υπότυποι του υποδοχέα GABA_A σε α1GABA_A, α5GABA_A, α4GABA_A κ.λπ. Όταν ένας νευροδιαβιβαστής έχει τόσο ιονοτροπικούς όσο και συζευγμένους με πρωτεΐνες G υποδοχείς (μεταβιοτροπικούς), οι τελευταίοι μπορεί να σημαίνονται μέσω του προθέματος m, όπως οι τρεις ομάδες μεταβιοτροπικών υποδοχέων του γλουταμικού (mGlu I, mGlu II, mGlu III). Γενικά, επειδή η έρευνα και η ανάδειξη διάφορων υποτύπων είναι μια συνεχώς εξελισσόμενη επιστημονική διεργασία, μπορεί η επιμέρους ονοματολογία των υποτύπων ή των ποικιλιών ενός υποδοχέα να αλλάζει σε κάποιο βαθμό με τον χρόνο, ή ακόμα και να χρησιμοποιούνται εναλλακτικοί τρόποι ονομασίας. Η πρόσφατα αναδειχθείσα πολύ μεγάλη ποικιλία υποτύπων υποδοχέων, οι οποίοι συγκροτούνται μέσω συνδυασμών ενός αριθμού διαφορετικών πρωτεϊνικών υπομονάδων, αποτελεί ένα πολύ σημαντικό στοιχείο στην κατανόηση της πληθώρας και του ρόλου ή μάλλον ρόλων των υποδοχέων των νευροδιαβιβαστών και νευροτροποποιητών. Με αυτόν τον τρόπο συγκροτούνται υποδοχείς, οι οποίοι είναι υπότυποι ενός συγκεκριμένου είδους υποδοχέα, έχουν διακριτές μεταξύ τους λειτουργικές ιδιότητες και μπορούν να εντοπίζονται στην ίδια περιοχή ή ακόμα και σύναψη ή σε διαφορετικές περιοχές. Ένα εμφαντικό παράδειγμα τέτοιας ποικιλίας υποτύπων υποδοχέων, κυρίως λόγω της διαπιστωμένης (ή προτεινόμενης) διαφορετικής εμπλοκής του καθενός υποτύπου σε διαφο-

ρετικές εγκεφαλικές διεργασίες, λειτουργίες, και συμπεριφορές, αποτελεί ο υποδοχέας GABA_A. (Fritschy & Panzanelli, 2014· Mohler, 2009· Olsen & Sieghart, 2009).

27.3.1 Ιονοτροπικοί Υποδοχείς και Υποδοχείς Συζευγμένοι με G Πρωτεΐνες

Μια βασική διαφοροποίηση μεταξύ των υποδοχέων των διαβιβαστών εκτός της διεγερτικής ή ανασταλτικής δράσης τους στη δραστηριότητα του μετασυναπτικού νευρώνα, που εκφράζεται μέσω αλλαγής της πιθανότητας πυροδότησης, έγκειται στο κατά πόσο ο υποδοχέας επιτρέπει τη διέλευση ιόντων ή όχι. Έτσι, οι υποδοχείς κατηγοριοποιούνται σε δύο μεγάλες ομάδες, τους ιονοτροπικούς, αυτούς δηλαδή που φέρουν ιοντικό διάυλο και επιτρέπουν διαμεμβρανικό ρεύμα με την ενεργοποίησή τους, και στους υποδοχείς οι οποίοι είναι συζευγμένοι με πρωτεΐνες G στο ενδοκυττάριο τμήμα τους και μέσω αυτών των πρωτεϊνών εξασκούν τις διάφορες κυτταρικές τους δράσεις. Οι ενεργοποιημένες πρωτεΐνες G στη συνέχεια συνδέονται λειτουργικά με άλλα μόρια και συνήθως μεταβάλλουν τη δραστηριότητα άλλων ενδοκυττάρων ενζύμων ή ιοντικών διαύλων. Πολλά από τα ένζυμα στόχους των G πρωτεϊνών παράγουν δευτερογενή μηνυματοφόρα μόρια, που διαχέονται στο ενδοκυττάριο περιβάλλον και ενεργοποιούν επιπρόσθετα βιοχημικές διεργασίες συμπεριλαμβανομένων πρωτεϊνοκινάσων με ποικίλα σηματοδοτικά αποτελέσματα για το κύτταρο. Οι συζευγμένοι με πρωτεΐνες G υποδοχείς είχαν αρχικά ονομαστεί μεταβοτροπικοί, για να περιγραφεί το γεγονός της παραγωγής ενδοκυττάρων μεταβολιτών με τη δέσμευση του διαβιβαστή στον υποδοχέα, αν και αργότερα αποδείχτηκε ότι το βασικό γεγονός της ενεργοποίησης των υποδοχέων αυτών είναι η αλληλεπίδραση με G πρωτεΐνη. Ο όρος «μεταβοτροπικός» συνεχίζει να χρησιμοποιείται σε κάποιο βαθμό. Οι δύο αυτές κατηγορίες υποδοχέων παρουσιάζουν σημαντικές λειτουργικές διαφορές με ιδιαίτερη σημασία για τη νευρωνική δραστηριότητα. Συγκεκριμένα, διαφέρουν στην ταχύτητα ή αμεσότητα της δράσης τους, στη διάρκεια της επίδρασής τους στη λειτουργία του μετασυναπτικού κυττάρου, και στο ενισχυτικό αποτέλεσμα της δράσης τους. Με ενεργοποίηση ενός ιονοτροπικού υποδοχέα και διάνοιξη του διαύλου του, θα προκληθεί άμεσα ιοντικό ρεύμα και ταχύτερη μεταβολή του μεμβρανικού δυναμικού του μετασυναπτικού κυττάρου, της τάξης των δεκάδων χιλιοστών του δευτερολέπτου. Συνεπώς, οι ιονοτροπικοί υποδοχείς στηρίζουν τις ταχείες και σύντομες δράσεις νευροδιαβιβαστών στο νευρικό σύστημα, όπως είναι το γλουταμικό, το GABA και η ακετυλοχολίνη. Επίσης, η διάρκεια της επίδρασης που θα έχει η ενεργοποίηση των υποδοχέων αυτών στο μετασυναπτικό δυναμικό εξαρτάται γενικά από τη διάρκεια της ενεργοποίησης των διαύλων, η οποία είναι σχετικά σύντομη, το πολύ έως λίγες εκατοντάδες χιλιοστών του δευτερολέπτου. Αντίθετα, οι συζευγμένοι με G πρωτεΐνες υποδοχείς επηρεάζουν το μεμβρανικό δυναμικό του μετασυναπτικού κυττάρου έμμεσα, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, επιδρώντας (μέσω της συγκεκριμένης πρωτεΐνης G με την οποία είναι συζευγμένοι) σε (μη συναπτικούς) ιοντικούς διαύλους που βρίσκονται στην ευρύτερη περιοχή της μεμβράνης και τροποποιώντας τη δραστηριότητα των διαύλων αυτών. Κατά συνέπεια, η επίδραση των μεταβοτροπικών υποδοχέων στο μεμβρανικό δυναμικό είναι πολύ πιο αργή και επίσης διαρκούσα, αφού συνδέεται με ενεργοποίηση περισσότερο χρονοβόρων βιοχημικών διεργασιών απ' ό,τι η ενεργοποίηση των ιονοτροπικών υποδοχέων, και μπορεί να εκτείνεται από δευτερόλεπτα μέχρι ώρες ή και περισσότερο. Επίσης, η πυροδότηση της σύνθεσης δευτερογενών ενδοκυττάρων μηνυμάτων οδηγεί σε ενίσχυση της δράσης των υποδοχέων αυτών. Κυρίως ή αποκλειστικά υποδοχείς συζευγμένους με πρωτεΐνες G χρησιμοποιούν νευροδιαβιβαστές όπως ντοπαμίνη, νοραδρεναλίνη, σεροτονίνη, νευροπεπτίδια και ενδοκανναβινοειδή. Συγκρίνατε τις δράσεις των διάφορων νευροδιαβιβαστών και των υποδοχέων τους στον πιο κάτω πίνακα.

Διαβιβαστής	Τύπος Υποδοχέα	Ιονοτροπικός ή Μέσω G πρωτεΐνης (μεταβοτροπικός) & Κυτταρική Δράση	Αποτέλεσμα στη Μετασυναπτική Δραστηριότητα	Κύριος Μηχανισμός Τερματισμού Δράσης
Γλουταμικό (Glu)	AMPA	Ιονοτροπικός: ↑ P _{Na} , ↑ P _K (↑ P _{Ca})	Διεγερτικό	Μεταφορά
	Καϊνικός	Ιονοτροπικός: ↑ P _{Na} , ↑ P _K , (↑ P _{Ca}) Μεταβοτροπικός: ↑ PLC	Διεγερτικό	
	NMDA	Ιονοτροπικός: ↑ P _{Na} , ↑ P _K , ↑ P _{Ca}	Διεγερτικό	
	mGluR I	Μεταβοτροπικοί: ↑ PLC	Διεγερτικό	
	mGluR II	Μεταβοτροπικοί: ↓ cAMP	Διεγερτικό	
	mGluR III	Μεταβοτροπικοί: ↓ cAMP	Διεγερτικό	

Γλυκίνη (Gly)	GlyR	Ιονοτροπικός: $\uparrow P_{Cl}$	Ανασταλτικό	Μεταφορά
Ακετυλοχολίνη (ACh)	nAChR (νικοτινικός)	Ιονοτροπικός: $\uparrow P_{Na}$, $\uparrow P_K$	Διεγερτικό	Ενζυμική διάσπαση
	mAChR (μυοσκαρινικός)	Μεταβοτροπικός: $\uparrow P_K$	Διεγερτικό	
γ-αμινοβουτυρικό (GABA)	GABA _A R	Ιονοτροπικός: $\uparrow P_{Cl}$	Ανασταλτικό	Μεταφορά
	GABA _B R	Μεταβοτροπικός: $\downarrow cAMP$, $\uparrow P_K$	Ανασταλτικό	
Νοραδρεναλίνη (NA)	α_1	Μεταβοτροπικός: $\uparrow IP_3$, $\uparrow C_a$	Διεγερτικό	Μεταφορά, Ενζυμική διάσπαση
	α_2	Μεταβοτροπικός: $\downarrow cAMP$, $\uparrow P_K$	Ανασταλτικό	
	β_1	Μεταβοτροπικός: $\uparrow cAMP$	Διεγερτικό	
	β_2	Μεταβοτροπικός: $\uparrow cAMP$	Διεγερτικό	
Ντοπαμίνη (DA)	D ₁	Μεταβοτροπικός: $\uparrow cAMP$, $\downarrow P_K$	Διεγερτικό	Μεταφορά, Ενζυμική διάσπαση
	D ₂	Μεταβοτροπικός: $\downarrow cAMP$, $\uparrow P_K$	Ανασταλτικό	
Σεροτονίνη (5-υδροξυτρυπταμίνη) (SE, 5-HT)	5-HT ₁	Μεταβοτροπικός: $\downarrow cAMP$, $\uparrow P_K$	Ανασταλτικό	Μεταφορά, Ενζυμική διάσπαση
	5-HT ₂	Μεταβοτροπικός: $\downarrow P_K$	Διεγερτικό	
	5-HT ₃	Ιονοτροπικός: $\uparrow P_{Na}$, $\uparrow P_K$	Διεγερτικό	
	5-HT ₄	Μεταβοτροπικός: $\uparrow cAMP$?	
	5-HT ₅	Μεταβοτροπικός	?	
Ισταμίνη	H ₁ , H ₂	Μεταβοτροπικός	Ανασταλτικό/ Διεγερτικό	Μεταφορά, Ενζυμική διάσπαση
ATP		Μεταβοτροπικός	Διεγερτικό	Υδρόλυση
Νευροπεπτίδια		Μεταβοτροπικοί	Είτε διεγερτικό είτε ανασταλτικό	Δράση πρωτεασών
Ενδο-κανναβινοειδή	CB ₁	Μεταβοτροπικός: $\downarrow cAMP$, $\uparrow P_K$, $\downarrow P_{Ca}$	Δυσαναστολή (αναστολή της αναστολής)	Υδρόλυση
NO			Είτε διεγερτικό είτε ανασταλτικό	Αυθόρμητη οξείδωση

Πίνακας 27.1 Λειτουργικά χαρακτηριστικά ενός αριθμού μειζόνων νευροδιαβιβαστών και των υποδοχέων τους. Στοιχεία αντλήθηκαν από (Anwyl, 1999· Hammond, 2001b· Thiele, 2013· Webster, 2001).

Για συνοπτική παρουσίαση των νευροδιαβιβαστών, νευροτροποποιητών και των υποδοχέων τους βλ. (Bear, Connors, & Paradiso, 2006· Purves et al., 2011). Εκτενής ανάλυση της βιοχημείας και φαρμακολογίας των διαβιβαστών γίνεται σε (Deutch & Roberts, 2004· Deutch & Roth, 2004· Webster, 2001), ενώ τα συγγράμματα (Cooper, Bloom, & Roth, 2015· Feldman, Quenzer, & Meyer, 1996· Meyer & Quenzer, 2005) αποτελούν εξαιρετικά σχετικά εγχειρίδια, όπου επίσης αναφέρονται οι δράσεις των διαβιβαστών και των υποδοχέων τους στις εγκεφαλικές λειτουργίες και τη συμπεριφορά, καθώς και οι σχέσεις τους με διαταραχές του νευρικού συστήματος και η αντιμετώπισή τους. Οι κυτταρικές δράσεις των διαβιβαστών και των υποδοχέων τους παρουσιάζονται αναλυτικά σε (Hammond, 2001a· Waxham, 2004).

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Anwyl, R. (1999). Metabotropic glutamate receptors: electrophysiological properties and role in plasticity. *Brain Res Brain Res Rev*, 29(1), 83-120.
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2006). *Neuroscience: Exploring the Brain* (3rd ed.): Lippincott Williams and Wilkins.
- Branco, L. G., Bicego, K. C., Carnio, E. C., & Pittman, Q. J. (2010). Gaseous neurotransmitters and their role in anapyrexia. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2, 948-960.
- Brownlee, D. J., & Fairweather, I. (1999). Exploring the neurotransmitter labyrinth in nematodes. *Trends Neurosci*, 22(1), 16-24.
- Cooper, J. R., Bloom, F. E., & Roth, R. H. (2015). *The Biochemical Basis of Neuropharmacology* (8th ed.): Oxford University Press.
- Cowan, W. M., & Kandel, E. R. (2001). A Brief History of Synapses and Synaptic Transmission. In W. M. Cowan, T. C. Sudhof & C. F. Stevens (Eds.), *Synapses* (pp. 1-87). Baltimore and London: The Johns Hopkins University Press.
- Dale, H. H. (1954). The beginnings and the prospects of neurohumoral transmission. *Pharmacol Rev*, 6(1), 7-13.
- Deutch, A. Y., & Roberts, J. L. (2004). Nonclassic Signaling in the Brain. In J. H. Byrne & J. L. Roberts (Eds.), *From Molecules to Networks. An Introduction to Cellular and Molecular Neuroscience* (1st ed., pp. 279-297): Elsevier, Academic Press.
- Deutch, A. Y., & Roth, R. H. (2004). Pharmacology and Biochemistry of Synaptic Transmission: Classic Transmitters. In J. H. Byrne & J. L. Roberts (Eds.), *From Molecules to Networks. An Introduction to Cellular and Molecular Neuroscience* (1st ed., pp. 245-278): Elsevier, Academic Press.
- Dudai, Y. (2004). *Memory from A to Z*: Oxford University Press.
- Feldman, R. S., Quenzer, L. F., & Meyer, J. S. (1996). *Principles of Neuropsychopharmacology* (1st ed.): Sinauer Associates.
- Finger, S. (1994). Defining and Controlling the Circuits of Emotion. In S. Finger (Ed.), *Origins of Neuroscience. A History of Exploration into Brain Function* (pp. 280-296). Oxford: Oxford University Press.
- Fritschy, J. M., & Panzanelli, P. (2014). GABAA receptors and plasticity of inhibitory neurotransmission in the central nervous system. *Eur J Neurosci*, 39(11), 1845-1865. doi: 10.1111/ejn.12534
- Hammond, C. (2001a). *Cellular and Molecular Neurobiology* (2nd ed.): Academic Press.
- Hammond, C. (2001b). The Ionotropic Glutamate Receptors. In C. Hammond (Ed.), *Cell Mol Neurobiol* (2nd ed., pp. 251-273): Academic Press.
- Hyman, S. E. (2005). Neurotransmitters. *Curr Biol*, 15(5), R154-158. doi: 10.1016/j.cub.2005.02.037
- Kim, J. H., & Huganir, R. L. (1999). Organization and regulation of proteins at synapses. *Curr Opin Cell Biol*, 11(2), 248-254.
- Loewi, O. (1954). Reflections on the study of physiology. *Annu Rev Physiol*, 16, 1-10. doi: 10.1146/annurev.ph.16.030154.000245
- Loewi, O. (1956). On the intraneural state of acetylcholine. *Experientia*, 12(9), 331-333.
- Meyer, J. S., & Quenzer, L. F. (2005). *Psychopharmacology: Drugs, the Brain and Behavior*: Sinauer Associates.
- Mohler, H. (2009). Role of GABAA receptors in cognition. *Biochem Soc Trans*, 37(Pt 6), 1328-1333. doi: 10.1042/BST0371328
- Oliver, G., & Schafer, E. O. (1894). On the physiological action of extract of the suprarenal capsule. *J Physiol (London)*, 16, 1-4.
- Olsen, R. W., & Sieghart, W. (2009). GABA A receptors: subtypes provide diversity of function and pharmacology. *Neuropharmacology*, 56(1), 141-148. doi: S0028-3908(08)00337-7 [pii] 10.1016/j.neuropharm.2008.07.045
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. S., LaMantia, A.-S., & White, L. E. (2011). *Neuroscience* (5th ed.): Sinauer Associates.
- Snyder, S. H. (2009). Neurotransmitters, receptors, and second messengers galore in 40 years. *J Neurosci*, 29(41), 12717-12721. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3670-09.2009
- Thiele, A. (2013). Muscarinic signaling in the brain. *Annu Rev Neurosci*, 36, 271-294. doi: 10.1146/annurev-

neuro-062012-170433

Waxham, M. N. (2004). Neurotransmitter Receptors. In J. H. Byrne & J. L. Roberts (Eds.), *From Molecules to Networks. An Introduction to Cellular and Molecular Neuroscience* (pp. 299-334): Elsevier, Academic Press.

Webster, R. A. (2001). *Neurotransmitters, Drugs and Brain Function*. Chichester: John Wiley & Sons, LTD.

Zoli, M., Jansson, A., Sykova, E., Agnati, L. F., & Fuxe, K. (1999). Volume transmission in the CNS and its relevance for neuropsychopharmacology. *Trends Pharmacol Sci*, 20(4), 142-150.

28. Νόσος του Alzheimer

Σύνοψη

Η νόσος Alzheimer είναι η πιο κοινή άνοια της γεροντικής ηλικίας, της οποίας η επίπτωση αυξάνεται με την ηλικία. Η έναρξη της νόσου είναι απότομη, προοδευτική και συνοδεύεται από μείωση στη βιωματική μνήμη αρχικά και αργότερα και στη σημασιολογική, μείωση της ικανότητας προσανατολισμού στον χώρο και τον χρόνο, μείωση αντιληπτικής ικανότητας και κινητοποίησης, και τελικά απώλεια ικανότητας επικοινωνίας. Τα κύρια ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά της νόσου είναι οι εξωκυττάρειες γεροντικές πλάκες αμυλοειδούς και τα ενδοκυττάρια νευροϊνδιακά τολύπια που συνίστανται σε αποθέσεις ανώμαλου εκφυλισμένου κυτταρικού υλικού β-αμυλοειδούς και συσσωματώματα υπερφωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης «τ» αντίστοιχα, που θεωρείται ότι οδηγούν στη διάσπαρτη απώλεια νευρικών κυττάρων. Με βάση τα νευροπαθολογικά αυτά στοιχεία γίνεται και η οριστική μετά θάνατον διάγνωση της νόσου. Σε προχωρημένα στάδια της νόσου υφίσταται έντονη συρρίκνωση του εγκεφαλικού φλοιού και εκφυλισμός του ιππόκαμπου. Η αιτιολογία της νόσου δεν είναι σαφής και φαίνεται πολύπλοκη και ετερογενής, εμπλέκοντας μια σειρά γονιδίων, με την ιδιοπαθή μορφή της νόσου να ερμηνεύεται μέσω των πολυμορφισμών ενός γονιδίου απολιποπρωτεΐνης. Επίσης, η χαμηλή νοητική και σωματική άσκηση καθώς και η διατροφή φαίνεται να παίζουν κάποιο ρόλο στην εμφάνιση της νόσου. Δεν υπάρχει ακόμα αποτελεσματική μέθοδος έγκαιρης διάγνωσης, ούτε θεραπευτική προσέγγιση αναστολής της νόσου, παρά μόνον καθυστέρησης της εξέλιξης και ενίοτε μερική βελτίωση κάποιων νοητικών συμπτωμάτων.

28.1 Ορισμός, Χαρακτηριστικά και Στάδια της Νόσου

Η νόσος του Alzheimer είναι ένας τύπος άνοιας που μπορεί να συνοδεύει τη γεροντική ηλικία. Γενικά, άνοιες καλούνται εκείνες οι κλινικές περιπτώσεις κατά τις οποίες υφίσταται συγκεκριμένη και έντονη κάμψη της νοητικής λειτουργίας στον άνθρωπο. Τα γενικά συμπτώματα που συνοδεύουν τις άνοιες περιλαμβάνουν έντονη μείωση της ικανότητας μάθησης και μνήμης, μείωση της ικανότητας λογικής σκέψης, προβλήματα προσοχής, αντίληψης και γλωσσικής επικοινωνίας. Η νόσος του Alzheimer είναι η κυριότερη αιτία γεροντικής άνοιας, καταλαμβάνοντας το μεγαλύτερο ποσοστό (>50%) μεταξύ όλων των τύπων γεροντικής άνοιας. Είναι χαρακτηριστικό ότι το ποσοστό αυτής της νόσου σε ανοϊκά άτομα άνω των 65 ετών φτάνει το 80-90%. Στην Ελλάδα, ο επιπολασμός της νόσου είναι μικρότερος από αυτόν του παγκόσμιου πληθυσμού (Tsolaki et al., 1997), ενώ μεγαλύτερα ποσοστά απαντώνται στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες (17% και 9% αντίστοιχα). Η νόσος αυτή περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Γερμανό νευροπαθολόγο Alois Alzheimer το 1906, ο οποίος είχε πραγματοποιήσει μεταθανάτιο ιστοπαθολογικό έλεγχο σε μία ασθενή του η οποία είχε νοσηλευθεί με συμπτώματα άνοιας, ενώ ακόμα ήταν στη μέση ηλικία και η οποία απεβίωσε στην ηλικία των 51 ετών. Τα αρχικά συμπτώματα περιλάμβαναν αλλαγές στην προσωπικότητα, παρανοειδείς ιδέες και μνημονική έκπτωση, ενώ ακολούθησε κλιμάκωση με σύγχυση, δυσκολία προσανατολισμού, παραλήρημα και κατέληξε κατάκοιτη. Στην αυτοψία που πραγματοποίησε ο Alzheimer παρατήρησε γενική ατροφία του εγκεφάλου, ενώ σχετικά μεγάλος αριθμός νευρικών κυττάρων του φλοιού δημιουργούσε ένα πυκνό και περίπλοκο συνονθύλευμα από δεμάτια νευροϊνιδίων. Επίσης, παρατήρησε διάσπαρτες σκληρωτικές πλάκες, κυρίως στις επιφανειακές στιβάδες του φλοιού.

Παρ' ό,τι γνωρίζουμε περισσότερα στοιχεία για την νόσο Alzheimer απ' ό,τι για άλλες περιπτώσεις άνοιας, μόνον το 30% περίπου των περιπτώσεων Alzheimer μπορεί να εξηγηθεί μηχανιστικά μέχρι τώρα. Έχουν ταυτοποιηθεί αρκετοί γενετικοί τόποι που συμβάλλουν στην εμφάνιση της νόσου. Επίσης, φαίνεται ότι υπάρχουν διαφορετικοί μηχανισμοί μέσω αυτών των γονιδίων οι οποίοι μπορούν να οδηγήσουν στην Alzheimer, υποδεικνύοντας ότι πρόκειται στην ουσία για ένα σύνολο νόσων παρά για μία μόνο νόσο. Επίσης, η νόσος Alzheimer, όπως και άλλες νευροεκφυλιστικές ασθένειες, φαίνεται ότι συνιστά βιολογικό φαινόμενο διακριτό από το φαινόμενο του φυσιολογικού γήρατος και όχι μια επιταχυνόμενη και παθολογική εκδοχή του. Αν αυτό όντως αληθεύει, είναι σημαντικό να ταυτοποιηθούν οι διαφορετικές μορφές, ώστε να μπορούν να διαγνωστούν και πιθανώς να αντιμετωπιστούν θεραπευτικά με διαφορετικό τρόπο. Βέβαια, όλες οι περιπτώσεις συνδέονται με ορισμένα στοιχεία τα οποία συγκροτούν ένα κοινό χρονικό φάσμα σταδίων εξέλιξης της νόσου, αρχίζοντας από μια ήπια μείωση στη βιωματική μνήμη και κάποια δυσκολία στον προσανατολισμό στον χώρο, στοιχεία που μπορεί να μην παρουσιάζουν κλινικά ευδιάκριτη εικόνα. Συχνά δεν είναι δυνατόν να εντοπιστεί χρονικά η έναρξη της νόσου, ενώ μπορεί να περάσουν αρκετά χρόνια, μέχρις ότου τα άτομα του οικογενειακού περιβάλλοντος αναγνωρίσουν τη δυσλειτουργία στην καθημερινότητα του νοσούντος και να αποταθούν

για ιατρικό έλεγχο. Το πιο χαρακτηριστικό στοιχείο είναι η ευκολία στη λήθη, που παρατηρείται μέσω της επανάληψης ερωτήσεων στις συζητήσεις καθώς και την τοποθέτηση αντικειμένων σε λάθος σημεία τα οποία το υποκείμενο δεν μπορεί να θυμηθεί πού ακριβώς τοποθέτησε. Επίσης, οι ασθενείς ξεχνούν πρόσφατες συζητήσεις ή γεγονότα ενώ θυμούνται γνώσεις που είχαν μάθει καλά στο παρελθόν. Επίσης, μπορούν να παρουσιάσουν δυσκολία προσανατολισμού στον χώρο και τον χρόνο, που γίνεται φανερή με το να μην βρίσκουν τη διαδρομή για το σπίτι ή ρωτώντας επανειλημμένως ποια είναι η τρέχουσα ημερομηνία. Τα συμπτώματα αυτά θυμίζουν δυσλειτουργία του ιππόκαμπου, και πράγματι στα πρώτα αυτά στάδια φαίνεται ότι νευροβιολογικές αλλαγές υφίστανται στο CA1 πεδίο του ιππόκαμπου και στη γύρω του ενδορινικού φλοιού περιοχή. Τα επόμενα στάδια χαρακτηρίζονται από αξιοσημείωτη μείωση στην ικανότητα βιωματικής μνήμης, δυσκολία στις νοητικές ικανότητες που σχετίζονται με τον χώρο, δυσκολία στον προγραμματισμό καθώς και δυσκολία στην ικανότητα παραγωγής συνεκτικού προφορικού λόγου. Στα στάδια αυτά η συνολική δομή του ιππόκαμπου έχει υποστεί μεταβολές. Στα στάδια της πλήρους ανάπτυξης της νόσου, κατά το 8^ο με 10^ο έτος μετά την αρχική διάγνωση της νόσου, οπότε και οι παθολογικές μεταβολές έχουν επεκταθεί και στην περιοχή του νεοφλοιού, παρατηρείται έντονη έκπτωση της νοητικής ικανότητας και ξεκάθαρη άνοια συνοδευόμενη ενίοτε από ψύχωση, ψευδαισθήσεις ή κατάθλιψη. Η μεγάλη μείωση της δηλωτικής και βιωματικής μνήμης είναι τέτοια που καθιστά το άτομο ανίκανο για ανάγνωση, γραφή και παρακολούθηση τηλεοπτικού προγράμματος. Τελικά, το νοσούν υποκείμενο χάνει ολοκληρωτικά την ικανότητα επικοινωνίας, αναγνώρισης οικείων προσώπων και αυτοφροντίδας και ουσιαστικά καθίσταται κατάκοιτο. Πάντως, η μελέτη των αρχικών σταδίων της νόσου και η συνακόλουθη κατανόηση των υποκείμενων νευροβιολογικών μηχανισμών τους, ειδικά δε αυτών που εμπλέκουν τον ιππόκαμπο, είναι ιδιαίτερα σημαντική αφού από αυτές τις διεργασίες θα εξελιχθούν αργότερα τα πιο σοβαρά στάδια της νόσου με τον καθοριστικό τους χαρακτήρα. Έτσι, θεωρητικά τουλάχιστον, η κατανόηση των αρχικών σταδίων θα μπορεί να καταστήσει εφικτή την αποτελεσματική παρέμβαση και αναστολή τους και την αποφυγή των πολύ πιο δύσκολα αντιμετωπίσιμων κατοπινών σταδίων. Για πρόσφατες ανασκοπήσεις και πιο εκτενείς αναλύσεις επί του θέματος βλ. (Chertkow et al., 2008, Castellani et al., 2010, Herrup, 2010, Sweatt, 2010, Jekel et al., 2015).

28.2 Νευροπαθολογικά Ευρήματα και Διάγνωση

Η ήπια εξασθένιση της βιωματικής μνήμης που παρατηρείται στα αρχικά στάδια της νόσου αποδίδεται στην καταστροφή των αμοιβαίων συνδέσεων μεταξύ της δομής του ιππόκαμπου και του ενδορινικού φλοιού, σε καταστροφή δηλαδή ινών της διατριαινουσας οδού και των ινών των πυραμιδικών κυττάρων της CA1 περιοχής και του υποθέματος. Στα προχωρημένα στάδια η νόσος χαρακτηρίζεται από μακροσκοπικές παθολογικές αλλοιώσεις που συνίστανται σε ατροφία του νεοφλοιού, μεγέθυνση των κοιλιών του εγκεφάλου και συρρίκνωση του ιππόκαμπου και των γύρω περιοχών της έσω μοίρας του κροταφικού λοβού. Αυτά τα αδρά παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά συνοδεύονται από διάχυτη απώλεια νευρικών κυττάρων. Όμως, είναι ιδιαίτερα χαρακτηριστικό ότι ακόμα δεν υπάρχει αποτελεσματική μέθοδος για τη διάγνωση της νόσου Alzheimer εν ζωή. Οριστική διάγνωση είναι δυνατή μέσω μεταθανάτιας ιστοπαθολογικής εξέτασης του εγκεφαλικού ιστού, μια ανάλυση δηλαδή που δεν είναι πολύ διαφορετική από αυτή που είχε χρησιμοποιήσει ο Alois Alzheimer το 1907. Μικροσκοπικά, δύο είναι τα κύρια ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά της νόσου. Οι γεροντικές πλάκες ή πλάκες αμυλοειδούς και τα νευροϊνιδιακά τολύπια, βλάβες οι οποίες παρατηρούνται κυρίως στον νεοφλοιό, τον ιππόκαμπο και την αμυγδαλή. Οι πλάκες είναι ανώμαλα εξογκωτάκια συσσωματώματα με βάση ένα πεπτίδιο αμυλοειδούς, το β-αμυλοειδές, και μπορούν να διακριθούν σε δύο είδη, τις νευριτικές πλάκες και τις διάχυτες πλάκες. Οι νευριτικές πλάκες συνίστανται από συσσωματώματα εκφυλισμένων νευραξόνων, δενδριτών και γλοιακών κυττάρων, τις νευροπληματικές ίνες, που περιβάλλουν έναν κεντρικό πυκνό πυρήνα αποθέσεων β-αμυλοειδούς. Οι διάχυτες πλάκες είναι πιο διάσπαρτες αποθέσεις του β-αμυλοειδούς, στερούνται νευροπληματικών ινών και ανευρίσκονται σε εγκεφαλικές περιοχές ασθενών οι οποίες δεν εμπλέκονται στη νόσο αλλά και σε εγκεφάλους υγιών γηρασμένων ατόμων. Τα νευροϊνιδιακά τολύπια είναι ενδοκυττάρια μάζες που σχηματίζονται στο κυτόπλασμα των νευρικών κυττάρων των προσβεβλημένων εγκεφαλικών περιοχών και συνίστανται από ανώμαλα, μη διαλυτά συσσωματώματα που περιέχουν μία υπερφωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη, την τ (τάφ) πρωτεΐνη, η οποία φυσιολογικά συνδέεται με τους μικροσωληνίσκους. Οι τρέχουσες υποθέσεις θεωρούν ότι η υπερφωσφορυλίωση της τ έχει δύο συνέπειες. Πρώτον, προκαλεί αποσύνδεση της τ από τον κυτταροσκελετό των μικροσωληνίσκων και, συνεπώς, οδηγεί σε αποδιοργάνωση του κυτταροσκελετού. Δεύτερον, η υπερφωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη τ συσσωματώνεται σε μια κυτταροπαθολογική μορφή δεματίων από περιελιγμένα κυτταροσκελετικά ινίδια με άγνωστους μηχανισμούς. Ο συνδυασμός αποδιοργάνωσης του κυτταροσκελετού και κυτταρικών ενσωματώσεων θεωρείται ότι οδηγεί σε νευρωνική δυσλειτουργία και τελικά

σε κυτταρικό θάνατο. Είναι αξιοσημείωτο ότι πολλές από τις τ κινάσες εμπλέκονται σε φαινόμενα συναπτικής πλαστικότητας και μνημονικές διεργασίες. Έτσι, η δημιουργία γεροντικών πλακών και νευροϊνιδιακών τολυπίων σε συνδυασμό με άλλους παθολογικούς παράγοντες θεωρείται ότι οδηγεί στην εκτεταμένη απώλεια νευρικών κυττάρων. Είναι σημαντικό ότι της απώλειας νευρώνων προηγείται μείωση συναπτικών επαφών, οι δε σχηματισμοί αυτοί αναπτύσσονται σε εκείνες τις εγκεφαλικές περιοχές, οι οποίες παίζουν σημαντικό ρόλο στις μνημονικές διεργασίες. Ένα άλλο χαρακτηριστικό της Alzheimer είναι η ποικίλου βαθμού απόθεση αμυλοειδούς στα αιμοφόρα αγγεία του ασθενούς, μια κατάσταση που έχει περιγραφεί ως «αρτηριακή σκλήρυνση» ή «αρτηριοσκλήρωση». Τρεχόντως, ο μέσος χρόνος επιβίωσης είναι 8-10 έτη από την αρχική διάγνωση, ενώ σε ορισμένα άτομα μπορεί να φτάνει έως τα 15 έτη. Στην πράξη, η εκτίμηση ύπαρξης της νόσου Alzheimer βασίζεται τόσο σε εξέταση συγκεκριμένων νοητικών ικανοτήτων του υποκειμένου όσο και σε σχολαστική διαφοροδιαγνωστική νευρολογική εξέταση. Απεικονιστικές τεχνικές του εγκεφάλου, παρόλο που δεν προσφέρουν δυνατότητα ειδικής διάγνωσης, μπορούν να χρησιμοποιηθούν επικουρικά.

Μία ενδιαφέρουσα εξέλιξη στον τομέα της διάγνωσης σχετίζεται με τη μειωμένη οσφρητική ικανότητα που παρατηρείται συχνά στα αρχικά στάδια της νόσου Alzheimer, όπως και της νόσου Parkinson. Ο «έλεγχος οσφρητικότητας» βασίζεται στο ότι η ενέργεια εισπνοής που επιτρέπει την όσφρηση σε φυσιολογικά άτομα σταματά ασυνείδητα και αμέσως με την ταυτοποίηση μιας οσμής, ενώ άτομα με βλάβη στην αίσθηση της όσφρησης συνεχίζουν να εισπνέουν. Έτσι, η μέτρηση της ποσότητας του εισπνεόμενου αέρα θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο της κατάστασης της όσφρησης και συνεπώς θα μπορούσε να αποτελεί μία μέθοδο έγκαιρης προειδοποίησης για την έλευση της νόσου (Velayudhan and Lovestone, 2009). Άλλες διαγνωστικές μέθοδοι περιλαμβάνουν τον συγκριτικό έλεγχο μοριακών βιβλιοθηκών για τον εντοπισμό μοριακών δεικτών πρόγνωσης της νόσου (Reddy et al., 2012) καθώς και απεικονιστικές τεχνικές για τον εντοπισμό εγκεφαλικής ατροφίας (Scott et al., 2011). Είναι σαφές ότι η σημαντικότητα αποτελεσματικών διαγνωστικών μεθόδων συμβαδίζει με την ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων.

28.3 Αιτιολογία και Αντιμετώπιση της νόσου Alzheimer

Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, η πληθώρα γενετικών τόπων που εμπλέκονται στην ανάπτυξη της νόσου Alzheimer οδηγεί στην άποψη ότι πιθανώς πρόκειται για σύνολο νόσων με κοινά χαρακτηριστικά. Αυτό ακριβώς το στοιχείο υποδηλώνει και την πολλαπλότητα των αιτιολογικών παραγόντων που οδηγούν στην Alzheimer. Υπάρχουν βέβαια ορισμένες γενικά αποδεκτές κύριες υποθέσεις, οι οποίες περιλαμβάνουν αυτή του β-αμυλοειδούς και της υπερφωσφορυλιωμένης τ πρωτεΐνης. Σύμφωνα με την υπόθεση του β-αμυλοειδούς (Αβ), το μόριο αυτό, το οποίο παράγεται από το πρόδρομο μόριο «πρόδρομη πρωτεΐνη αμυλοειδούς» (APP) (Kang et al., 1987), σε μικρές ποσότητες έχει φυσιολογικό ρόλο, ενώ σε μεγάλα ποσά καθίσταται παθογόνος, όπως συμβαίνει στη νόσο Alzheimer, οδηγώντας στον σχηματισμό πλακών. Οι πρόδρομη πρωτεΐνη APP είναι πρωτεΐνη της κυτταρικής επιφάνειας που μεταφέρεται στην νευρική απόληξη όπου και παράγονται τα πεπτίδια Αβ, τα οποία και απελευθερώνονται στον εξωκυττάριο χώρο αποτελώντας ένα φυσιολογικό συστατικό του με άγνωστη ακόμα λειτουργία. Μόνο όταν υπερπαράγεται σε ασυνήθιστα ποσά, δημιουργούνται οι γεροντικές πλάκες. Η APP, η οποία βρίσκεται φυσιολογικά στον εγκέφαλο όπως και σε άλλα όργανα, παράγει επίσης ένα πρωτεϊνικό θραύσμα που ενεργοποιεί την κατά τα άλλα αναπτυξιακή διεργασία του κλαδέματος (ή ψαλιδίσματος), την αποκοπή δηλαδή των συνδέσεων μεταξύ των κυττάρων, με τρόπο άκαιρο, κατά την περίοδο δηλαδή της προχωρημένης ηλικίας. Έτσι, η διεργασία αυτή οδηγεί σε θάνατο τους νευρώνες, οι οποίοι έχουν στερηθεί τις συνδέσεις τους. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι πλάκες λειτουργούν ως ερεθιστικοί παράγοντες προκαλώντας φλεγμονώδεις αποκρίσεις, οι οποίες καταλήγουν σε κυτταρικό θάνατο. Άλλες υποθέσεις εμπλέκουν οξειδωτική τοξικότητα με ή χωρίς την καταλυτική δράση του Αβ πεπτιδίου, τη δέσμευση του Αβ σε συναπτικούς υποδοχείς, όπως σε νικοτινικούς οδηγώντας σε συναπτική και κυτταρική αποδιοργάνωση. Συνακόλουθα της δημιουργίας των γεροντικών πλακών σχηματίζονται τα τολύπια που περιέχουν την πρωτεΐνη τ και φαινομενικά η συσσώρευση αυτή των τοξικών υλικών συμβάλλει στη βλάβη των συνάψεων και στον νευρωνικό κυτταρικό θάνατο. Κατά την υπόθεση της υπερφωσφορυλιωμένης τ, συσσώρευση αυτής της πρωτεΐνης εντός άθικτων δενδριτικών ακάνθων προκαλεί διαταραχή στη διεργασία διακίνησης ή ένθεσης των υποδοχέων του γλουταμικού στη συναπτική μεμβράνη με αποτέλεσμα την καταστροφή της συναπτικής λειτουργίας. Έχουν πράγματι εντοπιστεί νοητικά ελλείμματα που σχετίζονται με συσσώρευση της τ (Hoover et al., 2010). Περίπου 5% των νοσούντων από Alzheimer πάσχουν από μια κληρονομική μορφή της ασθένειας, και οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν ταχεία έναρξη της νόσου. Παρόλο που οι περισσότερες περιπτώσεις της Alzheimer είναι σποραδικές, σε ένα περιορισμένο ποσοστό των ασθενών (<1%) υφίσταται επικρατών αυτοσωματικός κληρονομικός παράγοντας. Συγκεκριμένα, έχουν ταυτοποιηθεί τρία γονίδια (APP, PSEN1 και PSEN2) τα οποία

προκαλούν νόσο Alzheimer πρώιμης έναρξης η οποία προσβάλλει άτομα κάτω των 65 ετών. Παρόλο που φαίνεται αρκετά πιθανό να ευθύνονται αρκετά γονίδια για την εκδήλωση της πιο κοινής μορφής της νόσου, η οποία έχει όψιμη έναρξη, είναι εντυπωσιακό ότι μόνον ένα γονίδιο (ApoE) έχει μέχρι τώρα αποδειχτεί ότι προκαλεί τη μορφή αυτή.

Αιτιολογικοί παράγοντες ή παράλληλοι μηχανισμοί ανάπτυξης της Alzheimer περιλαμβάνουν τη μείωση των επιπέδων ορισμένων νευροδιαβιβαστών. Έτσι, θεωρείται ότι βλάβη στα νευροδιαβιβαστικά συστήματα της ακετυλοχολίνης, σωματοστατίνης, μονοαμινών και του γλουταμικού, τα οποία παίζουν σημαντικούς ρόλους στις διεργασίες προσοχής, μάθησης, μνήμης και άλλων ανώτερων γνωσιακών λειτουργιών μπορεί να ευθύνονται για τα κλινικά συμπτώματα της νόσου. Πράγματι, στην Alzheimer υφίσταται σοβαρή βλάβη του χολινεργικού συστήματος της βασικής μοίρας του πρόσθιου εγκεφάλου (βασικός πυρήνας του Meynert) που προβάλλει στον νεοφλοιό και τον ιππόκαμπο. Επίσης, ενίσχυση της χολινεργικής διαβίβασης, με χρήση για παράδειγμα αναστολέων της ακετυλοχολινεστεράσης, βελτιώνει κάποια από τα νοητικά συμπτώματα των αρχικών σταδίων της νόσου σε ορισμένους ασθενείς, χωρίς ωστόσο να επιβραδύνει την υποκείμενη εξέλιξη της παθογένεσης. Βέβαια, η αναδυόμενη πολυπλοκότητα της νόσου δεν άφησε πολλά περιθώρια στην αισιοδοξία που συνόδευε τις μελέτες κατά το χρονικό διάστημα μεταξύ των δεκαετιών 1970 και 1980 ότι η κατάρρευση του χολινεργικού συστήματος αποτελούσε τη βάση της νόσου και άρα η οδός αντιμετώπισής της ορατή και εφικτή. Ωστόσο, ένα ενδιαφέρον στοιχείο από τις μελέτες για τον ρόλο του χολινεργικού συστήματος στην Alzheimer είναι το γεγονός ότι το β-αμυλοειδές δεσμεύεται με υψηλή αγγιστεία στους νικοτινικούς αυτοϋποδοχείς της ακετυλοχολίνης, αφήνοντας περιθώρια για περαιτέρω έρευνα. Μικρότερης έκτασης μείωση έχει παρατηρηθεί στους νοραδρενεργικούς νευρώνες του υπομέλαινας περιοχής καθώς και στους σεροτονεργικούς νευρώνες της ραφής, ενώ πολύ έντονη είναι η μείωση των απολήξεων των γλουταματεργικών νευρώνων στον ιππόκαμπο. Είναι επίσης ενδιαφέρον ότι στους παράγοντες που μπορούν να συμβάλλουν στατιστικά στην αύξηση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου περιλαμβάνονται παθολογικές καταστάσεις που οδηγούν σε αγγειακές παθήσεις λόγω αρτηριακής υπέρτασης και υπερχοληστεροαιμίας, όπως είναι ο διαβήτης τύπου 2, η διατροφή, το κάπνισμα, το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, η έλλειψη νοητικής δραστηριότητας και η απουσία σωματικής άσκησης.

Επί του παρόντος, δεν υπάρχει καμία μέθοδος αποτελεσματικής αντιμετώπισης της νόσου Alzheimer. Οι μέχρι τώρα προσεγγίσεις εστιάζονται στον μετριασμό ορισμένων συμπτωμάτων σε ασθενείς με ελαφρά έως μέτρια βαρύτητα της νόσου καθώς και στην καθυστέρηση εξέλιξης της νόσου. Συγκεκριμένα, η αντιμετώπιση συμπτωμάτων, όπως είναι η ανησυχία, το άγχος, η απρόβλεπτη συμπεριφορά, οι διαταραχές του ύπνου και η κατάθλιψη, μπορεί να βελτιώσει τη νοητική κατάσταση στους ασθενείς αυτούς. Η καθυστέρηση της έναρξης της νόσου για όσο το δυνατόν μεγαλύτερο διάστημα μπορεί να μειώσει τις συνέπειές της, αφού η νόσος προσβάλλει άτομα προχωρημένης γενικά ηλικίας. Μια προσέγγιση στην κατεύθυνση αυτή μπορεί να αποτελεί η χρήση οιστρογόνων (Bowen et al., 2005). Πρόσφατα, το ενδιαφέρον έχει επίσης προσανατολιστεί στις ενδεχόμενες δυνατότητες που μπορεί να συνοδεύει το φαινόμενο της νευρογένεσης και του κυτταρικού πολλαπλασιασμού στον εγκέφαλο και ειδικά στον ιππόκαμπο. Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέροντα τα πειραματικά αποτελέσματα που δείχνουν ότι η νοητική και σωματική άσκηση προάγουν την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό κυττάρων τα οποία θα αναπτυχθούν σε λειτουργικούς νευρώνες (Kempermann et al., 2010, Lazarov et al., 2010). Η εγκεφαλική αυτή πλαστικότητα που επάγεται από τη νοητική και σωματική άσκηση έχει βοηθήσει τους φυσιολογικά γηράσκοντες να βελτιώσουν τις μνημονικές τους ικανότητες. Εξάσκηση με απαιτητικές αισθητικές, νοητικές και κινητικές λειτουργίες μπορεί να αποτελέσει έναν τρόπο βοήθειας και των πασχόντων από Alzheimer, μέσω ενίσχυσης της λειτουργίας των εγκεφαλικών δομών που εμπλέκονται στις μαθησιακές και μνημονικές διεργασίες. Επίσης, έχει δειχτεί ότι η εξάσκηση βοηθά στην αύξηση της παραγωγής πρωτεϊνών και αιμοφόρων αγγείων τα οποία συμβάλλουν στην επιβίωση των κυττάρων. Παράλληλα, η σωματική άσκηση που συνεπάγεται καρδιαγγειακή άσκηση και η υγιεινή διατροφή σε συνδυασμό με την τακτική κοινωνική αλληλεπίδραση μπορεί να βοηθήσει τη νευρογένεση, τη νευρωνική επικοινωνία και τις μαθησιακές διεργασίες που εξαρτώνται από τη λειτουργία του ιππόκαμπου και έτσι μπορεί να μειώσει τα επίπεδα των εναποθέσεων β-αμυλοειδούς.

Εκτός από τα προσωπικά, οικογενειακά και άλλα κοινωνικά ζητήματα, η νόσος Alzheimer δημιουργεί επίσης μία σημαντική πρόκληση από κοινωνικό-οικονομικής άποψης. Είναι χαρακτηριστικό ότι, όπως έχει υπολογιστεί, η δυνατότητα καθυστέρησης της νόσου για μόνον 5 έτη θα μείωνε το κόστος αντιμετώπισής της κατά 50 δισεκατομμύρια δολάρια. Είναι σαφές ότι, λόγω του αμετάκλητου, μη αντιστρεπτού χαρακτήρα των αδρών ανατομικών αλλαγών στον εγκέφαλο που συνοδεύουν τα προχωρημένα στάδια της νόσου, πιο αποτελεσματική παρέμβαση πρέπει να θεωρείται αυτή επί των αρχικών σταδίων, επί των οποίων είναι σκόπιμο να επικεντρωθεί η μελλοντική πειραματική έρευνα.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Bowen RL, Martins RN, Gregory CW, Smith MA, Atwood CS (2005) Dementia and testosterone levels in men. *Jama* 293:551; author reply 552.
- Castellani RJ, Rolston RK, Smith MA (2010) Alzheimer disease. *Disease-a-month* : DM 56:484-546.
- Chertkow H, Whatmough C, Saumier D, Duong A (2008) Cognitive neuroscience studies of semantic memory in Alzheimer's disease. *Progress in brain research* 169:393-407.
- Herrup K (2010) Reimagining Alzheimer's disease--an age-based hypothesis. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 30:16755-16762.
- Hoover BR, Reed MN, Su J, Penrod RD, Kotilinek LA, Grant MK, Pitstick R, Carlson GA, Lanier LM, Yuan LL, Ashe KH, Liao D (2010) Tau mislocalization to dendritic spines mediates synaptic dysfunction independently of neurodegeneration. *Neuron* 68:1067-1081.
- Jekel K, Damian M, Wattmo C, Hausner L, Bullock R, Connelly PJ, Dubois B, Eriksdotter M, Ewers M, Graessel E, Kramerberger MG, Law E, Mecocci P, Molinuevo JL, Nygard L, Olde-Rikkert MG, Orgogozo JM, Pasquier F, Peres K, Salmon E, Sikkes SA, Sobow T, Spiegel R, Tsolaki M, Winblad B, Frolich L (2015) Mild cognitive impairment and deficits in instrumental activities of daily living: a systematic review. *Alzheimer's research & therapy* 7:17.
- Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, Salbaum JM, Masters CL, Grzeschik KH, Multhaup G, Beyreuther K, Muller-Hill B (1987) The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature* 325:733-736.
- Kempermann G, Fabel K, Ehninger D, Babu H, Leal-Galicia P, Garthe A, Wolf SA (2010) Why and how physical activity promotes experience-induced brain plasticity. *Frontiers in neuroscience* 4:189.
- Lazarov O, Mattson MP, Peterson DA, Pimplikar SW, van Praag H (2010) When neurogenesis encounters aging and disease. *Trends in neurosciences* 33:569-579.
- Reddy PH, Tripathi R, Troung Q, Tirumala K, Reddy TP, Anekonda V, Shirendeb UP, Calkins MJ, Reddy AP, Mao P, Manczak M (2012) Abnormal mitochondrial dynamics and synaptic degeneration as early events in Alzheimer's disease: implications to mitochondria-targeted antioxidant therapeutics. *Biochimica et biophysica acta* 1822:639-649.
- Scott HA, Gebhardt FM, Mitrovic AD, Vandenberg RJ, Dodd PR (2011) Glutamate transporter variants reduce glutamate uptake in Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging* 32:553 e551-511.
- Sweatt JD (2010) Aging-Related Memory Disorders - Alzheimer's Disease. In: *Mechanisms of Memory* (Sweatt, J. D., ed): Academic Press.
- Tsolaki M, Fountoulakis K, Chantzi E, Kazis A (1997) Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's disease: a case-control study of a Greek population. *International psychogeriatrics / IPA* 9:327-341.
- Velayudhan L, Lovestone S (2009) Smell identification test as a treatment response marker in patients with Alzheimer disease receiving donepezil. *Journal of clinical psychopharmacology* 29:387-390.

29. Οξύαιγμα Κύματα – Ριπιδισμοί

Σύνοψη

Τα οξύαιγμα κύματα-ριπιδισμοί είναι μία περίπλοκη δραστηριότητα που δημιουργείται από το ενδογενές νευρωνικό δίκτυο του ιππόκαμπου και θεωρείται ότι αποτελεί την έκφραση μνημονικού αποτυπώματος στον ιππόκαμπο. Προτείνεται ότι η δραστηριότητα αυτή αποτελεί το νευρωνικό υπόβαθρο της επικοινωνίας του ιππόκαμπου με τον νεοφλοιό, κάτι το οποίο δια μέσου της διεργασίας της μνημονικής παγίωσης οδηγεί σε μακρόχρονη μνήμη. Ο θεωρούμενος αυτός λειτουργικός ρόλος των οξύαιχμων κυμάτων-ριπιδισμών στη μνήμη στηρίζεται από πολύ πρόσφατα πειραματικά δεδομένα. Η επίσης πρόσφατη ανακάλυψη *in vitro* μοντέλων της δραστηριότητας αυτής προσφέρει πολύ σημαντική δυνατότητα για τη διερεύνηση των μηχανισμών δημιουργίας της.

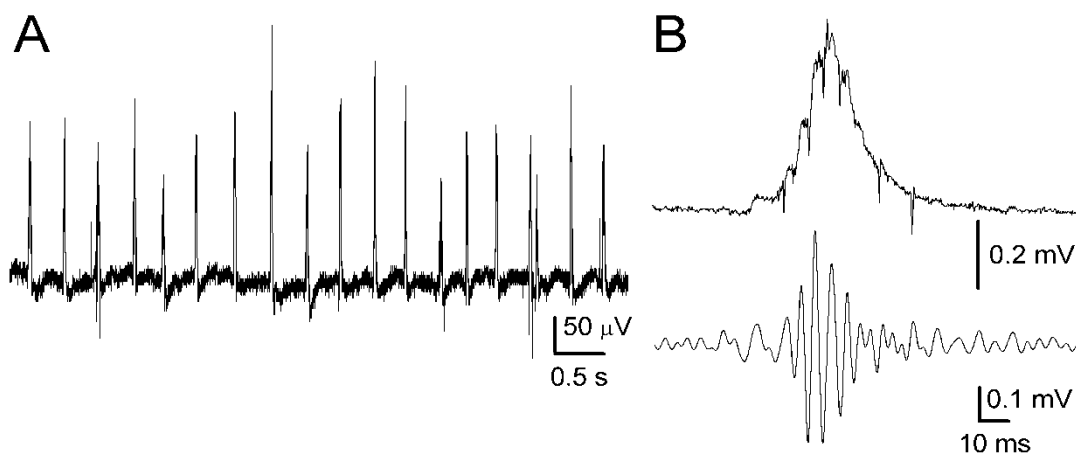
Προαπαιτούμενη γνώση

Η αντίληψη της δραστηριότητας των οξύαιχμων κυμάτων-ριπιδισμών απαιτεί επαρκή γνώση των βασικών ανατομικών και φυσιολογικών χαρακτηριστικών της δομής του ιππόκαμπου. Για την κατανόηση του προτεινόμενου λειτουργικού ρόλου της δραστηριότητας είναι σημαντική η εξοικείωση με την έννοια και τις θεωρούμενες διεργασίες της μνημονικής παγίωσης. Επίσης, για τη βαθύτερη κατανόηση των μηχανισμών στους οποίους στηρίζεται η οργάνωση αυτής της δραστηριότητας είναι απαραίτητη η καλή γνώση της νευροφυσιολογίας. Βάσει των πιο πάνω, προτείνεται η μελέτη των λημμάτων «Ιππόκαμπος», «Κύτταρα περιοχής», «Μνημονικό αποτύπωμα», «Παγίωση», «Συναπτική διαβίβαση».

29.1 Ορισμός και Γενικά Στοιχεία

Τα οξύαιγμα κύματα-ριπιδισμοί (sharp wave-ripples, SWRs) αποτελούν μία από τις τρεις κύριες φυσιολογικές περιοδικές δικτυακές (πληθυσμιακές) δραστηριότητες του ιππόκαμπου και θεωρείται ότι παίζουν κρίσιμο ρόλο στη διεργασία της μνημονικής παγίωσης νέας πληροφορίας στον εγκέφαλο. Η πρώτη περιγραφή της δραστηριότητας που φαίνεται να αντιστοιχούσε σ' αυτή που σήμερα είναι γνωστή ως οξύαιγμα κύματα πραγματοποιήθηκε από τον Cornelius Vanderwolf στα τέλη της δεκαετίας του '60 (Vanderwolf, 1969). Την είχε ορίσει ως μεγάλη ακανόνιστη δραστηριότητα (large irregular activity) λόγω του μεγάλου πλάτους και της μη περιοδικότητάς της συγκρινόμενη με τον θήτα ρυθμό. Μια ακόμα αρχική περιγραφή δραστηριότητας που πιθανότατα ήταν οξύαιγμα κύματα και ριπιδισμοί, δημοσιεύτηκε το 1975 (Thomson, 1975), ενώ σε μια άλλη μελέτη σε κουνέλι μερικά χρόνια αργότερα καταγράφηκαν «αιχμές» (spikes) με χαρακτηριστικά πλάτους και διάρκειας παρόμοια με αυτά των οξύαιχμων κυμάτων στον κοιλιακό ιππόκαμπο γάτας, κυρίως σε περιόδους ύπνου βραδέων κυμάτων (Hartse, Eisenhart, Bergmann, & Rechtschaffen, 1979). Η πρώτη συστηματική περιγραφή της δραστηριότητας δημοσιεύτηκε σε βιβλίο από τους O'Keefe και Nadel το 1978 (O'Keefe & Nadel, 1978). Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά ο όρος ριπιδισμοί (ripples), για να ορίσει την υψίσυχη ταλάντωση. Σε επόμενες δημοσιεύσεις *in vivo* μελετών που πραγματοποιήθηκαν στον επίμου παρουσιάστηκαν συστηματικές μελέτες είτε των οξύαιχμων κυμάτων είτε των ριπιδισμών (Buzsaki, 1986· Buzsaki, Horvath, Urioste, Hetke, & Wise, 1992· Buzsaki, Leung, & Vanderwolf, 1983· Suzuki & Smith, 1985, 1988). Την ίδια περίοδο μια παρόμοια δραστηριότητα που εμφανιζόταν αποκλειστικά κατά την περίοδο του ύπνου βραδέων κυμάτων περιγράφηκε στον ιππόκαμπο γάτας (Eguchi & Satoh, 1987). Από τότε, πολλές μελέτες *in vivo* προσέφεραν πλούσια πειραματικά στοιχεία γύρω από διάφορες πτυχές της δραστηριότητας των SWRs, περιλαμβανομένων των διάφορων τύπων νευρώνων που συμμετέχουν στη δραστηριότητα, τον βαθμό συγχρονισμού της δραστηριότητας κατά μήκος του ιππόκαμπου και τη σχέση με τα διάφορα στάδια συμπεριφοράς. Ωστόσο, η πρόοδος στη γνώση και κατανόηση των μηχανισμών που σχετίζονται με την οργάνωση και δημιουργία αυτής της σύνθετης δικτυακής δραστηριότητας, ανέμενε την ανάπτυξη *in vitro* μοντέλων της δραστηριότητας, όπως έχει συμβεί με σχεδόν όλους τους εγκεφαλικούς ρυθμούς μέχρι τώρα στην έρευνα. Η μελέτη μιας τέτοιας εγκεφαλικής δραστηριότητας σε *in vitro* παρασκευάσματα εγκεφάλου επεκτείνει εντυπωσιακά τη δυνατότητα διερεύνησης των υποκείμενων μηχανισμών. Τα SWRs ήταν η μοναδική περιοδική δικτυακή δραστηριότητα του ιππόκαμπου, για την οποία δεν είχε βρεθεί τρόπος να δημιουργηθεί σε απομονωμένα παρασκευάσματα ιππόκαμπου μέχρι το 2002. Τότε, όμως, δημοσιεύτηκαν δύο μελέτες που είχαν πραγματοποιηθεί ανεξάρτητα σε δύο εργαστήρια και περιέγραφαν την ύπαρξη, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, αυθόρμητης πληθυσμιακής δραστηριότητας είτε σε τομές ιππόκαμπου ενήλικα επίμου (Papatheodoropoulos & Kostopoulos, 2002a,

2002b) είτε σε ολόκληρο ιππόκαμπο νεαρών ποντικών (Wu, Shen, Luk, & Zhang, 2002). Τα επόμενα χρόνια δημοσιεύτηκαν και άλλες, είτε ανεξάρτητες από τις προαναφερθείσες μελέτες (Maier, Nimrich, & Draguhn, 2003) είτε με αφετηρία και ως συνέχεια αυτών (Colgin, Jia, Sabatier, & Lynch, 2005· Colgin, Kubota, Jia, Rex, & Lynch, 2004· Kubota, Colgin, Casale, Brucher, & Lynch, 2003), που επίσης περιέγραφαν αυτή τη δραστηριότητα σε τομές ιππόκαμπου. Η εύρεση αυτής της δραστηριότητας σε in vitro παρασκευάσματα ιππόκαμπου (Εικόνα 29.1) συνοδευόταν από το πολύ σημαντικό στοιχείο ότι δημιουργούνταν κάτω από φυσιολογικές για τα κύτταρα συνθήκες. Πλέον η μελέτη των μηχανισμών έχει προχωρήσει αρκετά, αν και υπάρχουν πολλά αναπάντητα ερωτήματα. Ευρεία συζήτηση των μηχανισμών δημιουργίας, της φαρμακολογίας και των λειτουργικών ρόλων των SWRs γίνεται σε πρόσφατη ανασκόπηση (Buzsaki, 2015).



Εικόνα 29.1. Η δραστηριότητα των οξύαιμων κυμάτων – ριπιδισμών. Α. Διαρκής καταγραφή του εξωκυττάριου δυναμικού από τη στιβάδα των σωμάτων των πυραμιδικών κυττάρων του πεδίου CA1 σε μια τομή ιππόκαμπου (Κ. Παπαθεοδωρόπουλος). Τα οξύαιμα κύματα είναι οι απότομες οξυκόρυφες μεταβολές του δυναμικού (οι θετικότητες). Β. Ένα μεγεθυμένο οξύαιμο κύμα φαίνεται στο επάνω τμήμα της εικόνας. Στην πραγματικότητα το εξωκυττάριο αυτό δυναμικό αποτελείται τόσο από το σχετικά αργό «κύμα» όσο και από μία σύντομη και ταχύτατη ταλάντωση (~150 Hz), ο καλούμενος ριπιδισμός (κάτω τμήμα εικόνας), ο οποίος αναδεικνύεται, γίνεται φανερός και μπορεί να μελετηθεί μετά την επεξεργασία της πρωτογενούς καταγραφής. Η επεξεργασία συνίσταται στη διήθηση (φιλτράρισμα) συχνοτήτων, κατά την οποία συγκρατούνται οι συχνότητες στο εύρος των οποίων υφίσταται ο ριπιδισμός, ενώ οι άλλες, εκατέρωθεν συχνότητες απομακρύνονται. Επίσης, παρατηρήστε τις αρνητικές «αιχμές» κατά τη διάρκεια του κύματος, οι οποίες αντιστοιχούν σε δυναμικά ενέργειας από μεμονωμένα κύτταρα (καταγραφές Κ. Παπαθεοδωρόπουλος).

29.2 Φυσιολογία και Φαρμακολογία των Οξύαιμων Κυμάτων - Ριπιδισμών

Η δραστηριότητα των SWRs εξωκυττάρια καταγράφεται ως μία περιοδική μεταβολή του ηλεκτρικού δυναμικού του τοπικού νευρωνικού δικτύου σε συγκεκριμένες περιοχές του ιππόκαμπου. Τα SWRs είναι ουσιαστικά μία σύμπλοκη δραστηριότητα αποτελούμενη από ένα αργό κύμα, το οξύαιμο κύμα, διάρκειας περίπου 40-100 ms, κατά τη διάρκεια του οποίου συμβαίνει μία ταχεία ταλάντωση, ο ριπιδισμός, που έχει συχνότητα 120-200 Hz και αποτελείται από 3-10 κύματα (που συνιστούν τους ριπιδισμούς). Επίσης, η δικτυακή δραστηριότητα συνοδεύεται από έντονη πυροδότηση, που οφείλεται σε κύριους (πυραμιδικούς) νευρώνες και σε μία ποικιλία τοπικών διανευρώνων. Η υψίσυχη ταλάντωση των ριπιδισμών είναι η πιο ταχεία φυσιολογική ταλάντωση, τουλάχιστον στον ιππόκαμπο, που έχει βρεθεί μέχρι σήμερα και η οποία διακρίνει τη σύνολη δραστηριότητα των SWRs από κάθε άλλη δραστηριότητα. Τα SWRs καταγράφονται τυπικά στις περιοχές CA3 και CA1 του ιππόκαμπου, ενώ μπορούν να καταγραφούν και στις περιοχές του υποθέματος καθώς και του παρακείμενου ενδορινικού φλοιού. Μελετώνται συστηματικά στα τρωκτικά, αλλά έχουν καταγραφεί και σε πρωτεύοντα,

συμπεριλαμβανομένου του ανθρώπου.

Η δραστηριότητα των SWRs συμβαίνει κατά τις περιόδους απουσίας θήτα ρυθμού στον ιππόκαμπο. Συγκεκριμένα, συμβαίνει πιο συχνά κατά την περίοδο του ύπνου βραδέων κυμάτων και σε σύντομες φάσεις συμπεριφορικής εγρήγορσης σε κατάσταση ακινησίας, λιγότερο συχνά κατά τη λεγόμενη συμπεριφορά κατανάλωσης, δηλαδή λήψη τροφής και λιγότερο συχνά κατά τη συμπεριφορά περιποίησης. Συνεπώς, φαίνεται να συμβαίνει κατά τις περιόδους χαμηλής αφύπνισης και ενεργοποίησης, κατά τις οποίες υφίσταται μειωμένη αλληλεπίδραση του οργανισμού με το περιβάλλον του. Μπορεί να κατασταλεί από διεγερτικά ερεθίσματα. Εμφανίζει δε χαρακτηριστικό συγχρονισμό κατά μήκος ολόκληρης της επιμήκους δομής του ιππόκαμπου (Chrobak & Buzsaki, 1996). Το γεγονός ότι η δραστηριότητα των SWRs αυτό-οργανώνεται στο νευρωνικό δίκτυο του ιππόκαμπου κάτω από συνθήκες καθόλου ή μειωμένης αλληλεπίδρασης του οργανισμού με το περιβάλλον, καθώς και ότι μπορεί να δημιουργηθεί στον ανατομικά αποσυνδεδεμένο από άλλες δομές ιππόκαμπο (Buzsaki, Czopf, Kondakor, Bjorklund, & Gage, 1987) αλλά και σε απομονωμένα παρασκευάσματα ιππόκαμπου *in vitro*, υποδηλώνει ότι αποτελεί μια ενδογενώς παραγόμενη δραστηριότητα και η έναρξη δημιουργίας δεν απαιτεί είσοδο από άλλες εγκεφαλικές δομές. Έτσι, θεωρείται ότι είναι η μοναδική εγγενής περιοδική δικτυακή δραστηριότητα της δομής του ιππόκαμπου. Ωστόσο, εξω-ιπποκάμπειες δομές μπορούν να παίξουν ρόλο στην έναρξη της δραστηριότητας. Λόγω της σχετικά πρόσφατης συστηματικής μελέτης της *in vivo*, της θεώρησης ως μιας «παθητικής» δραστηριότητας του ιππόκαμπου σε σχέση με τον θήτα κυρίως ρυθμό καθώς και της πολύ πρόσφατης εύρεση προτύπων *in vitro* είναι μέχρι τώρα η λιγότερο κατανοητή δραστηριότητα του ιππόκαμπου.

Οι αρχικές *in vivo* μελέτες υποδείκνυαν ότι η δραστηριότητα των SWRs, έτσι όπως καταγράφεται στην ιπποκάμπεια περιοχή CA1, οφείλεται στην έντονη εκπόλωση των απώτερων δενδριτών των πυραμιδικών νευρώνων της περιοχής αυτής που προκαλείται από τη συγχρονισμένη δραστηριότητα των πυραμιδικών κυττάρων της περιοχής CA3, τα οποία επιπρόσθετα ενεργοποιούν και τους ανασταλτικούς διανευρώνες της περιοχής CA1. Θεωρείται ότι η αλληλεπίδραση μεταξύ των πυραμιδικών νευρώνων και των ανασταλτικών διανευρώνων της περιοχής CA1 οδηγεί στην εμφάνιση της υψίσυχνης ταλάντωσης των ριπιδισμών. Συνεπώς, θεωρείται ότι κατά τη δραστηριότητα αυτή οι πυραμιδικοί νευρώνες και των δύο περιοχών, CA3 και CA1, εκπολώνονται έντονα (Ylinen et al., 1995). Ωστόσο, περισσότερο σχολαστικές και αναλυτικές μελέτες *in vitro* έχουν δείξει πρόσφατα ότι το επίπεδο ενεργοποίησης των πυραμιδικών νευρώνων των δύο περιοχών διαφέρει σημαντικά. Έτσι, έχει αποδειχθεί ότι σε γενικές γραμμές, ενώ τα περισσότερα CA3 πυραμιδικά κύτταρα εκπολώνονται έντονα κατά τη διάρκεια της δραστηριότητας των SWRs, τα πυραμιδικά κύτταρα της CA1 περιοχής υπόκεινται σε έντονη υπερπόλωση που προκαλείται από τη δράση των τοπικών ανασταλτικών διανευρώνων (Papatheodoropoulos & Kostopoulos, 2002a· Wu et al., 2002). Εδώ πρέπει να επισημανθεί ότι μεθοδολογικές διαφορές που συνοδεύουν τον *in vivo* και *in vitro* πειραματισμό ενδέχεται να υπεισέρχονται στη διαμόρφωση ορισμένων παρατηρήσεων και να επηρεάζουν τη συμπερασματολογία επί του φαινομένου των SWRs. Έτσι, για παράδειγμα, η δραστηριότητα γενικά είναι πιο ρυθμική στα παρασκευάσματα *in vitro* απ' ό,τι *in vivo*. Αυτό, ενδεχόμενα, θα μπορούσε να εξηγηθεί από την απουσία επιδράσεων άλλων εγκεφαλικών περιοχών στα *in vitro* παρασκευάσματα. Σχετικά με την υπερπόλωση των CA1 πυραμιδικών νευρώνων, των κυττάρων δηλαδή που αποτελούν την «έξοδο» (μέσω των δυναμικών ενέργειας) του ιππόκαμπου προς τον νεοφλοιό, φαίνεται ότι θα μπορούσε να δημιουργεί μια εννοιολογική αντίφαση, καθότι αυτή ακριβώς η έξοδος απαιτείται για την αλληλεπίδραση των δύο περιοχών και την έκφραση του λειτουργικού ρόλου των SWRs στη διεργασία της μνημονικής παγίωσης (βλ. πιο κάτω). Μία παράλληλη πηγή αντίφασης αποτελεί το γεγονός ότι ένας σχετικά μεγάλος πληθυσμός CA1 πυραμιδικών κυττάρων πυροδοτούν (δημιουργούν δυναμικά ενέργειας) κατά τη διάρκεια της δραστηριότητας των SWRs (Csicsvari, Hirase, Czurko, Mamiya, & Buzsaki, 1999· Siapas & Wilson, 1998). Είναι εντυπωσιακό ότι, όπως πρόσφατα έχει αποδειχτεί, αυτή η πυροδότηση συμβαίνει κατά τη διάρκεια της υπερπόλωσης των CA1 πυραμιδικών κυττάρων (Bahner et al., 2011· Papatheodoropoulos, 2008), η οποία φαίνεται ότι όχι μόνο δεν αποτελεί αντίφαση, αλλά αντίθετα μπορεί να συμβάλλει ιδιαίτερα αποτελεσματικά στην επιλεκτική πυροδότηση των κυττάρων αυτών κατά τη διάρκεια των SWRs, επιλεκτικότητα που θεωρείται κρίσιμος παράγοντας για την πιστότητα «μεταφορά πληροφορίας» από τον ιππόκαμπο στον νεοφλοιό και την επίρρωση του φαινομένου της μνημονικής παγίωσης. Έτσι, έχει προταθεί ότι η υπερπόλωση των περισσότερων CA1 πυραμιδικών νευρώνων κατά τη δημιουργία των SWRs μπορεί να συμβάλει καθοριστικά στην ακρίβεια της επιλεκτικής πυροδότησης ενός υποσυνόλου των πυραμιδικών κυττάρων, λειτουργώντας ως ένα είδος φίλτρου, το οποίο επιτρέπει την ενεργοποίηση μόνον εκείνων των κυττάρων τα οποία συμμετέχουν σε ένα συγκεκριμένο μνημονικό αποτύπωμα στον ιππόκαμπο (Papatheodoropoulos, 2008). Επίσης εντυπωσιακό είναι το γεγονός ότι η επιλεκτική αυτή πυροδότηση των CA1 πυραμιδικών νευρώνων φαίνεται να συμβαίνει μέσω της δράσης GABAεργικών νευρώνων. Συγκεκριμένα, GABAεργικοί νευρώνες, οι οποί-

οι συνάπτονται στην περιοχή του εκφυτικού κώνου του πυραμιδικού κυττάρου, μπορούν να προκαλέσουν εκπόλωση, αντί υπερπόλωσης, λόγω αντιστροφής του δυναμικού ισορροπίας του χλωρίου σε αυτή την πολύ περιορισμένη περιοχή του κυττάρου (Szabadics et al., 2006) και κατά συνέπεια να επάγουν πυροδότηση του πυραμιδικού κυττάρου.

Πρέπει να σημειωθεί ότι, παρ' ότι συνήθως γίνεται αναφορά στη σύμπλοκη δραστηριότητα των SWRs ως μία ενιαία δραστηριότητα (και άρα υποκείμενη σε ενιαίους μηχανισμούς), οι δύο πτυχές (δηλ. το «βραδύ» οξύαιχμο κύμα και ο σύγχρονα δημιουργούμενος υψίσυχνος ριπιδισμός) φαίνεται ότι αποτελούν επικαλυπτόμενα φαινόμενα και όχι ένα και το αυτό φαινόμενο. Για παράδειγμα, μπορούν να δημιουργούνται οξύαιχμα κύματα χωρίς την ύπαρξη ριπιδισμών και αντίστροφα. Επίσης, ορισμένοι φαρμακολογικοί παράγοντες, όπως βαρβιτουρικά και οπιοειδή, επιφέρουν διαφορετικές μεταβολές στα οξύαιχμα κύματα και τους ριπιδισμούς (Giannopoulos & Papatheodoropoulos, 2013· Papatheodoropoulos, Sotiriou, Kotzadimitriou, & Drimala, 2007), καθιστώντας έτσι δυνατή τη διάκριση μεταξύ των δύο δραστηριοτήτων. Επίσης, πέραν της χρονικής τους συνάφειας, δεν είναι σαφής η ακριβής νευροβιολογική και λειτουργική σχέση μεταξύ των οξύαιχμων κυμάτων και των ριπιδισμών. Εδώ θα πρέπει να επισημανθεί ότι τεχνικές δυσκολίες μπορεί να υπεισέρχονται στην ανάλυση του πιθανώς διακριτού ρόλου των οξύαιχμων κυμάτων και των ριπιδισμών από τις παρατηρήσεις του *in vivo* πειραματισμού. Είναι χαρακτηριστικό ότι οι ερευνητές που ασχολούνται με *in vivo* πειραματισμό αναφέρονται κυρίως στην υψίσυχη ταλάντωση των ριπιδισμών παρά στα οξύαιχμα κύματα, όταν μελετούν τον ρόλο της δραστηριότητας αυτής στη συμπεριφορά, λόγω ουσιαστικά της περιορισμένης δυνατότητας ανίχνευσης των οξύαιχμων κυμάτων στις ηλεκτροεγκεφαλογραφικές καταγραφές, σε αντίθεση με τους ριπιδισμούς, οι οποίοι μπορούν σχετικά εύκολα να εντοπιστούν με κατάλληλη και ευχερή ψηφιακή επεξεργασία των καταγραφών (π.χ. φιλτράρισμα). Είναι επίσης αξιοσημείωτο ότι ακόμα δεν είναι κατανοητό πώς προκαλείται η έναρξη της δραστηριότητας αυτής στο νευρωνικό δίκτυο του ιππόκαμπου. Επίσης, δεν είναι γνωστοί οι ακριβείς ρόλοι των περιοχών CA3 και CA1 του ιππόκαμπου καθώς και οι μεταξύ τους σχέσεις κατά τη διάρκεια οργάνωσης της δραστηριότητας των οξύαιχμων κυμάτων-ριπιδισμών. Έτσι, παρόλο που γενικά θεωρείται ότι δραστηριοποίηση του δικτύου της CA3 περιοχής είναι αναγκαία για την έναρξη και τη μετάδοση της δραστηριότητας στην CA1 περιοχή, το γεγονός ότι τα SWRs μπορούν να δημιουργούνται στο δίκτυο της απομονωμένης CA1 περιοχής (Maier et al., 2003· Papatheodoropoulos, 2010) υποδηλώνει την ύπαρξη κάποιου είδους αυτονομίας της περιοχής αυτής του ιππόκαμπου ως προς στην οργάνωση των SWRs. Ένα άλλο ζήτημα αφορά στην περιοχή έναρξης της δραστηριότητας αυτής. Για παράδειγμα, η έναρξη της διεργασίας της επαναδραστηριοποίησης των πυραμιδικών κυττάρων, η οποία συνήθως συμβαίνει κατά τη διάρκεια των SWRs, μπορεί να συμβεί τόσο στην περιοχή CA3 όσο και στις άλλες περιοχές του ιππόκαμπου, δηλαδή την CA1 περιοχή και την οδοντωτή έλικα (Kudrimoti, Barnes, & McNaughton, 1999· Shen, Kudrimoti, McNaughton, & Barnes, 1998). Αυτό υποδηλώνει ότι πιθανώς δεν υπάρχει ένα μοναδικό σημείο έναρξης είτε για τη διεργασία της επαναδραστηριοποίησης των μεμονωμένων πυραμιδικών κυττάρων είτε και για την άμεσα σχετιζόμενη δικτυακή δραστηριότητα των SWRs.

29.3 Μνημονικός Ρόλος των Οξύαιχμων Κυμάτων - Ριπιδισμών

Η δραστηριότητα των SWRs είχε συνδεθεί θεωρητικά με το φαινόμενο της μνήμης από την αρχή σχεδόν της παρατήρησής της και συνεχίζει να αποτελεί την επικρατέστερη και πιο σημαντική ιπποκάμπεια νευρωνική δραστηριότητα στη διεργασία της μνημονικής παγίωσης. Θεωρείται ότι ο κύριος ρόλος της δραστηριότητας αυτής είναι η μεταφορά πληροφορίας από το δίκτυο του ιππόκαμπου σε αυτό του νεοφλοιού υπό τύπον δυναμικών ενεργειών που δημιουργούνται στα ιπποκάμπεια πυραμιδικά κύτταρα, ενόσω συμβαίνει αυτή η δραστηριότητα. Ουσιαστικά, και όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, αυτά τα δυναμικά ενέργειας αποτελούν μέρος της δραστηριότητας των SWRs. Από τις αρχικές συστηματικές μελέτες (Buzsaki, 1986) και λόγω της σχέσης τους με τη μακρόχρονη συναπτική πλαστικότητα, είχε προταθεί η «καταλληλότητα» των SWRs ως υποψήφιας δραστηριότητας για σημαντικό ρόλο στη μνήμη. Έτσι, χρησιμοποιώντας τα διαθέσιμα πειραματικά δεδομένα καθώς και προηγούμενα θεωρητικά πλαίσια (Marz, 1971) δημιουργήθηκε μία ολοκληρωμένη υπόθεση για τον ρόλο αυτό. Συνοπτικά, σύμφωνα με αυτή την υπόθεση (Buzsaki, 1989, 1998), η δραστηριότητα των κυττάρων του νεοφλοιού που δημιουργείται ως αναπαράσταση της τρέχουσας εμπειρίας, κατευθύνεται και τροφοδοτεί τον ιππόκαμπο με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός μνημονικού αποτυπώματος στον ιππόκαμπο, το οποίο συνίσταται στον σχηματισμό ενός συναθροίσματος συνδεδεμένων κυττάρων. Οι συνδέσεις αυτές, αν και αρχικά ασθενείς, είναι δυνατές λόγω της μεγάλης επιδεκτικότητας των συνάψεων του ιππόκαμπου σε αλλαγές μέσω της δραστηριότητας. Αργότερα, σε άλλη συμπεριφορική φάση και συγκεκριμένα κατά την περίοδο του ύπνου βραδέων κυμάτων, το κυτταρικό αυτό συναθροίσμα επανενεργοποιείται υπό τη μορφή των οξύαιχμων κυμά-

των-ριπιδισμών και μέσω των συνδέσεων μεταξύ ιππόκαμπου και νεοφλοιού η συγχρονισμένη αυτή δραστηριότητα μπορεί να επηρεάσει το δίκτυο του νεοφλοιού ενδυναμώνοντας τις συνδέσεις μεταξύ των κυττάρων του (τα οποία συμμετείχαν στη δημιουργία της αρχικής αναπαράστασης) και έτσι συμβάλλει στην παγίωση του μνημονικού αποτυπώματος στον νεοφλοιό. Ταυτόχρονα, η επανενεργοποίηση του συναθροίσματος στον ιππόκαμπο συντελεί στην ισχυροποίησή του, πάλι μέσω της μεγάλης συναπτικής πλαστικότητας των ιπποκάμπειων συνάψεων. Βεβαίως, αυτό αποτελεί ένα θεωρητικό σχήμα στο οποίο ορισμένα μόνον σημεία έχουν πειραματικά βεβαιωθεί.

Παρ' όλες τις θεωρητικές προσεγγίσεις, μόνον πολύ πρόσφατες μελέτες έχουν συνδέσει άμεσα τη δραστηριότητα των SWRs με τη μαθησιακή-μνημονική συμπεριφορά, απαντώντας πιο άμεσα στο ερώτημα για τον λειτουργικό της ρόλο. Συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί αύξηση του αριθμού ή της πυκνότητας της δραστηριότητας των οξύαιχμων κυμάτων-ριπιδισμών μετά από εκμάθηση χωρικών δοκιμασιών (Jadhav, Kemere, German, & Frank, 2012· Ramadan, Eschenko, & Sara, 2009· Singer & Frank, 2009). Επίσης, καταστολή ή διατάραξη της οργάνωσης της δραστηριότητας αυτής μέσω ηλεκτρικού ερεθισμού εξασθενίζει την ικανότητα των πειραματοζώων σε δοκιμασίες εξέτασης χωρικής μνήμης (Ego-Stengel & Wilson, 2010· Girardeau, Benchenane, Wiener, Buzsaki, & Zugaro, 2009). Έτσι, η δραστηριότητα των οξύαιχμων κυμάτων-ριπιδισμών βρίσκεται σε κεντρική θέση στο πεδίο της νευροβιολογικής μελέτης της μνήμης λόγω του θεωρούμενου βασικού της ρόλου στη θεμελιώδη διεργασία της μνημονικής παγίωσης, η οποία συνδέεται με το, συνεχώς και έντονα αυξανόμενο ενδιαφέροντος, συμπεριφορικό στάδιο του ύπνου. Επίσης, ενώ τα SWRs κατά τον ύπνο μπορεί να εξυπηρετούν τη διεργασία της μνημονικής παγίωσης, όταν δημιουργούνται κατά την εγρήγορση (Foster & Wilson, 2006· Logothetis et al., 2012· O'Neill, Senior, & Csicsvari, 2006) μπορεί να συμμετέχουν στην επίσης σημαντική διεργασία λήψης απόφασης (Yu & Frank, 2015).

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Bahner, F., Weiss, E. K., Birke, G., Maier, N., Schmitz, D., Rudolph, U., . . . Draguhn, A. (2011). Cellular correlate of assembly formation in oscillating hippocampal networks in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *108*(35), E607-616. doi: 10.1073/pnas.1103546108
- Buzsaki, G. (1986). Hippocampal sharp waves: their origin and significance. *Brain Res*, *398*(2), 242-252.
- Buzsaki, G. (1989). Two-stage model of memory trace formation: a role for «noisy» brain states. *Neuroscience*, *31*(3), 551-570.
- Buzsaki, G. (1998). Memory consolidation during sleep: a neurophysiological perspective. *J Sleep Res*, *7 Suppl 1*, 17-23.
- Buzsaki, G. (2015). Hippocampal sharp wave-ripple: A cognitive biomarker for episodic memory and planning. *Hippocampus*, *25*(10), 1073-1188. doi: 10.1002/hipo.22488
- Buzsaki, G., Czopf, J., Kondakor, I., Bjorklund, A., & Gage, F. H. (1987). Cellular activity of intracerebrally transplanted fetal hippocampus during behavior. *Neuroscience*, *22*(3), 871-883.
- Buzsaki, G., Horvath, Z., Urioste, R., Hetke, J., & Wise, K. (1992). High-frequency network oscillation in the hippocampus. *Science*, *256*(5059), 1025-1027.
- Buzsaki, G., Leung, L. W., & Vanderwolf, C. H. (1983). Cellular bases of hippocampal EEG in the behaving rat. *Brain Res.*, *287*(2), 139-171.
- Chrobak, J. J., & Buzsaki, G. (1996). High-frequency oscillations in the output networks of the hippocampal-entorhinal axis of the freely behaving rat. *J Neurosci*, *16*(9), 3056-3066.
- Colgin, L. L., Jia, Y., Sabatier, J. M., & Lynch, G. (2005). Blockade of NMDA receptors enhances spontaneous sharp waves in rat hippocampal slices. *Neurosci Lett*, *385*(1), 46-51.
- Colgin, L. L., Kubota, D., Jia, Y., Rex, C. S., & Lynch, G. (2004). Long-term potentiation is impaired in rat hippocampal slices that produce spontaneous sharp waves. *J Physiol*, *558*(Pt 3), 953-961. doi: 10.1113/jphysiol.2004.068080
- Csicsvari, J., Hirase, H., Czurko, A., Mamiya, A., & Buzsaki, G. (1999). Oscillatory coupling of hippocampal pyramidal cells and interneurons in the behaving Rat. *J Neurosci*, *19*(1), 274-287.
- Ego-Stengel, V., & Wilson, M. A. (2010). Disruption of ripple-associated hippocampal activity during rest impairs spatial learning in the rat. *Hippocampus*, *20*(1), 1-10. doi: 10.1002/hipo.20707
- Eguchi, K., & Satoh, T. (1987). Relationship between positive sharp wave bursts and unitary discharges in the cat hippocampus during slow wave sleep. *Physiol Behav*, *40*(4), 497-499.
- Foster, D. J., & Wilson, M. A. (2006). Reverse replay of behavioural sequences in hippocampal place cells during the awake state. *Nature*, *440*(7084), 680-683.
- Giannopoulos, P., & Papatheodoropoulos, C. (2013). Effects of mu-opioid receptor modulation on the hippocampal network activity of sharp wave and ripples. *Br J Pharmacol*, *168*(5), 1146-1164. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02240.x
- Girardeau, G., Benchenane, K., Wiener, S. I., Buzsaki, G., & Zugaro, M. B. (2009). Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. *Nat. Neurosci.*, *12*(10), 1222-1223. doi: nn.2384 [pii] 10.1038/nn.2384
- Hartse, K. M., Eisenhart, S. F., Bergmann, B. M., & Rechtschaffen, A. (1979). Ventral hippocampus spikes during sleep, wakefulness, and arousal in the cat. *Sleep*, *1*(3), 231-246.
- Jadhav, S. P., Kemere, C., German, P. W., & Frank, L. M. (2012). Awake hippocampal sharp-wave ripples support spatial memory. *Science*, *336*(6087), 1454-1458. doi: 10.1126/science.1217230
- Kubota, D., Colgin, L. L., Casale, M., Brucher, F. A., & Lynch, G. (2003). Endogenous waves in hippocampal slices. *J Neurophysiol*, *89*(1), 81-89.
- Kudrimoti, H. S., Barnes, C. A., & McNaughton, B. L. (1999). Reactivation of hippocampal cell assemblies: effects of behavioral state, experience, and EEG dynamics. *J Neurosci*, *19*(10), 4090-4101.
- Logothetis, N. K., Eschenko, O., Murayama, Y., Augath, M., Steudel, T., Evrard, H. C., . . . Oeltermann, A. (2012). Hippocampal-cortical interaction during periods of subcortical silence. *Nature*, *491*(7425), 547-553. doi: 10.1038/nature11618
- Maier, N., Nimmrich, V., & Draguhn, A. (2003). Cellular and network mechanisms underlying spontaneous sharp wave-ripple complexes in mouse hippocampal slices. *J Physiol*, *550*(Pt 3), 873-887.
- Marr, D. (1971). Simple memory: a theory for archicortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *262*(841), 23-81.

- O'Keefe, J., & Nadel, L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford: Clarendon Press.
- O'Neill, J., Senior, T., & Csicsvari, J. (2006). Place-selective firing of CA1 pyramidal cells during sharp wave/ripple network patterns in exploratory behavior. *Neuron*, *49*(1), 143-155.
- Papatheodoropoulos, C. (2008). A possible role of ectopic action potentials in the in vitro hippocampal sharp wave-ripple complexes. *Neuroscience*, *157*(3), 495-501. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.09.040
- Papatheodoropoulos, C. (2010). Patterned activation of hippocampal network (approximately 10 Hz) during in vitro sharp wave-ripples. *Neuroscience*, *168*(2), 429-442. doi: S0306-4522(10)00493-8 [pii] 10.1016/j.neuroscience.2010.03.058
- Papatheodoropoulos, C., & Kostopoulos, G. (2002a). Spontaneous GABA(A)-dependent synchronous periodic activity in adult rat ventral hippocampal slices. *Neurosci Lett*, *319*(1), 17-20.
- Papatheodoropoulos, C., & Kostopoulos, G. (2002b). Spontaneous, low frequency (approximately 2-3 Hz) field activity generated in rat ventral hippocampal slices perfused with normal medium. *Brain Res Bull*, *57*(2), 187-193. doi: S0361923001007389 [pii]
- Papatheodoropoulos, C., Sotiriou, E., Kotzadimitriou, D., & Drimala, P. (2007). At clinically relevant concentrations the anaesthetic/amnesic thiopental but not the anticonvulsant phenobarbital interferes with hippocampal sharp wave-ripple complexes. *BMC Neurosci*, *8*, 60. doi: 10.1186/1471-2202-8-60
- Ramadan, W., Eschenko, O., & Sara, S. J. (2009). Hippocampal sharp wave/ripples during sleep for consolidation of associative memory. *PLoS One*, *4*(8), e6697.
- Shen, J., Kudrimoti, H. S., McNaughton, B. L., & Barnes, C. A. (1998). Reactivation of neuronal ensembles in hippocampal dentate gyrus during sleep after spatial experience. *J Sleep Res*, *7 Suppl 1*, 6-16.
- Siapas, A. G., & Wilson, M. A. (1998). Coordinated interactions between hippocampal ripples and cortical spindles during slow-wave sleep. *Neuron*, *21*(5), 1123-1128.
- Singer, A. C., & Frank, L. M. (2009). Rewarded outcomes enhance reactivation of experience in the hippocampus. *Neuron*, *64*(6), 910-921. doi: S0896-6273(09)00899-X [pii] 10.1016/j.neuron.2009.11.016
- Suzuki, S. S., & Smith, G. K. (1985). Single-cell activity and synchronous bursting in the rat hippocampus during waking behavior and sleep. *Exp Neurol*, *89*(1), 71-89.
- Suzuki, S. S., & Smith, G. K. (1988). Spontaneous EEG spikes in the normal hippocampus. II. Relations to synchronous burst discharges. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *69*(6), 532-540.
- Szabadics, J., Varga, C., Molnar, G., Olah, S., Barzo, P., & Tamas, G. (2006). Excitatory effect of GABAergic axo-axonic cells in cortical microcircuits. *Science*, *311*(5758), 233-235.
- Thomson, M. A. (1975). [Maturation of interhippocampal responses. Report and localization of inhibitory and excitatory synapses in the horn of Ammon of the young rabbit]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *39*(6), 599-608.
- Vanderwolf, C. H. (1969). Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *26*(4), 407-418.
- Wu, C., Shen, H., Luk, W. P., & Zhang, L. (2002). A fundamental oscillatory state of isolated rodent hippocampus. *J Physiol*, *540*(Pt 2), 509-527.
- Ylinen, A., Bragin, A., Nadasdy, Z., Jando, G., Szabo, I., Sik, A., & Buzsaki, G. (1995). Sharp wave-associated high-frequency oscillation (200 Hz) in the intact hippocampus: network and intracellular mechanisms. *J Neurosci*, *15*(1 Pt 1), 30-46.
- Yu, J. Y., & Frank, L. M. (2015). Hippocampal-cortical interaction in decision making. *Neurobiol Learn Mem*, *117*, 34-41. doi: 10.1016/j.nlm.2014.02.002

30. Παγίωση

Σύνοψη

Παγίωση ή μνημονική παγίωση είναι το σύνολο των νευροβιολογικών διεργασιών που απαιτούνται για τη σταθεροποίηση του μνημονικού αποτυπώματος (στο νευρωνικό επίπεδο) και τη μακροπρόθεσμη συγκράτηση της μνήμης (στο επίπεδο της συμπεριφοράς). Η παγίωση καθιστά τις ευάλωτες σε καταστροφή πρόσφατες μνήμες σε ανθεκτικές μακρόχρονες μνήμες. Διακρίνονται δύο είδη παγίωσης, η κυτταρική και η συστημική. Η κυτταρική παγίωση περιλαμβάνει όλες εκείνες τις μοριακοκυτταρικές αλλά και διακυτταρικές διεργασίες και αλληλεπιδράσεις που συμβάλλουν στη συγκράτηση των αλλαγών που σχετίζονται με τη μνήμη. Οι διεργασίες αυτές πραγματοποιούνται τόσο κατά τη διάρκεια του πρωτο-σχηματισμού του μνημονικού αποτυπώματος όσο και αργότερα, κατά τη διάρκεια των αλληλεπιδράσεων μεταξύ νευρωνικών δικτύων διαφορετικών εγκεφαλικών περιοχών. Η συστημική παγίωση συνίσταται στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ διακριτών νευρωνικών δικτύων, οι οποίες πραγματοποιούνται στη διάρκεια ενός πολύ ευρύτερου χρονικού διαστήματος, και περιλαμβάνει διεργασίες μεταφοράς και αναδιοργάνωσης της μνημονικής πληροφορίας. Η μακρόχρονη συγκράτηση και επεξεργασία της μνημονικής πληροφορίας συνίσταται σε αλληλεπιδράσεις μεταξύ κυτταρικής και συστημικής παγίωσης, προφανώς. Οι διεργασίες κυτταρικής παγίωσης βασίζονται σε διεργασίες συναπτικής πλαστικότητας, ενώ η συστημική παγίωση δηλωτικών ή βιοματικών μνημών απαιτεί την αλληλεπίδραση μεταξύ του δικτύου του ιππόκαμπου και του νεοφλοιού. Η επαναπαγίωση που πυροδοτείται κατά την επανενεργοποίηση, την ανάκτηση μιας μνήμης, μπορεί ουσιαστικά να αντανάκλα την ανάγκη για συνεχή αναδιοργάνωση του μνημονικού περιεχομένου των προηγούμενων εμπειριών και την αντίστοιχη προσαρμοστική ενσωμάτωση στοιχείων νέων εμπειριών. Οι διεργασίες παγίωσης και επαναπαγίωσης αποτελούν στόχους παρέμβασης τόσο για την ενίσχυση των μνημονικών ικανοτήτων σε φυσιολογικές ή νευροπαθολογικές καταστάσεις, καθώς και την απαλοιφή επώδυνων τραυματικών αναμνήσεων που συνοδεύουν ορισμένα είδη ψυχιατρικών διαταραχών.

Προαπαιτούμενη γνώση

Απαραίτητη θεωρείται η γνώση των εννοιών βραχύχρονης και μακρόχρονης μνήμης, των εμπλεκόμενων εγκεφαλικών συστημάτων καθώς και της διεργασίας της συναπτικής διαβίβασης. Συνεπώς, για πληρέστερη κατανόηση του φαινομένου της μνημονικής παγίωσης, ο αναγνώστης παραπέμπεται στα κεφ. «Μνήμη», «Βραχύχρονη μνήμη», «Βιοματική μνήμη», «Ιππόκαμπος», «Μνημονικά συστήματα», «Μνημονικό αποτύπωμα», «Πλαστικότητα» και «Οξείδισμα κύματα-Ριπιδισμοί».

30.1 Ορισμός και Γενικά Στοιχεία

Παγίωση ή μνημονική παγίωση συνίσταται στο σύνολο των πολύπλοκων και δυναμικά αλληλεπιδρώντων μοριακο-κυτταρικών και διακυτταρικών χρονοεξαρτώμενων διεργασιών που ακολουθούν χρονικά την κωδίκευση της πληροφορίας και οδηγούν στη σταδιακή σταθεροποίηση του μνημονικού αποτυπώματος. Στο επίπεδο της συμπεριφοράς αναφέρεται στις μνημονικές φάσεις κατά τις οποίες υφίσταται αυτή η σταθεροποίηση. Είναι το σύνολο των διεργασιών που καθιστούν τις αρχικά ευπαθείς μνήμες μόνιμες, σχετικά ανεπηρέαστες σε διαταραχή, καταστροφή, ανθεκτικές δηλαδή σε παράγοντες που μπορούν να αποδιοργανώσουν και να καταστρέψουν τη μνήμη, όπως είναι εγκεφαλικές βλάβες ή φαρμακολογικοί παράγοντες (McGaugh, 2000). Έτσι, ενώ οι πρόσφατες μνήμες είναι ευπαθείς και ευάλωτες σε τέτοιους παράγοντες, η μακρόχρονη μνήμη είναι ανθεκτική. Άρα, η ύπαρξη της παγίωσης θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι συμπεραίνεται, μάλλον, μέσω των αποτελεσμάτων των χειρισμών που αποτρέπουν τη μετατροπή της βραχύχρονης σε μακρόχρονη μνήμη, παρά γίνεται φανερή από τα εμπειρικά και παρατηρησιακά δεδομένα (LeDoux, 2007). Υπό μία κάπως διαφορετική οπτική, παγίωση είναι η διευκόλυνση μελλοντικής προσβασιμότητας στην αποθηκευμένη υπό μορφή αποτυπώματος πληροφορία, της οποίας η κωδίκευση και συγκράτηση γίνεται ταχύτατα.

Ουσιαστικά, οι διεργασίες της παγίωσης καθορίζουν συγκεκριμένες χρονικές περιόδους και περιλαμβάνουν μοριακο-κυτταρικές διεργασίες σταθεροποίησης, συγκράτησης του μνημονικού αποτυπώματος (βλ. ομώνυμο κεφάλαιο) καθώς και παρατεταμένες διακυτταρικές διεργασίες αναδιοργάνωσης και τροποποίησης της μνήμης που περιλαμβάνουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαφορετικών εγκεφαλικών δομών. Οι διεργασίες στα δύο διαφορετικά αυτά επίπεδα οργάνωσης του νευρικού συστήματος (μοριακοκυτταρικό και εγκεφαλικών νευρωνικών δικτύων) αλληλεπιδρούν μεταξύ τους για τον σχηματισμό και την οργάνωση της μακρόχρονης

μνήμης. Η αλληλεπίδραση μεταξύ νευρώνων διαφορετικών εγκεφαλικών περιοχών που οδηγεί σε μακρόχρο-
νες κυτταρικές αλλαγές και μακρόχρονη μνήμη προφανώς θα περιλαμβάνει διεργασίες κυτταρικής παγίωσης.
Έτσι, η έννοια της παγίωσης χρησιμοποιείται, για να περιγράψει τη σταθεροποίηση της μνήμης σε διαφο-
ρετικά επίπεδα οργάνωσης του νευρικού συστήματος. Διακρίνονται δύο είδη παγίωσης: *κυτταρική παγίωση*
(cellular consolidation) και *συστημική παγίωση* (system consolidation). Η έννοια της κυτταρικής παγίωσης
χρησιμοποιείται ευρέως από τους μοριακούς και κυτταρικούς νευροβιολόγους και συνίσταται στο σύνολο
των μοριακοκυτταρικών διεργασιών που συμβαίνουν τοπικά στο νευρωνικό δίκτυο και απαιτούνται για τη
σταθεροποίηση των συναπτικών ουσιαστικά μεταβολών, στις οποίες βασίζεται η μνήμη, ενώ ως συστημική
παγίωση αναφέρεται στο σύνολο των διεργασιών που αφορούν αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαφορετικών εγκε-
φαλικών περιοχών, οι οποίες απαιτούνται για την εγκατάσταση μακρόχρονης μνήμης (Dudai, 2004b· Dudai
& Morris, 2000). Τα δύο είδη παγίωσης έχουν διαφορετικές χρονικές απαιτήσεις για την ολοκλήρωσή τους.
Έτσι, ενώ οι διεργασίες της κυτταρικής παγίωσης συντελούνται εντός ορισμένων ωρών μετά την πρόσληψη
της πληροφορίας (π.χ. κατά την εκμάθηση μιας δοκιμασίας), για την ολοκλήρωση της συστημικής παγίωσης
απαιτείται πολύ μεγαλύτερο διάστημα, το οποίο εκτείνεται από ημέρες, μήνες έως αρκετά χρόνια (Alvarez &
Squire, 1994). Παρόλο που η διεργασία της συστημικής παγίωσης μπορεί να μην είναι ίδια για όλα τα είδη
μνήμης (π.χ. η συστημική παγίωση έχει μελετηθεί κυρίως για το είδος της δηλωτικής ή βιωματικής μνήμης
και δείχνει την εμπλοκή πολλαπλών εγκεφαλικών περιοχών, ενώ σε άλλα είδη μνήμης μπορεί να εμπλέκεται
μόνον ένα σχετικά απλό εγκεφαλικό σύστημα), θεωρείται ότι όλα τα είδη μνήμης χαρακτηρίζονται από κοινά
στοιχεία μηχανισμών κυτταρικής παγίωσης. Μπορεί να θεωρηθεί ότι ο όρος παγίωση αποτελεί μια εννοιολο-
γική προεκβολή της βιολογικά ευρύτερης έννοιας της αύξησης ή της ανάπτυξης. Η θεώρηση αυτή υπονοεί την
ύπαρξη σταδίου ή σταδίων «ωρίμανσης», πριν ένα φαινόμενο είναι σε θέση να εκπληρώσει ικανοποιητικά τη
λειτουργία του (Dudai, 2007). Δηλαδή, η έννοια της παγίωσης σε κάποιο βαθμό αποτελεί μια μεταφορά των
φαινομένων ανάπτυξης του σώματος και των οργάνων.

30.2 Ιστορικά Στοιχεία

Κατά τα τέλη του 19^{ου} αιώνα, ο Γάλλος ψυχολόγος Theodule Ribot, μελετώντας πολλές κλινικές περιπτώσεις
αμνησίας, είχε παρατηρήσει ότι η απώλεια μνήμης μετά από τραυματισμό ή σε παθολογικές καταστάσεις ακο-
λουθούσε μια σταδιακή χρονική εξέλιξη, με τις πιο πρόσφατες μνήμες να παρουσιάζονται πιο ευπαθείς. Έτσι,
η ιδέα της χρονοεξάρτησης της αμνησίας συχνά αναφέρεται ως νόμος του Ribot. Ο ρόλος του χρόνου στη
διατήρηση και ανθεκτικότητα της μνήμης υποδεικνυόταν και στις μελέτες του Herman Ebbinghaus (1885) ο
οποίος είχε παρατηρήσει ότι η ικανότητα συγκράτησης της εκμαθημένης πληροφορίας βελτιώνεται μέσω των
διαχωρισμένων από διαστήματα επαναλήψεων (βλ. επίσης κεφ. «Λήθη»). Κατά κάποιο τρόπο η συσχέτιση
μεταξύ του χρόνου και της διατήρησης της μνήμης υπάρχει και στις παρατηρήσεις του Ρώσου γιατρού Sergei
Korsakoff (1897), τις οποίες πραγματοποίησε σε αμνησιακούς αλκοολικούς ασθενείς (βλ. κεφ. «Αμνησία»).
Οι παρατηρήσεις αυτές έδειχναν ότι οι ασθενείς αυτοί είχαν αδυναμία ανάμνησης γεγονότων, όταν είχαν ανα-
πτύξει το ομώνυμο σύνδρομο του Korsakoff, ενώ στα αρχικά στάδια της νόσου μπορούσαν σε γενικές γραμμ-
μές να ανακαλέσουν μνήμες, οι οποίες είχαν δημιουργηθεί και εδραιωθεί πριν την έναρξη της διαταραχής.
Βέβαια, η χρονοεξάρτηση της διατήρησης της μνήμης εμπεριέχεται στην ιδέα του Αμερικανού φιλόσοφου και
ψυχολόγου William James (1890) ότι η μνημονική λειτουργία συνίσταται σε μια ακολουθία διεργασιών που
αρχίζει με τη βραχύχρονη αίσθηση, συνεχίζει με το στάδιο της πρωτογενούς μνήμης που συνίσταται στη δια-
τηρούμενη αναπαράσταση της εμπειρίας ως τμήμα της τρέχουσας ενσυνείδητης κατάστασης και περατώνεται
με τη δευτερογενή μνήμη, η οποία και αποτελεί την κατάσταση της αποθηκευμένης πληροφορίας. Εδώ, πρέπει
να σημειωθεί ότι ήδη ο Αριστοτέλης είχε παρατηρήσει και επισημάνει τη χρονική απαίτηση για δημιουργία
σταθερής μνήμης: «...έστιν μὲν οὖν ἡ μνήμη οὔτε αἰσθησις οὔτε ὑπόληψις, ἀλλὰ τούτων τινός ἐστις ἢ πάθος, ὅταν
γένηται χρόνος.» (449b). Επίσης «...ὥστε μετὰ τοῦ πάθους ἐγγινομένου οὐκ ἐγγίνεται.» (451a) και «...το δὲ μνη-
μονεύειν καθ' αὐτὸ οὐχ ὑπάρχει πρὶν χρονισθῆναι» (449b), (Αριστοτέλης, 1992).

Ο όρος *παγίωση* επινοήθηκε από τους Γερμανούς ερευνητές Georg Elias Müller και Alfons Pilzecker
(1900), για να περιγράψουν τη μειούμενη ευπάθεια της νεοσχηματισθείσας μνήμης με την πάροδο του χρόνου
(Lechner, Squire, & Byrne, 1999). Συγκεκριμένα, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο των λέξεων χωρίς νόημα του
Ebbinghaus (βλ. κεφ. «Λήθη»), παρατήρησαν ότι όσο πιο μεγάλο ήταν το διάστημα μεταξύ δύο διαφορετικών
καταλόγων λέξεων που παρουσιάζονταν στα υποκείμενα, τόσο πιο επιτυχημένη ήταν η ανάκληση των λέξεων
του πρώτου καταλόγου (μετρούμενη με τον αριθμό των σωστών λέξεων). Πρότειναν ότι τα μνημονικά απο-
τυπώματα που δημιουργούσαν οι λέξεις του πρώτου καταλόγου ήταν ευπαθή και καταστρέφονταν κατά τη δι-
άρκεια της εκμάθησης των λέξεων του δεύτερου καταλόγου, με την ευπάθεια να μειώνεται με τη μεσολάβηση

όλο και μεγαλύτερων διαστημάτων που παρεμβάλλονταν μεταξύ των δύο καταλόγων.

Η ευπάθεια των νεοσχηματισθεισών μνημών είχε παρατηρηθεί στα τέλη της δεκαετίας του '30 από τους Ιταλούς Ugo Cerletti και Lucio Bin και παρατηρούνταν και σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ηλεκτροσόκ) για την αντιμετώπιση ψυχιατρικών διαταραχών και οι οποίοι είχαν αμνησία για γεγονότα τα οποία συνέβησαν κατά την περίοδο της θεραπείας (βλ. κεφ. «Αμνησία»). Οι κλινικές αυτές παρατηρήσεις συμπληρώθηκαν αργότερα με πειραματικά αποτελέσματα σε τρωκτικά που παρουσίαζαν οπισθόδρομη αμνησία μετά από ηλεκτροσπασμοθεραπεία, (βλ. (McGaugh, 2000)).

Το 1949, με τη συμβολή των φυσιολογικών δεδομένων της εποχής, ο Καναδός ψυχολόγος Donald Hebb προώθησε τη θεωρία του *διπλού αποτυπώματος* για τη δημιουργία της μνήμης, προτείνοντας ότι η βραχύχρονη μνήμη στηρίζεται σε αναπαλλόμενη (παλίνδρομα επαναλαμβανόμενη) νευρωνική δραστηριότητα εντός τοπικών κυτταρικών δικτύων, των λεγόμενων *κυτταρικών συναθροίσεων*, η οποία δραστηριότητα επάγει δομικές μεταβολές στις συναπτικές συνδέσεις μεταξύ των κυττάρων του δικτύου και έτσι πιο μόνιμη εγκατάσταση της μνήμης. Συνεπώς, η ιδέα της παγίωσης υφίσταται στη θεώρηση αυτή του Hebb για την ύπαρξη των κυτταρικών συναθροίσεων, των δικτύων αλληλοσυνδεδεμένων νευρικών κυττάρων τα οποία αποτελούν τη φυσική βάση της μνήμης (βλ. κεφ. «Μνημονικό αποτύπωμα»). Μία σημαντική συνθήκη στον μνημονικό ρόλο αυτών των συναθροίσεων είναι κάποιου είδους παγίωση των επαγόμενων δομικών μεταβολών εντός του δικτύου, που συμβαίνουν ως αποτέλεσμα της αναπαλλόμενης δραστηριότητας των κυττάρων του. Ο Hebb θεωρούσε ότι η περίοδος σταθεροποίησης του μνημονικού αποτυπώματος είναι σχετικά σύντομη και δεν ασχολήθηκε με το ερώτημα του γιατί απαιτείται τόσο μακρύ χρονικό διάστημα για τη σταθεροποίηση του μνημονικού αποτυπώματος. Καθοριστική για την αντίληψη περί παγίωσης ήταν βέβαια η περίπτωση του ασθενούς H.M. Η περίπτωση του ασθενούς H.M. (δεκαετία του '50), ο οποίος εκτός της πλήρους εμπροσθόδρομης αμνησίας παρουσίαζε και χρονικά βαθμιδωτή μερική οπισθόδρομη αμνησία, υπεδείκνυε την ύπαρξη χρονοβόρων διεργασιών, σταδίων, που απαιτούνται για τη μακρόχρονη σταθεροποίηση της μνήμης, πραγματοποιείται δηλαδή παγίωση της μνήμης. Η περίπτωση του H.M. καθώς και μελέτες επί άλλων αμνησιακών ασθενών έδειχναν ότι η διεργασία της παγίωσης, τουλάχιστον για ορισμένα είδη μνήμης, όπως παρατηρούνται στον άνθρωπο, διαρκεί πολύ περισσότερο όχι μόνον από λεπτά αλλά και εβδομάδες ή μήνες. Είναι πιθανό ότι οι ιδέες του Hebb ενέπνευσαν τις πρώτες εμπειρικές μελέτες επί της παγίωσης που πραγματοποιήθηκαν λίγο αργότερα. Επίσης, στις περισσότερες από τις κατοπινές μελέτες, που πραγματοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια των δεκαετιών 1950 και 1960, θεωρούνταν ότι η μνημονική παγίωση είναι μια διεργασία η οποία διαρκεί μόνο κάποια λεπτά και όχι ημέρες ή περισσότερο διάστημα. Πειραματικά αποτελέσματα κατά τη δεκαετία του '60 που έδειχναν ότι αναστολές της πρωτεϊνοσύνθεσης διατάρασσαν τη συγκράτηση, δηλαδή τη μνήμη της εκμάθησης δοκιμασιών σε πειραματόζωα, χωρίς ωστόσο να παρεμποδίζουν την ίδια την εκμάθηση, υποστήριζαν ουσιαστικά την υπόθεση της ύπαρξης δύο τουλάχιστον μνημονικών σταδίων (βλ. (Alvarez & Squire, 1994· Davis & Squire, 1984)).

30.3 Τα Δύο Είδη Μνημονικής Παγίωσης

Η σύγχρονη έρευνα έχει οδηγήσει στη διάκριση δύο ειδών παγίωσης. Η πρώτη περιλαμβάνει όλα εκείνα τα μοριακά και κυτταρικά φαινόμενα, κατά τη διάρκεια των οποίων οι μεταβολές στις λειτουργικές συνδέσεις μεταξύ των νευρώνων (δηλαδή στις *συνάψεις*) καθίστανται μόνιμες, σταθεροποιούνται. Η διεργασία αυτή πραγματοποιείται σε ένα χρονικό εύρος από μερικά λεπτά έως μερικές ώρες και μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες, περιλαμβανομένης της δράσης εκείνων των *εγκεφαλικών συστημάτων* τα οποία είναι ειδικά για την τροποποίηση των φαινομένων αυτών παγίωσης. Η δεύτερη έννοια με την οποία χρησιμοποιείται ο όρος παγίωση, συνίσταται στην αλληλεπίδραση μεταξύ διακριτών *εγκεφαλικών δομών*, η οποία οδηγεί είτε στην ποικίλης έκτασης «μεταφορά», «μετακίνηση» της πληροφορίας από τη μία δομή στην άλλη (χρονικά προηγηθείσα ιδέα), είτε (και) στην ενσωμάτωση-ολοκλήρωση της νεοαποκτηθείσας πληροφορίας εντός μιας προϋπάρχουσας οντότητας γνώσης (νεότερη αντίληψη). Οι ευρέως χρησιμοποιούμενοι όροι για τον προσδιορισμό των δύο αυτών ειδών μνημονικής παγίωσης είναι αντίστοιχα κυτταρική και συστημική παγίωση, ενώ ορισμένοι ερευνητές χρησιμοποιούν τους όρους στερέωση και αναδιοργάνωση. Η συστημική παγίωση και αναδιοργάνωση αφορά ένα εγκεφαλικό σύστημα στην ολότητά του και περιλαμβάνει, βεβαίως, φαινόμενα κυτταρικής παγίωσης που πραγματοποιούνται σε καθεμία από τις δομές που συμμετέχουν εκτός από τις μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις τους.

30.3.1 Κυτταρική Παγίωση

Η ιδέα ότι η πρωτεϊνοσύνθεση παίζει σημαντικό ρόλο στις μνημονικές διεργασίες άρχισε να φαίνεται κατά τη δεκαετία του '60, όταν παρατηρήθηκε ότι ήταν απαραίτητη για τη μακρόχρονη συγκράτηση (δηλαδή μνήμη) της εκμάθησης μιας πειραματικής δοκιμασίας, αλλά όχι για την επίτευξη της ίδιας της εκμάθησης (που είναι ένα βραχύχρονο γεγονός) (Davis & Squire, 1984). Συγκεκριμένα, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, μελέτες που έδειξαν ότι ηλεκτρικοί ερεθισμοί του εγκεφάλου (στην ηλεκτροσπασμοθεραπεία) ή χημικοί χειρισμοί, όπως είναι οι αναστολείς της πρωτεϊνοσύνθεσης, μπορούν να διαταράσσουν τις διεργασίες συγκράτησης της μνήμης και να οδηγήσουν σε αποτυχία μετατροπής της βραχύχρονης σε μακρόχρονη μνήμη, οδήγησαν στην άποψη ότι νεοσυντιθέμενες πρωτεΐνες παίζουν σημαντικό ρόλο στην παγίωση της βραχύχρονης σε μακρόχρονη μνήμη. Η διεργασία ή το σύνολο των διεργασιών με κεντρικό γεγονός την πρωτεϊνοσύνθεση, διαρκούν κάποιες ώρες και περιγράφονται με τον όρο κυτταρική παγίωση (Dudai & Morris, 2000). Κυτταρική παγίωση, δηλαδή, είναι το σύνολο των μοριακοκυτταρικών γεγονότων, τα οποία συμβαίνουν αμέσως μετά τη συμπεριφορική εμπειρία, η οποία επάγει τη δημιουργία της μνήμης, δηλαδή του μνημονικού αποτυπώματος. Έτσι, πρακτικά η κυτταρική παγίωση θεωρείται ότι καθορίζεται από την ικανότητα των αναστολέων πρωτεϊνοσύνθεσης, ή σύνθεσης RNA ή και άλλων παραγόντων να αποκλείουν τον σχηματισμό μακρόχρονης συγκράτησης της νεοπροσληφθείσας μνημονικής πληροφορίας. Με δεδομένο ότι η κυτταρική παγίωση αφορά ένα σύνολο μοριακοκυτταρικών διεργασιών, καθεμία από τις οποίες έχει τη δική της χρονοεξέλιξη, η επίδραση των παραγόντων αυτών ως προς τη χρονική φάση της παγίωσης θα εξαρτάται από το σε ποια ακριβώς διεργασία στοχεύουν. Οι πρόσφατες πρόοδοι της μοριακής και κυτταρικής νευροβιολογίας έχουν συμβάλει καθοριστικά στην κατανόηση των διεργασιών που συγκροτούν την κυτταρική παγίωση (βλ. κεφ. «Πλαστικότητα»). Έτσι, είναι τώρα γενικά αποδεκτό ότι οι διεργασίες της κυτταρικής πλαστικότητας περιλαμβάνουν επαγόμενες από συναπτική δραστηριότητα μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις με αποκορύφωμα την τροποποίηση, τη ρύθμιση έκφρασης γονιδίων και τη σύνθεση νέων πρωτεϊνών. Στις διεργασίες αυτές περιλαμβάνονται τοπικοί μηχανισμοί στις συνάψεις, ενεργοποιήσεις ενδοκυττάρων σηματοδοτικών μονοπατιών, μηχανισμοί επικοινωνίας μεταξύ συνάψεων, όπως και κατά μήκος του κυττάρου (π.χ. αμφίδρομα μεταξύ σύναψης και πυρήνα). Οι μηχανισμοί κυτταρικής παγίωσης και ουσιαστικά τα προϊόντα de novo πρωτεϊνοσύνθεσης συγκλίνουν σε γεγονότα συναπτικής πλαστικότητας, τα οποία θα συνίστανται σε μακρόχρονη διατήρηση των μεταβολών των λειτουργικών ιδιοτήτων των συνάψεων, που είναι απαραίτητες για την έκφραση της μνήμης (Martin & Morris, 2002). Για μια διαφορετική άποψη βλ. (Routtenberg, 2008). Η σημαντικότητα και καθολικότητα της κυτταρικής παγίωσης φαίνεται από το ότι κοινοί μοριακο-κυτταρικοί μηχανισμοί μακρόχρονης αλλαγής της συναπτικής λειτουργίας έχουν βρεθεί πειραματικά στο νευρικό σύστημα κάθε οργανισμού που έχει μελετηθεί και για κάθε είδος μνήμης που διαρκεί περισσότερο από μερικές ώρες ή ημέρες (Dudai, 2004a).

Πλέον, η ιδέα της κυτταρικής παγίωσης αποτελεί ουσιαστικά δόγμα στην επιστήμη της μνήμης σχετικά με τους γενικούς μηχανισμούς που υφίστανται κατά τον σχηματισμό και τη μακρόχρονη σταθεροποίηση και διατήρηση της μνήμης (LeDoux, 2007). Συνοπτικά, σύμφωνα με το δόγμα αυτό, όταν κωδικοποιούμε μια εμπειρία, όταν δηλαδή μαθαίνουμε κάτι, οι συναπτικές συνδέσεις μεταξύ των νευρικών κυττάρων, τα οποία εμπλέκονται στην εμπειρία, ενδυναμώνονται δημιουργώντας έτσι ένα ιδιαίτερο δίκτυο συνδεδεμένων νευρώνων, το οποίο και αποτελεί τη μνήμη της εμπειρίας ή τουλάχιστον καθιστά δυνατή την πρόσβαση στη μνήμη. Τόσο η βραχύχρονη συγκράτηση όσο και η μακρόχρονη διατήρηση της μνήμης απαιτούν τη συμμετοχή πρωτεϊνών. Όμως, ενώ στην περίπτωση της βραχύχρονης μνήμης οι πρωτεΐνες προϋπάρχουν και απλώς τροποποιούνται λειτουργικά, όπως μέσω φωσφορυλίωσης, στη δημιουργία μακρόχρονης μνήμης είναι αναγκαία η σύνθεση νέων πρωτεϊνών απαιτώντας διεργασίες γονιδιακής έκφρασης. Όπως κατέστη φανερό, το ζήτημα της κυτταρικής παγίωσης παραπέμπει σε φαινόμενα συναπτικής πλαστικότητας. Πράγματι, παρόμοιοι μοριακοί μηχανισμοί σχετίζονται με το φαινόμενο της μνήμης και της μακρόχρονης σταθερότητας, της παγίωσης της συναπτικής πλαστικότητας (Rosenberg et al., 2014). Περισσότερα στοιχεία γύρω από τους μηχανισμούς που συμβάλλουν στη διεργασία της κυτταρικής παγίωσης αναφέρονται στο κεφάλαιο «Πλαστικότητα».

30.3.2 Συστημική Παγίωση

Εκτός από την κυτταρική παγίωση, και τουλάχιστον στον εγκέφαλο των θηλαστικών, υφίσταται και ένα άλλο είδος μνημονικής παγίωσης, το οποίο συμβαίνει σε «ανώτερο» οργανωτικό επίπεδο και αφορά δίκτυα νευρικών κυττάρων διακριτών εγκεφαλικών περιοχών. Το σύνολο των αλληλεπιδράσεων μεταξύ νευρωνικών δικτύων διαφορετικών εγκεφαλικών περιοχών, εγκεφαλικών δηλαδή συστημάτων που συμβαίνουν μετά την αρχική εγκατάσταση της μνήμης, τη δημιουργία ενός αρχικού δηλαδή μνημονικού αποτυπώματος, και οδηγούν σε μεταβολές της ισχύος της μνήμης και την καθιστούν μακρόχρονη και ανθεκτική, συγκροτεί αυτό

που ορίζεται ως συστημική παγίωση (Squire, Genzel, Wixted, & Morris, 2015). Η διεργασία της συστημικής παγίωσης περιλαμβάνει σταδιακή εμπλοκή και αλληλεπιδράσεις μεταξύ ευρέων νευρωνικών δικτύων που συνοδεύονται από αναδιοργάνωσή τους, η οποία συμβαίνει για μεγάλο διάστημα μετά την αρχική πρόσληψη της μνημονικής πληροφορίας, από πολλές ώρες, ημέρες μέχρι και αρκετά χρόνια (Krakauer & Shadmehr, 2006· Reed & Squire, 1998· Winocur & Moscovitch, 2011). Παρότι περιλαμβάνουν μηχανισμούς κυτταρικής παγίωσης, οι μηχανισμοί ή τα γεγονότα που προκαλούν πυροδότηση έναρξης συστημικής παγίωσης δεν είναι γνωστά, αν και φαίνεται ότι η «αυθόρμητη» ενδογενής εγκεφαλική δραστηριότητα παίζει κάποιο ρόλο (βλ. πιο κάτω και επίσης το κεφάλαιο «Οξύαιχμα Κύματα - Ριπιδισμοί»).

Το πιο χαρακτηριστικό και πιο μελετημένο παράδειγμα συστημικής παγίωσης αφορά τη δηλωτική μνήμη ή το «σύστημα» της δηλωτικής μνήμης που απαιτεί την εμπλοκή της εγκεφαλικής δομής του ιππόκαμπου και της περιοχής του νεοφλοιού. Θεωρείται ότι οι μνήμες αυτές συγκρατούνται προσωρινά, αμέσως μετά την πρόσληψή τους κατά τη διάρκεια της εμπειρίας, στον ιππόκαμπο, οπότε και εξαρτώνται από τη λειτουργία του, αλλά φαίνεται ότι σταδιακά «μεταφέρονται» στο δίκτυο του νεοφλοιού, όπου και «αποθηκεύονται» μακρόχρονα. Βέβαια, αυτή η επικοινωνία και μεταφορά πληροφορίας μεταξύ διαφορετικών συστημάτων εγκεφαλικών δικτύων μπορεί να ισχύει σε ορισμένα αλλά όχι σε άλλα είδη μνήμης. Για παράδειγμα, στις περιπτώσεις μη δηλωτικής μάθησης και μνήμης ο μετασχηματισμός της βραχύχρονης σε μακρόχρονη μνήμη θεωρείται ότι συνίσταται σε μεταβολές που επιτελούνται εντός ενός μόνον συστήματος, π.χ. του κινητικού συστήματος (Krakauer & Shadmehr, 2006).

Η περίπτωση του H.M., όπως περιγράφηκε από τους Scoville & Milner (Scoville & Milner, 1957), καθώς και άλλων παρόμοιων περιπτώσεων αμνησιακών ασθενών υπέδειξε με σαφήνεια τον ρόλο του ιππόκαμπου και των γύρω περιοχών της έσω μοίρας του κροταφικού λοβού στη δημιουργία της μακρόχρονης μνήμης και αποτέλεσε τη βάση για τη διατύπωση ενός θεωρητικού μοντέλου σταδιακής μετατροπής της βραχύχρονης σε μακρόχρονη μνήμη μέσω της δυναμικής σχέσης ιππόκαμπου-νεοφλοιού (Squire, 1992). Το κύριο πρόβλημα των ασθενών αυτών, που ήταν η αδυναμία παγίωσης της βραχύχρονα συγκρατούμενης βιωματικής πληροφορίας με μετατροπή της σε μακρόχρονη μνήμη, οδήγησε στο συμπέρασμα ότι το σύστημα του ιππόκαμπου δεν αποτελούσε την εγκεφαλική περιοχή στην οποία «αποθηκεύονταν» τα μνημονικά αποτυπώματα που σχετιζόνταν με προηγούμενα εμπειρικά, βιωματικά γεγονότα. Αντίθετα, οι παρατηρήσεις υπεδείκνυαν τη θεώρηση σύμφωνα με την οποία η παγίωση συνίστατο σε μακρόχρονες αλληλεπιδράσεις μεταξύ του ιππόκαμπου και του νεοφλοιού έτσι, ώστε μέσω μιας τέτοιας επαναλαμβανόμενης επικοινωνίας να δημιουργούνται ισχυρές συνδέσεις μεταξύ πολλαπλών και διαφορετικών σημείων στον νεοφλοιό, που αντιπροσωπεύουν ολόκληρες αναπαραστάσεις εμπειρικών πληροφοριών. Η δημιουργία αυτών των ισχυρών ουσιαστικά κυτταρικών συνδέσεων στον φλοιό μειώνει σταδιακά την απαίτηση εμπλοκής του ιππόκαμπου και η κατοπινή ανάκτηση αυτών των αποτυπωμάτων, των μνημών, μπορεί να συμβεί ανεξάρτητα από τον ιππόκαμπο. Η θεωρητική αυτή σύλληψη απετέλεσε το καθιερωμένο, το κλασικό πρότυπο συστημικής παγίωσης, την καλούμενη *κλασική θεωρία συστημικής παγίωσης* (the standard model of system consolidation) (Squire, Cohen, & Nadel, 1984). Το βασικό στοιχείο της θεωρίας αυτής συνίσταται στην πρόταση ότι υφίσταται ένα μνημονικό σύστημα δύο σταδίων, στο οποίο η τρέχουσα νέα πληροφορία ενσωματώνεται ταχύτατα σε έναν χώρο προσωρινής συγκράτησης, αποθήκευσης. Από εκεί, η μνημονική πληροφορία σταδιακά μεταφέρεται και ενσωματώνεται μέσα σε έναν χώρο με προϋπάρχουσα πληροφορία-γνώση, όπου και παγιώνεται ως μακρόχρονη μνήμη. Οι χώροι της προσωρινής, βραχύχρονης και της παγιωμένης μακρόχρονης μνήμης αντιπροσωπεύονται από το δίκτυο του ιππόκαμπου και του νεοφλοιού αντίστοιχα. Ένα πρόβλημα με τη θεώρηση αυτή ήταν ότι οι παρατηρήσεις υποδείκνυαν ένα ιδιαίτερα μεγάλο χρονικό διάστημα παγίωσης, το οποίο εκτεινόταν σε δεκαετίες, με συνέπεια να καθίσταται εξελικτικά υπερβολικά μεγάλο για την εξυπηρέτηση των πρακτικών, καθημερινών αναγκών σταθεροποίησης και συγκράτησης της μνήμης (Dudai, 2004b). Βέβαια, έχει προταθεί ότι η αργή εξέλιξη της παγίωσης οφείλεται στο ότι σε διαφορετική περίπτωση, εάν δηλαδή οι αλλαγές ήταν ταχείες, θα μπορούσε να συμβαίνει παρεμβολή μεταξύ αυτών και του προϋπάρχοντος *πλαισίου γνώσης* που έχει δομηθεί από προηγούμενες εμπειρίες (McClelland, McNaughton, & O'Reilly, 1995) (βλ. κεφ. «Σημαιολογική μνήμη»). Η τόσο μεγάλης διάρκειας διεργασία επίτευξης συστημικής παγίωσης, κατά την οποία υποτίθεται ότι υφίσταται σταδιακή αποδέσμευση του ιππόκαμπου από τη μνημονική διεργασία μνημονικής ανάκτησης, ουσιαστικά των παλαιότερων (και άρα παγιωμένων) μνημών, θα μπορούσε να τροφοδοτήσει την ερμηνεία ότι στην πραγματικότητα δεν υφίσταται ποτέ πλήρης αποδέσμευση των (μακρόχρονων) μνημών από τον ιππόκαμπο. Πράγματι, το 1997, μέσω μιας εξαντλητικά σχολαστικής επανεξέτασης των πειραματικών και εμπειρικών δεδομένων, οι Lynn Nadel και Morris Moscovitch διαπίστωσαν ότι σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενείς με αμνησία του έσω κροταφικού λοβού, παρουσιάζουν οπισθόδρομη αμνησία για αυτοβιογραφικά γεγονότα (που περιέχουν μεγάλο μέρος βιωματικής μνήμης), η οποία είναι συχνά εξαιρετικά εκτεταμένη σε βαθμό που καλύπτει σχεδόν ολόκληρη τη

ζωή του ατόμου. Οι διαπιστώσεις αυτές σε συνδυασμό με τη δυσκολία ερμηνείας της φαινομενικά ιδιαίτερα μακρόχρονης συστημικής παγίωσης με όρους βιολογικής προσαρμογής, οδήγησαν τους ερευνητές αυτούς στη διατύπωση μιας εναλλακτικής θεωρίας που την ονόμασαν *θεωρία του πολλαπλού αποτυπώματος* (the multiple trace theory) (Moscovitch & Nadel, 1998· Moscovitch et al., 2005· Nadel & Moscovitch, 1997). Το βασικό νέο στοιχείο που προτείνει η θεωρία του πολλαπλού αποτυπώματος και το οποίο αποτελεί τη μεγάλη διαφορά της με την κλασική θεωρία είναι ότι οι βιωματικές μνήμες εξαρτώνται πάντοτε από τον ιππόκαμπο, ακόμα και όταν είναι παγιωμένες. Συγκεκριμένα, η θεωρία του πολλαπλού αποτυπώματος προβλέπει τις εξής παραδοχές: α) Η ανάκληση ενός βιώματος, η ανάμνηση δηλαδή μιας βιωματικής εμπειρίας απαιτεί την εμπλοκή του ιππόκαμπου ανεξάρτητα από το πόσο μακρινό είναι το συμβάν στο παρελθόν. β) Το αρχικό αποτύπωμα της βιωματικής μνήμης συνίσταται σε πρότυπα νεοφλοιϊκής νευρωνικής δραστηριότητας, τα οποία επάγονται από μικρά σύνολα νευρώνων του ιπποκάμπειου δικτύου που λειτουργούν ως «λήμματα» του ευρύτερου «ευρετηρίου» (Teyler & DiScenna, 1986· Teyler & Rudy, 2007). Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, μία εμπειρία δημιουργεί ένα συγκεκριμένο πρότυπο νεοφλοιϊκής δραστηριότητας που προβάλλεται στο μικρότερο δίκτυο του ιππόκαμπου δημιουργώντας αντιπροσωπεύσεις, οι οποίες, αφού είναι πολύ μικρότερες, θα συνιστούν λήμματα, τα οποία μέσω των αμφίδρομων συνδέσεων του ιππόκαμπου με τον νεοφλοιό έχουν τη δυνατότητα να ενεργοποιούν τις νεοφλοιϊκές αναπαραστάσεις στην ολότητά τους δημιουργώντας την εμπειρία της ανάκλησης των μνημών. γ) Κάθε φορά που ενεργοποιείται ένα μνημονικό αποτύπωμα, δημιουργείται ένα νέο λήμμα στο ιπποκάμπειο ευρετήριο, επιπρόσθετα του αρχικού λήμματος, το οποίο συνίσταται στο αρχικώς δημιουργούμενο αποτύπωμα και το οποίο αντιστοιχούσε στο αρχικό πρότυπο νεοφλοιϊκής δραστηριότητας. Αυτό οδηγεί στη δημιουργία πολλαπλών αποτυπωμάτων, άρα λημμάτων που έχουν κοινά στοιχεία με το αρχικό αποτύπωμα. δ) Οι παλαιότερες μνήμες είναι αναμενόμενο να ενεργοποιούνται πιο συχνά απ' ό,τι οι νεότερες και με τον τρόπο αυτό δημιουργούνται και υφίστανται περισσότερο αντίγραφα-λήμματα για τις παλιότερες σε σχέση με τις νεότερες μνήμες, με τα αντίγραφα αυτά να είναι κατανεμημένα στο ευρύ δίκτυο του ιππόκαμπου. Η μεγαλύτερη πολλαπλότητα των αποτυπωμάτων για τις περισσότερο παλιές μνήμες προβλέπει τη χρονικά βαθμιδωτή οπισθόδρομη αμνησία που έχει παρατηρηθεί στους αμνησιακούς ασθενείς, η οποία έτσι δεν οφείλεται στη σταδιακή μεταφορά των μνημών στον νεοφλοιό αλλά στην ύπαρξη πολλαπλών αποτυπωμάτων. Έτσι, η πιο συχνή ενεργοποίηση των φλοιϊκών αποτυπωμάτων παλαιότερων συμβάντων (μέσω της ανάκλησης) δημιουργεί περισσότερο λήμματα στον ιππόκαμπο και καθιστά τις μνήμες αυτές πιο ανθεκτικές σε μερική βλάβη του ιππόκαμπου, αφού τα λήμματα αυτά είναι κατανεμημένα σε όλο το δίκτυο του ιππόκαμπου. Δηλαδή, σε μερική βλάβη του ιππόκαμπου θα υπάρχει χρονικά βαθμιδωτή αμνησία με τις πιο πρόσφατες μνήμες να έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα απώλειας ή μικρότερη δυνατότητα ενεργοποίησης από τις παλαιότερες, αφού θα έχουν λιγότερα αποτυπώματα στο ιππόκαμπο. Επίσης, ορισμένες μνήμες δεν θα έχουν πιστότητα λόγω της προκύπτουσας ατέλειας των αποτυπωμάτων τους. Αλλά η θεωρία του πολλαπλού αποτυπώματος, σε αντίθεση με την κλασική θεωρία προβλέπει, επίσης, ότι σε περίπτωση ολοκληρωτικής βλάβης του ιππόκαμπου δεν θα υπάρχει βαθμίδωση στην οπισθόδρομη αμνησία, αλλά αυτή θα είναι επίπεδη. Τόσο η κλασική όσο και η θεωρία του πολλαπλού αποτυπώματος περιέχουν την παραδοχή ότι η αποθήκευση στον ιππόκαμπο συμβαίνει ταχύτατα, ενώ η αποθήκευση στον φλοιό συμβαίνει πιο σταδιακά. Επίσης, οι δύο θεωρίες δέχονται ότι ο ιππόκαμπος κωδικοποιεί δηλωτική μνήμη άπαξ, ενώ ο φλοιός απαιτεί πολλές επανενεργοποιήσεις της μνήμης για τη μακρόχρονη εγκατάσταση. Όμως, ενώ στην κλασική θεωρία αυτές οι ενεργοποιήσεις οδηγούν σε μία μεταφορά των δηλωτικών μνημών από τον ιππόκαμπο στον νεοφλοιό, στη θεωρία πολλαπλού αποτυπώματος οι πολλαπλές ενεργοποιήσεις οδηγούν στη δημιουργία διακριτών αποτυπωμάτων στον ιππόκαμπο.

Ο συνδυασμός της θεωρίας πολλαπλών αποτυπωμάτων σε συνδυασμό με την πρόσφατη εκδοχή της, τη *θεωρία μετασχηματισμού αποτυπώματος* (trace transformation theory), (Winocur, Moscovitch, & Bontempi, 2010) οδηγεί στην πρόταση ότι μία αρχικώς σχηματιζόμενη μνήμη θεωρείται ότι συνίσταται σε μία βιωματική μνήμη, έχει στοιχεία πλαισίου και κωδικοποιείται διάσπαρτα στο δίκτυο του ιππόκαμπου μέσω ορισμένων χαρακτηριστικών στοιχείων του βιώματος. Με τον τρόπο αυτό, οι νευρώνες του ιππόκαμπου λειτουργούν ως λήμματα για τα εξωϊπποκάμπεια νευρωνικά δίκτυα (π.χ. αυτά του νεοφλοιού). Όταν τα μνημονικά αποτυπώματα ανακαλούνται αργότερα σε ένα διαφορετικό πλαίσιο, δημιουργούνται περαιτέρω αποτυπώματα στον ιππόκαμπο, τα οποία λειτουργούν ως νέα λήμματα και συνεπώς οδηγούν σε νέα αποτυπώματα στα εξωϊπποκάμπεια δίκτυα. Με το πέρασμα του χρόνου, την πολλαπλότητα των εμπειριών που τον συνοδεύουν καθώς και τις επαναλαμβανόμενες επανενεργοποιήσεις των αποτυπωμάτων, η ιπποκάμπεια μνήμη οδηγεί στην ανάπτυξη μιας λιγότερο ολοκληρωμένης, πιο συνοπτικής, πιο σχηματικής εκδοχής της μνήμης στον νεοφλοιό, η οποία διατηρεί την ουσία, την «κεντρική ιδέα» της αρχικής μνήμης αλλά με λιγότερα στοιχεία πλαισίου. Έτσι, εξάγεται η κεντρική ιδέα από πολλά βιώματα, εμπειρίες, και οδηγεί στη δημιουργία μια σημασιολογικής αναπαράστασης που δεν εξαρτάται πλέον από τα στοιχεία του πλαισίου. Καθόσον μία μνήμη διατηρεί στοι-

χεία του πλαισίου, θα εξαρτάται από τον υπόκαμπο, αλλά όσο πιο σχηματική, πιο σημασιολογική γίνεται, τόσο περισσότερο θα καθίσταται ανεξάρτητη από τον υπόκαμπο. Η δυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο αποτυπωμάτων, δηλαδή βιωματικού (με στοιχεία πλαισίου) και σημασιολογικού περιεχομένου, επιτρέπει την ανάκτηση της μιας ή της άλλης κάθε φορά, ανάλογα με τις περιστάσεις. Η θεώρηση αυτή ερμηνεύει τη σχετική εξάρτηση της δηλωτικής (βιωματικής και σημασιολογικής) μνήμης από τον υπόκαμπο με το πέρασμα του χρόνου και τη μετατροπή της βιωματικής σε σημασιολογική. Πρέπει να σημειωθεί ότι ορισμένοι από τους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην «εξαγωγή» της σημασιολογικής από βιωματική μνήμη μπορεί να συμβάλλουν και σε μη δηλωτική, διαδικαστική εκμάθηση δεξιοτήτων, και μάλιστα με τη συμμετοχή του υπόκαμπου, αφού όλες οι εμπειρίες, συμπεριλαμβανομένων αυτών που θα οδηγήσουν σε δεξιότητες, ξεκινούν ως βιωματικές (βλ. (Inostroza & Born, 2013). Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι είναι σαφές ότι η παγίωση δεν είναι ένα μοναδιαίο φαινόμενο, και επίσης δεν είναι γνωστό κατά πόσο η παγίωση συμβαίνει μέσω της μετατροπής της βραχύχρονης σε μακρόχρονη μνήμη ως μία σειριακή διεργασία ή εάν η βραχύχρονη και η μακρόχρονη μνήμη ενός συμβάντος ακολουθούν διακριτές διεργασίες παγίωσης.

30.4 Ο Ρόλος του Ύπνου στην Παγίωση

Όπως περιγράφεται στα κεφάλαια «Οξύαιχμα κύματα - ριπιδισμοί» και «Κύτταρα περιοχής», πειραματικές παρατηρήσεις πριν από περίπου 20 χρόνια έδειξαν ότι κατά τη διάρκεια του ύπνου βραδέων κυμάτων υφίσταται (επαν)ενεργοποίηση συγκεκριμένων συναθροισμάτων κυττάρων του υπόκαμπου, τα οποία είχαν προηγουμένως δραστηριοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εμπειρίας (δηλαδή σε φάση εγρήγορσης). Αυτή η «επανάληψη» του προτύπου νευρωνικής δραστηριότητας στη συμπεριφορική φάση του ύπνου που είναι χρονικά απομακρυσμένη από τη φάση της εμπειρίας που τα προκάλεσε είχε υποδείξει με έντονο τρόπο τον πιθανό ρόλο του ύπνου στις διεργασίες που συμβάλλουν στη μνημόνευση, στην παγίωση των μνημονικών αποτυπωμάτων στον εγκέφαλο. Η επαναδραστηριοποίηση αυτή των μεμονωμένων νευρώνων συνήθως συμβαίνει ταυτόχρονα με την πληθυσμιακή δραστηριότητα των οξύαιχμων κυμάτων, τα οποία δημιουργούνται κυρίως στη φάση των βραδέων κυμάτων του ύπνου. Σημειώνεται ότι η δραστηριότητα των οξύαιχμων κυμάτων είχε προταθεί από την αρχή σχεδόν της παρατήρησής της ως ένα είδος δραστηριότητας θεωρητικώς ιδιαίτερα αποτελεσματικό στην επαγωγή φαινομένων συναπτικής πλαστικότητας (Buzsaki, 1986, 1989), κάτι που προβλέπεται και απαιτείται να συμβαίνει στον υπόκαμπο από τις θεωρίες μνημονικής παγίωσης, ώστε να δημιουργείται μνημονικό αποτύπωμα (ανεξάρτητα χρονικής διάρκειας). Σημειώνεται, επίσης, το ιδιαίτερα σημαντικό εύρημα της χρονικά συγχρονισμένης «άφιξης» της υποκάμπειας και θαλαμικής εισόδου στον νεοφλοιό κατά τη φάση βραδέων κυμάτων του ύπνου (Siaras & Wilson, 1998). Η συγχρονισμένη ενεργοποίηση των φλοιϊκών νευρώνων είναι μία σημαντική συνθήκη για επαγωγή φαινομένων συναπτικής πλαστικότητας (βλ. κεφ. «Πλαστικότητα») και πληροί τη θεωρητική απαίτηση για δημιουργία μνημονικών αποτυπωμάτων στον νεοφλοιό. Πρόσφατα, συνδυασμένες μελέτες συμπεριφοράς και καταγραφής νευρωνικής δραστηριότητας επιβεβαίωσαν τον ρόλο των οξύαιχμων κυμάτων στη μνήμη (για περαιτέρω βιβλιογραφία βλ. κεφ. «Οξύαιχμα Κύματα - Ριπιδισμοί»). Έτσι, παρόλο που υπάρχουν πολλά ακόμα να βρεθούν και μελετηθούν, οι ενδείξεις συνδέουν τα στοιχεία της συμπεριφοράς, της μεμονωμένης κυτταρικής και της πληθυσμιακής δραστηριότητας σε ένα θεωρητικά συνεκτικό δίκτυο γεγονότων, τα οποία θα μπορούσαν να στηρίζουν τις διεργασίες της μνημονικής παγίωσης, τόσο κυτταρικής όσο και συστημικής. Από την άποψη δε του συμπεριφορικού σταδίου κατά το οποίο συντελούνται τα πιο σημαντικά ίσως γεγονότα παγίωσης, τα δεδομένα συγκλίνουν στην περίοδο του ύπνου.

Φαίνεται, λοιπόν, ότι η διεργασία της παγίωσης, είτε δηλωτικής είτε μη δηλωτικής μνήμης συμβαίνει επιλεκτικά ή πιο αποτελεσματικά κατά τον ύπνο (Inostroza & Born, 2013· Molle & Born, 2011). Έχει προταθεί ότι ένα πλεονέκτημα της πραγματοποίησης της μνημονικής παγίωσης κατά τη διάρκεια του ύπνου συνίσταται στο ότι η διεργασία της παγίωσης είναι απομακρυσμένη από τη φάση της κωδίκευσης και έτσι οι δύο διεργασίες δεν παρεμβαίνουν η μία στην άλλη (Diekelmann & Born, 2010· McClelland et al., 1995). Συνοπτικά, τόσο ο ύπνος βραδέων κυμάτων όσο και ο ύπνος REM συμβάλλουν στη βελτιστοποίηση της διεργασίας της μνημονικής παγίωσης. Κατά τη διάρκεια του ύπνου βραδέων κυμάτων, που χαρακτηρίζεται από εκτεταμένο συγχρονισμό της νευρωνικής δραστηριότητας, μέσω της διεργασίας της συστημικής παγίωσης, νεοπροσληφθείσα πληροφορία ενσωματώνεται σε προϋπάρχουσες μακρόχρονες μνήμες, οδηγώντας έτσι σε αλλαγές των αντίστοιχων αναπαραστάσεων. Το επερχόμενο στάδιο REM ύπνου, το οποίο χαρακτηρίζεται από μειωμένο νευρωνικό συγχρονισμό, μπορεί να αποτελεί τη φάση κατά την οποία σταθεροποιούνται οι μετασχηματισμένες μνήμες με αδιατάρακτο τρόπο, μέσω διεργασιών κυτταρικής παγίωσης (Diekelmann & Born, 2010). Εκτεταμένες αναλύσεις του ρόλου του ύπνου στις μνημονικές διεργασίες παγίωσης δίνονται σε πρόσφατες ανασκοπήσεις (Alger, Chambers, Cunningham, & Payne, 2015· Born & Wilhelm, 2012· Diekelmann & Born, 2010· Inostroza & Born, 2013· Stickgold, 2005· Stickgold & Walker, 2007· Wamsley & Stickgold, 2011).

30.4.1 Ο Ρόλος του Ύπνου κατά την Ανάπτυξη

Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι κατά την περίοδο του ύπνου προάγεται η δυνατότητα νευρωνικής πλαστικότητας (Abel, Havekes, Saletin, & Walker, 2013· Dang-Vu, Desseilles, Peigneux, & Maquet, 2006· Frank & Cantero, 2014· Gorgoni et al., 2013· Ribeiro, 2012· Shepherd, 2012· Tononi & Cirelli, 2014). Έτσι, διευκολύνοντας τη μεταβλητότητα των συνδέσεων μεταξύ των νευρώνων καθώς και την επικοινωνία μεταξύ εγκεφαλικών περιοχών σημαντικών για τη διεργασία της παγίωσης, ο ύπνος μπορεί να προάγει τις διεργασίες μάθησης και μνήμης (Abel et al., 2013· Frank, 2015· Gronli, Soule, & Bramham, 2013· Inostroza & Born, 2013· Ribeiro, 2012). Πέραν του πολύ σημαντικού ρόλου του ύπνου στη σωματική ανάπτυξη των παιδιών (Brand & Kirton, 2011), ιδιαίτερο ρόλο φαίνεται να παίζει ο ύπνος στην ανάπτυξη και ωρίμανση του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης των παιδιών (Danker-Hopfe, 2011· Sullivan et al., 2011) με αναμενόμενο αποτέλεσμα στις μαθησιακές ικανότητές τους (Dewald, Meijer, Oort, Kerkhof, & Bogels, 2010). Ειδικά δε, η περίοδος της εφηβείας συνοδεύεται, εκτός από δραματικές αλλαγές σε ένα σύνολο φυσιολογικών και ψυχολογικών διεργασιών, και από έντονες αλλαγές στις διεργασίες του ύπνου, που οδηγούν σε «ωρίμανση» του φυσιολογικού και συμπεριφορικού αυτού σταδίου του οργανισμού (Baker, Turlington, & Colrain, 2012· Colrain & Baker, 2011). Για παράδειγμα, τα παιδιά σε σύγκριση με τους ενήλικες, έχουν μεγάλη διάρκεια ύπνου βραδίων κυμάτων (στάδιο βαθύ ύπνου), ενώ γενικά το πρότυπο του ύπνου είναι διαφορετικό από αυτό των ενηλίκων (Buchmann et al., 2011· Feinberg, Davis, de Bie, Grimm, & Campbell, 2012· Ringli & Huber, 2011). Είναι σαφές ότι ο ρόλος του ύπνου στις φυσιολογικές και νοητικές λειτουργίες του εφήβου, και κατ' επέκταση στη φυσική και νοητική του υγεία, είναι ιδιαίτερα περίπλοκος (Feinberg & Campbell, 2013). Η αποστέρωση του ύπνου έχει δυσμενείς συνέπειες για τη νευρωνική και συναπτική πλαστικότητα και κατ' επέκταση τις μαθησιακές και μνημονικές ικανότητες (Abel et al., 2013· Cassoff, Bhatti, & Gruber, 2014· Jan et al., 2010· Kreutzmann, Havekes, Abel, & Meerlo, 2015). Είναι δε πολύ χαρακτηριστικό ότι ακόμα και σύντομες περίοδοι πλήρους αποστέρωσης ύπνου μπορούν να προκαλέσουν μόνιμες αρνητικές συνέπειες στην ικανότητα του εγκεφάλου για νευρωνική πλαστικότητα με αναμενόμενες αρνητικές συνέπειες επί της μάθησης και μνήμης. Οπότε γίνεται σαφής η σχέση μεταξύ του ύπνου και των μαθησιακών και μνημονικών επιδόσεων (Gruber, Wiebe, Wells, Cassoff, & Monson, 2010). Τα επιστημονικά αυτά αποτελέσματα και συμπεράσματα είναι σκόπιμο να τροφοδοτούν και να επηρεάζουν τη διαμόρφωση κοινωνικών πρακτικών που σχετίζονται με τη δημόσια εκπαίδευση (Blunden & Rigney, 2015· Cassoff, Knauper, Michaelsen, & Gruber, 2013· Rigney et al., 2015).

Συνοψίζοντας, ο ύπνος παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και ωρίμανση του εγκεφάλου. Σε συνδυασμό δε με τον ρόλο του στις διεργασίες νευρωνικής πλαστικότητας, συναπτικής πλαστικότητας και μνημονικής παγίωσης φαίνεται ότι έχει πολύ σημαντική επίδραση στη φυσιολογική ανάπτυξη των νοητικών και ψυχολογικών ικανοτήτων των παιδιών και των εφήβων. Οι συνέπειες για τις μαθησιακές-μνημονικές ικανότητες και επιδόσεις είναι προφανείς. Λόγω της αυξημένης ανάγκης των παιδιών και εφήβων για ύπνο πρέπει να λαμβάνονται μέτρα, ώστε να διασφαλίζεται η ικανοποίηση της ανάγκης αυτής.

30.5 Επαναπαγίωση

Ένα πολύ σημαντικό ερώτημα που συνοδεύει το φαινόμενο της μνημονικής παγίωσης είναι κατά πόσο αυτό συμβαίνει άπαξ ή εάν η παγιωμένη πληροφορία ακολουθεί νέο κύκλο παγίωσης, εάν δηλαδή επαναπαγιώνεται. Η παραδοσιακή εικόνα για τη μνήμη, η οποία παρουσιάζεται ουσιαστικά σε όλα σχεδόν τα πανεπιστημιακά εγχειρίδια είναι μία σειριακή εικόνα που αρχίζει με την εμπειρία και τη σχετική προσλαμβάνουσα πληροφορία, η οποία μετά την κωδικοποίησή της ακολουθεί μια διεργασία παγίωσης, για να καταστεί ένα σταθερό αποτύπωμα, μία σταθερή στον χρόνο μνήμη. Η αποδοχή του φαινομένου της παγίωσης οδηγεί σχεδόν αναγκαστικά στην ιδέα της σταθερής αμετάλλακτης στον χρόνο μνήμης. Βέβαια, όπως έχει περιγραφεί πιο πάνω, πειράματα κατά τη δεκαετία του '60 έδειξαν ότι κατά την ανάκτηση, επανενεργοποίηση μιας μνήμης (φοβικής στη συγκεκριμένη περίπτωση) καθίσταται ευπαθής στη δράση του ηλεκτροσόκ (Misanin, Miller, & Lewis, 1968), οδηγώντας στη θεωρία του ενεργού αποτυπώματος, κατά την οποία οι μνήμες κατά την περίοδο της ενεργοποίησής τους είναι πιο ευπαθείς σε καταστροφή (Lewis, 1979). Οι αρχικές αυτές παρατηρήσεις δεν κατέστη δυνατόν να επαναληφθούν από όλους όσους το προσπάθησαν αργότερα, μέχρι την περίοδο περί τα τέλη της δεκαετίας του '90 που πιο στοχευμένα πειράματα έδωσαν νέα στοιχεία. Τα πειραματικά αυτά δεδομένα απέδειξαν πειστικά ότι κατά τη διάρκεια της μνημονικής ανάκτησης, της επανενεργοποίησης δηλαδή μιας μνήμης, υφίστανται κάποιες διεργασίες μέσω των οποίων το θεωρούμενα σταθερό μνημονικό αποτύπωμα καθίσταται για ένα διάστημα ασταθές, ευπαθές σε παρεμβολές, αλλαγές, ακόμα και σε απαλοιφή, δηλαδή καταστροφή και απώλεια της μνήμης. Συγκεκριμένα, όταν αποκλειόταν φαρμακολογικά ο υποδοχέας NMDA (απαραίτητος στη δημιουργία μνήμης, βλ. ομώνυμο κεφάλαιο) κατά τη διάρκεια μιας περιορισμένης περιόδου

αμέσως μετά την επανενεργοποίηση της μνήμης εκμάθησης χωρικής δοκιμασίας, τα πειραματόζωα δεν ήταν σε θέση να εκτελέσουν (άρα να θυμηθούν) τη δοκιμασία την επόμενη ημέρα (Przybyslawski & Sara, 1997). Μερικά χρόνια αργότερα αποδείχθη ότι αναστολή της πρωτεϊνοσύνθεσης κατά την επανενεργοποίηση της μνήμης μιας εξαρτημένης μάθησης (μετά από μία ημέρα μετά την εκμάθηση της δοκιμασίας) απέκλειε τη μακρόχρονη μνήμη (όπως ελέγχθη, μία ημέρα αργότερα) χωρίς να επηρεάζει τη βραχύχρονη μνήμη (τέσσερις ώρες μετά την επανενεργοποίηση) στα πειραματόζωα (Nader, Schafe, & LeDoux, 2000). Λίγο αργότερα παρόμοια αποτελέσματα αστάθειας της μνήμης κατά την επανενεργοποίησή της αποδείχθηκαν και στον άνθρωπο (Walker, Brakefield, Hobson, & Stickgold, 2003). Με τον τρόπο αυτό διατυπώθηκε η θεωρία της επαναπαγίωσης (Nader & Hardt, 2009· Nader et al., 2000· Sara, 2000), η οποία πρότεινε δύο νέα στοιχεία στη θεώρηση των πιθανών φαινομένων που ακολουθούν την επανενεργοποίηση: πρώτον, ότι κατά την ανάκτηση υφίσταται μία αλλαγή στις συνάψεις που συνδέονται με το συγκεκριμένο μνημονικό αποτύπωμα που τις εξασθενεί, με συνέπεια, και μόνον η διεργασία της ανάκτησης να είναι σε θέση να προκαλέσει αμνησία. Δεύτερον, η διεργασία της ανάκτησης προκαλεί την έναρξη νέας πρωτεϊνοσύνθεσης, η οποία συμβάλλει στην περαιτέρω παγίωση (επαναπαγίωση) του μνημονικού αποτυπώματος. Πράγματι, η αστάθεια του μνημονικού αποτυπώματος δεν ακολουθείται αναγκαστικά από μειωτικές συνέπειες, αλλά το αποτύπωμα μπορεί εναλλακτικά να σταθεροποιηθεί περαιτέρω ή να υποστεί αλλαγές, τροποποιήσεις (Hupbach, Gomez, Hardt, & Nadel, 2007). Φαίνεται ότι η επανα-σταθεροποίηση του αποτυπώματος ίσως είναι το σύνηθες αποτέλεσμα της επανενεργοποίησης της μνήμης κατά τη φάση της ανάκτησης. Το φαινόμενο της επαναπαγίωσης αντανάκλα τη σημαντικότητα της δυνατότητας τροποποίησης μνημονικών αποτυπώματων προηγούμενων εμπειριών από μελλοντικές εμπειρίες. Οπότε, τα μνημονικά αποτυπώματα δεν υπόκεινται μόνον σε παθητικές διεργασίες, όπως είναι η εξασθένηση που οδηγεί στη λήθη και στην έμμεση ενεργητική διεργασία της παρεμβολής από άλλες μνήμες, αλλά υφίστανται τροποποίηση, μετασχηματισμό μέσω ενεργητικής δράσης που εξασκείται από νέες εμπειρίες (Nadel, 2007). Η μεγάλη προσαρμοστική αξία μιας τέτοιας δυνατότητας μετασχηματισμού της μνήμης καθίσταται σαφής από το γεγονός ότι επιτρέπει σε έναν οργανισμό να ενσωματώσει στοιχεία νέων εμπειριών σε προϋπάρχουσες γνωσιακές δομές (Nadel, Hupbach, Gomez, & Newman-Smith, 2012). Σύμφωνα με τη θεώρηση αυτή, η έννοια της μνήμης θα μπορούσε να αντικαταστήσει την έννοια της γνώσης. Όπως η παγίωση, έτσι και η επαναπαγίωση φαίνεται να αποτελεί ένα καθολικό φαινόμενο. Επίσης, η επαναπαγίωση εξαρτάται από νέα πρωτεϊνοσύνθεση και ενδέχεται να αποτελεί έναν συνδυασμό μεταξύ δύο ταυτόχρονων κυτταρικών διεργασιών, αποδυνάμωσης και επανενδυνάμωσης προηγούμενων ενισχυμένων συνάψεων (Bonin & De Koninck, 2015). Επίσης, ο «δημιουργικός» ρόλος της επαναπαγίωσης, δηλαδή το ότι μπορεί να οδηγήσει στον σχηματισμό ενός νέου αποτυπώματος, δείχνει ότι η διεργασία της ανάκτησης δεν είναι ένα παθητικό φαινόμενο, αλλά αποτελεί ένα ιδιαίτερο γεγονός που συνοδεύεται από μοναδικότητα (Sweatt, 2010). Επίσης, το γεγονός της ευμεταβλητότητας της μνήμης μέσω της επαναπαγίωσης κατά την περίοδο της ανάκτησής της προσφέρει τη δυνατότητα απαλοιφής μνημών, οι οποίες έχουν για κάποιο λόγο καταστεί προβληματικές για τη ζωή του ατόμου, όπως είναι αυτές που συνδέονται με τον εθισμό σε ουσίες καθώς και η μετατραυματική διαταραχή άγχους (Nader, Hardt, & Lanius, 2013· Parsons & Ressler, 2013). Για συζήτηση και κριτική επί του φαινομένου της επαναπαγίωσης, συμπεριλαμβανομένης της ιδέας ότι η επαναπαγίωση ουσιαστικά είναι ισοδύναμο της παγίωσης αέναων αναδιοργανώσεων της μνήμης μέσω νέων εμπειριών βλ. (Agren, 2014· Dudai, 2006· Dudai & Eisenberg, 2004· McKenzie & Eichenbaum, 2011).

30.6 Τροποποίηση της Παγίωσης

Όπως περιγράφηκε πιο πάνω η περίοδος της επαναπαγίωσης δημιουργεί τη δυνατότητα μεταβολής της μνήμης, τροποποίησης του μνημονικού αποτυπώματος μέσω της ανάκτησης, της επανενεργοποίησης της αρχικής μνήμης. Ορισμένες από τις διεργασίες της επαναπαγίωσης είναι παρόμοιες με αυτές κατά την αρχική φάση της απόκτησης της μνήμης, της παγίωσης. Η δυνατότητα παρέμβασης στις διεργασίες παγίωσης θα έδινε μεγάλη ευχέρεια στην τροποποίηση της μνήμης πριν ή σε συνδυασμό με τη φάση (ή φάσεις) της επαναπαγίωσης. Πράγματι, η τροποποίηση των διεργασιών μνημονικής παγίωσης αποτελεί πρακτικό ζητούμενο ενός ευρέος φάσματος δυνάμει ενισχυτικών (επί της μνήμης) ουσιών και φαρμακολογικών παραγόντων. Διάφορα συστήματα νευροδιαβιβαστών, νευροτροποποιητών, νευροπεπτιδίων και ορμονών του στρες περιλαμβάνονται μεταξύ αυτών που έχει δείχθει ότι έχουν ή θα μπορούσαν να έχουν τροποποιητική δράση επί των διεργασιών της παγίωσης (Blake, Krawczyk, Baratti, & Boccia, 2014· McGaugh & Roozendaal, 2009· Roozendaal & McGaugh, 2011) (για περισσότερα στοιχεία βλ. κεφ. «Ενισχυτικά Μνήμης»). Επίσης, ο σημαντικός ρόλος της αμυγδαλής στη μνημονική τροποποίηση συζητείται στο ομώνυμο κεφάλαιο.

30.7 Επιλογικά Σχόλια

Παρ' ότι το ζήτημα της μνημονικής παγίωσης έχει απασχολήσει την επιστημονική σκέψη περισσότερο από έναν αιώνα, μόλις πρόσφατα έχει αρχίσει να διερευνάται διεξοδικά μέσω της πειραματικής έρευνας. Για παράδειγμα, το σύνολο των ετήσια δημοσιευμένων μελετών που σχετίζονταν με τη μνημονική παγίωση στις αρχές της δεκαετίας του '90 ήταν μικρότερο από 50, ενώ κατά τα τελευταία πέντε χρόνια οι δημοσιεύσεις έχουν δεκαπλασιαστεί αγγίζοντας τις 500 κάθε χρόνο, ακολουθώντας έναν ταχύ ρυθμό κυρίως τα τελευταία 15 χρόνια (έρευνα στη βάση δεδομένων του PubMed).

Η έννοια της μνημονικής παγίωσης βασίζεται στην ιδέα της σταθερότητας, της αμεταβλητότητας. Όπως όμως φαίνεται, η μνήμη, η δημιουργία της μνήμης είναι μία εντελώς δυναμική διεργασία, ενώ και η αρχική παγίωση πιθανώς αποτελεί μια διεργασία αναδιοργάνωσης προϋπαρχουσών μνημών (McKenzie & Eichenbaum, 2011· Nadel et al., 2012). Η αποδεδειγμένη δυνατότητα συνεχούς μετασχηματισμού των μνημονικών αποτυπωμάτων μέσω των διεργασιών επανακωδίκευσης και επαναπαγίωσης παραπέμπει σε μια θεώρηση αστάθειας του αποτυπώματος που απομακρύνεται από την ιδέα της σταθερότητας, που συνοδεύει την έννοια της παγίωσης, οπότε καθιστά έωλη την ιδέα ενός παγιωμένου, σταθερού αποτυπώματος (Dudai, 2012· Nadel, 2007).

Η έννοια της παγίωσης επινοήθηκε, για να ερμηνεύσει την παρατήρηση, στο επίπεδο της συμπεριφοράς, της σταθερότητας, διατήρησης, συγκράτησης των αναπαραστάσεων που μπορούν να ανακληθούν σε μελλοντικό χρόνο από αυτόν του πρωτο-σχηματισμού τους, καθώς και τη διάκρισή τους από άλλες αναπαραστάσεις, οι οποίες δεν συγκρατούνται, αλλά εξαλείφονται, ξεχνιούνται. Έτσι, η ιδέα της παγίωσης ουσιαστικά ακολουθεί ή συμβαδίζει εννοιολογικά με την ιδέα της ύπαρξης μνημονικού αποτυπώματος, ενός φυσικού δηλαδή αποτυπώματος στον εγκέφαλο, το οποίο αντιπροσωπεύει, αναπαριστά τη μνήμη. Όμως, η ύπαρξη του μνημονικού αποτυπώματος ως μια νευρωνική αλλαγή είναι υποθετική. Επίσης, τα πειραματικά δεδομένα που αφορούν την παγίωση στο επίπεδο της συμπεριφοράς βασίζονται σε πρωτόκολλα αμνησίας (Nadel & Bohbot, 2001), αγνοώντας την πιθανότητα η αμνησία να οφείλεται σε αδυναμία ανάκτησης, ανάκλησης και όχι απαραίτητα απουσία αποτυπώματος. Σημειώνεται ότι η διεργασία της παγίωσης δεν μπορεί να γίνει αντιληπτή ανεξάρτητα από τη διεργασία της ανάκτησης. Έτσι, η μνημονική παγίωση μπορεί να θεωρηθεί ότι είναι ένα υποθετικό εννοιολογικό κατασκεύασμα, το οποίο αναφέρεται στη σταδιακή σταθεροποίηση του μνημονικού αποτυπώματος, και συμπεριφορικά αποδεικνύεται μέσω της επιτυχούς ανάκλησης του αποτυπώματος (Nadel, 2007). Η δε παγίωση στο μοριακοκυτταρικό επίπεδο απαιτεί τη σύνδεση ουσιαστικά μεταξύ του συναπτικού και συμπεριφορικού επιπέδου, κάτι το οποίο δεν έχει πλήρως αποδειχθεί. Ερωτήματα τα οποία πρέπει να απαντηθούν στο μέλλον περιλαμβάνουν τον αριθμό των σταδίων που απαιτούνται για την ολοκλήρωση της παγίωσης, το εάν τα στάδια αυτά διενεργούνται παράλληλα ή σειριακά, πώς ακριβώς διεκπεραιώνεται η συστημική παγίωση (όπου υφίσταται) και βέβαια ποια είναι ακριβώς η σχέση μεταξύ μνημονικής παγίωσης και μακρόχρονων μεταβολών της συναπτικής διαβίβασης (π.χ. τη μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση, βλ. «Πλαστικότητα»).

Η παγίωση ως ιδέα, ως έννοια και ως νευρωνική διεργασία αποτελεί πλέον ένα από τα κυρίαρχα θέματα και πειραματικούς στόχους στη νευροεπιστήμη της μνήμης, αφού φαίνεται να αποτελεί τον πυρήνα του φαινομένου της μνήμης και το ενοποιητικό στοιχείο από το μοριακοκυτταρικό επίπεδο μέχρι τη συμπεριφορά, διαμέσου του πολύ πρόσφατα προσεγγίσιμου πειραματικά επιπέδου των νευρωνικών δικτύων διαφορετικών εγκεφαλικών περιοχών. Επίσης, έχει ανοίξει έναν μεγάλο χώρο για τη διεξοδική διερεύνηση της λειτουργίας του ύπνου και, βέβαια, αποτελεί μια βιολογική λεωφόρο για την επεμβατική ενίσχυση των μνημονικών ικανοτήτων στη φυσιολογική κατάσταση, από τη νεαρή ηλικία μέχρι το γήρας (βλ. κεφ. «Ενισχυτικά νόησης και μνήμης»), αλλά και σε κλινικές καταστάσεις, όπως είναι αυτές πολλών διαταραχών του νευρικού συστήματος. Η παγίωση αποτελεί σημείο στο οποίο συμβάλλουν πολύ διαφορετικές προσεγγίσεις, από την αμιγώς μοριακή μέχρι αυτήν της θεωρητικής ή ακόμα και φιλοσοφικής προσέγγισης του φαινομένου της μνήμης που ενοποιεί τα επίπεδα οργάνωσης από το μοριακοκυτταρικό μέχρι τη συμπεριφορά. Έχει προταθεί ότι η κατανόηση της μνημονικής παγίωσης και της σύνδεσης μεταξύ συμπεριφοράς και εγκεφαλικών μηχανισμών ίσως απαιτεί την αντίληψη του φαινομένου της μνήμης ως αποτελούμενο από πολλά συστατικά (π.χ. δηλωτικά και μη δηλωτικά), τα οποία στηρίζονται σε διαφορετικά νευρωνικά δίκτυα. Η διερεύνηση αυτών των διαφορετικών συστατικών και των αντίστοιχων νευρωνικών μηχανισμών είναι τελικά αυτό που θα επιτρέψει την κατανόηση του φαινομένου της μνήμης στο σύνολό του. Με τη σειρά του αυτό θα καταστήσει δυνατό να ρυθμιστούν οι μηχανισμοί που σχετίζονται με την παγίωση και να μπορούν να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά νευρολογικές και ψυχιατρικές νόσοι (Robertson & Cohen, 2006). Φαίνεται, λοιπόν, ότι το γενικότερο ζήτημα της παγίωσης σε συνδυασμό βέβαια με το φαινόμενο της συναπτικής πλαστικότητας, το οποίο εμπεριέχεται στην ιδέα της παγίωσης, μπορεί να καταστεί αποτελεσματικό ενοποιητικό υπόδειγμα στην επιστήμη της μνήμης για τα επόμενα χρόνια.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Abel, T., Havekes, R., Saletin, J. M., & Walker, M. P. (2013). Sleep, plasticity and memory from molecules to whole-brain networks. *Curr Biol*, 23(17), R774-788. doi: 10.1016/j.cub.2013.07.025
- Agren, T. (2014). Human reconsolidation: a reactivation and update. *Brain Res Bull*, 105, 70-82. doi: 10.1016/j.brainresbull.2013.12.010
- Alger, S. E., Chambers, A. M., Cunningham, T., & Payne, J. D. (2015). The role of sleep in human declarative memory consolidation. *Curr Top Behav Neurosci*, 25, 269-306. doi: 10.1007/7854_2014_341
- Alvarez, P., & Squire, L. R. (1994). Memory consolidation and the medial temporal lobe: a simple network model. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91(15), 7041-7045.
- Baker, F. C., Turlington, S. R., & Colrain, I. (2012). Developmental changes in the sleep electroencephalogram of adolescent boys and girls. *J Sleep Res*, 21(1), 59-67. doi: 10.1111/j.1365-2869.2011.00930.x
- Blake, M. G., Krawczyk, M. C., Baratti, C. M., & Boccia, M. M. (2014). Neuropharmacology of memory consolidation and reconsolidation: Insights on central cholinergic mechanisms. *J Physiol Paris*, 108(4-6), 286-291. doi: 10.1016/j.jphysparis.2014.04.005
- Blunden, S., & Rigney, G. (2015). Lessons Learned from Sleep Education in Schools: A Review of Dos and Don'ts. *J Clin Sleep Med*, 11(6), 671-680. doi: 10.5664/jcsm.4782
- Bonin, R. P., & De Koninck, Y. (2015). Reconsolidation and the regulation of plasticity: moving beyond memory. *Trends Neurosci*, 38(6), 336-344. doi: 10.1016/j.tins.2015.04.007
- Born, J., & Wilhelm, I. (2012). System consolidation of memory during sleep. *Psychol Res*, 76(2), 192-203. doi: 10.1007/s00426-011-0335-6
- Brand, S., & Kirov, R. (2011). Sleep and its importance in adolescence and in common adolescent somatic and psychiatric conditions. *Int J Gen Med*, 4, 425-442. doi: 10.2147/IJGM.S11557
- Buchmann, A., Ringli, M., Kurth, S., Schaerer, M., Geiger, A., Jenni, O. G., & Huber, R. (2011). EEG sleep slow-wave activity as a mirror of cortical maturation. *Cereb Cortex*, 21(3), 607-615. doi: 10.1093/cercor/bhq129
- Buzsaki, G. (1986). Hippocampal sharp waves: their origin and significance. *Brain Res*, 398(2), 242-252.
- Buzsaki, G. (1989). Two-stage model of memory trace formation: a role for "noisy" brain states. *Neuroscience*, 31(3), 551-570.
- Cassoff, J., Bhatti, J. A., & Gruber, R. (2014). The effect of sleep restriction on neurobehavioural functioning in normally developing children and adolescents: insights from the Attention, Behaviour and Sleep Laboratory. *Pathol Biol (Paris)*, 62(5), 319-331. doi: 10.1016/j.patbio.2014.05.017
- Cassoff, J., Knauper, B., Michaelsen, S., & Gruber, R. (2013). School-based sleep promotion programs: effectiveness, feasibility and insights for future research. *Sleep Med Rev*, 17(3), 207-214. doi: 10.1016/j.smrv.2012.07.001
- Colrain, I. M., & Baker, F. C. (2011). Changes in sleep as a function of adolescent development. *Neuropsychol Rev*, 21(1), 5-21. doi: 10.1007/s11065-010-9155-5
- Dang-Vu, T. T., Deseilles, M., Peigneux, P., & Maquet, P. (2006). A role for sleep in brain plasticity. *Pediatr Rehabil*, 9(2), 98-118. doi: 10.1080/13638490500138702
- Danker-Hopfe, H. (2011). Growth and development of children with a special focus on sleep. *Prog Biophys Mol Biol*, 107(3), 333-338. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2011.08.014
- Davis, H. P., & Squire, L. R. (1984). Protein synthesis and memory: a review. *Psychol Bull*, 96(3), 518-559.
- Dewald, J. F., Meijer, A. M., Oort, F. J., Kerkhof, G. A., & Bogels, S. M. (2010). The influence of sleep quality, sleep duration and sleepiness on school performance in children and adolescents: A meta-analytic review. *Sleep Med Rev*, 14(3), 179-189. doi: 10.1016/j.smrv.2009.10.004
- Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nat. Rev. Neurosci.*, 11(2), 114-126. doi: nrm2762 [pii] 10.1038/nrn2762
- Dudai, Y. (2004a). *Memory from A to Z*: Oxford University Press.
- Dudai, Y. (2004b). The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annu Rev Psychol*, 55, 51-86. doi: 10.1146/annurev.psych.55.090902.142050
- Dudai, Y. (2006). Reconsolidation: the advantage of being refocused. *Curr Opin Neurobiol*, 16(2), 174-178. doi: 10.1016/j.conb.2006.03.010

- Dudai, Y. (2007). Consolidation. In H. L. Roediger III, Y. Dudai & S. M. Fitzpatrick (Eds.), *Science of Memory: Concepts* (pp. 165). Oxford: Oxford University Press.
- Dudai, Y. (2012). The restless engram: consolidations never end. *Annu Rev Neurosci*, *35*, 227-247. doi: 10.1146/annurev-neuro-062111-150500
- Dudai, Y., & Eisenberg, M. (2004). Rites of passage of the engram: reconsolidation and the lingering consolidation hypothesis. *Neuron*, *44*(1), 93-100. doi: 10.1016/j.neuron.2004.09.003
- Dudai, Y., & Morris, R. G. M. (2000). To consolidate or not to consolidate. What are the questions? In J. J. Bolhuis (Ed.), *Brain, perception, memory. Advances in cognitive sciences*. Oxford: Oxford University Press.
- Feinberg, I., & Campbell, I. G. (2013). Longitudinal sleep EEG trajectories indicate complex patterns of adolescent brain maturation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, *304*(4), R296-303. doi: 10.1152/ajpregu.00422.2012
- Feinberg, I., Davis, N. M., de Bie, E., Grimm, K. J., & Campbell, I. G. (2012). The maturational trajectories of NREM and REM sleep durations differ across adolescence on both school-night and extended sleep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, *302*(5), R533-540. doi: 10.1152/ajpregu.00532.2011
- Frank, M. G. (2015). Sleep and synaptic plasticity in the developing and adult brain. *Curr Top Behav Neurosci*, *25*, 123-149. doi: 10.1007/7854_2014_305
- Frank, M. G., & Cantera, R. (2014). Sleep, clocks, and synaptic plasticity. *Trends Neurosci*, *37*(9), 491-501. doi: 10.1016/j.tins.2014.06.005
- Gorgoni, M., D'Atri, A., Lauri, G., Rossini, P. M., Ferlazzo, F., & De Gennaro, L. (2013). Is sleep essential for neural plasticity in humans, and how does it affect motor and cognitive recovery? *Neural Plast*, *2013*, 103949. doi: 10.1155/2013/103949
- Gronli, J., Soule, J., & Bramham, C. R. (2013). Sleep and protein synthesis-dependent synaptic plasticity: impacts of sleep loss and stress. *Front Behav Neurosci*, *7*, 224. doi: 10.3389/fnbeh.2013.00224
- Gruber, R., Wiebe, S. T., Wells, S. A., Cassoff, J., & Monson, E. (2010). Sleep and academic success: mechanisms, empirical evidence, and interventional strategies. *Adolesc Med State Art Rev*, *21*(3), 522-541, x.
- Hupbach, A., Gomez, R., Hardt, O., & Nadel, L. (2007). Reconsolidation of episodic memories: a subtle reminder triggers integration of new information. *Learn Mem*, *14*(1-2), 47-53. doi: 10.1101/lm.365707
- Inostroza, M., & Born, J. (2013). Sleep for preserving and transforming episodic memory. *Annu Rev Neurosci*, *36*, 79-102. doi: 10.1146/annurev-neuro-062012-170429
- Jan, J. E., Reiter, R. J., Bax, M. C., Ribary, U., Freeman, R. D., & Wasdell, M. B. (2010). Long-term sleep disturbances in children: a cause of neuronal loss. *Eur J Paediatr Neurol*, *14*(5), 380-390. doi: 10.1016/j.ejpn.2010.05.001
- Krakauer, J. W., & Shadmehr, R. (2006). Consolidation of motor memory. *Trends Neurosci*, *29*(1), 58-64. doi: 10.1016/j.tins.2005.10.003
- Kreutzmann, J. C., Havekes, R., Abel, T., & Meerlo, P. (2015). Sleep deprivation and hippocampal vulnerability: changes in neuronal plasticity, neurogenesis and cognitive function. *Neuroscience*. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.04.053
- Lechner, H. A., Squire, L. R., & Byrne, J. H. (1999). 100 years of consolidation--remembering Muller and Pilzecker. *Learn Mem*, *6*(2), 77-87.
- LeDoux, J. E. (2007). Consolidation: Challenging the traditional view. In H. L. Roediger III, Y. Dudai & S. M. Fitzpatrick (Eds.), *Science of Memory: Concepts* (pp. 171-175). Oxford: Oxford University Press.
- Lewis, D. J. (1979). Psychobiology of active and inactive memory. *Psychol Bull*, *86*(5), 1054-1083.
- Martin, S. J., & Morris, R. G. (2002). New life in an old idea: the synaptic plasticity and memory hypothesis revisited. *Hippocampus*, *12*(5), 609-636. doi: 10.1002/hipo.10107
- McClelland, J. L., McNaughton, B. L., & O'Reilly, R. C. (1995). Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol Rev*, *102*(3), 419-457.
- McGaugh, J. L. (2000). Memory--a century of consolidation. *Science*, *287*(5451), 248-251.
- McGaugh, J. L., & Roozendaal, B. (2009). Drug enhancement of memory consolidation: historical perspective and neurobiological implications. *Psychopharmacology (Berl)*, *202*(1-3), 3-14. doi: 10.1007/s00213-008-1285-6
- McKenzie, S., & Eichenbaum, H. (2011). Consolidation and reconsolidation: two lives of memories? *Neuron*, *71*(2), 224-233. doi: 10.1016/j.neuron.2011.06.037

- Misanin, J. R., Miller, R. R., & Lewis, D. J. (1968). Retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock after reactivation of a consolidated memory trace. *Science*, *160*(3827), 554-555.
- Molle, M., & Born, J. (2011). Slow oscillations orchestrating fast oscillations and memory consolidation. *Prog Brain Res*, *193*, 93-110. doi: 10.1016/b978-0-444-53839-0.00007-7
- Moscovitch, M., & Nadel, L. (1998). Consolidation and the hippocampal complex revisited: in defense of the multiple-trace model. *Curr Opin Neurobiol*, *8*(2), 297-300.
- Moscovitch, M., Rosenbaum, R. S., Gilboa, A., Addis, D. R., Westmacott, R., Grady, C., . . . Nadel, L. (2005). Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory. *J Anat*, *207*(1), 35-66. doi: 10.1111/j.1469-7580.2005.00421.x
- Nadel, L. (2007). Consolidation: The demise of the fixed trace. In H. L. Roediger III, Y. Dudai & S. M. Fitzpatrick (Eds.), *Science of Memory: Concepts* (pp. 177-181). Oxford: Oxford University Press.
- Nadel, L., & Bohbot, V. (2001). Consolidation of memory. *Hippocampus*, *11*(1), 56-60. doi: 10.1002/1098-1063(2001)11:1<56::aid-hipo1020>3.0.co;2-o
- Nadel, L., Hupbach, A., Gomez, R., & Newman-Smith, K. (2012). Memory formation, consolidation and transformation. *Neurosci Biobehav Rev*, *36*(7), 1640-1645. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.03.001
- Nadel, L., & Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol*, *7*(2), 217-227.
- Nader, K., & Hardt, O. (2009). A single standard for memory: the case for reconsolidation. *Nat Rev Neurosci*, *10*(3), 224-234. doi: 10.1038/nrn2590
- Nader, K., Hardt, O., & Lanius, R. (2013). Memory as a new therapeutic target. *Dialogues Clin Neurosci*, *15*(4), 475-486.
- Nader, K., Schafe, G. E., & LeDoux, J. E. (2000). The labile nature of consolidation theory. *Nat Rev Neurosci*, *1*(3), 216-219. doi: 10.1038/35044580
- Parsons, R. G., & Ressler, K. J. (2013). Implications of memory modulation for post-traumatic stress and fear disorders. *Nat Neurosci*, *16*(2), 146-153. doi: 10.1038/nn.3296
- Przybylski, J., & Sara, S. J. (1997). Reconsolidation of memory after its reactivation. *Behav Brain Res*, *84*(1-2), 241-246.
- Reed, J. M., & Squire, L. R. (1998). Retrograde amnesia for facts and events: findings from four new cases. *J Neurosci*, *18*(10), 3943-3954.
- Ribeiro, S. (2012). Sleep and plasticity. *Pflugers Arch*, *463*(1), 111-120. doi: 10.1007/s00424-011-1031-5
- Rigney, G., Blunden, S., Maher, C., Dollman, J., Parvazian, S., Matricciani, L., & Olds, T. (2015). Can a school-based sleep education programme improve sleep knowledge, hygiene and behaviours using a randomised controlled trial. *Sleep Med*, *16*(6), 736-745. doi: 10.1016/j.sleep.2015.02.534
- Ringli, M., & Huber, R. (2011). Developmental aspects of sleep slow waves: linking sleep, brain maturation and behavior. *Prog Brain Res*, *193*, 63-82. doi: 10.1016/B978-0-444-53839-0.00005-3
- Robertson, E. M., & Cohen, D. A. (2006). Understanding consolidation through the architecture of memories. *Neuroscientist*, *12*(3), 261-271. doi: 10.1177/1073858406287935
- Roosendaal, B., & McGaugh, J. L. (2011). Memory modulation. *Behav Neurosci*, *125*(6), 797-824. doi: 10.1037/a0026187
- Rosenberg, T., Gal-Ben-Ari, S., Dieterich, D. C., Kreutz, M. R., Ziv, N. E., Gundelfinger, E. D., & Rosenblum, K. (2014). The roles of protein expression in synaptic plasticity and memory consolidation. *Front Mol Neurosci*, *7*, 86. doi: 10.3389/fnmol.2014.00086
- Routtenberg, A. (2008). The substrate for long-lasting memory: if not protein synthesis, then what? *Neurobiol Learn Mem*, *89*(3), 225-233. doi: 10.1016/j.nlm.2007.10.012
- Sara, S. J. (2000). Retrieval and reconsolidation: toward a neurobiology of remembering. *Learn Mem*, *7*(2), 73-84.
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *20*(1), 11-21.
- Shepherd, J. D. (2012). Memory, plasticity and sleep - A role for calcium permeable AMPA receptors? *Front Mol Neurosci*, *5*, 49. doi: 10.3389/fnmol.2012.00049
- Siapas, A. G., & Wilson, M. A. (1998). Coordinated interactions between hippocampal ripples and cortical spindles during slow-wave sleep. *Neuron*, *21*(5), 1123-1128.
- Squire, L. R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev*, *99*(2), 195-231.
- Squire, L. R., Cohen, N. J., & Nadel, L. (1984). The medial temporal region and memory consolidation: a

- new hypothesis. In H. Weingartner & E. Parker (Eds.), *Memory consolidation*. Hillsdale, NJ: Erlbaum and Associates.
- Squire, L. R., Genzel, L., Wixted, J. T., & Morris, R. G. (2015). Memory Consolidation. *Cold Spring Harbor Perspect Biol*, 7(8). doi: 10.1101/cshperspect.a021766
- Stickgold, R. (2005). Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, 437(7063), 1272-1278. doi: 10.1038/nature04286
- Stickgold, R., & Walker, M. P. (2007). Sleep-dependent memory consolidation and reconsolidation. *Sleep Med*, 8(4), 331-343. doi: 10.1016/j.sleep.2007.03.011
- Sullivan, E. V., Pfefferbaum, A., Rohlfing, T., Baker, F. C., Padilla, M. L., & Colrain, I. M. (2011). Developmental change in regional brain structure over 7 months in early adolescence: comparison of approaches for longitudinal atlas-based parcellation. *Neuroimage*, 57(1), 214-224. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.04.003
- Sweatt, D. J. (2010). In D. J. Sweatt (Ed.), *Mechanisms of Memory*: Academic Press.
- Teyler, T. J., & DiScenna, P. (1986). The hippocampal memory indexing theory. *Behav Neurosci*, 100(2), 147-154.
- Teyler, T. J., & Rudy, J. W. (2007). The hippocampal indexing theory and episodic memory: updating the index. *Hippocampus*, 17(12), 1158-1169. doi: 10.1002/hipo.20350
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2014). Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron*, 81(1), 12-34. doi: 10.1016/j.neuron.2013.12.025
- Walker, M. P., Brakefield, T., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2003). Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature*, 425(6958), 616-620. doi: 10.1038/nature01930
- Wamsley, E. J., & Stickgold, R. (2011). Memory, Sleep and Dreaming: Experiencing Consolidation. *Sleep Med Clin*, 6(1), 97-108.
- Winocur, G., & Moscovitch, M. (2011). Memory transformation and systems consolidation. *J Int Neuropsychol Soc*, 17(5), 766-780. doi: 10.1017/s1355617711000683
- Winocur, G., Moscovitch, M., & Bontempi, B. (2010). Memory formation and long-term retention in humans and animals: convergence towards a transformation account of hippocampal-neocortical interactions. *Neuropsychologia*, 48(8), 2339-2356. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.04.016
- Αριστοτέλης. (1992). Μικρά Φυσικά.

31. Πεδίο CA1 Ιππόκαμπου

Σύνοψη

Το CA1 πεδίο είναι μια περιοχή της εγκεφαλικής δομής του ιππόκαμπου με ιδιαίτερα ανατομικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά. Επίσης, θεωρείται ότι έχει και ιδιαίτερο λειτουργικό ρόλο. Είναι η περιοχή της οποίας η φυσιολογία έχει μελετηθεί πιο εντατικά σε σχέση με τις άλλες περιοχές του ιππόκαμπου αλλά και γενικά σε σχέση με άλλες εγκεφαλικές περιοχές. Έχει πολύ σημαντικούς ρόλους στις διεργασίες μάθησης και μνήμης καθώς και στην αναπαράσταση του περιβάλλοντος χώρου του οργανισμού.

Προσπαιτούμενη γνώση

Σημαντικές γνώσεις που συμβάλλουν στην καλύτερη κατανόηση του κεφαλαίου περιλαμβάνουν στοιχειώδη γνώση των ανατομικών συνδέσεων του ιππόκαμπου και βασικές γνώσεις της ηλεκτροφυσιολογικής δραστηριότητας των νευρικών κυττάρων. Σχετικά κεφάλαια: «Ιππόκαμπος», «Αυτοσυνειρμικό δίκτυο», «Κύτταρα περιοχής», «Βιωματική μνήμη», «Παγίωση», «Πλαστικότητα».

31.1 Ορισμός - Γενικά Ανατομικά και Λειτουργικά Στοιχεία

Ως CA1 αναφέρεται μία υποπεριοχή (πεδίο) της δομής του ιππόκαμπου με ανατομικά, φυσιολογικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά που τη διαφοροποιούν από τις άλλες περιοχές του ιππόκαμπου και η οποία εντοπίζεται μεταξύ της CA2 περιοχής και του υποθέματος. Η ονομασία προέρχεται από τα αρχικά των λέξεων cornu ammonis, το κέρασ του Αιγύπτιου θεού Άμμωνα, έκφραση που χρησιμοποιήθηκε από τον De Garengoeot (1742), για να περιγράψει την αψιδωτή δομή της εγκεφαλικής περιοχής που πλέον είναι γνωστή ως ιππόκαμπος. Η συντομογραφία CA εγκαθιδρύθηκε μόνιμα στη βιβλιογραφία από τον νευροανατόμο Rafael Lorente de Nó (1934) και χρησιμοποιείται, για να περιγράψει τις υποπεριοχές ή πεδία CA1, CA2 και CA3 του ιππόκαμπου που έχουν διακριτά χαρακτηριστικά.

Ανατομικά, η CA1 περιοχή παρουσιάζει ορισμένα σημαντικά χαρακτηριστικά, τα οποία τη διαφοροποιούν από την CA3 περιοχή (Amaral & Witter, 2004). Πρώτον, η κύρια διεγερτική είσοδος στην CA1 περιοχή προέρχεται από τα CA3 πυραμιδικά κύτταρα (παράπλευρες ίνες ή κλάδους του Schaffer), δεν δέχεται συνάψεις από τα κύτταρα της οδοντωτής έλικας και έτσι δεν έχει διάφανη στιβάδα (stratum lucidum), όπως συμβαίνει με την CA3 περιοχή. Δεύτερον, στην CA1 περιοχή υπάρχουν πολύ λίγες παλίνδρομες συνδέσεις μεταξύ των πυραμιδικών κυττάρων, σε αντίθεση με το πυκνό δίκτυο της CA3 περιοχής. Τρίτον, η είσοδος στην CA1 περιοχή από τον ενδορινικό φλοιό προέρχεται από κύτταρα της στιβάδας III του ενδορινικού φλοιού και όχι από αυτά της στιβάδας II, όπως συμβαίνει με την CA3 περιοχή. Από λειτουργική άποψη, το πιο εντυπωσιακό χαρακτηριστικό πολλών πυραμιδικών κυττάρων της CA1 περιοχής είναι η τάση τους να πυροδοτούν σε συγκεκριμένες περιοχές του περιβάλλοντος χώρου και για τον λόγο αυτό ονομάστηκαν *κύτταρα περιοχής* (place cells) από τους ερευνητές O'Keefe και Dostrovsky (O'Keefe & Dostrovsky, 1971). Ένας σημαντικός ρόλος που φαίνεται να αναλαμβάνουν τα κύτταρα περιοχής και ο οποίος αποτελεί μία από τις προτεινόμενες λειτουργίες της περιοχής CA1 του ιππόκαμπου είναι η χρονική οργάνωση της πληροφορίας (Mizumori, Smith, & Puryear, 2007· Wiener, Korshunov, Garcia, & Berthoz, 1995).

31.2 Πιθανές Λειτουργίες της CA1 Περιοχής

Μία σημαντική συνέπεια της θεώρησης του παραδείγματος του αυτοσυνειρμικού δικτύου, όπως περιγράφεται για την CA3 περιοχή, είναι η πιθανή ικανότητα για συγκράτηση, αποθήκευση και ανάκληση όχι μόνο μεμονωμένων διαμορφώσεων, προτύπων νευρωνικής δραστηριότητας αλλά ακόμα και ολόκληρων αλληλουχιών τέτοιων προτύπων κυτταρικής δραστηριότητας. Η CA1 περιοχή θα μπορούσε να συμμετέχει σε μια τέτοια διεργασία αλληλούχισης με το να διαχωρίζει τα CA3 πρότυπα δραστηριότητας σε πρότυπα για διαφορετικές θέσεις στον χώρο (Rolls & Kesner, 2006). Με αυτόν τον τρόπο, CA1 κύτταρα που αντιπροσωπεύουν διαδοχικές θέσεις στον χώρο θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην πλοήγηση του υποκειμένου από σημείο σε σημείο. Έτσι, η CA1 περιοχή θα μπορούσε να συμβάλλει στον σχηματισμό τέτοιων αναπαραστάσεων διαδοχικών προτύπων δραστηριότητας, τα οποία αποτελούν τμήματα μιας μεγαλύτερης βιωματικής μνήμης, καθιστώντας το καθένα διαφορετικό από το επόμενο.

Ο ρόλος της CA1 περιοχής στον διαχωρισμό διαδοχικών συμβάντων έχει διερευνηθεί πειραματικά με δοκιμασίες εκμάθησης μιας συγκεκριμένης ακολουθίας θέσεων στον χώρο, όπου για παράδειγμα το ζώο πρέπει να μάθει, μέσω επαναλαμβανόμενων προσπαθειών, να επισκέπτεται τους πολλαπλούς βραχίονες ενός λαβυρίνθου με μια συγκεκριμένη σειρά, ώστε να παίρνει τροφή μετά από επιτυχημένη επιλογή. Καταστροφή του ιππόκαμπου παρεμποδίζει την εκμάθηση αυτής της δοκιμασίας, αλλά δεν διαταράσσει την επίδοση, όταν γίνεται μετά την επίτευξη της εκμάθησης (DeCoteau & Kesner, 2000).

Υπάρχουν και άλλα πειραματικά δεδομένα που υποδεικνύουν την εμπλοκή της CA1 περιοχής στη μνήμη της σειράς με την οποία έχουν εμφανιστεί τα συμβάντα, χωρίς να χρησιμοποιείται η παράμετρος του χρόνου. Για παράδειγμα, έχει αποδειχτεί στον άνθρωπο ότι η ενθύμηση χρονικά απομακρυσμένων γεγονότων γίνεται μέσω της σειράς με την οποία συνέβησαν και όχι λόγω της χρονικής τους γειτνίασης (Estes, 1986). Μάλιστα, έχει παρατηρηθεί ότι η μνημονική ικανότητα ενισχύεται με την αύξηση του αριθμού των συμβάντων που παρεμβάλλονται μεταξύ αυτών των οποίων τη σειρά καλείται να θυμηθεί το υποκείμενο (Madsen & Kesner, 1995). Θεωρείται ότι αυτό συμβαίνει λόγω της αυξημένης παρεμβολής που υφίσταται σε χρονικώς κοντινά συμβάντα σε σύγκριση με απομακρυσμένα. Το φαινόμενο αυτό καλείται επίδραση χρονικής απόστασης ή επίδραση χρονικού διαχωρισμού προτύπου. Πειραματικά αποτελέσματα σε επίμυες έχουν δείξει ότι η CA1 περιοχή εμπλέκεται στη μνήμη θέσεων στον χώρο σε συνάρτηση με τη χρονική απόσταση μεταξύ τους (Gilbert, Kesner, & Lee, 2001). Ο ρόλος της CA1 περιοχής στη διεργασία του χρονικού διαχωρισμού των θέσεων στον χώρο αποδεικνύεται από το γεγονός ότι ζώα με κατεστραμμένη την CA1 περιοχή δεν μπορούν να διαχωρίσουν τα συμβάντα στον χρόνο. Παρόμοιο ρόλο έχει η CA1 περιοχή (μάλιστα του κοιλιακού αλλά όχι του ραχιαίου ιππόκαμπου), εκτός από τον διαχωρισμό συμβάντων που σχετίζονται με χωρική πληροφορία και σε συμβάντα που περιέχουν πληροφορία για οσμές (Kesner, 2007). Πρέπει βέβαια να σημειωθεί ότι παρόμοιο μνημονικό έλλειμμα προκαλείται και μετά από καταστροφή της CA3 περιοχής (Gilbert & Kesner, 2006).

Μία παρεμφερής λειτουργία της CA1 περιοχής που σχετίζεται με τις χρονικές πτυχές της μνήμης είναι η περίπτωση των συνειρμών μεταξύ γεγονότων των οποίων μεσολαβεί κάποιο χρονικό διάστημα. Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, καταστροφή της CA1 περιοχής καταστρέφει τη συγκράτηση της ικανότητας σε μια δοκιμασία κλασικής εξαρτημένης μάθησης, όταν υφίσταται καθυστέρηση μεταξύ εξαρτημένου και μη εξαρτημένου ερεθίσματος, αλλά όχι όταν υπάρχει χρονική επικάλυψη μεταξύ των δύο ερεθισμάτων. Για παράδειγμα, η εμπλοκή της CA1 περιοχής στη δημιουργία αυτού του είδους συνειρμών στον χρόνο έχει καταδειχτεί χρησιμοποιώντας το συμπεριφορικό πειραματικό πρωτόκολλο της εξαρτημένης φοβικής αντίδρασης (Rogers, Hunsaker, & Kesner, 2006).

Όπως και με τις άλλες περιοχές του ιππόκαμπου, η ανατομική οργάνωση, η οργάνωση δηλαδή της συνδεσμολογίας της CA1 περιοχής σε κάποιο βαθμό υποδηλώνει και τους πιθανούς λειτουργικούς της ρόλους στην επεξεργασία της πληροφορίας. Έτσι, η CA1 περιοχή φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη διεργασία μείωσης της επικάλυψης μεταξύ των συνειρμικών αναπαραστάσεων που δημιουργούνται στο παλίνδρομο δίκτυο της CA3 περιοχής. Αυτό μπορεί να επιτυγχάνεται μέσω του ρόλου που έχει προταθεί για την CA1 περιοχή σε διεργασία σύγκρισης μεταξύ αναπαραστάσεων που δημιουργούνται στην CA3 περιοχή και αντίστοιχων αναπαραστάσεων που υφίστανται στο δίκτυο του ενδορινικού φλοιού (Katz, Kath, Spruston, & Hasselmo, 2007) από τον οποίο δέχεται είσοδο η CA1 περιοχή. Έτσι, το δίκτυο της CA1 περιοχής μπορεί να συγκρίνει τη δραστηριότητα της CA3 περιοχής, που σχετίζεται με συγκεκριμένες αναπαραστάσεις, με την αντίστοιχη δραστηριότητα στον ενδορινικό φλοιό και με τον τρόπο αυτό να ελέγχει το πόσο ισχυρά θα επηρεάσει η έξοδος της CA3 περιοχής τον ενδορινικό φλοιό. Πράγματι, φαίνεται ότι η ανατομική συνδεσμολογία της CA1 περιοχής θα μπορούσε να της επιτρέψει να ασκεί έναν τέτοιο ρόλο σύγκρισης μεταξύ της πληροφορίας από την CA3 περιοχή που σχετίζεται με το πλαίσιο στο οποίο συνέβη ένα βιωματικό γεγονός, της αναπαράστασης γύρω από το χωροχρονικό σημείο στο οποίο συνέβη (πληροφορία προερχόμενη από τον μέσο ενδορινικό φλοιό) και της αναπαράστασης γύρω από συγκεκριμένα αντικείμενα τα οποία υπήρξαν στο γεγονός (προερχόμενη από τον πλάγιο ενδορινικό φλοιό). Για παράδειγμα, εάν η ενεργοποιημένη αναπαράσταση του πλαισίου ενός βιώματος ανακαλεί μία μνήμη η οποία περιλαμβάνει ένα στοιχείο, το οποίο όμως δεν περιέχεται στην αναπαράσταση του ενδορινικού φλοιού, γίνεται δηλαδή ανάκληση λάθος πλαισίου, τότε μέσω της δράσης του, το δίκτυο της CA1 περιοχής μπορεί να δρομολογήσει την ανάκληση ενός διαφορετικού πλαισίου (Hasselmo & Schnell, 1994). Στη συνέχεια, αυτή η σύγκριση θα μπορούσε να επιτρέψει στο δίκτυο της CA1 περιοχής να «επιλέγει» τη σωστή CA3 αναπαράσταση κατά τη διεργασία της ανάκλησης και λανθασμένες αναπαραστάσεις να μην μπορούν να περάσουν στο δίκτυο του ενδορινικού φλοιού.

Τέλος, ένας πολύ σημαντικός ρόλος που φαίνεται να παίζει η CA1 περιοχή και για τον οποίο αφιερώνεται μεγάλο μέρος της σύγχρονης έρευνας είναι αυτός στη διεργασία της μνημονικής παγίωσης. Σύμφωνα με τη λειτουργία αυτή, συναθροίσματα CA1 κυττάρων που κωδικοποιούν συγκεκριμένα βιωματικά συμβάντα

και τα οποία δημιουργούνται κατά την είσοδο της πληροφορίας στον ιππόκαμπο, επαναδραστηριοποιούνται σε ορισμένες συμπεριφορικές φάσεις, και πιο συχνά κατά την φάση του ύπνου βραδέων κυμάτων, και αυτό οδηγεί στην «μεταφορά» της μνημονικής πληροφορίας από το δίκτυο του ιππόκαμπου σε αυτό του νεοφλοιού σύγχρονα με την άφιξη θαλαμικής εισόδου, με συνέπεια την ενδυνάμωση των συνάψεων μεταξύ των νευρικών κυττάρων του νεοφλοιού, μέσω φαινομένων συναπτικής πλαστικότητας. Αυτή η διεργασία θεωρείται ως θεμελιώδης για τη σταθερή εγκατάσταση, την παγίωση των μνημών στον νεοφλοιό. Είναι, λοιπόν, σαφές ότι η δραστηριότητα αυτή των CA1 κυττάρων εμπλέκεται σε φαινόμενα τόσο κυτταρικής όσο και συστημικής παγίωσης. Η επαναδραστηριοποίηση των CA1 κυττάρων και η επίρρωση του φαινομένου της παγίωσης συμβαίνει, όταν στον ιππόκαμπο οργανώνεται και καταγράφεται η σύμπλοκη δραστηριότητα των οξύαιχμων κυμάτων-ριπιδισμών.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Amaral, D., & Witter, M. (2004). Hippocampal Formation. In G. Paxinos (Ed.), *The Rat Nervous System* (3rd ed., pp. 635-704): Academic Press.
- DeCoteau, W. E., & Kesner, R. P. (2000). A double dissociation between the rat hippocampus and medial caudoputamen in processing two forms of knowledge. *Behav Neurosci*, *114*(6), 1096-1108.
- Estes, W. K. (1986). Memory storage and retrieval processes in category learning. *J Exp Psychol Gen*, *115*(2), 155-174.
- Gilbert, P. E., & Kesner, R. P. (2006). The role of the dorsal CA3 hippocampal subregion in spatial working memory and pattern separation. *Behav Brain Res*, *169*(1), 142-149. doi: 10.1016/j.bbr.2006.01.002
- Gilbert, P. E., Kesner, R. P., & Lee, I. (2001). Dissociating hippocampal subregions: double dissociation between dentate gyrus and CA1. *Hippocampus*, *11*(6), 626-636. doi: 10.1002/hipo.1077
- Hasselmo, M. E., & Schnell, E. (1994). Laminar selectivity of the cholinergic suppression of synaptic transmission in rat hippocampal region CA1: computational modeling and brain slice physiology. *J Neurosci*, *14*(6), 3898-3914.
- Katz, Y., Kath, W. L., Spruston, N., & Hasselmo, M. E. (2007). Coincidence detection of place and temporal context in a network model of spiking hippocampal neurons. *PLoS Comput Biol*, *3*(12), e234. doi: 10.1371/journal.pcbi.0030234
- Kesner, R. P. (2007). Neurobiological Views of Memory. In R. P. Kesner & J. L. Martinez (Eds.), *Neurobiol Learn Mem* (pp. 271-304): Academic Press.
- Madsen, J., & Kesner, R. P. (1995). The temporal-distance effect in subjects with dementia of the Alzheimer type. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, *9*(2), 94-100.
- Mizumori, S. J., Smith, D. M., & Puryear, C. B. (2007). Mnemonic Contributions of Hippocampal Place Cells. In R. P. Kesner & J. L. Martinez (Eds.), *Neurobiol Learn Mem* (2nd ed., pp. 155-189): Academic Press.
- O'Keefe, J., & Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res*, *34*(1), 171-175.
- Rogers, J. L., Hunsaker, M. R., & Kesner, R. P. (2006). Effects of ventral and dorsal CA1 subregional lesions on trace fear conditioning. *Neurobiol Learn Mem*, *86*(1), 72-81. doi: 10.1016/j.nlm.2006.01.002
- Rolls, E. T., & Kesner, R. P. (2006). A computational theory of hippocampal function, and empirical tests of the theory. *Prog Neurobiol*, *79*(1), 1-48. doi: 10.1016/j.pneurobio.2006.04.005
- Wiener, S. I., Korshunov, V. A., Garcia, R., & Berthoz, A. (1995). Inertial, substratal and landmark cue control of hippocampal CA1 place cell activity. *Eur J Neurosci*, *7*(11), 2206-2219.

32. Πλαστικότητα

Σύνοψη

Η έννοια της πλαστικότητας είναι μια έννοια ευρύτατης χρήσης και εφαρμογής στο πεδίο της Νευροεπιστήμης και περιλαμβάνει φαινόμενα σε όλα τα επίπεδα οργάνωσης του νευρικού συστήματος που αφορούν τη δομή και τη λειτουργία του, από το μοριακό επίπεδο και τις εναλλακτικές λειτουργικές καταστάσεις μιας πρωτεΐνης μέχρι τη μεταβολή της οργανωμένης δραστηριότητας ευρέων νευρωνικών δικτύων του εγκεφάλου και τη συμπεριφορά. Είναι σαφές ότι οι διεργασίες δομικής πλαστικότητας δεν μπορούν να διαχωριστούν από αυτές λειτουργικής πλαστικότητας, αφού μεταβολή της δομής συνοδεύεται από μεταβολές της λειτουργίας. Το επίπεδο, όμως, στο οποίο συνήθως παραπέμπει ο όρος πλαστικότητα και στο οποίο πραγματοποιείται το μεγαλύτερο μέρος της πειραματικής έρευνας είναι αυτό της σύναψης, της συναπτικής πλαστικότητας, λόγω της εξαιρετικά ευρείας πρακτικής δυνατότητας για μελέτη της αλλά και λόγω του ότι αποτελεί το μοναδικό φαινόμενο (ή μάλλον οικογένεια φαινομένων) που προσεγγίζει τα χαρακτηριστικά της συμπεριφορικής μνήμης σε τέτοιο βαθμό. Μια μεγάλη κατηγοριοποίηση των φαινομένων συναπτικής πλαστικότητας τη διαχωρίζει σε βραχύχρονη και μακρόχρονη πλαστικότητα, με ασαφή ωστόσο χρονικά όρια. Τα φαινόμενα μακρόχρονης συναπτικής πλαστικότητας εμπλέκουν τόσο μετασυναπτικούς όσο και προσυναπτικούς μηχανισμούς, ενώ η συμμετοχή των προσυναπτικών μηχανισμών φαίνεται να κυριαρχεί στη βραχύχρονη συναπτική πλαστικότητα. Το κυρίαρχο υπόδειγμα συναπτικής πλαστικότητας που θεωρείται ότι αποτελεί θεμελιώδη νευροβιολογική διεργασία της μάθησης και μνήμης, είναι η μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση (long-term potentiation, LTP), η οποία συνίσταται σε αύξηση της αποτελεσματικότητας των διεγερτικών συνάψεων που επάγεται από υψίσχυνη ενεργοποίηση της σύναψης και η οποία μπορεί να διαρκεί από ώρες έως και αρκετές εβδομάδες. Το φαινόμενο της LTP ουσιαστικά συνίσταται σε μια ετερογενή ομάδα διαφορετικών κυτταρικών διεργασιών που εμπλέκουν μια πληθώρα μοριακοκυτταρικών αλληλεπιδράσεων με κυρίαρχο τον ρόλο του γλουταματεργικού υποδοχέα NMDA ως παράγοντα επαγωγής, και το ιόν του ασβεστίου ως βασικό κυτταρικό μηνύτορα που πυροδοτεί τις διεργασίες έκφρασης και διατήρησης της LTP. Η διάρκεια της LTP μπορεί να είναι βραχύχρονη ή μακρόχρονη ανάλογα με τις διεργασίες που έχουν πυροδοτηθεί, με τη βραχύχρονη μορφή να στηρίζεται γενικά σε μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις (π.χ. φωσφορυλιώσεις), ενώ τη μακρόχρονη μορφή να απαιτεί πρωτεϊνοσύνθεση. Σε ιδιαίτερα μακρόχρονες μορφές πλαστικότητας φαίνεται να συμβαίνουν και δομικές αλλαγές στις συνάψεις. Η συναπτική πλαστικότητα ρυθμίζεται από μια μεγάλη πληθώρα νευροδιαβιβαστών, νευροτροποποιητών και άλλων ουσιών, όπως ορμονών. Παρ' ότι υπάρχουν αρκετά δεδομένα που δείχνουν τη σχέση μεταξύ συναπτικής πλαστικότητας και μνήμης, δεν υπάρχουν ακόμα οριστικά συμπεράσματα.

Προαπαιτούμενη γνώση

Για την κατανόηση του περιεχομένου του παρόντος κεφαλαίου απαιτούνται βασικές γνώσεις κυτταρικής νευροφυσιολογίας, γνώσεις που σχετίζονται με την ηλεκτροφυσιολογική δραστηριότητα της μεμβράνης του νευρώνα. Δηλαδή, οι έννοιες του μεμβρανικού δυναμικού (εκπόλωση, υπερπόλωση), του δυναμικού ενέργειας και της συναπτικής διαβίβασης, καθώς και οι διεργασίες που σχετίζονται με τα φαινόμενα αυτά. Επίσης, βοηθητικές είναι βασικές έννοιες κυτταρικής βιολογίας και βιοχημείας.

32.1 Ορισμός και Γενικές Παρατηρήσεις

Πλαστικότητα είναι η δυνατότητα μεταβολής και διατήρησης της μεταβολής αυτής για ένα διάστημα, μικρό ή μεγάλο. Η πλαστικότητα αναφέρεται στην ικανότητα μιας οντότητας να υφίσταται τροποποιήσεις χωρίς ανάπαυση ή αποσύνθεση, δηλαδή αποδιοργάνωση (Dudai, 2004, 2007). Η έννοια της πλαστικότητας εφαρμόζεται σε όλα τα επίπεδα της οργάνωσης του νευρικού συστήματος, εκφράζοντας τόσο τη λειτουργική όσο και τη δομική πλαστικότητα. Εκφράζει τη δυνατότητα ή ικανότητα μεταβολής ή τροποποίησης ενός βιολογικού φαινομένου. Η μεταβολή μπορεί να πραγματοποιείται εντός του φυσιολογικού εύρους στο οποίο κυμαίνεται το φαινόμενο ή να αποτελεί αλλαγή κατάστασης, δηλαδή να αποτελεί μια παραμένουσα μετατόπιση του προκαθορισμένου σημείου ενός ομοιοστατικού συστήματος. Στο ανώτερο επίπεδο λειτουργικής οργάνωσης, η πλαστικότητα μπορεί να γίνει αντιληπτή μέσω της μεταβολής στη συμπεριφορά, αυτό δηλαδή που καλούμε μάθηση. Στο χαμηλότερο επίπεδο λειτουργικής οργάνωσης που φέρει και μια σχετική αυτονομία και που αποτελεί την βάση του μεγαλύτερου μέρους της συμπεριφορικής πλαστικότητας, η λειτουργική πλαστικότητα συνίσταται στη συναπτική πλαστικότητα. Σε όλα τα επίπεδα οργάνωσης του νευρικού συστήματος λειτουρ-

γική και δομική πλαστικότητα μπορούν να συνδυάζονται μεταξύ τους και να υπάρχουν ταυτόχρονα. Αυτό εξαρτάται και από τον ορισμό που δίνουμε στο δομικό και λειτουργικό. Για παράδειγμα, ως δομική έκφραση οργάνωσης μπορεί να εκληφθεί ο αριθμός των υποδοχέων σε μία σύναψη. Μια τέτοια δομική μεταβολή θα συνοδεύεται αναπόφευκτα, βέβαια, και από λειτουργική μεταβολή. Ως νευρωνική πλαστικότητα θεωρείται οποιαδήποτε φυσιολογική μεταβολή που συμβαίνει εντός του νευρικού συστήματος ως αποτέλεσμα δραστηριότητας προκαλούμενης είτε από εσωτερικά είτε από εξωτερικά αίτια. Συμβατικά, και με αναφορά στα πιο στοιχειώδη επίπεδα οργάνωσης, ως λειτουργική πλαστικότητα γίνεται αντιληπτή η μεταβολή της διαβίβασης σε μία σύναψη, δηλαδή η συναπτική πλαστικότητα. Έτσι, πλαστικότητα θα μπορούσε να θεωρηθεί το σύνολο των φυσικών και βιοχημικών αλλαγών, που συμβαίνουν κυρίως στις περιοχές των συναπτικών συνδέσεων του εγκεφάλου, οι οποίες και αποτελούν τον σύνδεσμο μεταξύ των παρελθουσών εμπειριών και της επίδρασής τους στην τρέχουσα συμπεριφορά του οργανισμού.

Ως εμπειρέχουσα την έννοια της μεταβολής, η έννοια της πλαστικότητας χαρακτηρίζει ίσως πιο πολύ από κάθε άλλη έννοια την τρέχουσα ιδέα που έχουμε, τουλάχιστον πολλοί ερευνητές, για το μνημονικό φαινόμενο ως μια διεργασία συνεχώς μεταβαλλόμενης κατάστασης του (νευρικού) συστήματος. Πράγματι, ενώ οι άλλες έννοιες που προσπαθούν να χαρακτηρίσουν τη μνήμη, όπως αποθήκευση, συγκράτηση, αποτύπωμα, παγίωση, ακόμα και ο ίδιος ο όρος μνήμη, εννοιολογικά παραπέμπουν στην ιδέα της σταθερότητας, της μη μεταβλητότητας, η πλαστικότητα έχει καταστατικό χαρακτηριστικό την ιδέα της δυνάμει συνεχούς μεταβολής, ευχέρειας για μετατροπή, αλλαγή. Η παρατηρούμενη πλαστικότητα του εγκεφάλου, θεωρούμενη ως δυνατότητα τροποποίησης, αντανακλά την αρχή ότι η αρχιτεκτονική οργάνωση του εγκεφάλου ενός ατόμου δεν είναι στατική, αλλά υπόκειται σε συνεχή τροποποίηση μέσω επιδράσεων από το εσωτερικό και εξωτερικό περιβάλλον σε συνδυασμό με γενετικούς παράγοντες που συνδέονται με τον φυσιολογικό κύκλο της ανάπτυξης, της εφηβείας, της ενηλικιότητας και του γήρατος. Η δυναμική αυτή τροποποίηση του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της ζωής του ατόμου αφορά το ένα από τα δύο ποιοτικά διαφορετικά επίπεδα οργάνωσης του εγκεφάλου, αυτό δηλαδή που σχετίζεται με τις διαφορές του εγκεφάλου μεταξύ των ατόμων του ίδιου είδους, και που μπορεί να χαρακτηριστεί ως μικρο-δικτύωση. Το άλλο επίπεδο οργάνωσης του εγκεφάλου είναι αυτό της μακρο-δικτύωσης και αφορά το επίπεδο οργάνωσης της αδρής ανατομίας, που περιλαμβάνει τις κύριες ομάδες νευρώνων και τις κύριες δέσμες ινών που τις συνδέουν και καθορίζεται κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης με βάση ένα μοναδικό για κάθε είδος γενετικό πρόγραμμα. Όπως ολόκληρο το σώμα, έτσι και ο εγκέφαλος κάθε είδους έχει μια χαρακτηριστική για το είδος μακρο-αρχιτεκτονική. Το εύρος των διαφορών στην αρχιτεκτονική της μικροδικτύωσης μεταξύ των ατόμων είναι μικρότερο από τις παρατηρούμενες διαφορές μεταξύ των ειδών και αφορά απόλυτα αριθμούς (νευρώνες συγκεκριμένου τύπου, διακλαδώσεις δενδριτών, συνάψεις κ.λπ.) (Swanson, 2002).

Μία βασική παραδοχή στη σύγχρονη νευροεπιστημονική μελέτη του εγκεφάλου και της συμπεριφοράς συνίσταται στο ότι όλες οι εγκεφαλικές λειτουργίες που μπορούν να παρατηρηθούν μέσω της συμπεριφοράς, όπως είναι η μάθηση και η μνήμη, καθώς βέβαια όλες οι άλλες λειτουργίες του εγκεφάλου, βασίζονται στη δραστηριότητα των νευρικών κυττάρων, των νευρώνων. Συνεπώς, κάθε ολοκληρωμένη περιγραφή των εγκεφαλικών λειτουργιών θα πρέπει να περιλαμβάνει και περιγραφή των νευρωνικών διεργασιών. Μια περαιτέρω βασική παραδοχή στη νευροεπιστημονική μελέτη των φαινομένων μάθησης και μνήμης είναι ότι οι διεργασίες αυτές απαιτούν ή βασίζονται στο φαινόμενο της μεταβολής της συναπτικής διαβίβασης, δηλαδή στη συναπτική πλαστικότητα, ένα σύνολο διακριτών μοριακών και κυτταρικών διεργασιών που οδηγούν σε αλλαγή της συναπτικής διαβίβασης. Άρα, παρ' ότι γενικά δεν θεωρείται ότι μία σύναψη ή ένα νευρικό κύτταρο αποτελεί τη θεμελιώδη μονάδα της μνήμης, η κατανόηση της κυτταρικής και μοριακής βάσης της μάθησης και της μνήμης θεωρείται ότι αποτελεί ένα στέρεο υπόβαθρο για την κατανόηση των συμπεριφορικών διεργασιών, οι οποίες στηρίζονται στους εν λόγω μηχανισμούς (Sweatt, 2010). Ορισμένοι θεωρούν την πλαστικότητα ως απορρέουσα των βιολογικών συστημάτων από τον τρόπο με τον οποίο δομούνται και οργανώνονται και όχι ως μία διεργασία που υφίσταται ως επιλογή στα βιολογικά συστήματα. Δηλαδή, η συνεχής ανακύκλωση των κυτταρικών στοιχείων οδηγεί στην παράπλευρη συνέπεια της πλαστικότητας. Επίσης, η πλαστικότητα αποτελεί προϋπόθεση για τον σχηματισμό, τη δημιουργία του μνημονικού αποτυπώματος (βλ. κεφ. «Μνημονικό Αποτύπωμα»). Έτσι, σε γενικές γραμμές, η πραγματοποίηση, η αναβίωση, των ίδιων εκείνων συνεκτικών προτύπων χωροχρονικής νευρωνικής δραστηριότητας που συνέβησαν κατά την αρχική εμπειρία προσφέρει τις αναγκαίες συνθήκες για τις πλαστικές αλλαγές που απαιτούνται για τη σταθεροποίηση ή αποκατάσταση του μνημονικού αποτυπώματος (Buzsaki, 2006).

32.1.1 Σύντομη Ιστορική Αναδρομή

Όπως θα γίνεται φανερό σε όλο το κείμενο εδώ αλλά και αλλού, η έννοια της πλαστικότητας συνδέεται άρρηκτα με την έννοια της μεταβολής. Η έννοια της μεταβολής και ο στοχασμός πάνω σε αυτή αποτελεί βασικό στοιχείο της προσωκρατικής φιλοσοφίας. Φαίνεται, λοιπόν, ότι γενικά η ιδέα που αντλεί ο άνθρωπος από την παρατήρησή του της φύσης, πόσο δε μάλλον από την παρατήρηση του έμβιου τμήματός της, πρέπει να είναι συμβατή με την όντως φυσική (και νευρωνική) πραγματικότητα. Στο επιστημονικό πεδίο της σύγχρονης μελέτης της μνήμης, κατά τον προηγούμενο δηλαδή αιώνα, διάφορες ιδέες αναφύονταν κατά καιρούς, και αρχικά κατά τα τέλη του 19^{ου} αιώνα, γύρω από το βιολογικό υπόβαθρο της συμπεριφοράς και των αλλαγών της. Η έννοια της πλαστικότητας εμφανίστηκε τουλάχιστον δύο φορές. Ο Αμερικανός ψυχολόγος και φιλόσοφος William James θεωρείται ότι πρώτος αναφέρθηκε στη δυνατότητα του εγκεφάλου να αναδιοργανώνεται. Συγκεκριμένα, το 1890 ο James εισήγαγε την έννοια της πλαστικότητας ως μία υποθετική κατασκευή η οποία ορίζει το σύνολο των αλλαγών στο νευρικό σύστημα οι οποίες εξαρτώνται ή επάγονται από τη συμπεριφορά και μπορούν να στηρίζουν εκμαθημένες συνήθειες. Κατά την ίδια περίοδο, και πριν την αδιαμφισβήτητη αναγνώριση των συναπτικών συνδέσεων μεταξύ των νευρικών κυττάρων, ο Ισπανός ιστολόγος Santiago Ramon y Cajal (1894), ένας πρωτοπόρος νευροεπιστήμονας, είχε προτείνει ότι η δραστηριότητα των νευρώνων μέσω της νοητικής άσκησης μπορεί να τροποποιήσει, να ενδυναμώσει τις συνδέσεις αυτές. Ο Cajal ήταν ο πρώτος που είχε προτείνει την ύπαρξη εξειδικευμένων επαφών (δηλαδή συνδέσεων) μεταξύ των νευρώνων, τους οποίους έτσι είχε αναγνωρίσει ως δομικές και σηματοδοτικές μονάδες του εγκεφάλου. Είχε, δηλαδή, προτείνει ότι η δυνατότητα αλλαγής αυτών των συνδέσεων θα μπορούσε να αποτελεί τον μηχανισμό μέσω του οποίου επάγονται μακρόχρονες μεταβολές στον εγκέφαλο ως αποτέλεσμα της εμπειρίας.

Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα ο Γερμανός Richard Semon (1904) διατύπωσε την υπόθεση του *εγγράμματος*, του *μνημονικού αποτύπωματος*, μια έννοια που συνοψίζει ουσιαστικά τις υποθετικές αλλαγές που υφίστανται στον εγκέφαλο, στις οποίες στηρίζεται η μνήμη (βλ. κεφ. «Μνημονικό Αποτύπωμα»). Τόσο ο W. James όσο και ο R. Semon φαίνεται ότι είχαν επίγνωση της παγκοσμιότητας της πλαστικότητας στον βιολογικό κόσμο. Στις αρχές επίσης του 20^{ου} αιώνα ο Αμερικανός φυσιολόγος A. Forbes, επηρεασμένος από την ιδέα του Ισπανού στην καταγωγή Rafael Lorente de Nó περί συνδέσεων των νευρώνων με κλειστές οδούς, διατύπωσε την άποψη της διατήρησης της μνήμης μέσω συνεχών δυναμικών αλλαγών που συμβαίνουν εντός ενός τέτοιου κλειστού δικτύου αυτοδιεγειρόμενων νευρώνων. Όσπου στα τέλη της δεκαετίας του '40 ο Καναδός ψυχολόγος Donald Hebb και ο Πολωνός νευροεπιστήμονας Jerzy Konorski με τις ιδέες τους έθεσαν το εννοιολογικό πλαίσιο για τις κατοπινές νευροβιολογικές προσεγγίσεις των μηχανισμών που υφίστανται στα φαινόμενα μάθησης και μνήμης. Ο J. Konorski (1948) είναι ουσιαστικά ο πρώτος που χρησιμοποίησε τον όρο νευροπλαστικότητα, ως μία από τις δύο «μετα-αρχές» οι οποίες καθορίζουν τη λειτουργία του νευρικού συστήματος. Ως πρώτη αρχή θεωρούσε τη διεγερσιμότητα ή ικανότητα αντίδρασης, η οποία είναι η ικανότητα ενεργοποίησης μέσω ερεθισμού υποδεκτικών οργάνων, με την ικανότητα μεταβολής των ιδιοτήτων αντίδρασης ως αποτέλεσμα διαδοχικής ενεργοποίησης (δηλαδή εμπειρίας) να αποτελεί την αρχή της πλαστικότητας (Zielinski, 1976). Συγκεκριμένα, η συγκυριακή, ταυτόχρονη ενεργοποίηση των νευρώνων, με το πέρασμα του χρόνου θα μπορούσε να οδηγεί σε πλαστικές μεταβολές. Αυτή η διπλή ικανότητα οδηγεί στη θεώρηση δύο πτυχών της πλαστικότητας: η ικανότητα μεταβολής των αποκρίσεων, επί του σχετικά σταθερού υποστρώματος που παρέχει η ομοιοστασία (Dudai, 2007). Δηλαδή μεταβολή επί της σταθερότητας.

Παρόμοιες ιδέες εξέφρασε την ίδια εποχή (1949) και ο D. Hebb. Συγκεκριμένα, ο Hebb υπέθεσε ότι ψυχολογικές λειτουργίες, όπως η μνήμη, οφείλονται στη δραστηριότητα *κυτταρικών συναθροισμάτων* (*cell assemblies*), όπου τα κύτταρα συνδέονται μεταξύ τους σχηματίζοντας συγκεκριμένα δίκτυα, και πρότεινε ότι η συγχρονισμένη δραστηριότητα δύο νευρώνων θα μπορούσε να οδηγεί στην ενδυνάμωση των συναπτικών τους συνδέσεων (βλ. επίσης κεφ. «Μνημονικό Αποτύπωμα»). Αυτή η ενίσχυση της συναπτικής επικοινωνίας μπορεί να συνίσταται σε βραχύχρονη αύξηση της διεγερσιμότητας, όπως στη βραχύχρονη μνήμη, ή θα μπορούσε να περιλαμβάνει κάποιες μακρόχρονες δομικές μεταβολές στη σύναψη, όπως θα μπορούσε να συμβαίνει στη μακρόχρονη μνήμη. Η ιδέα αυτή συνοψίζεται στη ρήση «Οι νευρώνες που ενεργοποιούνται μαζί, συνδέονται μεταξύ τους» («Neurons that fire together wire together»). Το βασικό στοιχείο στην ιδέα αυτή είναι ότι ο χρονικός συσχετισμός της δραστηριοποίησης των νευρώνων μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία νέων λειτουργικών νευρωνικών δικτύων. Στη δεκαετία του '40 πραγματοποιήθηκαν, επίσης, παρατηρήσεις οι οποίες έδειχναν ότι έντονος (τετανικός) προσυναπτικός ερεθισμός, δηλαδή διέγερση του προσυναπτικού νευρώνα με επίδοση ηλεκτρικών ερεθισμών υψηλής συχνότητας, προκαλούσε αμέσως μετά ενίσχυση της συναπτικής απάντησης στο μετασυναπτικό κύτταρο. Οι παρατηρήσεις αυτές αφορούσαν διάφορες συνάψεις, όπως τη νευρομυϊκή σύναψη, τα συμπαθητικά γάγγλια και συνάψεις στον νωτιαίο μυελό, και το φαινόμενο ονομάστηκε *μετατετανική ενίσχυση* (βλ. πιο κάτω). Οι παρατηρήσεις αυτές συνέδεαν τη νευρωνική δραστηρι-

ότητα με βραχύβιες μεταβολές της αποτελεσματικότητας της συναπτικής επικοινωνίας, και παρόλο που δεν αφορούσαν τον εγκέφαλο, αποτελούν πρότυπο κυτταρικών μηχανισμών που θα μπορούσαν να συμβάλλουν στις λειτουργίες μάθησης και μνήμης.

Είναι σαφές ότι οι μηχανισμοί που σχετίζονται με τη μάθηση και μνήμη είναι σκόπιμο να μελετηθούν σε εγκεφαλικά νευρωνικά συστήματα. Επίσης, όσο πιο απλό είναι το σύστημα τόσο πιο προσβάσιμο είναι για τη μελέτη των εκ των προτέρων θεωρούμενων πολύπλοκων κυτταρικών μηχανισμών των διεργασιών αυτών. Πράγματι, η πιο διεξοδική μελέτη των μοριακοκυτταρικών μηχανισμών μάθησης και μνήμης, που τους συνέδεαν άμεσα με τη συμπεριφορά, πραγματοποιήθηκε σε απλούς οργανισμούς και κυρίως στο θαλάσσιο σαλιγκάρι *Aplysia californica* από τον Eric Kandel και τους συνεργάτες του από τα τέλη της δεκαετίας του '60 μέχρι περίπου τα μέσα της δεκαετίας του '80 (βλ. κεφ. «Αδηλη Μνήμη»). Στην αρχή, παρατήρησαν ότι επαναλαμβανόμενη για ένα σύντομο διάστημα ενεργοποίηση κάποιων αισθητικών νευρώνων προκαλεί βραχύχρονη μεταβολή της συμπεριφοράς του ζώου και συγκεκριμένα εξοικείωση (μείωση συμπεριφορικής απόκρισης κατά τη διάρκεια π.χ. επαναλαμβανόμενης επίδοσης ενός ήπιου, «ουδέτερου» ερεθίσματος). Η μελέτη του απλού νευρικού συστήματος της *Aplysia* παρείχε την πολύ σημαντική πρακτική δυνατότητα να συσχετιστούν ευθέως οι διεργασίες σε συγκεκριμένα νευρικά κύτταρα με τη συμπεριφορά. Αυτή η άμεση σύνδεση αφενός μεν αποδείκνυε ότι η μνήμη μπορεί όντως να εντοπιστεί στην επικοινωνία μεταξύ συγκεκριμένων νευρικών κυττάρων, αφετέρου δε αποτελούσε ένα πρότυπο σύστημα για τη διερεύνηση των μοριακοκυτταρικών μηχανισμών που υφίστανται κατά τις διεργασίες μάθησης και μνήμης. Βέβαια, το «τελικό» ζητούμενο είναι η κατανόηση της ανθρώπινης συμπεριφοράς, περιλαμβανομένης της μάθησης και μνήμης. Παρ' ότι οι απλοί οργανισμοί προσφέρουν μεγάλο πρακτικό πλεονέκτημα για την προσέγγιση ορισμένων πρότυπων μοριακοκυτταρικών μηχανισμών οι οποίοι σχετίζονται με τη μάθηση - μνήμη, και πράγματι τέτοιοι μηχανισμοί έχουν βρεθεί, δεν έχουν ωστόσο το εύρος των μαθησιακών και μνημονικών συμπεριφορών και διεργασιών που παρατηρούμε στους ανώτερους οργανισμούς, όπως είναι τα θηλαστικά στα οποία ανήκει ο άνθρωπος. Αναπόφευκτα, λοιπόν, η έρευνα προσανατολίζεται, κατευθύνεται, σ' αυτούς του οργανισμούς. Στην πραγματικότητα ο E. Kandel είχε ξεκινήσει την έρευνά του για τους μηχανισμούς μνήμης στον ιππόκαμπο επίμυ (αρουραίου, βλ. κεφ. «Επίμυ»), πριν προσανατολιστεί στο απλό και πολύ πιο πρακτικά προσβάσιμο νευρικό σύστημα της *Aplysia* (Kandel, 2008). Όμως, το καθοριστικό πείραμα πραγματοποιήθηκε το 1973, όταν δύο νεαροί ερευνητές στο εργαστήριο του Per Andersen στο Όσλο της Νορβηγίας, ο Βρετανός Tim Bliss και ο Νορβηγός Terje Lomo προχώρησαν σε μια απροσδόκητη παρατήρηση. Η παρατήρηση αυτή, η οποία πραγματοποιήθηκε σε μία διεγερτική συναπτική οδό στον ιππόκαμπο του κουνελιού, έμελε να αποτελέσει τομή στην ιστορία της νευροβιολογίας της μνήμης αναδεικνυόμενη ως το υπόδειγμα για τους βιολογικούς μηχανισμούς που υφίστανται κατά την εγκεφαλκή λειτουργία. Η παρατήρησή τους συνίστατο στη μακρόχρονη ενδυνάμωση της συναπτικής απόκρισης, δηλαδή του μεγέθους του διεγερτικού μετασυναπτικού δυναμικού στα κοκκώδη κύτταρα του ιππόκαμπου κουνελιού (in vivo πείραμα), μετά από υψίσυχο ερεθισμό των προσυναπτικών προσαγωγών γλουταματεργικών ινών της διατριταίνουσας οδού (Bliss & Lomo, 1973). Το φαινόμενο αυτό, το οποίο ήταν ουσιαστικά μια «παράπλευρη» παρατήρηση στους ερευνητικούς τους σχεδιασμούς, το ονόμασαν *μακρόχρονη ενδυνάμωση* της συναπτικής διαβίβασης και ο όρος αυτός καθιερώθηκε έκτοτε στην παγκόσμια επιστήμη (*long-lasting potentiation* ή πιο συχνά *long-term potentiation*, LTP). Δέκα χρόνια αργότερα ανακαλύφθηκε ότι αυτό το φαινόμενο απαιτεί την συμμετοχή των γλουταματεργικών υποδοχέων NMDA (Collingridge, Kehl, & McLennan, 1983) χρησιμοποιώντας ειδικούς ανταγωνιστές που μόλις είχαν συντεθεί εκείνη την περίοδο. Πλέον, η μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση, η LTP, θεωρείται ως ο «πυρήνας» των βιολογικών μηχανισμών της μνήμης και αποτελεί το θεμέλιο πάνω στο οποίο στηρίζεται η νευροβιολογική έρευνα και η αντίληψή μας για το φαινόμενο της μνήμης.

Το φαινόμενο της LTP έχει παρατηρηθεί ουσιαστικά σε όλες τις διεγερτικές συνάψεις του εγκεφάλου θηλαστικών που έχουν μελετηθεί, αποτελώντας έτσι μια πανταχού παρούσα ιδιότητα των διεγερτικών συνάψεων στο νευρικό σύστημα των θηλαστικών. Επίσης, LTP έχει παρατηρηθεί και σε διεγερτικές συνάψεις του νωτιαίου μυελού (Fitzgerald, 2005), καθώς και σε εγκεφαλικές ανασταλτικές συνάψεις (Castillo, 2012· Nugent & Kaufer, 2008). Η εισαγωγή των απομονωμένων παρασκευασμάτων εγκεφάλου στην πειραματική έρευνα (δηλαδή μικρών τμημάτων του εγκεφάλου) κατά τη δεκαετία του '70, που μετατράπηκε σε πραγματική «έφοδο» κατά το επόμενο διάστημα, έδωσε τεράστια ώθηση στη διερεύνηση των μοριακοκυτταρικών μηχανισμών της LTP (και στην συνέχεια, από το 1983, και στη *μακρόχρονη συναπτική καταστολή*, (*long-term depression*, LTD) στα θηλαστικά (κυρίως στον μυ και τον επίμυ). Το πιο δημοφιλές και χρησιμοποιημένο πειραματικό υλικό συνίσταται σε λεπτές τομές του ιππόκαμπου (βλ. κεφ. «Ιππόκαμπος»). Είναι χαρακτηριστικό ότι οι περίπου 25 δημοσιεύσεις κατ' έτος επί της LTP το 1980, δεκαπλασιάστηκαν μέχρι το 1990 (~270), για να αγγίξουν τις 900 τα τελευταία χρόνια (2013 & 2014). Έτσι, οι μελέτες πλέον κυτταρικής νευροβιολογίας της μακρόχρονης

συναπτικής πλαστικότητας, οι περισσότερες εκ των οποίων πραγματοποιούνται χρησιμοποιώντας κυρίως *in vitro* παρασκευάσματα και μάλιστα τομές ιππόκαμπου, αποτελούν κεντρικό υπόδειγμα της πειραματικής προσέγγισης «από κάτω προς τα πάνω», δηλαδή από τα «κατώτερα» προς τα «ανώτερα» επίπεδα οργάνωσης, στη διερεύνηση των εν δυνάμει μηχανισμών ερμηνείας της συμπεριφοράς.

32.1.2 Συναπτική Πλαστικότητα

Υπό τη γενική και πιο χρησιμοποιούμενη έννοια, συναπτική πλαστικότητα είναι η ιδιότητα των χημικών συνάψεων να μεταβάλλονται ως αποτέλεσμα της νευρωνικής δραστηριότητας. Είναι δηλαδή η ικανότητα να αποκρίνονται με συγκεκριμένο τρόπο αναλόγως της «ιστορίας» της δραστηριότητάς τους. Τότε, λέγεται ότι παρουσιάζουν *πλαστικότητα εξαρτώμενη από τη δραστηριότητα*. Ο βασικός ρόλος της συναπτικής πλαστικότητας θεωρείται ότι είναι η διαμόρφωση της συναπτικής εξόδου, δηλαδή της διαμόρφωσης της επίπτωσης της διέγερσης ενός νευρώνα επί του επόμενου με τον οποίο συνδέεται συναπτικά. Αυτό το κατανοούμε καλύτερα, όταν αντιληφθούμε ότι κάθε στιγμή, σε μία συγκεκριμένη σύναψη η έλευση ενός δυναμικού ενέργειας στον προσυναπτικό νευρώνα θα οδηγήσει, μέσω όλων των σταδίων της συναπτικής διαβίβασης, σε μια συγκεκριμένη μεταβολή της ηλεκτρικής κατάστασης ή δραστηριότητας της μεμβράνης του μετασυναπτικού νευρώνα (βλ. κεφ. «Σύναψη – Συναπτική Διαβίβαση»). Υπάρχει μεγάλος αριθμός σημείων στη διεργασία της συναπτικής διαβίβασης στα οποία πρόκληση αλλαγής, μέσω διάφορων παραγόντων, μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολή της σχέσης μεταξύ προσυναπτικής και μετασυναπτικής δραστηριότητας. Ένας από τους πιο απλούς και άμεσους τρόπους επαγωγής μεταβολής της συναπτικής διαβίβασης είναι η επαναλαμβανόμενη ενεργοποίηση του προσυναπτικού νευρώνα μέσα σε ένα σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα, δηλαδή η επαναλαμβανόμενη δραστηριοποίηση της σύναψης, η επαναλαμβανόμενη πρόκληση συναπτικής διαβίβασης σε τακτά χρονικά διαστήματα τα οποία δεν είναι επαρκή για επιστροφή της σύναψης σε μια κατάσταση «ηρεμίας», δηλαδή πριν την ενεργοποίηση. Μία παρεμφερής περίπτωση είναι η σύγχρονη ενεργοποίηση του προσυναπτικού και μετασυναπτικού κυττάρου. Η μεταβολή στη διαβίβαση μπορεί να προκύπτει τόσο από καθαρά λειτουργικές μεταβολές, όπως π.χ. συμβαίνει με φωσφορυλίωση ενός συναπτικού υποδοχέα, όσο και σε ανατομικές μεταβολές οι οποίες βέβαια οδηγούν και σε αλλαγή της λειτουργικότητας της σύναψης, αν και η διάκριση της ανατομικής από τη λειτουργική μεταβολή δεν έχει κάποιο εντελώς συγκεκριμένο όριο.

Γενικά, τα φαινόμενα συναπτικής πλαστικότητας κατηγοριοποιούνται σε δύο μεγάλες ομάδες με κριτήριο την διάρκεια διατήρησης της μεταβολής της συναπτικής διαβίβασης, τη βραχύχρονη και μακρόχρονη συναπτική πλαστικότητα. Τα χρονικά όρια μεταξύ των δύο αυτών μεγάλων κατηγοριών είναι ασαφή και κυμαίνονται μεταξύ αρκετών δεκάδων λεπτών. Έχει γίνει και συνεχίζεται η προσπάθεια να εντοπιστούν μοριακοκυτταρικές διεργασίες που να μπορέσουν να χρησιμοποιηθούν ως κριτήρια για τον πιο αντικειμενικό διαχωρισμό των φαινομένων συναπτικής πλαστικότητας. Για παράδειγμα, έχει γίνει προσπάθεια να διαχωριστούν τα φαινόμενα των οποίων οι υποκείμενοι μηχανισμοί είναι προσυναπτικοί από εκείνα που στηρίζονται κυρίως σε μετασυναπτικές μοριακοκυτταρικές διεργασίες. Επίσης, όπως συζητείται πιο κάτω, στη μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση μπορούν να διακριθούν υποκατηγορίες ο διαχωρισμός των οποίων βασίζεται στην διεργασία της πρωτεϊνοσύνθεσης. Βέβαια, το γεγονός ότι αυτή η προσπάθεια δεν έχει οδηγήσει σε γενικώς αποδεκτά, αυστηρά και αδιαμφισβήτητα κριτήρια μπορεί να οφείλεται και στο γεγονός της συνέχειας που υφίσταται στα φυσικά συστήματα και τις βιολογικές διεργασίες. Καθεμία από τις δύο αυτές μεγάλες κατηγορίες (βραχύχρονης και μακρόχρονης συναπτικής πλαστικότητας) περιλαμβάνει πλήθος άλλων φαινομένων μεταβολής τα οποία διακρίνονται μεταξύ τους με κριτήριο πάλι τον χρόνο διάρκειάς τους αλλά και τους υποκείμενους μοριακοκυτταρικούς μηχανισμούς. Πολύ σημαντικό, τόσο από άποψη μελέτης όσο και λειτουργίας είναι ο «ποιοτικός» διαχωρισμός των φαινομένων εντός των κατηγοριών βραχύχρονης και μακρόχρονης πλαστικότητας, ο οποίος υφίσταται χρησιμοποιώντας ως κριτήριο το εάν η μεταβολή συνιστά αύξηση ή μείωση της επίδρασης του προσυναπτικού στο μετασυναπτικό κύτταρο, αυτό που αντίστοιχα καλείται διευκόλυνση, ενίσχυση, ενδυνάμωση, καταστολή κ.τ.λ. Ο διαχωρισμός, η κατηγοριοποίηση σε ομοιογενείς ομάδες των φαινομένων θα επιτρέψει πιθανώς την πιο διεξοδική διερεύνησή τους αλλά κυρίως θα επιτρέψει την καλύτερη κατανόηση του ρόλου που μπορεί να έχει καθένα από τα φαινόμενα στις διεργασίες μάθησης και μνήμης αλλά και γενικότερα στη λειτουργία του νευρικού συστήματος (π.χ. βραχύχρονες μεταβολές της συναπτικής διαβίβασης μπορεί να συμβαίνουν κατά την αισθητική αντίληψη, η οποία μπορεί να οδηγήσει ή να στηρίξει μνημονικές διεργασίες, βλ. κεφ. «Αισθητική Μνήμη» και «Ενεργός Μνήμη»).

32.2 Βραχύχρονη Συναπτική Πλαστικότητα

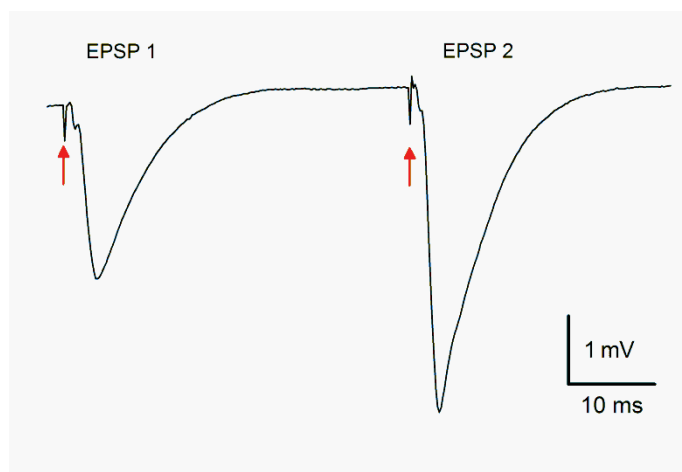
Στην κατηγορία της βραχύχρονης συναπτικής πλαστικότητας κατατάσσονται φαινόμενα συναπτικής μεταβολής, τα οποία διαρκούν από μερικές δεκάδες χιλιοστών του δευτερολέπτου μέχρι αρκετά λεπτά της ώρας (~30), με τα χρονικά όρια μεταξύ της βραχύχρονης και μακρόχρονης συναπτικής πλαστικότητας να παραμένουν ασαφή. Τα φαινόμενα βραχύχρονης συναπτικής πλαστικότητας περιλαμβάνουν τόσο φαινόμενα ενδυνάμωσης όσο και καταστολής (Πίνακας 2.1).

Είδος	Διάρκεια Χρονοεξέλιξης
Διευκόλυνση (facilitation)	Από μερικές δεκάδες χιλιοστών του δευτερολέπτου (milliseconds, ms) έως ~ 1 δευτερόλεπτο (second, sec)
Επαύξηση (augmentation)	Από μερικά δευτερόλεπτα έως λίγα λεπτά (sec-min)
Καταστολή (depression)	Μερικά λεπτά (< 30 min)
Μετατετανική ενίσχυση (post-tetanic potentiation)	Από μερικά δευτερόλεπτα έως δεκάδες λεπτά

Πίνακας 32.1 Φαινόμενα βραχύχρονης συναπτικής πλαστικότητας.

Το πιο μελετημένο είδος βραχύχρονης συναπτικής πλαστικότητας και φαινομενικά το πιο απλό από μηχανιστική άποψη είναι η καλούμενη *διευκόλυνση μέσω σύζευξης παλμών* (*paired-pulse facilitation*), που για συντομία καλείται *συναπτική διευκόλυνση* ή ακόμα και απλώς *διευκόλυνση* (*synaptic facilitation* or *facilitation*). Η διευκόλυνση με σύζευξη παλμών (δηλαδή ηλεκτρικών ερεθισμών) παρατηρείται ως μία αύξηση στη συναπτική αποτελεσματικότητα, η οποία επάγεται, όταν ενεργοποιείται μία σύναψη δύο φορές συνεχόμενα σε σύντομο χρονικό διάστημα (~10-1000 ms). Πειραματικά αυτό συμβαίνει, όταν οι προσυναπτικές νευρικές ίνες διεγείρονται δύο συνεχόμενες φορές μέσω ηλεκτρικού ερεθισμού. Με αυτόν τον τρόπο, η μετασυναπτική απόκριση (δηλαδή το μετασυναπτικό διεγερτικό δυναμικό) που παρατηρείται με την επίδοση του δεύτερου ερεθισμού είναι μεγαλύτερη από αυτή που προκαλείται από τον πρώτο ερεθισμό (Εικόνα 32.1). Είναι ενδιαφέρον ότι αυτού του είδους εξαρτώμενη επίδραση μεταξύ των δύο ερεθισμάτων θυμίζει τον συνειρμό που μπορεί να δημιουργηθεί μεταξύ ενός μη εξαρτημένου και ενός εξαρτημένου ερεθίσματος στο επίπεδο της συμπεριφοράς (βλ. κεφ. «Αδηλη Μνήμη»). Πράγματι, αυτή είναι μια ευρύτερα χρησιμοποιούμενη ορολογία, και στην περίπτωση της σύζευξης δύο ηλεκτρικών ερεθισμών στη μελέτη της συναπτικής διαβίβασης. Με μια ευρύτερη έννοια, ως διευκόλυνση μπορεί να αναφέρεται και το φαινόμενο αύξησης της συναπτικής απάντησης μετά την επίδοση μιας αλληλουχίας ερεθισμών. Αυτό, όμως, το φαινόμενο είναι πιο πολύπλοκο από τη διευκόλυνση με σύζευξη δύο παλμών και μπορεί να περιλαμβάνει φαινόμενα καταστολής. Το φαινόμενο της διευκόλυνσης παρατηρήθηκε για πρώτη φορά στη νευρομυϊκή σύναψη από τις ομάδες των Bernard Katz και Stephen Kuffler (Dudel & Kuffler, 1961· Katz & Miledi, 1968). Από τις αρχικές μελέτες είχε καταστεί σαφές ότι ο μηχανισμός της διευκόλυνσης πρέπει να εντοπίζεται μεταξύ της άφιξης του δυναμικού ενέργειας στην προσυναπτική απόληξη και της απελευθέρωσης του νευροδιαβιβαστή από αυτή, οδηγώντας στην ιδέα ότι με κάποιον τρόπο η διευκόλυνση αποτελεί συνέπεια της εισροής ασβεστίου στην προσυναπτική απόληξη που προκαλείται με τον πρώτο, μη εξαρτημένο ερεθισμό. Πράγματι, απομάκρυνση των Ca^{2+} από το εξωκυττάριο διάλυμα απέκλειε το φαινόμενο της διευκόλυνσης (Katz & Miledi, 1968). Αυτός ο ρόλος του ασβεστίου αποδείχτηκε ότι συμβάλλει και σε άλλα φαινόμενα βραχύχρονης συναπτικής πλαστικότητας, όπως η επαύξηση και η μετατετανική ενίσχυση. Αυτές, καθώς και ακόλουθες παρατηρήσεις οδήγησαν στη διαμόρφωση μιας θεωρίας γύρω από τον κυτταρικό μηχανισμό της διευκόλυνσης που είναι γνωστή ως *υπόθεση του εναπομείναντος ασβεστίου* (*residual calcium hypothesis*). Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή ένα μέρος του Ca^{2+} που εισέρχεται στην προσυναπτική απόληξη μετά τον πρώτο ερεθισμό παραμένει εκεί και αθροίζεται με μη γραμμικό τρόπο στο Ca^{2+} , το οποίο εισρέει ως απόκριση στον δεύτερο ερεθισμό. Αυτή η άθροιση έχει ως συνέπεια τη μεγαλύτερη απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή με τον δεύτερο σε σύγκριση με τον πρώτο ερεθισμό και συνεπώς τη μεγαλύτερη μετασυναπτική απάντηση, δηλαδή την αύξηση της συναπτικής διαβίβασης. Το ενισχυτικό αυτό αποτέλεσμα της παροδικής αύξησης της συγκέντρωσης του Ca^{2+} στην προσυναπτική απόληξη διαρκεί μερικά δέκατα του δευτερολέπτου, όσο δηλαδή απαιτείται για τη διεργασία άντλησης του Ca^{2+} από το κυτταρόπλασμα και την επαναφορά των επιπέδων του σε επίπεδα ηρεμίας. Σε συμφωνία με την υπόθεση, όσο μικρότερο είναι το χρονικό διάστημα μεταξύ των δύο παλμών τόσο μεγαλύτερη είναι η διευκόλυνση, ενώ με επιμήκυνση του διαστήματος αυτού υφίσταται εκθετική μείωση της διευκόλυνσης (Creager, Dunwiddie, & Lynch, 1980·

Zucker & Regehr, 2002). Ένα άλλο διακεκριμένο φαινόμενο βραχύχρονης συναπτικής πλαστικότητας είναι η μετατετανική ενίσχυση, η οποία παρατηρείται, όταν οι συνάψεις ενεργοποιούνται επαναλαμβανόμενα από μια αλληλουχία προσυναπτικών ερεθισμών, οι οποίοι επιδίδονται με σχετικά υψηλή συχνότητα. Αυτό το είδος ενίσχυσης καλείται «τετανική» λόγω ακριβώς της υψηλής συχνότητας των επιδιδόμενων ερεθισμών, αφού τέτοιοι υψίσυχοι ερεθισμοί οδηγούν στη λεγόμενη τετανική μυϊκή σύσπαση (όταν πρόκειται για την νευρομυϊκή σύναψη), αλλά ο όρος αυτός χρησιμοποιείται για οποιοδήποτε υψίσυχο ερεθισμό (από λίγες δεκάδες μέχρι εκατοντάδες Hz) στη μελέτη των συνάψεων μεταξύ νευρικών κυττάρων. Το φαινόμενο της μετατετανικής ενίσχυσης περιλαμβάνει τόσο προσυναπτικούς όσο και μετασυναπτικούς μηχανισμούς με την εμπλοκή των υποδοχέων NMDA, ενώ η βραχύχρονη καταστολή φαίνεται ότι εμπλέκει μηχανισμούς εξάντλησης νευροδιαβιβαστή στην προσυναπτική απώληση. Για διεξοδική εξέταση των φαινομένων βραχύχρονης συναπτικής πλαστικότητας βλ. (Catterall, Leal, & Nanou, 2013· Fioravante & Regehr, 2011· Thomson, 2000· Xu-Friedman & Regehr, 2004· Zucker & Regehr, 2002). Οι πιθανοί λειτουργικοί ρόλοι της βραχύχρονης συναπτικής πλαστικότητας αναλύονται πιο κάτω.



Εικόνα 32.1 Διευκόλυνση με σύζευξη παλμών. Στην εικόνα παρουσιάζεται ένα παράδειγμα συναπτικής διευκόλυνσης στις διεγερτικές συνάψεις μεταξύ των πυραμιδικών κυττάρων του πεδίου CA3 και αυτών του πεδίου CA1 του ιππόκαμπου. Η διευκόλυνση επιτυγχάνεται με επίδοση δύο ηλεκτρικών ερεθισμών (κόκκινα βέλη) στις προσυναπτικές προσαγωγές ίνες. Το διάστημα μεταξύ των δύο παλμών μπορεί να κυμαίνεται μεταξύ περίπου 10 και 1000 ms. Στο παράδειγμα το μεσοπαλμικό διάστημα είναι 40 ms. Παρατηρήστε ότι το διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό (EPSP) που προκαλείται με τον δεύτερο ερεθισμό (EPSP 2) είναι πολύ μεγαλύτερο συγκριτικά με το πρώτο (EPSP 1). Οι καταγραφές προέρχονται από μία εγκάρσια τομή ιππόκαμπου (Κ. Παπαθεοδωρόπουλος, μη δημοσιευμένα δεδομένα), βλ. επίσης (Paratheodoropoulos, 2015).

32.3 Μακρόχρονη Συναπτική Πλαστικότητα

Στην εδώ ανάλυση των πολυποίκιλων διεργασιών συναπτικής πλαστικότητας θα χρησιμοποιηθεί το παράδειγμα της επαγωγής LTP μέσω της δράσης του ιονοτροπικού υποδοχέα NMDA του διεγερτικού νευροδιαβιβαστή γλουταμικού οξέος (βλ. κεφ. «Υποδοχέας NMDA»). Το φαινόμενο αυτό έχει μελετηθεί εκτεταμένα στις συνάψεις του ιππόκαμπου, με τη σχετική βιβλιογραφία να αριθμεί πολλές εκατοντάδες επιστημονικών δημοσιεύσεων, και έτσι είναι κυρίαρχο στη νευροβιολογία της μνήμης και αποτελεί πλέον την αφετηρία κάθε μελέτης και συζήτησης γύρω από τους μοριακοκυτταρικούς μηχανισμούς των διεργασιών μάθησης και μνήμης (Bliss, Collingridge, & Morris, 2007). Λόγω του τεράστιου όγκου πειραματικών παρατηρήσεων γύρω από το φαινόμενο της LTP εν γένει (>4.500 δημοσιεύσεις) θα συζητηθούν ορισμένα βασικά στοιχεία που έχουν αναδειχθεί μέχρι τώρα και περιλαμβάνουν παρατηρήσεις σε διάφορα επίπεδα οργάνωσης της νευρωνικής λειτουργίας. Παρ' ότι θα ασχοληθούμε με την LTP, θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι διεργασίες μακρόχρονης συναπτικής πλαστικότητας είναι αμφίδρομες. Δηλαδή, εκτός της ενδυνάμωσης υπάρχει και η καταστολή και μάλιστα οι μηχανισμοί επαγωγής της στα αρχικά στάδια εμπλέκουν παρόμοιες διεργασίες, όπως τους υποδοχείς NMDA και την είσοδο ασβεστίου (Christie, Magee, & Johnston, 1996· Yashiro & Philpot, 2008). Επίσης, και η LTD περιλαμβάνει διάφορα φαινόμενα (Massey & Bashir, 2007), ενώ φαίνεται να έχει και ιδιαίτερες λειτουργίες (Diamond, Park, Campbell, & Woodson, 2005· Malenka & Bear, 2004· Massey & Bashir, 2007). Ακόμα, το φαινόμενο επαγωγής μακρόχρονης μείωσης της συναπτικής διαβίβασης μετά από μακρόχρονη ενδυνάμωσή

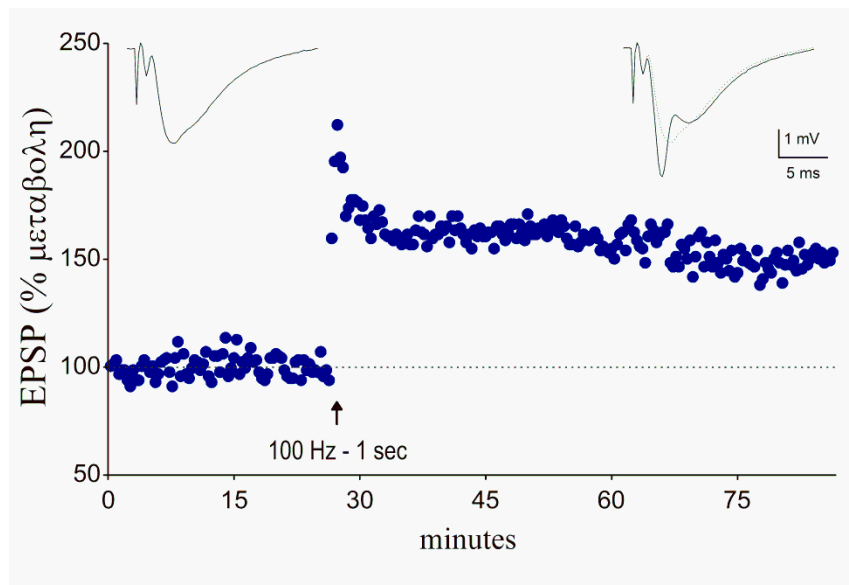
της (το καλούμενο απενδυνάμωση, depotentiation) είναι ένα πρόσθετο φαινόμενο διακριτό από την LTD που στηρίζεται από διαφορετικές μοριακοκυτταρικές διεργασίες (Lee, Barbarosie, Kameyama, Bear, & Huganir, 2000· Lee, Kameyama, Huganir, & Bear, 1998).

32.3.1 Μεθοδολογία και Συνθήκες Επαγωγής LTP

Από την ανακάλυψη της LTP στον ιππόκαμπο είχε γίνει σαφές ότι ο υψίσυχνος ηλεκτρικός ερεθισμός των προσυναπτικών, προσαγωγών ινών ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματικός στην επαγωγή LTP. Πράγματι, τα πιο κοινά πειραματικά πρωτόκολλα επαγωγής LTP περιλαμβάνουν έναν αριθμό μικρό ή μεγάλο ερεθισμών που επιδίδονται με υψηλή συχνότητα, δηλαδή ίση ή μεγαλύτερη από μερικές δεκάδες ερεθισμούς το δευτερόλεπτο (Hz), τυπικά δε 50-200 Hz. Η συναπτική πλαστικότητα συνήθως μετράται ως διαρκούσα μεταβολή του μετασυναπτικού δυναμικού, ενώ η συναπτική πλαστικότητα των διεγερτικών συνάψεων συνήθως μελετάται χρησιμοποιώντας ηλεκτρόδια καταγραφής του ηλεκτρικού δυναμικού που τοποθετούνται στον εξωκυττάριο χώρο (εξωκυττάρια ηλεκτρόδια, εξωκυττάρια καταγραφή). Συνοπτικά, υπό συνθήκες «ηρεμίας», ένας υπερκατώφλιος ερεθισμός στην προσυναπτικές ίνες θα τις διεγείρει και το δυναμικό ενέργειας (ΔΕ) στις ίνες αυτές θα προκαλέσει απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή, του οποίου η δράση στη μετασυναπτική περιοχή θα προκαλέσει μια συγκεκριμένη μεταβολή του μεμβρανικού δυναμικού του μετασυναπτικού κυττάρου μετά τη διάνοιξη των διαύλων των ιονοτροπικών υποδοχέων. Ένας επόμενος ερεθισμός ίδιας έντασης, ο οποίος επιδίδεται μετά από ένα ικανό διάστημα που τυπικά κυμαίνεται από 20 s – 1 min, θα προκαλέσει ακριβώς την ίδια μετασυναπτική απάντηση (το διάστημα μεταξύ των διαδοχικών ερεθισμών είναι μεγαλύτερο αυτού που μπορεί να προκαλέσει βραχύχρονη πλαστικότητα, βλ. πιο πάνω). Αυτή είναι η λεγόμενη «βασική» κατάσταση μας συγκριμένης σύναψης ή συνήθως ενός πληθυσμού συνάψεων (όταν η συναπτική διαβίβαση μελετάται με εξωκυττάρια ηλεκτρόδια). Στην κατάσταση αυτή η «συναπτική σχέση» ή «συναπτική αποτελεσματικότητα», οριζόμενη ως η σχέση μεταξύ ενός προσυναπτικού ΔΕ και του προκαλούμενου από αυτό μετασυναπτικό δυναμικό, παραμένει σταθερή στον χρόνο (για περισσότερα στοιχεία σχετικά με τη μεθοδολογία πρόκλησης και εξωκυττάριας καταγραφής του διεγερτικού μετασυναπτικού δυναμικού βλ. κεφ. «Σύναψη και Συναπτική Διαβίβαση»). Η δημιουργία, όμως, μιας αλληλουχίας διαδοχικών προσυναπτικών ΔΕ (ίδιας έντασης μεταξύ τους και με τα μεμονωμένα ΔΕ) με υψηλή συχνότητα μπορεί να πυροδοτήσει την έναρξη βιοχημικών διεργασιών που οδηγούν σε μεταβολή της συναπτικής σχέσης, της συναπτικής αποτελεσματικότητας, έτσι που ένα προσυναπτικό ΔΕ τώρα οδηγεί σε μεγαλύτερη (ή μικρότερη) μετασυναπτική απάντηση σε σύγκριση με τη «βασική». Ο υψίσυχνος προσυναπτικός ερεθισμός προσομοιάζει την αισθητική είσοδο που ενεργοποιεί τις συνάψεις σε μια εγκεφαλική περιοχή. Βέβαια, το πρότυπο νευρωνικής ενεργοποίησης που προκαλείται με το πιο χρησιμοποιημένο πειραματικό πρωτόκολλο ηλεκτρικού ερεθισμού, το οποίο συνίσταται σε ένα ή λίγα συνήθως τρένα εκατό περίπου παλμών συχνότητας 100 Hz, δεν έχει παρατηρηθεί να συμβαίνει υπό φυσιολογικές συνθήκες, στην περιοχή για παράδειγμα του ιππόκαμπου στον οποίο και έχει πραγματοποιηθεί η πλειονότητα των μελετών LTP. Ωστόσο, μελέτες έχουν δείξει ότι τέτοια πρωτόκολλα ερεθισμού επάγουν παρόμοιες, αν όχι τις ίδιες, μοριακοκυτταρικές διεργασίες που επάγονται με πιο φυσιολογικά πρωτόκολλα επαγωγής LTP, όπως είναι αυτά που στηρίζονται στον «θήτα» ρυθμό (Larson & Munkácsy, 2015). Ο θήτα ρυθμός συνίσταται σε μια ταλάντωση (εξ ου ο όρος «ρυθμός») της ενεργοποίησης του νευρωνικού δικτύου του ιππόκαμπου που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της κινητικής δραστηριότητας εξερεύνησης του περιβάλλοντος στα τρωκτικά και του οποίου η συχνότητα κυμαίνεται στα 3-7 Hz (δηλαδή ~5 Hz) (Bland, 1986· Buzsaki, 2002), θεωρείται δε ότι εμπλέκεται σε φαινόμενα συναπτικής πλαστικότητας καθώς και μάθησης και μνήμης (Buzsaki, 2005· Colgin, 2013). Ένας άλλος φυσιολογικός μηχανισμός που έχει προταθεί ότι μπορεί να σχετίζεται με την επαγωγή LTP στον ιππόκαμπο είναι η δραστηριότητα των οξυαίχμων κυμάτων – ριπιδισμών (αναλύεται στο ομώνυμο κεφάλαιο) (Buzsaki, 1989). Πράγματι, έντονος ερεθισμός που επάγει LTP στις συνάψεις του ιππόκαμπου επάγει (Behrens, van den Boom, de Hoz, Friedman, & Heinemann, 2005) ή ενδυναμώνει και τη δραστηριότητα αυτή (Papatheodoropoulos, 2010).

Η επαγόμενη μέσω του υψίσυχνου ερεθισμού μεταβολή στη συναπτική αποτελεσματικότητα μπορεί να παραμένει, να διατηρείται δηλαδή, για μικρό ή μεγάλο χρονικό διάστημα. Για να ορίσουμε τη μεταβολή αυτή ως μακρόχρονη, θα πρέπει να διατηρείται για περίπου τουλάχιστον μισή ώρα. Εάν διατηρείται για μικρότερο διάστημα, την αναφέρουμε ως βραχύχρονη μεταβολή (βλ. πιο πάνω). Εάν η μεταβολή συνίσταται σε αύξηση της μετασυναπτικής απάντησης, την αναφέρουμε ως ενδυνάμωση, ενώ, εάν πρόκειται για μείωση, την αναφέρουμε ως καταστολή. Επίσης, με εξωκυττάρια καταγραφή των δυναμικών συνήθως μελετώνται τα διεγερτικά (δηλαδή εκπολωτικά) συναπτικά δυναμικά. Σε διεγερτικές συνάψεις όπου χρησιμοποιείται ως νευροδιαβιβαστής το γλουταμικό οξύ, για παράδειγμα σε συνάψεις μεταξύ των κύριων νευρώνων του ιππόκαμπου, το

γλουταμικό δεσμεύεται σε ιονοτροπικούς υποδοχείς του τύπου «AMPA» που βρίσκονται στη μετασυναπτική μεμβράνη, τους ενεργοποιεί, και έτσι προκαλείται διέλευση ιόντων δια μέσου του ιοντικού διαύλου του υποδοχέα και μεταβολή του μετασυναπτικού δυναμικού. Ο διαύλος του AMPA είναι διαπερατός τόσο σε ιόντα νατρίου όσο και καλίου, θα έτσι θα υπάρξει μεικτό ρεύμα νατρίου/καλίου. Το μεικτό αυτό ρεύμα θα προκαλέσει εκπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης, αφού το ρεύμα νατρίου θα υπερκεράσει αυτό του καλίου, λόγω της πολύ μεγαλύτερης ηλεκτρεγερτικής δύναμης που εξασκείται στο νάτριο. Παράδειγμα διεγερτικών δυναμικών (*excitatory postsynaptic potentials, EPSPs*) παρατίθεται στην εικόνα 32.2, σε συνδυασμό με την χρονοεξέλιξη της επίδρασης υψίσυχνου ερεθισμού και επαγωγής LTP.



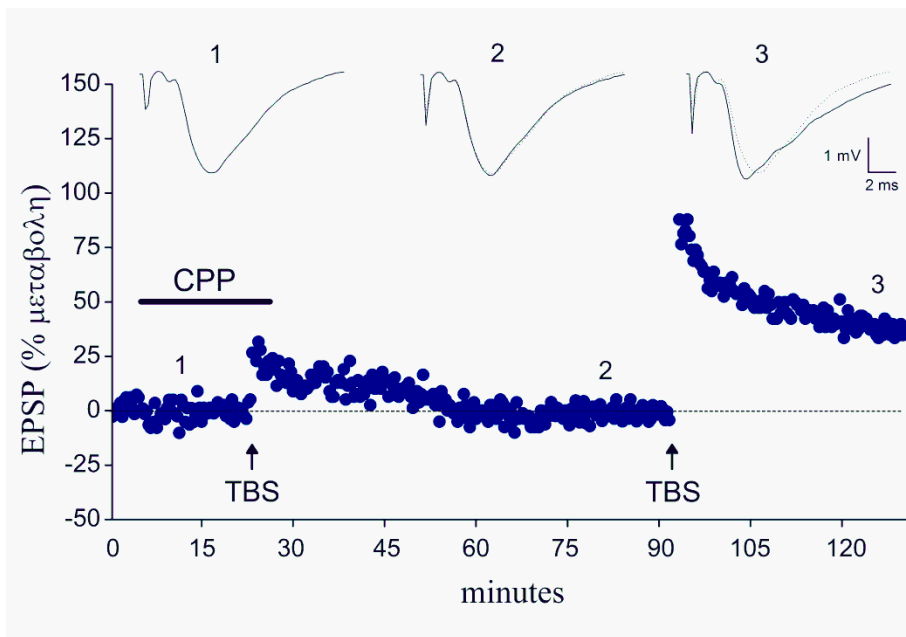
Εικόνα 32.2 Παράδειγμα επαγωγής μακρόχρονης συναπτικής ενδυνάμωσης (LTP) στις συνάψεις μεταξύ των ινών των CA3 πυραμιδικών κυττάρων με τα CA1 πυραμιδικά κύτταρα, σε τομή ιππόκαμπου επίμυ. Με κουκίδες αναπαρίστανται οι συνεχείς μετρήσεις στον χρόνο (κάθε 20 δευτερόλεπτα) της εκατοστιαίας μεταβολής του διεγερτικού μετασυναπτικού δυναμικού (EPSP). Με το βέλος παρουσιάζεται η χρονική στιγμή επίδοσης του υψίσυχνου (τετανικού) ερεθισμού που συνίστατο σε 100 παλμούς στα 100 Hz. Η κυματομορφή επάνω αριστερά του διαγράμματος αποτελεί παράδειγμα EPSP που καταγράφηκε προ της επίδοσης του τετανικού ερεθισμού (μάρτυρας), ενώ δεξιά παρουσιάζεται παράδειγμα EPSP που καταγράφηκε μία ώρα μετά την επίδοση του τετανικού ερεθισμού. Για λόγους σύγκρισης, το EPSP μάρτυρας παρουσιάζεται, με την στικτή γραμμή, επικαλυπτόμενο με το ενισχυμένο EPSP. Προσέξτε την αύξηση της κλίσης της αρχικής φάσης του EPSP μετά την επαγωγή της ενδυνάμωσης. Επίσης, προσέξτε την έντονη και παροδική ενίσχυση αμέσως μετά τον τετανικό ερεθισμό, που συνίσταται στο φαινόμενο της «μετατετανικής ενίσχυσης». Μη δημοσιευμένα δεδομένα Κ. Παπαθεοδωρόπουλος, βλ. επίσης (Paratheodoropoulos & Kostopoulos, 2000).

32.3.2 Οι Τρεις Ιδιότητες της NMDA και ο Ρόλος του Υποδοχέα NMDA

Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, η απαίτηση μιας χρονικά σύντομης προσυναπτικής ενεργοποίησης (ενεργοποίησης προσαγωγών ινών) θυμίζει τη σύντομη διάρκεια της ενεργοποίησης μιας εγκεφαλικής περιοχής από αισθητική πληροφορία (μέσω προσαγωγών ινών) υπό φυσιολογικές συνθήκες. Αυτή η ενεργοποίηση μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία μνήμης, της οποίας το περιεχόμενο είναι βεβαίως ειδικό της σχετικής βιωματικής εμπειρίας, δηλαδή δημιουργείται μια ειδική μνήμη βάσει των συγκεκριμένων εισόδων. Για παράδειγμα, μετά από μία συνάντηση θα έχουμε αποθηκεύσει τη συγκεκριμένη πληροφορία που σχετίζεται με το συγκεκριμένο βίωμα και θα σχηματιστεί ένα ξεχωριστό μνημονικό αποτύπωμα που αφορά το συγκεκριμένο συμβάν. Έτσι, και η LTP αφορά τις συγκεκριμένες συνάψεις που ενεργοποιήθηκαν έντονα, υπάρχει δηλαδή εξειδίκευση στη συναπτική ενδυνάμωση. Αυτό αποδείχθηκε για πρώτη φορά στον ιππόκαμπο (Andersen, Sundberg, Sveen, & Wigstrom, 1977· Lynch, Dunwiddie, & Gribkoff, 1977). Συγκεκριμένα, έντονη ενεργοποίηση (με τετανικό ερεθισμό) γειτονικών αλλά διακριτών συναπτικών εισόδων στα κύτταρα του πεδίου CA1 του ιππόκαμπου, οι οποίες παρουσιάζουν στιβαδοποίηση (βλ. κεφ. «Ιππόκαμπος»), προκαλεί μακρόχρονη ενδυνάμωση επιλεκτικά μόνο της έντονα ενεργοποιούμενης εισόδου και όχι της γειτονικής. Παρ' ότι οι μελέτες αυτές αφορούν μεγάλο αριθμό προσαγωγών ινών, έχει καταστεί δυνατόν να παρατηρηθεί εξειδίκευση ενδυνάμωσης σε πιο μικροσκοπικό επίπεδο, της κλίμακας των μερικών δεκάδων μικρόμετρων (Haley, Schaible, Pavlidis, Murdock,

& Madison, 1996). Επίσης, όπως συμβαίνει με τους συνειρμούς των ιδεών, έτσι και στην περίπτωση της LTP, διαφορετικές εισόδοι μπορούν να συνδυαστούν με τρόπο που η δραστηριότητα μιας εισόδου να επηρεάζει τη συναπτική πλαστικότητα μιας άλλης, γειτονικής της. Αυτό αποδείχθηκε στα τέλη της δεκαετίας του '70, πάλι στον υπόκαμπο και συγκεκριμένα στις συνάψεις μεταξύ της διατριαινούσας οδού και των κυττάρων της οδοντωτής έλικας (Levy & Steward, 1979· McNaughton, Douglas, & Goddard, 1978). Επίσης, πρέπει να σημειωθεί, όπως θα γίνει φανερό και στη συνέχεια, ότι οι έννοιες της συνεργατικότητας και συνειρμικότητας διαπλέκονται μεταξύ τους, έτσι, για παράδειγμα, η συνειρμικότητα μεταξύ γειτονικών ενεργοποιημένων εισόδων εμπεριέχει τη συνθήκη της συνεργατικότητας της εκπολωτικής τους δράσης. Οι τρεις αυτές ιδιότητες της LTP, δηλαδή η εξειδίκευση εισόδου, η συνεργατικότητα και η συνειρμικότητα, μπορούν να εξηγηθούν όλες μαζί από την ιδιάζουσα ιδιότητα μιας μόνο πρωτεΐνης, δηλαδή του υποδοχέα NMDA, όπως εξηγείται πιο κάτω, και όπως εκτίθεται στο κεφάλαιο «Υποδοχέας NMDA».

Στις διεγερτικές συνάψεις πολλών εγκεφαλικών περιοχών συμπεριλαμβανομένων των περισσότερων συνάψεων του υπόκαμπου, το καθοριστικότερο γεγονός που άμεσα προκαλείται κατά την εφαρμογή του υψίσυχνου ερεθισμού και τη συνακόλουθη έντονη συναπτική ενδυνάμωση είναι η ενεργοποίηση ενός άλλου ιονοτροπικού υποδοχέα του γλουταμικού, του υποδοχέα NMDA. Αυτό αποδείχθηκε για πρώτη φορά το 1983 (Collingridge et al., 1983), βλ. επίσης εικόνα 32.3. Ο υποδοχέας αυτός αποτελεί μια μοναδική περίπτωση, καθότι η πλήρης ενεργοποίησή του (δηλαδή οι αλλαγές στην στερεοδιαμόρφωση που προκαλείται από την πρόσδεση του γλουταμικού και η διάνοιξη του ιοντικού του διαύλου) απαιτεί τη χρονική συνύπαρξη δύο γεγονότων: α) την προσυναπτική απελευθέρωση του γλουταμικού και την πρόσδεσή του πάνω στον υποδοχέα, β) την εκπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης στην οποία βρίσκονται οι υποδοχείς NMDA (εκτενής παρουσίαση στο κεφ. «Υποδοχέας NMDA»). Αυτό, πράγματι, συμβαίνει με την επίδοση του υψίσυχνου ερεθισμού, κατά τη διάρκεια του οποίου υφίσταται έντονη ενεργοποίηση των υποδοχέων NMDA (Herron, Lester, Coan, & Collingridge, 1986). Η εκπόλωση αυτή μπορεί να προέρχεται από την ενεργοποίηση των ιονοτροπικών υποδοχέων AMPA, οι οποίοι ενεργοποιούνται από το γλουταμικό και οδηγούν σε ένα ταχύ εκπολωτικό μετασυναπτικό δυναμικό. Ενεργοποίηση ικανού πληθυσμού υποδοχέων AMPA μπορεί να προσφέρει την απαραίτητη εκπόλωση για την απομάκρυνση των ιόντων Mg^{2+} από τον διάυλο παρακείμενων υποδοχέων NMDA. Συνεπώς, ο υποδοχέας NMDA συνιστά ένα μόριο, το οποίο μπορεί να «ανιχνεύει» τη χρονική σύμπτωση των δύο φαινομένων, της ύπαρξης του γλουταμικού στη συναπτική σχισμή και της μετασυναπτικής εκπόλωσης, συνιστά δηλαδή έναν μοριακό ανιχνευτή σύμπτωσης (βλ. κεφ. «Υποδοχέας NMDA»). Η απαίτηση για επαρκή μετασυναπτική εκπόλωση, ώστε να ενεργοποιηθεί ο διάυλος του NMDA παραπέμπει στην ιδέα της συνεργατικότητας μεταξύ (των εκπολώσεων) αρκετών συνάψεων. Η συνεργατικότητα αποτελεί ένα από τα χαρακτηριστικά της LTP. Επίσης, η ιδιότητα του NMDA να μπορεί να «αναγνωρίσει» χρονικές σχέσεις μεταξύ γεγονότων ουσιαστικά προσδίδει στον υποδοχέα την ικανότητα *ανίχνευσης σύμπτωσης (coincidence detection)* των δύο γεγονότων, δηλαδή ανίχνευσης «συνειρμών», κάτι το οποίο είναι επίσης μία από τις τρεις ιδιότητες της LTP καθώς και της μνήμης, όπως εξηγήθηκε πιο πάνω. Και βέβαια, το γεγονός ότι θα ενδυναμώσουν εκείνες οι συνάψεις στις οποίες βρίσκεται ο ενεργοποιημένος υποδοχέας NMDA συνιστά εξειδίκευση, που επίσης αποτελεί χαρακτηριστικό της LTP.



Εικόνα 32.3 Παράδειγμα δράσης του ειδικού ανταγωνιστή των υποδοχέων NMDA CPP επί της ικανότητας επαγωγής LTP στις συνάψεις μεταξύ των ινών των CA3 πυραμιδικών κυττάρων με τα CA1 πυραμιδικά κύτταρα, σε τομή ιππόκαμπου επίμυ. Με κουκίδες αναπαρίστανται οι συνεχείς μετρήσεις στον χρόνο της εκατοστιαίας μεταβολής του διεγερτικού μετασυναπτικού δυναμικού (EPSP). Με τα βέλη παρουσιάζονται οι χρονικές στιγμές επίδοσης του ερεθισμού που προκαλούσε επαγωγή LTP. Ο συγκεκριμένος ερεθισμός μιμείτο το πρότυπο νευρωνικής δραστηριότητας των CA3 πυραμιδικών κυττάρων που παρατηρείται κατά την διάρκεια του θήτα ρυθμού στον ιππόκαμπο, και συνίστατο σε τέσσερες επαναλήψεις ενός προτύπου που συνίστατο σε δέκα ριπές των τεσσάρων παλμών επιδιδόμενων με συχνότητα 100 Hz και με χρονική απόσταση 200 ms (5 Hz) μεταξύ των ριπών. Το διάστημα μεταξύ διαδοχικών επαναλήψεων ήταν 20 δευτερόλεπτα. Λόγω της συνάφειας με τον θήτα ρυθμό, αυτό και παρόμοια πρότυπα ερεθισμού καλούνται «ερεθισμός θήτα τύπου» (theta burst stimulation, TBS). Την πρώτη φορά ο «TBS» ερεθισμός αυτός επιδόθηκε στις ίνες των CA3 κυττάρων υπό την παρουσία του ανταγωνιστή των υποδοχέων NMDA (CPP, 10 μ M, παχιά γραμμή στο διάγραμμα), ενώ ο δεύτερος «TBS» ερεθισμός επιδόθηκε περίπου μία ώρα μετά την έκπλυση του ανταγωνιστή. Παρατηρήστε την παντελή αδυναμία για επαγωγή συναπτικής ενδυνάμωσης σε συνθήκες αποκλεισμού των υποδοχέων NMDA. Μετά την έκπλυση του ανταγωνιστή από το υγρό διαπότισης του ιστού επανήλθε κανονικά η ικανότητα επαγωγής LTP. Οι κυματομορφές στο επάνω τμήμα του διαγράμματος αντιστοιχούν σε EPSPs που καταγράφηκαν πριν την επίδοση του πρώτου «TBS» ερεθισμού υπό παρουσία CPP, μία ώρα μετά την επίδοση του πρώτου «TBS» ερεθισμού και την απομάκρυνση του CPP, και περίπου 40 λεπτά μετά την επίδοση του δεύτερου «TBS» ερεθισμού. Για λόγους σύγκρισης, το πρώτο EPSP παρουσιάζεται και στις δύο διαδοχικές καταστάσεις (στικτή γραμμή). Οι τρεις αριθμοί αντιστοιχούν στα χρονικά σημεία λήψης των τριών παραδειγμάτων EPSP. Παρατηρήστε την αυξημένη κλίση της αρχικής φάσης του EPSP μετά την επιτυχή επαγωγή LTP (Κ. Παπαθεοδωρόπουλος, μη δημοσιευμένα δεδομένα).

Όπως αναφέρθηκε, η έντονη εκπόλωση που απαιτείται για την ενεργοποίηση του διαύλου του υποδοχέα NMDA μπορεί να προκύψει μέσω σύγχρονης ενεργοποίησης ενός επαρκούς πληθυσμού γειτονικών συνάψεων σε μία περιοχή. Αυτό θα οδηγήσει σε (χωρική) άθροιση των επιμέρους εκπολώσεων που συνιστά μια άλλη πτυχή της έννοιας της συνεργατικότητας. Επαρκής έντονη εκπόλωση μπορεί επίσης να επιτευχθεί και μέσω διαδοχικής επαναλαμβανόμενης ενεργοποίησης της σύναψης, ώστε συνεργιστικά οι ενεργοποιήσεις αυτές να οδηγήσουν σε επαρκή εκπόλωση. Πράγματι, ουσιαστικά όλα τα πρότυπα προσυναπτικής δραστηριότητας που οδηγούν σε LTP εμπεριέχουν διαδοχική συναπτική ενεργοποίηση εντός πολύ σύντομου χρονικού διαστήματος, της τάξης μερικών δεκάδων ή εκατοντάδων χιλιοστών του δευτερολέπτου. Επαγωγή LTP μπορεί επίσης να προκληθεί σε μία συναπτική είσοδο (σε έναν νευρώνα ή σε έναν πληθυσμό νευρώνων), η οποία ενεργοποιείται ασθενώς, όταν ενεργοποιείται έντονα μια γειτονική, διαφορετική είσοδος. Έτσι, ενώ η ασθενής ενεργοποίηση μιας εισόδου δεν οδηγεί σε μακρόχρονη ενδυνάμωσή της, η συγχρονισμένη έντονη ενεργοποίηση μιας διπλής εισόδου μπορεί να την ενδυναμώσει αποτελεσματικά. Αυτό συμβαίνει, γιατί η εκπόλωση που προκαλείται από την έντονη είσοδο είναι σε θέση να ενεργοποιήσει τον δίαυλο των NMDA στις παρακαείμενες, ασθενώς ενεργοποιούμενες συνάψεις (μέσω απομάκρυνσης των Mg^{2+}). Αυτή η λειτουργική αλληλεπίδραση μεταξύ της χρονικά συνδυασμένης ενεργοποίησης διαφορετικών συναπτικών οδών στον νευρώνα συνιστά ουσιαστικά ένα είδος συνειρμού στο μοριακοκυτταρικό επίπεδο. Καταρχήν, ο συνειρμός αυτός υφίσταται από το γεγονός ότι σε όλες αυτές τις περιπτώσεις συμβαίνει σύγχρονη, χρονικά συνδυασμένη, προσυναπτική και μετασυνα-

πτική ενεργοποίηση. Ο ρόλος αυτής της συνειρμικής διεργασίας εκφράζεται πολύ χαρακτηριστικά μέσω της πειραματικής συνθήκης, κατά την οποία ενεργοποιούνται σύγχρονα ο προσυναπτικός και μετασυναπτικός νευρώνας (συνήθως μέσω ηλεκτρικής διέγερσης των προσαγωγών ινών του πρώτου και έκχυσης εκπολωτικού ρεύματος στον δεύτερο). Υπό αυτές τις συνθήκες επάγεται πολύ αποτελεσματικά LTP στις μεταξύ τους συνάψεις, ακόμα και εάν μόνον ένας μικρός αριθμός συνάψεων ενεργοποιείται λίγες μόνον διαδοχικές φορές. Η συναπτική πλαστικότητα που επάγεται μέσω αυτής της συνθήκης καλείται *πλαστικότητα εξαρτώμενη από τον χρονισμό των δυναμικών (spike-timing dependent plasticity)*. Φυσιολογικά, παρόμοια φαινόμενα συνειρμικής ενεργοποίησης και, συνεπώς, επαγωγή συναπτικής ενδυνάμωσης συμβαίνουν, όταν στον μετασυναπτικό νευρώνα δημιουργούνται δενδριτικά ή ανάδρομα δυναμικά ενέργειας (βλ. επόμενες παραγράφους και επίσης κεφ. «Ασβέστιο»), ενόσω ενεργοποιούνται συνάψεις πάνω σ' αυτόν τον νευρώνα από τη δραστηριότητα προσυναπτικών νευρώνων. Συμπερασματικά, ο υποδοχέας NMDA αποτελεί έναν μοριακό μηχανισμό, ο οποίος παρέχει στο κύτταρο τις ιδιότητες της εξειδίκευσης, της συνεργατικότητας και της συνειρμικότητας, οι οποίες εκφράζονται μέσω της επαγωγής LTP και αποτελούν χαρακτηριστικά της μνήμης.

32.3.2.1 Ανάδρομα και Δενδριτικά Δυναμικά Ενέργειας – Πλαστικότητα Εξαρτώμενη από τον Χρονισμό του Δυναμικού Ενέργειας

Ανάδρομα δυναμικά ενέργειας (back-propagating action potentials) είναι συμβατικά δυναμικά ενέργειας (δηλαδή που δημιουργούνται στον εκφυτικό κώνο του νευρώνα μέσω ενεργοποίησης τασεοελεγχόμενων διαύλων-ρευμάτων νατρίου και καλίου) και εξαπλώνονται ανάδρομα (δηλαδή προς τα πίσω) στην περιοχή των δενδριτών, εκτός από τη συμβατική τους εξάπλωση κατά μήκος του νευράξονα (Golding, Kath, & Spruston, 2001· Magee & Johnston, 1997· Spruston, Schiller, Stuart, & Sakmann, 1995· Stuart, Spruston, Sakmann, & Hausser, 1997). Δενδριτικά δυναμικά ενέργειας είναι δυναμικά ενέργειας τα οποία δημιουργούνται τοπικά στην περιοχή των δενδριτών είτε μέσω ρευμάτων νατρίου είτε μέσω ρευμάτων ασβεστίου. Στους δενδρίτες ορισμένων τύπων νευρώνων, όπως είναι τα πυραμιδικά κύτταρα του ιππόκαμπου, υπάρχουν πολλά είδη τασεοελεγχόμενων ιοντικών διαύλων, περιλαμβανομένων διαύλων ασβεστίου, οι οποίοι ενεργοποιούνται μέσω έντονης εκπόλωσης της μεμβράνης, όπως π.χ. αυτή που συνοδεύει ένα ανάδρομο δυναμικό ενέργειας ή ένα δενδριτικό δυναμικό ή μπορεί ακόμα να ενεργοποιούνται από μια συναπτική εκπόλωση (βλ. κεφ. «Ασβέστιο»). Η εκπόλωση που μπορούν να προσφέρουν τα ανάδρομα δυναμικά στη δενδριτική συναπτική περιοχή αλλά και το γεγονός ότι η εκπόλωση αυτή ουσιαστικά συμβαίνει τη σύντομη χρονική περίοδο κατά την οποία ενεργοποιείται συναπτικά ο νευρώνας, μπορούν να αποτελούν πολύ σημαντικά στοιχεία για την επαγωγή συναπτικής πλαστικότητας. Και αφού ο μετασυναπτικός νευρώνας φυσιολογικά θα πυροδοτήσει μέσω συναπτικής ενεργοποίησης από τον προσυναπτικό νευρώνα, η σύμπτωση αυτή μεταξύ προσυναπτικής πυροδότησης και μετασυναπτικής εκπόλωσης εντός ενός στενού χρονικού διαστήματος μπορεί να αποτελεί την κρίσιμη συνθήκη για επαγωγή LTP. Έχει παρατηρηθεί ότι όντως υφίσταται μια κρίσιμη περιορισμένη χρονική περίοδος, κατά την οποία επισυμβαίνουν τα δύο γεγονότα: η απελευθέρωση του γλουταμικού από την προσυναπτική απόληξη εντός της συναπτικής σχισμής και η άφιξη της έντονης εκπόλωσης των ανάδρομων δυναμικών στην περιοχή της σύναψης του μετασυναπτικού κυττάρου. Έχει βρεθεί ότι, για να ενεργοποιηθεί αποτελεσματικά ο υποδοχέας NMDA και να ανοίξει ο διάυλός του, θα πρέπει η απελευθέρωση του γλουταμικού να συμβεί λίγο πριν την άφιξη του ανάδρομου δυναμικού μετασυναπτικά. Σε κάποιο βαθμό, αυτή η χρονική εξάρτηση προκύπτει από τον χρόνο που απαιτείται για τις διεργασίες δέσμευσης του γλουταμικού στον υποδοχέα NMDA και την επαγόμενη αλλαγή της στερεοδομής του που θα οδηγήσει στη διάνοιξη του διαύλου του. Επίσης, ενώ πειραματικά η εκπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης προκαλείται από την έντονη συναπτική ενεργοποίηση που επάγεται με τον υψίσυχο ερεθισμό, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες μπορεί η εκπόλωση που απαιτείται για την επαγωγή κυτταρικών γεγονότων συναπτικής πλαστικότητας να προέρχεται από την πυροδότηση του μετασυναπτικού νευρώνα, έτσι όπως είχε προτείνει ο Hebb (βλ. κεφ. «Μνημονικό Αποτύπωμα»). Πράγματι, ένας πολύ σημαντικός παράγοντας στην ακρίβεια χρονοεξαρτώμενων διεργασιών συναπτικής πλαστικότητας είναι ο χρονισμός μεταξύ προσυναπτικής και μετασυναπτικής ενεργοποίησης. Συγκεκριμένα, όταν ο μετασυναπτικός νευρώνας πυροδοτεί λίγο (μερικά ms) αφότου έχει ενεργοποιηθεί συναπτικά, θα προκληθεί LTP στις συνάψεις αυτές, ενώ, εάν συμβεί το αντίθετο, δηλαδή η συναπτική ενεργοποίηση συμβεί λίγο πριν την πυροδότηση του νευρώνα, θα προκληθεί μακρόχρονη καταστολή στις συνάψεις αυτές (Bi & Poo, 1998). Το φαινόμενο αυτό, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, καλείται «πλαστικότητα εξαρτώμενη από τον χρονισμό των δυναμικών» (Karmarkar, Najarian, & Buonomano, 2002) και ταιριάζει με τη φυσική ροή των πραγμάτων, αφού φυσιολογικά η πυροδότηση του μετασυναπτικού νευρώνα συνήθως θα συμβεί όντως μετά από συναπτική ενεργοποίησή του.

32.3.3 Επαγωγή LTP Μέσω Τασεοελεγχόμενων Διαύλων Ca^{2+}

Όπως εκτίθεται στο κεφάλαιο «Ασβέστιο», η σωματοδενδριτική μετασυναπτική περιοχή περιέχει τασεοελεγχόμενους διαύλους ασβεστίου (Ca^{2+}), οι οποίοι ενεργοποιούνται με έντονη εκπόλωση της μεμβράνης και η ενεργοποίησή τους βέβαια οδηγεί σε εισροή Ca^{2+} στο κύτταρο. Παρόλο που συνήθως το Ca^{2+} εισέρχεται μέσω των υποδοχέων NMDA, η συμβολή των τασεοελεγχόμενων διαύλων Ca^{2+} μπορεί επίσης να είναι σημαντική και να οδηγήσει σε πρόκληση LTP. Σε προηγούμενη παράγραφο παρουσιάστηκαν περιπτώσεις πρόκλησης έντονης μεμβρανικής εκπόλωσης στο μετασυναπτικό κύτταρο που μπορούν να οδηγήσουν σε ενεργοποίηση των τασεοελεγχόμενων διαύλων Ca^{2+} στη μετασυναπτική μεμβράνη, όπως είναι τα ανάδρομα και δενδριτικά δυναμικά ενέργειας. Επίσης, η έντονη εκπόλωση που προκαλείται μέσω των υποδοχέων NMDA κατά τη διάρκεια υψίσυχνου ερεθισμού (Herron et al., 1986) είναι ικανή να ενεργοποιήσει παρακείμενους τασεοελεγχόμενους διαύλους Ca^{2+} (Alford, Frenguelli, Schofield, & Collingridge, 1993). Πράγματι, κάτω από συνθήκες έντονης μετασυναπτικής εκπόλωσης των πυραμιδικών κυττάρων του ιππόκαμπου επάγεται LTP μέσω ενεργοποίησης αποκλειστικά τασεοελεγχόμενων διαύλων Ca^{2+} χωρίς τη συμμετοχή των υποδοχέων NMDA τόσο στο πεδίο CA1 (Cavus & Teyler, 1996· Grover & Teyler, 1990· Remy & Spruston, 2007· Teyler et al., 1994) όσο και στις συνάψεις μεταξύ των κοκκωδών κυττάρων της οδοντωτής έλικας και των πυραμιδικών CA3 κυττάρων, στις οποίες αυτό το είδος LTP αποτελεί τον κανόνα (Johnston, Williams, Jaffe, & Gray, 1992· Nicoll & Malenka, 1995). Συνήθως, οι διεργασίες που επάγονται από την ενεργοποίηση των διαύλων Ca^{2+} στη σωματοδενδριτική μεμβράνη μπορούν να οδηγήσουν ή να συμβάλουν στην ιδιαίτερος μακρόχρονη διατήρηση της LTP (Raymond & Redman, 2002).

32.3.4 Επαγωγή LTP και το Εναρκτήριο Σήμα Ca^{2+}

Στο κεφάλαιο «Ασβέστιο» παρουσιάζονται ορισμένες σημαντικές δράσεις του Ca^{2+} , το οποίο εισέρχεται εντός του κυτταροπλάσματος της μετασυναπτικής περιοχής μέσω διάφορων οδών. Οι δράσεις αυτές, οι οποίες περιλαμβάνουν ενεργοποίηση διάφορων πρωτεϊνοκινασών, αποτελούν πολύ σημαντικούς τρόπους σηματοδότησης που προσφέρει το Ca^{2+} στο κύτταρο και βασικές διεργασίες που οδηγούν σε συναπτική πλαστικότητα. Ένα γενικό σχεδιάγραμμα των διεργασιών που οδηγούν σε συναπτική ενδυνάμωση παρουσιάζεται στην εικόνα 32.4. Σε πολλές περιπτώσεις, η κυρίαρχη οδός εισόδου Ca^{2+} στη μετασυναπτική περιοχή είναι ο υποδοχέας NMDA, αν και εναλλακτικές οδοί συνίστανται στους τασεοελεγχόμενους διαύλους Ca^{2+} της σωματοδενδριτικής περιοχής καθώς και ενδοκυττάριας πηγές (βλ. κεφ. «Ασβέστιο»). Το Ca^{2+} μπορεί να πυροδοτήσει κυτταρικές διεργασίες, οι οποίες έχουν αποτέλεσμα είτε τη μετα-μεταφραστική τροποποίηση ήδη υπαρχόντων πρωτεϊνικών μορίων είτε την εκ νέου σύνθεση πρωτεϊνών. Και οι δύο αυτές οδοί μπορούν να οδηγήσουν σε φαινόμενα συναπτικής πλαστικότητας (βλ. πιο κάτω).



Εικόνα 32.4 Σχεδιάγραμμα που παρουσιάζει το γενικό πρότυπο διεργασιών που οδηγούν σε μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση (LTP), με τη βασική συμβολή των ιόντων ασβεστίου. Παρατηρήστε ότι η LTP (μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση) μπορεί να είναι είτε βραχύχρονη είτε μακρόχρονη και για τις δύο αυτές κατηγορίες απαιτούνται αντίστοιχα μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις πρωτεϊνών και πρωτεϊνοσύνθεση (δηλ. μετάφραση, χωρίς ή με γονιδιακή έκφραση).

32.3.5 Οι Φάσεις και η Διάρκεια της LTP: Πρώιμη και Ωριμη LTP

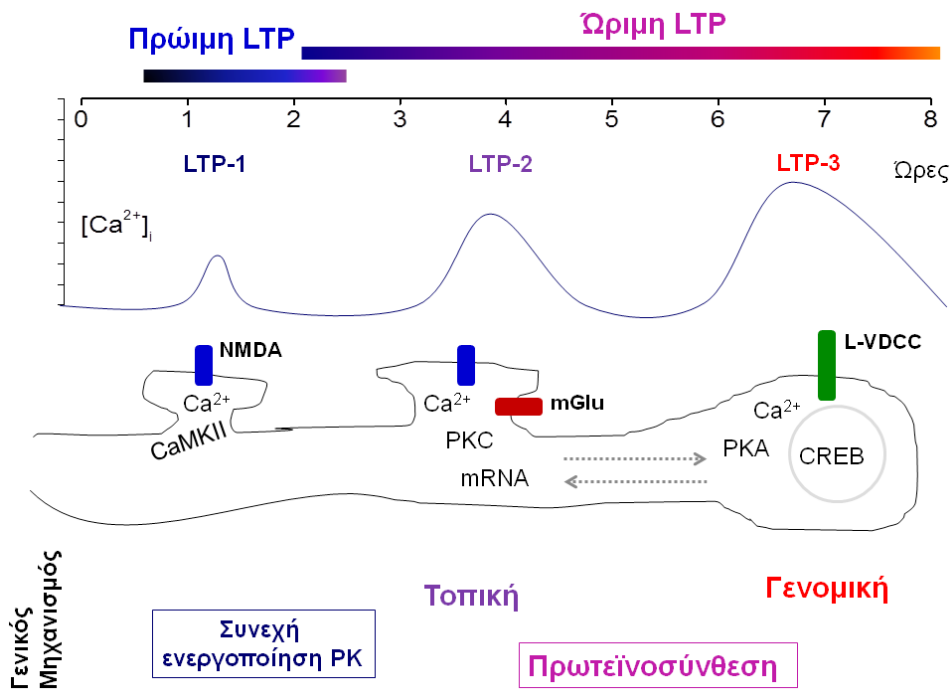
Η LTP είναι ένα φαινόμενο που αναπτύσσεται σταδιακά στον χρόνο, δηλαδή συνίσταται σε μία αλληλουχία διαδοχικών μοριακών και κυτταρικών διεργασιών, οι οποίες οδηγούν σε διαρκούσα συναπτική ενδυνάμωση. Οι διεργασίες αυτές μπορούν να διαχωριστούν αδρά σε φάσεις ή μάλλον σύνολο γεγονότων που είναι υπεύθυνα για την επαγωγή (*induction*) και την έκφραση (*expression*) ή διατήρηση (*maintenance*) της LTP. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, υφίστανται ορισμένα εναρκτήρια γεγονότα στην πορεία ανάπτυξης LTP, τα οποία οδηγούν σε αύξηση της κυτταροπλασματικής συγκέντρωσης Ca^{2+} . Στην περίπτωση του υποδοχέα NMDA, τα γεγονότα αυτά συνίστανται στη δέσμευση του γλουταμικού στον υποδοχέα και στην εκπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης, που θα απομακρύνει τα ιόντα μαγνησίου από τον διάυλο του υποδοχέα. Αυτά τα γεγονότα είναι κρίσιμα για την επαγωγή, την πυροδότηση δηλαδή της έναρξης των επόμενων διεργασιών που θα οδηγήσουν σε LTP, και θεωρούμε συνεπώς ότι τα γεγονότα αυτά συνιστούν τη φάση της επαγωγής ή της LTP. Άρα, η διεργασία της επαγωγής συνίσταται στα αρχικά, παροδικά, εναρκτήρια γεγονότα που οδηγούν στην πυροδότηση κατοπινών μηχανισμών που συνίστανται σε κάποιο διατηρούμενο βιοχημικό σήμα που θα συμβάλει στην έκφραση, τη διατήρηση της LTP. Σημειώνεται ότι στις διεργασίες διατήρησης μπορούν να συμβάλλουν και άλλα παράλληλα γεγονότα στο κύτταρο, τα οποία δεν αποτελούσαν άμεση απόρροια των γεγονότων επαγωγής (βλ. πιο κάτω). Επίσης, μπορούν να υφίστανται παράλληλες μοριακοκυτταρικές διεργασίες, οι οποίες οδηγούν σε συναπτικές αλλαγές διαφορετικής διάρκειας. Συνεπώς, μπορούμε να θεωρήσουμε ότι υφίστανται ορισμένα εναρκτήρια γεγονότα που μπορούν να ακολουθούνται από μια ποικιλία μοριακοκυτταρικών διεργασιών που οδηγούν σε LTP διαφορετικής διάρκειας. Έτσι, μπορούμε να αντιληφθούμε ως βασικές άμεσες συνέπειες των εναρκτήριων γεγονότων της επαγωγής την αύξηση του Ca^{2+} και την (μέσω της CaM) ενεργοποίηση πρωτεϊνοκινάσων (βλ. πιο κάτω και κεφ. «Ασβέστιο»). Γενικά, οι διεργασίες φωσφορυλίωσης που πραγματοποιούνται από τις κινάσες θεωρείται ότι αποτελούν την αναγκαία και ικανή συνθήκη για τη διατήρηση της LTP ένα διάστημα περίπου 1-2 ωρών. Για τη διατήρηση της LTP για περισσότερες ώρες (>4-5) απαιτούνται πρόσθετες διεργασίες πρωτεϊνοσύνθεσης και ίσως και διεργασίες γονιδιακής μεταγραφής. Σημειώνεται ότι αμέσως μετά την περίοδο επαγωγής LTP, δηλαδή την επίδοση του τετανικού ερεθισμού, συνήθως υφίσταται μία περίοδος έντονης αλλά παροδικής ενίσχυσης της συναπτικής απάντησης. Το φαινόμενο αυτό καλείται μετατετανική ενίσχυση, διαρκεί περίπου 30 λεπτά ή λιγότερο και, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, συγκαταλέγεται στα φαινόμενα βραχύχρονης συναπτικής πλαστικότητας. Οι μηχανισμοί της μετατετανικής ενίσχυσης είναι άγνωστοι, αν και φαίνεται να περιλαμβάνουν προσυναπτικούς μηχανισμούς αύξησης απελευθέρωσης διαβιβαστή και επίσης ενεργοποίηση υποδοχέων NMDA.

32.3.5.1 Μοριακά Μονοπάτια και Διάρκεια LTP

Όπως εξηγείται στο κεφάλαιο «Ασβέστιο», η είσοδος του ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα μέσω συναπτικής δραστηριότητας πυροδοτεί δύο κατηγορίες βιοχημικών διεργασιών που οδηγούν σε φαινόμενα συναπτικής πλαστικότητας και μπορούν να συμβαίνουν παράλληλα. Οι διεργασίες αυτές συνίστανται σε μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις, ουσιαστικά φωσφορυλιώσεις προϋπαρχόντων πρωτεϊνών και διεργασίες πρωτεϊνοσύνθεσης είτε από προϋπάρχον mRNA είτε εκ νέου (de novo) μεταγραφή γονιδίων και μετάφραση του mRNA σε πρωτεΐνες (βλ. εικόνα 32.4). Ένα από τα πιο σημαντικά μόρια των οποίων η ενεργότητα επάγεται από το Ca^{2+} που εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα είναι μία κίνηση που ενεργοποιείται από το σύμπλοκο της ασβεστιο-καλμοδουλίνης (Ca^{2+}/CaM) και καλείται CaMKII και η οποία αποτελεί ένα παράδειγμα της μοριακής ρύθμισης της σύναψης που μπορεί να στηρίζει φαινόμενα συναπτικής πλαστικότητας. Η CaMKII επηρεάζει σημαντικές κυτταρικές διεργασίες, οδηγεί στην εγκατάσταση LTP και παίζει σημαντικό ρόλο στον σχηματισμό μνήμης (J. Lisman, Schulman, & Cline, 2002· J. Lisman, Yasuda, & Raghavachari, 2012· Sanhueza & Lisman, 2013). Για αναλυτικά στοιχεία γύρω από την ρύθμιση της ενεργότητας της CaMKII, καθώς και άλλους μοριακούς στόχους του Ca^{2+} βλ. το κεφάλαιο «Ασβέστιο». Σε γενικές γραμμές, η έκφραση της LTP στις γλουταματεργικές συνάψεις βασίζεται στη μεταβολή της λειτουργίας των υποδοχέων AMPA ή/και στην αύξηση της προσυναπτικής απελευθέρωσης του γλουταμικού. Η μεταβολή της λειτουργίας των υποδοχέων AMPA αφορά είτε την αλλαγή της λειτουργικότητας των υποδοχέων που βρίσκονται ήδη στη σύναψη είτε και την αλλαγή του αριθμού των υποδοχέων στη σύναψη μέσω τροποποίησης των διεργασιών διακίνησης των υποδοχέων. Οι διεργασίες διακίνησης συμβαίνουν μεταξύ κυτταροπλάσματος, όπου συντίθεται ο υποδοχέας, μετακίνησης του υποδοχέα από το κυτταρόπλασμα προς την εξωσυναπτική μεμβράνη και διολίσθησης των υποδοχέων από την εξωσυναπτική μεμβράνη προς την συναπτική περιοχή προς τελική εγκατάσταση. Φωσφορυλίωση των υποδοχέων AMPA σε διάφορες θέσεις από διαφορετικές κινάσες μεταβάλλει με διακριτό τρόπο τις ιδιότητες του υποδοχέα και της συνεισφοράς του στην έκφραση της LTP. Για παράδειγμα, η CaMKII μπορεί να συμβάλει στην ενίσχυση της συναπτικής διαβίβασης μέσω τροποποίησης του υποδοχέα AMPA (Derkach, 2011· J. Lisman et al., 2012· Nishizaki & Matsumura, 2002). Η δράση αυτή μπορεί να περιλαμβάνει αλλαγές στη στερεοδιαμόρφωση του υποδοχέα, οι οποίες να επιτρέπουν μεγαλύτερα ποσά ρεύματος δια μέσω του διαύλου του υποδοχέα. Η δράση της CaMKII και άλλων κινασών, όπως είναι η PKC και η PKA, οδηγούν σε κινητοποίηση της διεργασίας διακίνησης των υποδοχέων από το κυτταρόπλασμα προς τη συναπτική μεμβράνη, παρεμπόδιση της διεργασίας διακίνησης και απομάκρυνσης των υποδοχέων από τη συναπτική περιοχή στο κυτταρόπλασμα, καθώς και διακίνηση των υποδοχέων σε συνάψεις, οι οποίες προηγούμενα στερούνταν υποδοχέων (σιωπηλές συνάψεις) (John Lisman & Raghavachari, 2015· J. Lisman et al., 2002· J. Lisman et al., 2012· Malinow & Malenka, 2002· Sanhueza et al., 2011· Sanhueza & Lisman, 2013). Είναι χαρακτηριστικό ότι έκχυση της CaMKII εντός του μετασυναπτικού κυττάρου μιμείται την επαγωγή της LTP (Pettit, Perlman, & Malinow, 1994). Σημειώνεται ότι υφίσταται μια πληθώρα άλλων μοριακοκυτταρικών διεργασιών, οι οποίες συμβάλλουν ή οδηγούν στην έκφραση και διατήρηση της LTP. Για παράδειγμα, πέραν της CaMKII, υπάρχει μια πληθώρα άλλων μοριακών διεργασιών καταρράκτη που περιλαμβάνουν την παράλληλη δράση διαφορετικών κινασών, όπως PKA, PKC (Angenstein & Staak, 1997· Lester & Bramham, 1993).

Μία σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των διάφορων φαινομένων μακρόχρονης συναπτικής ενδυνάμωσης έχει επιτευχθεί με φαρμακολογικούς τρόπους και έχει διαχωρίσει τα φαινόμενα σε «βραχύχρονα» και «μακρόχρονα». Αυτό έχει καταστεί δυνατό με τη χρήση γενικών αναστολέων των πρωτεϊνοκινασών (J. Lisman et al., 2002· Nguyen & Woo, 2003), αναστολέων της πρωτεϊνοσύνθεσης (π.χ. εμετίνη και ανισομικίνη) και της μεταγραφής (ακτινομικίνη) (U. Frey, Krug, Reymann, & Matthies, 1988). Έτσι, έχει δείχτει ότι η δραστηριότητα των πρωτεϊνοκινασών απαιτείται για τη βραχύχρονη LTP, ενώ η πρωτεϊνοσύνθεση είναι αναγκαία για τη διατήρηση της ενδυνάμωσης για περισσότερο χρόνο (τυπικά >4-5 ώρες) δίνοντας ύπαρξη στη μακρόχρονη LTP (Reymann & Frey, 2007). Έτσι, καταλήγουμε να αναφερόμαστε σε «βραχύχρονη» και «μακρόχρονη» μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση που αντίστοιχα καλούνται *πρώιμη* και *ώριμη* LTP (βλ. εικόνα 32.5). Σε γενικές γραμμές οι δύο αυτές μορφές διαφέρουν ως προς τη διάρκειά τους και την απαίτησή τους για πρωτεϊνοσύνθεση. Βέβαια, είναι γεγονός ότι δεν υπάρχει κάποιο σαφές χρονικό όριο το οποίο να μπορεί να διαχωρίσει τις δύο μορφές LTP, αλλά γενικά θεωρείται ότι η πρώιμη LTP διαρκεί περίπου 1-2 ώρες, με την συναπτική αποτελεσματικότητα να επανέρχεται στα πρότερα επίπεδα (πριν τα γεγονότα επαγωγής LTP) μετά από αυτό το διάστημα, ενώ η ώριμη LTP μπορεί να διαρκεί τουλάχιστον 4-5 ώρες (Reymann & Frey, 2007). Μερικοί ερευνητές θεωρούν τις δύο αυτές περιπτώσεις ως διαφορετικές φάσεις της LTP (Sweatt, 2010) ενώ άλλοι αναφέρονται σ' αυτές σαν να είναι διαφορετικοί τύποι LTP (Winder, Mansuy, Osman, Moallem, & Kandel, 1998), καταδεικνύοντας με άλλον ένα τρόπο την πολυπλοκότητα των φαινομένων μακρόχρονων συναπτικών μεταβολών ως προς τους μηχανισμούς στους οποίους στηρίζονται. Το ζήτημα της ύπαρξης LTP με

διαφορετική διάρκεια περιπλέκεται ή εμπλουτίζεται ίσως περισσότερο από πειραματικά ευρήματα, τα οποία υποδεικνύουν την ύπαρξη τριών μορφών LTP που επάγονται με αυξανόμενης έντασης προσυναπτική ενεργοποίηση (Raymond & Redman, 2002, 2006) διακριτούς, αν και δυναμικά αλληλεπιδρώντες μηχανισμούς, που βασίζονται σε διαφορετικές ενδοκυτταρικές διεργασίες αύξησης του Ca^{2+} . Έτσι, το Ca^{2+} που επάγει την καλούμενη LTP1, που έχει τη συντομότερη διάρκεια (1-2 ώρες), εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα δια μέσου των υποδοχέων NMDA και επίσης απελευθερώνεται από το ενδοπλασματικό δίκτυο (ΕΔ) με την ενεργοποίηση υποδοχέων ρυανοδίνης (εικόνα 32.5, βλ. επίσης κεφ. «Ασβέστιο»). Ο μηχανισμός αυτός περιορίζεται στην περιοχή της σύναψης. Για την επαγωγή πιο μακρόχρονης LTP (LTP2) απαιτείται πρόσθετα και σε συνεργασία με τους NMDA, ενεργοποίηση μεταβοτροπικών υποδοχέων τύπου I του γλουταμικού που οδηγούν σε απελευθέρωση Ca^{2+} από το ΕΔ μέσω υποδοχέων τριφωσφορικής ινοσιτόλης (IP3). Επίσης, μέσω του Ca^{2+} και της διακυτταρικής (που ενεργοποιείται από τον μεταβοτροπικό υποδοχέα) ενεργοποιείται η PKC και στη συνέχεια επάγεται τοπική πρωτεϊνοσύνθεση στον δενδρίτη. Η LTP3, η οποία διαρκεί ακόμα περισσότερο (>6 ώρες), απαιτεί ασβεστιο-επαγόμενους μηχανισμούς σηματοδότησης στην περιοχή του σώματος όπου βρίσκεται ο πυρήνας του κυττάρου, που καταλήγουν σε διεργασίες πυροδότησης μεταγραφής γονιδίων μέσω του μεταγραφικού παράγοντα CREB (*cAMP response element-binding protein*). Οι μηχανισμοί των τριών αυτών μορφών LTP περιγράφονται αναλυτικά σε πρόσφατες ανασκοπήσεις (Raymond, 2007· Reymann & Frey, 2007). Όπως μπορεί να υποθεθεί, οι μηχανισμοί αυτοί απαιτούν εισροή Ca^{2+} στη σωματική περιοχή μέσω τασεοελεγχόμενων διαύλων Ca^{2+} , οι οποίοι μπορούν να ενεργοποιηθούν με ιδιαίτερα έντονη εκπόλωση της μεμβράνης. Πειραματικά, η εκπόλωση αυτή μπορεί να επιτευχθεί μέσω έντονης συναπτικής ενεργοποίησης, εκπόλωσης του μετασυναπτικού κυττάρου συζευγμένη με συναπτική ενεργοποίηση κ.λπ., ενώ έντονη φυσιολογική εκπόλωση της σωματικής μεμβράνης συμβαίνει κατά τη δημιουργία ΔΕ (βλ. επίσης παραγράφους 3.1.4 & 3.1.3). Για παράδειγμα, σύγχρονη συναπτική ενεργοποίηση και δημιουργία δυναμικών ενέργειας στο μετασυναπτικό κύτταρο μπορεί να οδηγήσει σε άνοδο της συγκέντρωσης Ca^{2+} τόσο στην περιοχή της σύναψης όσο και στη σωματική περιοχή. Και το μεν Ca^{2+} στη συναπτο-δενδριτική περιοχή μπορεί να οδηγήσει σε πρόσκαιρα φαινόμενα ενδυνάμωσης, το δε Ca^{2+} στη σωματική περιοχή μπορεί να μεταβεί στην περιοχή του πυρήνα να επάγει γονιδιακή έκφραση και παραγωγή νέων πρωτεϊνικών προϊόντων, τα οποία μπορούν να διαχυθούν στο κύτταρο και βέβαια στις συνάψεις που έχουν ενεργοποιηθεί και στις οποίες έχουν επαχθεί διεργασίες πρόσκαιρης ενδυνάμωσης (φωσφορυλιώσεις, τοπική πρωτεϊνοσύνθεση). Στην περίπτωση που υπάρξει χρονική επικάλυψη μεταξύ των παροδικών τοπικών συναπτικών προϊόντων και των προϊόντων του πυρήνα, μπορούν να αλληλεπιδράσουν και να οδηγήσουν σε πρόσθετες διεργασίες μακρόχρονης διατήρησης της συναπτικής ενδυνάμωσης. Έτσι, στον μηχανισμό αυτό τα μόρια που έχουν επαχθεί στη σύναψη και διατηρούνται για ένα περιορισμένο διάστημα παίζουν τον ρόλο «σήμανσης» των συνάψεων, οι οποίες έχουν ενεργοποιηθεί. Αυτός ο μηχανισμός μπορεί επίσης να ερμηνεύει και το φαινόμενο της συναπτικής εξειδίκευσης της LTP: μόνον οι συνάψεις που έχουν ενεργοποιηθεί και στις οποίες έχουν παραχθεί τα προϊόντα σήμανσης, μπορούν να «αναγνωρίσουν» τα νεοσυντιθέμενα προϊόντα από τον πυρήνα, ώστε να υπάρξουν οι διεργασίες μακρόχρονης συγκράτησης της ενδυνάμωσης στις συγκεκριμένες συνάψεις. Σημειώνεται, επίσης, ότι η αναγκαία συνθήκη της χρονικής επικάλυψης δεν απαιτεί συγκεκριμένη χρονική διαδοχή στη σύνθεση των τοπικών και γενομικών προϊόντων: η επαγωγή γονιδιακής έκφρασης με σηματοδότηση στον πυρήνα μπορεί να υφίσταται και πριν την ενεργοποίηση των συνάψεων. Η υπόθεση αυτή του μηχανισμού *συναπτικής σήμανσης* (*synaptic tagging*) διατυπώθηκε αρχικά από τους Frey & Morris (U. Frey & Morris, 1997, 1998), ενώ πρόσφατες ανασκοπήσεις συνδέουν τον ρόλο της σήμανσης με ευρύτερα φαινόμενα πλαστικότητας και μνήμης (S. Frey & Frey, 2008· Viola, Ballarini, Martinez, & Moncada, 2014). Πρέπει να αναφερθεί ότι οι μακρόχρονες μορφές LTP περιλαμβάνουν και δομικές αλλαγές στους δενδρίτες, περιλαμβανομένων αλλαγών στη μορφολογία των συναπτικών ακάνθων (De Roo, Klausner, Garcia, Pogliana, & Muller, 2008· Rudy, 2008· Yang & Zhou, 2009).



Εικόνα 32.5 Σχεδιάγραμμα που δείχνει με αδρό τρόπο τη σχέση μεταξύ των μηχανισμών εισόδου και εντοπισμού του Ca^{2+} σε διαφορετικά κυτταρικά διαμερίσματα (άκανθες, δενδρίτες και σώμα) ορισμένων κύριων μεσολαβητών της δράσης του (CaMKII , PKC , PKA , CREB), των επαγόμενων μορφών LTP και των βασικών υποκείμενων μηχανισμών έκφρασης της LTP (κάτω τμήμα εικόνας). Οι κύριοι μηχανισμοί (πύλες) εισόδου Ca^{2+} στο κυτταρόπλασμα είναι οι υποδοχείς NMDA, μεταβοτροπικοί υποδοχείς του γλουταμικού (mGlu), και τασσεοελεγχόμενοι διάλυοι Ca^{2+} τύπου L (VDCC, voltage-dependent calcium channels, type L). Δεν εμφανίζεται το ενδοπλασματικό δίκτυο. Τα δύο βέλη δηλώνουν την αμφίδρομη μεταφορά κυτταρικών προϊόντων μεταξύ συνάψεων και πυρήνα. Οι έγχρωμες ράβδοι στο επάνω τμήμα της εικόνας υποδηλώνουν τη χρονική διάρκεια της πρώιμης και ώριμης LTP. Παρατηρήστε ότι υπάρχει επικάλυψη μεταξύ των δύο φαινομένων που υποδηλώνει την επικάλυψη των υποκείμενων μηχανιστικών διεργασιών. Η σχετική έκταση του εισερχόμενου Ca^{2+} που συνοδεύει κάθε πύλη και οδηγεί στις τρεις μορφές LTP (LTP1, LTP2, LTP3), παρουσιάζεται με την ενδιάμεση τρικόρυφη καμπύλη.

32.3.6 Ρύθμιση της LTP

Υπάρχει μια πληθώρα ενδογενών παραγόντων και ουσιών οι οποίες μπορούν να συμβάλουν και να επηρεάσουν το μέγεθος και τη διάρκεια της LTP. Έχει ήδη αναφερθεί ο ρόλος της GABAεργικής αναστολής στην ενεργοποίηση-διάνοιξη του διαύλου του υποδοχέα NMDA. Εδώ απλώς αναφέρεται ότι όλες ουσιαστικά οι ομάδες νευροδιαβιβαστών και νευροτροποιητών συμμετέχουν άμεσα ή έμμεσα στη ρύθμιση της επαγωγής LTP στον ιπόκαμπο, συμπεριλαμβανομένων της ντοπαμίνης, νοραδρεναλίνης, ακετυλοχολίνης, σεροτονίνης, οπιοειδών, ενδοκανναβινοειδών, αλλά ορμονών, όπως τα κορτικοστεροειδή. Οι ουσίες αυτές μπορούν να δρουν επηρεάζοντας, για παράδειγμα, την πρωτεϊνοσύνθεση. Ένα άλλος μηχανισμός είναι η ρύθμιση των ανάδρομων ΔΕ στους δενδρίτες των πυραμδικών κυττάρου του ιπόκαμπου, μέσω ρύθμισης ιοντικών διαύλων στη σωματοδενδριτική περιοχή. Περισσότερα στοιχεία για την τροποποίηση της LTP μπορούν να αντληθούν από (Bliss et al., 2007· J. Lisman, Grace, & Duzel, 2011· O'Dell, Connor, Guglietta, & Nguyen, 2015).

32.4 Συναπτική Πλαστικότητα και Μνήμη

Παραδοσιακά, ένα μονοπάτι που συνδέει τη συναπτική πλαστικότητα με τη μνήμη αντιμετωπίζεται μέσα στο πλαίσιο του ρόλου του ιπόκαμπου και της νευρωνικής του δραστηριότητας στις διεργασίες μάθησης και μνήμης, κυρίως ή συχνά με αναφορά στον ρόλο του υποδοχέα NMDA στη μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση. Είναι γεγονός ότι ακόμα δεν υπάρχουν πειραματικά δεδομένα που να συνδέουν με αδιαμφισβήτητο τρόπο τα φαινόμενα συναπτικής πλαστικότητας με τη μάθηση και τη μνήμη. Αυτό έρχεται σε φαινομενική αντίφαση με το δεδομένο ότι υπάρχει ένας πολύ μεγάλος όγκος δεδομένων γύρω από τη συναπτική πλαστικότητα στο επίπεδο του μεμονωμένου νευρικού κυττάρου ή ακόμα και σύναψης. Στην πραγματικότητα, όμως, γνωρίζου-

με πολύ λίγα για τον τρόπο μέσω του οποίου οι διεργασίες ολοκλήρωσης μεταξύ διαφορετικών συνάψεων επηρεάζουν τη συμπεριφορά ενός νευρώνα και επίσης πώς οι αλληλεπιδράσεις εντός και μεταξύ νευρωνικών δικτύων κωδικοποιούν και συγκρατούν την πληροφορία με τέτοιο τρόπο, ώστε να είναι ανακτήσιμη και να μπορεί να επηρεάσει τη συμπεριφορά αργότερα από τον χρόνο απόκτησής της (Bliss et al., 2007· Nabavi et al., 2014). Πιο κάτω περιγράφονται συνοπτικά ορισμένα στοιχεία και ιδέες που έχουν συσσωρευθεί κατά τις τελευταίες δεκαετίες πειραματικής και θεωρητικής έρευνας.

32.4.1 Μακρόχρονη Συναπτική Πλαστικότητα και Μνήμη

Ορισμένα χαρακτηριστικά της LTP θυμίζουν ορισμένα χαρακτηριστικά της μνήμης. Για παράδειγμα, όπως η μνήμη (βιωματικού τύπου) σχηματίζεται ταχύτατα, ενώ μπορεί να συγκρατηθεί μακροχρόνια μέσω της επανάληψης, έτσι και η LTP επάγεται ταχύτατα (ο υψίσυχνος ερεθισμός διαρκεί ελάχιστα) και μπορεί να διατηρηθεί για πολλές ώρες ή και περισσότερο. Επίσης, όπως αναφέρθηκε προηγουμένα, η LTP συνδέεται με το φαινόμενο της μνήμης αρχικά μέσω της θεωρητικής αναλογίας των χαρακτηριστικών της εξειδίκευσης, της συνειρμικότητας, της συνεργατικότητας αλλά βέβαια και της διατήρησης στον χρόνο, που παρατηρούνται τόσο στο φαινόμενο της συναπτικής ενδυνάμωσης όσο και σε ορισμένα είδη μνήμης, όπως για παράδειγμα αυτά που εξαρτώνται από τον ιππόκαμπο. Όπως αναφέρθηκε, συνειρμικότητα υφίσταται στην ικανότητα σύνδεσης της προσυναπτικής με την προσυναπτική δραστηριότητα, όπως συμβαίνει στον συνειρμό των ιδεών. Επίσης, η συναπτική πλαστικότητα σε συγκεκριμένες ξεχωριστές συνάψεις προσφέρει στο νευρωνικό σύστημα ικανότητα αποθήκευσης πολύ μεγαλύτερη από τους μηχανισμούς που βασίζονται μόνο στην αλλαγή της διεγερσιμότητας. Η συνεργατικότητα στο επίπεδο της μνήμης εκφράζεται από την αποτελεσματικότητα των ισχυρών αισθητικών εισόδων, ενώ η μακρόχρονη συγκράτηση της μνήμης παραλληλίζεται με τη μακρόχρονη διατήρηση της συναπτικής αλλαγής, η οποία στον ιππόκαμπο μπορεί να ξεπερνά τον ένα χρόνο (Abraham, 2003), αν και συνήθως η συναπτική ενδυνάμωση διατηρείται μόνον για κάποιες ώρες. Αρχικές μελέτες είχαν αναδείξει τον στατιστικό συσχετισμό μεταξύ της διατήρησης της LTP και τον βαθμό συγκράτησης της χωρικής μνήμης στα τρωκτικά (Barnes, 1979· Barnes & McNaughton, 1985). Γενικά, το ερώτημα της σχέσης μεταξύ των δύο φαινομένων στο επίπεδο της συναπτικής δραστηριότητας και της συμπεριφοράς, εμπεριέχει πλήθος υποερωτημάτων που σχετίζονται π.χ. με το ποια είναι ακριβώς αυτή η σχέση, ποιο είδος συναπτικής πλαστικότητας συνδέεται με ποιο είδος μνήμης, κ.λπ. Ακόμα, πρέπει να σημειωθεί ότι παρ' όλη την επικράτηση του φαινομένου της LTP ως κυρίαρχου σε εγκεφαλικές περιοχές με θεμελιώδη εμπλοκή στη μνήμη, όπως είναι ο ιππόκαμπος, οι λειτουργικοί ρόλοι της συναπτικής πλαστικότητας μπορεί να είναι πιο ευρείς από αυτόν στη μνήμη, και να περιλαμβάνουν την τροποποίηση της αντίληψης του πόνου (Fitzgerald, 2005) και τη διεργασία της προσοχής (Shors & Matzel, 1997). Για να αντιμετωπιστούν όλες αυτές οι περιπτώσεις, έχει προταθεί η υπόθεση της «συναπτικής πλαστικότητας και της μνήμης» (Martin, Grimwood, & Morris, 2000· Takeuchi, Duzskiewicz, & Morris, 2014). Η υπόθεση αυτή στηρίζεται σε δύο παραδοχές: α) ότι η συναπτική πλαστικότητα αποτελεί ένα κοινό φαινόμενο κατά τη νευρωνική δραστηριότητα στον εγκέφαλο, και β) η συναπτική πλαστικότητα υπόκειται στη δημιουργία της μνήμης. Συγκεκριμένα, προβλέπει ότι φαινόμενα συναπτικής πλαστικότητας επάγονται μέσω της νευρωνικής δραστηριότητας σε συγκεκριμένες συνάψεις κατά τη δημιουργία της μνήμης και συνιστά αναγκαία και ικανή συνθήκη για την αποθήκευση της πληροφορίας που σχετίζεται με το συγκεκριμένο είδος μνήμης, το οποίο υποστηρίζεται από την εγκεφαλική περιοχή στην οποία παρατηρούνται τα συγκεκριμένα φαινόμενα πλαστικότητας.

Η υπόθεση της συναπτικής πλαστικότητας και της μνήμης προτείνει ορισμένα κριτήρια για τον έλεγχο της, αυτά της ανιχνευσιμότητας, της εμπροσθόδρομης μεταβολής, της οπισθόδρομης μεταβολής και της μίμησης, τα οποία αντιστοιχούν με αδρό τρόπο στις χαρακτηριστικά του συσχετισμού, της αναγκαιότητα και της επάρκειας. Το κριτήριο της ανιχνευσιμότητας προβλέπει ότι σε συσχετισμό με τον σχηματισμό της μνήμης θα πρέπει να υφίστανται μακρόχρονες μεταβολές σε συγκεκριμένες συνάψεις σε μία ή περισσότερες εγκεφαλικές περιοχές, οι οποίες αυτές πλαστικές αλλαγές θα μπορούν να ανιχνευθούν. Πειραματικά ο εντοπισμός των συγκεκριμένων συνάψεων που μεταβάλλονται κατά τον σχηματισμό μιας μνήμης είναι δυσχερές ή αδύνατος, τουλάχιστον μέχρι τώρα. Το κριτήριο της εμπροσθόδρομης μεταβολής προβλέπει ότι αποκλεισμός των μηχανισμών που οδηγούν, δηλαδή επάγουν ή εκφράζουν εμμένουσες αλλαγές στη συναπτική διαβίβαση θα πρέπει να παρεμποδίζει εμπροσθόδρομα, δηλαδή κατοπινά, την δημιουργία νέας μνήμης. Ένα απλός πειραματικός τρόπος εφαρμογής αυτού του κριτηρίου αποτελεί π.χ. ο φαρμακολογικός αποκλεισμός του υποδοχέα NMDA, όπως αναφέρεται στο ομώνυμο κεφάλαιο, ή η αναστολή της πρωτεϊνοσύνθεσης. Το κριτήριο της οπισθόδρομης μεταβολής προβλέπει ότι αλλαγές στον τρόπο με τον οποίο έχουν μεταβληθεί πλαστικά οι συνάψεις σε ένα δίκτυο (κατά τον σχηματισμό της μνήμης), μετά την εγκατάσταση της μνήμης, θα επηρεά-

σουν τις ανακτώμενες μνήμες. Τέλος, το κριτήριο της μίμησης προβλέπει ότι επάγοντας και εγκαθιστώντας ένα συγκεκριμένο πρότυπο πλαστικών αλλαγών σε ένα δίκτυο νευρώνων με τεχνητό, πειραματικό τρόπο, θα οδηγήσει στην εμφάνιση μιας «τεχνητής» μνήμης η οποία είτε θα μιμείται την ανάκτηση ενός ερεθίσματος είτε θα πρόκειται για μία νέα μνήμη. Το κριτήριο της μίμησης, παρ' ότι επίσης πολύ δύσκολο να εφαρμοστεί πειραματικά, μπορεί να αποτελεί την απόλυτη απόδειξη ότι διεργασίες συναπτικής πλαστικότητας αποτελούν τον θεμελιώδη και επαρκή, ικανό (όχι απλώς αναγκαίο) μηχανισμό της μνήμης. Πρόσφατα, μια υπόθεση θέτει ορισμένα παράλληλα κριτήρια, δίνοντας έμφαση στο μοριακοκυτταρικό επίπεδο οργάνωσης (Mayford, 2014). Τα κριτήρια αυτά είναι: α) ταυτοποίηση των μοριακών αλλαγών καθώς και των αντίστοιχων λειτουργικών κυτταρικών αλλαγών που συμβαίνουν σε ένα σύνολο κυττάρων και οι οποίες επάγονται με τη μάθηση, β) αποκλεισμός των μοριακοκυτταρικών αυτών αλλαγών εμποδίζει τον σχηματισμό μνήμης, γ) πειραματική επαγωγή των συγκεκριμένων μοριακοκυτταρικών αλλαγών στο συγκεκριμένο δίκτυο νευρώνων ή συνάψεων θα προκαλέσει την εμφάνιση μνήμης, ανεξάρτητα από τη διεργασία εκμάθησης, δ) καθορισμός του λειτουργικού ρόλου των κυτταρικών αλλαγών που προκαλούνται μέσω της μάθησης στην διεργασία αναγνώρισης, δηλαδή ενεργοποίησης συγκεκριμένων νευρωνικών αναπαραστάσεων.

Διάφορες προσεγγίσεις, οι οποίες υποδεικνύονται από τα πιο πάνω κριτήρια, έχουν δώσει αρκετά στοιχεία για τις σχέσεις μεταξύ συναπτικής πλαστικότητας και μνήμης. Για παράδειγμα, έχει βρεθεί ενίσχυση των συνάψεων στον ιππόκαμπο μετά την εκμάθηση δοκιμασιών, όπως εξαρτημένη μάθηση βλεφαρισμού μέσω αποτυπώματος (βλ. κεφ. «Άδελη Μνήμη») (Whitlock, Heynen, Shuler, & Bear, 2006) και αναγνώριση νέων αντικειμένων (Matsuo, Reijmers, & Mayford, 2008). Όπως αναφέρθηκε, η προσέγγιση αυτή παρουσιάζει τις δυσκολίες ότι οι συναπτικές αλλαγές μπορεί να αφορούν διάσπαρτες συνάψεις εντός του νευρωνικού δικτύου και συνεπώς πολύ δύσκολα ανιχνεύσιμες, καθώς και το ότι ταυτόχρονα με την ενδυνάμωση που επάγεται σε ορισμένες συνάψεις μπορεί να επάγεται καταστολή σε άλλες. Εκμάθηση της συμπεριφορικής δοκιμασίας που συνίσταται σε «εξαρτημένη φοβική αντίδραση πλαισίου» ή «εκμάθηση αποφυγής» οδηγεί σε αύξηση των υποδοχέων AMPA στις συνάψεις του ιππόκαμπου, δηλαδή η μάθηση οδηγεί σε αυξημένη διακίνηση των υποδοχέων στη σύναψη (Bourne & Harris, 2007· Matsuo et al., 2008), κάτι το οποίο έχει αποτέλεσμα την ενδυνάμωση της σύναψης. Η προσέγγιση μέσω φαρμακολογικού αποκλεισμού του υποδοχέα NMDA είχε αποδείξει τον ρόλο του υποδοχέα τόσο στην LTP όσο και στη μνήμη (Morris, Anderson, Lynch, & Baudry, 1986) και αναφέρεται στο ομώνυμο κεφάλαιο. Τέτοιου είδους φαρμακολογικές προσεγγίσεις είναι σχετικά εύκολες πρακτικά, αφού επιτρέπουν την άμεση σύγκριση μεταξύ αρχικής μάθησης και κατοπινής ικανότητας ανάκτησης της μνήμης της εκμαθημένης πληροφορίας. Αυτές οι προσεγγίσεις έχουν αποδείξει τον ρόλο του υποδοχέα NMDA στην αρχική επαγωγή απόκτησης μνήμης (όπως και στην επαγωγή LTP) αλλά όχι στην αποθήκευση ή την κατοπινή ανάκτηση της μνήμης (Bast, da Silva, & Morris, 2005· Staubli, Thibault, DiLorenzo, & Lynch, 1989· Steele & Morris, 1999). Αποκλεισμός της μάθησης μπορεί επίσης να επιτευχθεί μέσω κορεσμού της συναπτικής ενδυνάμωσης (Moser, Krobot, Moser, & Morris, 1998). Ακόμα, γενετική τροποποίηση των υποδοχέων NMDA επηρεάζει την εκμάθηση δοκιμασιών χωρικής μάθησης (Sakimura et al., 1995· Tsien et al., 1996). Ως παραδείγματα αποκλεισμού μπορούν να εκληφθούν και αυτά που περιλαμβάνουν διαταραχή της μνήμης μέσω αποκλεισμού της ιπποκάμπειας δραστηριότητας των οξυαιχμων κυμάτων – ριπιδισμών, λαμβάνοντας βέβαια ως δεδομένη τη σχέση μεταξύ συναπτικής πλαστικότητας και οξυαιχμων κυμάτων – ριπιδισμών (βλ. κεφ. «Οξυαιχμα κύματα – ριπιδισμοί»). Ένα παράδειγμα της προσέγγισης οπισθόδρομων αλλαγών είναι η σοβαρή διαταραχή στην ικανότητα μνημονικής ανάκτησης μιας εκμαθημένης δοκιμασίας χωρικής μνήμης αναφοράς, μετά από τετανικό ερεθισμό στον ιππόκαμπο (Brun, Ytterbo, Morris, Moser, & Moser, 2001). Εκτενείς αναφορές στα πειραματικά δεδομένα που μπορούν να στηρίξουν τα προαναφερθέντα κριτήρια για την πιστοποίηση της σχέσης μεταξύ συναπτικής πλαστικότητας και μνήμης παρατίθενται σε (Grimwood, Martin, & Morris, 2001· Martin et al., 2000· Takeuchi et al., 2014).

Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι σχεδόν όλες οι μελέτες γύρω από τη σχέση μεταξύ του φαινομένου της LTP και της μνήμης αφορούν τη συναπτική ενδυνάμωση που επάγεται μέσω της ενεργοποίησης των υποδοχέων NMDA. Όμως, όπως έχει αναφερθεί, LTP μπορεί να επαχθεί και μέσω ενεργοποίησης τασειοελεγχόμενων διαύλων Ca^{2+} στις συνάψεις του ιππόκαμπου (Cavus & Teyler, 1996· Grover & Teyler, 1990· Morgan & Teyler, 2001). Μάλιστα, η ενεργοποίηση των διαύλων Ca^{2+} επάγει φαινόμενα που οδηγούν σε ιδιαίτερα μακρόχρονη LTP (Raymond & Redman, 2002). Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέροντα τα πειραματικά αποτελέσματα που υποδεικνύουν ότι η LTP που επάγεται μέσω τασειοελεγχόμενων διαύλων Ca^{2+} στις συνάψεις μεταξύ των πυραμιδικών κυττάρων της CA3 και CA1 περιοχής φαίνεται να παίζει διακριτό ρόλο στη μνήμη από αυτόν της NMDA-εξαρτώμενης LTP. Συγκεκριμένα, ενώ η NMDA-εξαρτώμενη LTP εμπλέκεται στην πρόσληψη της χωρικής πληροφορίας, η LTP που εξαρτάται από τασειοελεγχόμενους διαύλους Ca^{2+} είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση της συναπτικής ενδυνάμωσης για μεγάλα χρονικά διαστήματα (Borroni, Fichtenholtz, Woodside,

& Teyler, 2000· Moosmang et al., 2005· Woodside, Borroni, Hammonds, & Teyler, 2004).

Επίσης, σημαντικό και διακριτό ρόλο στη μνήμη φαίνεται να παίζει και η μακρόχρονη συναπτική καταστολή (LTD). Για παράδειγμα, στην εκμάθηση της αναγνώρισης συγκεκριμένης διαμόρφωσης των αντικειμένων στον χώρο κατά την εξερεύνηση του περιβάλλοντος το οποίο περιέχει νεοαπαντώμενα αντικείμενα ή/και οικεία αντικείμενα τα οποία είναι τοποθετημένα σε νέες θέσεις, αυξάνεται το μέγεθος της LTD (Kemp & Manahan-Vaughan, 2004· Manahan-Vaughan & Braunewell, 1999).

32.4.2 Λειτουργικοί Ρόλοι Βραχύχρονης Συναπτικής Πλαστικότητας

Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, στη βραχύχρονη συναπτική πλαστικότητα κατηγοριοποιούνται φαινόμενα συναπτικής μεταβολής, τα οποία διαρκούν από μερικές δεκάδες χιλιοστών του δευτερολέπτου μέχρι αρκετά λεπτά. Παρ' ότι τα φαινόμενα αυτά, και ιδίως η διευκόλυνση, παρατηρούνται ουσιαστικά σε όλο το νευρικό σύστημα, οι λειτουργίες τους παραμένουν ασαφείς. Ωστόσο, η πειραματική και θεωρητική διερεύνηση δείχνει ότι τα φαινόμενα βραχύχρονης συναπτικής πλαστικότητας έχουν σημαντική εμπλοκή σε διάφορες διεργασίες, από τη ρύθμιση της λειτουργίας των τοπικών νευρωνικών δικτύων μέχρι τη συμπεριφορά (Fortune & Rose, 2001, 2002· Klug et al., 2012· Krupa & Nicolelis, 2000· Thomson, 2000). Για παράδειγμα, έχει προταθεί ότι μπορεί να δρα σταθεροποιητικά στη δραστηριότητα των νευρωνικών δικτύων (Sussillo, Toyozumi, & Maass, 2007) και να λειτουργεί ως ηθμός (φίλτρο) περιορίζοντας την αποτελεσματικότητα των συναπτικών εισόδων κατά την επαναλαμβανόμενη ενεργοποίησή τους, καθότι αποτελεί μια διεργασία παροδικής ενδυνάμωσης της συναπτικής διαβίβασης (Deuchars & Thomson, 1996· Klyachko & Stevens, 2006· Thomson, 2000). Επίσης, θεωρείται ότι αυξάνει το δυναμικό μνημονικής αποθήκευσης και την ικανότητα μνημονικής ανάκτησης στα νευρωνικά δίκτυα (Torres & Karpen, 2013), ενώ στον ιππόκαμπο θα μπορούσε να συμβάλλει στην συγκράτηση νεοαποκτηθείσας πληροφορίας για σύντομα χρονικά διαστήματα (Eichenbaum, 2013). Επίσης, μπορεί να αποτελεί έναν σημαντικό νευρωνικό μηχανισμό που υποστηρίζει τη διεργασία της ενεργού μνήμης. Πρόσφατα, έχειδειχτεί ότι αλλαγές στην συναπτική διευκόλυνση συμβαίνουν σε διάφορα είδη ιπποκαμποεξαρτώμενης μνήμης, όπως στη χωρική μνήμη (Zhou & Roper, 2012) περιλαμβανομένης της ενεργού χωρικής μνήμης (Clark et al., 2015), σε διεργασίες μάθησης-μνήμης που σχετίζονται με στρεσογόνες καταστάσεις (Czakoff & Howland, 2010), καθώς και με τη μνήμη πλαισίου (Kushner et al., 2005· Silva et al., 1996).

32.5 Επιλογικά Σχόλια

Είναι σαφές, ότι η θεμελιώδης όπως φαίνεται, θέση που κατέχει η συναπτική διαβίβαση στη λειτουργική οργάνωση του νευρικού συστήματος με την εξαιρετικά μεγάλη δυνατότητα για μεταβολή που την συνοδεύει, την αναδεικνύει ως έναν πρώτιστο βιολογικό μηχανισμό που μπορεί να στηρίζει το φαινόμενο της μνήμης. Είναι, επίσης, κατανοητό ότι οι περίπλοκες μοριακοκυτταρικές διεργασίες που συνοδεύουν αυτό που λέμε συναπτική πλαστικότητα με την εμπεριέχουσα δυνατότητα, μπορούν να συμβάλλουν καθοριστικά στην ανάδειξη της συμπεριφορικής μνήμης. Είναι αντιληπτό, ότι παρ' όλο τον όγκο των μέχρι τώρα δεδομένων, φαίνεται ότι υπάρχουν πολλά ακόμα να βρεθούν, τα οποία θα μπορούσαν να αλλάξουν αρκετά την τρέχουσα ιδέα που έχουμε για την συναπτική πλαστικότητα ως το φαινόμενο που εκφράζει με τον εντονότερο τρόπο την κυτταρική-νευρωνική δυναμική. Ως ένα μόνο παράδειγμα θα μπορούσε να αναφερθεί ότι η διερεύνηση των λειτουργικών ρόλων των γλοιακών κυττάρων είναι ακόμα σε πολύ πρώιμο στάδιο. Είναι δύσκολο να κατανοηθεί ότι η πολυπληθέστερη κυτταρική ομάδα στον εγκέφαλο δεν έχει σημαντικούς ρόλους και στην προεξάρχουσα εγκεφαλική λειτουργία της μνήμης. Επίσης, ακόμα γνωρίζουμε ελάχιστα για τον ρόλο των αλληλουχιών δυναμικών ενέργειας στην κωδικοποίηση της πληροφορίας σε εγκεφαλικές περιοχές που εμπλέκονται σε μνημονικές διεργασίες, αλλά και το πώς οι διάφορες συνάψεις και η πλαστικότητά τους ολοκληρώνονται, ώστε να επηρεάσουν τη δραστηριότητα κυττάρων που συμμετέχουν στα νευρωνικά δίκτυα της μνήμης. Φαίνεται ότι πειραματικές προσεγγίσεις, όπως η ταυτόχρονη καταγραφή μεγάλου αριθμού μεμονωμένων νευρώνων, σε συνδυασμό με φαρμακολογικές και γενετικές παρεμβάσεις θα μπορούσαν να συμβάλουν μελλοντικά στη διαλεύκανση των πτυχών μέσω των οποίων η συναπτική πλαστικότητα υπεισέρχεται και στηρίζει ή επηρεάζει τις μνημονικές λειτουργίες.

Ένα πολύ βασικό ερώτημα που διέπει τη θεώρηση της πλαστικότητας στο νευρικό σύστημα είναι οι αιτιακές σχέσεις μεταξύ συναπτικής πλαστικότητας και συμπεριφοράς. Πρέπει να σημειώσουμε ότι η ιδέα μας για την πλαστικότητα ως το θεμελιώδες φαινόμενο της μνήμης, όπως αυτή φανερώνεται στο επίπεδο της συμπεριφοράς, σε έναν βαθμό οφείλεται προφανώς στον τεράστιο όγκο πειραματικών δεδομένων που έχουν συσσωρευθεί τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες καθώς και στην αδυναμία μας ακόμα να προσεγγίσουμε με

διεισδυτικό και αποτελεσματικό τρόπο την πλαστικότητα σε πιο σύνθετα και περίπλοκα επίπεδα νευρωνικής οργάνωσης. Έτσι, από τη μία η σύνδεση μεταξύ συναπτικής πλαστικότητας και συμπεριφοράς, παρ' όλες τις θετικές μέχρι τώρα ενδείξεις, παραμένει κάπως αόριστη και σίγουρα όχι αναμφισβήτητα τεκμηριωμένη, από την άλλη δεν μπορεί να αποκλειστεί ο σημαντικός ρόλος πλαστικότητας και γενικά διεργασιών σε ανώτερα επίπεδα οργάνωσης του νευρικού συστήματος στο φαινόμενο της μνήμης, όπως το αντιλαμβανόμαστε μέσω της συμπεριφοράς. Η «αυτονομία» δε που δείχνουν κοντινές συνάψεις ως προς την ικανότητά τους για αλλαγή, δυσκολεύει νοηματικά ακόμα περισσότερο την προσπάθειά μας για μια εντελώς πειστική σύνδεση μεταξύ συναπτικής αποτελεσματικότητας και μνήμης.

Πρέπει ίσως να δεχτούμε ότι θα υπάρξει προσεχώς η δυνατότητα να λύσουμε αποτελεσματικά την εννοιολογική αντίφαση που προκύπτει μεταξύ της αναγκαιότητας για σταθερότητα και αυτής για μεταβολή, συμβιβάζοντας τα δεδομένα από όλα τα οργανωτικά επίπεδα και διαμορφώνοντας μια ενιαία ιδέα για το φαινόμενο της μνήμης. Πάντως, είναι σαφές ότι το φαινόμενο της συναπτικής πλαστικότητας αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της νευροεπιστημονικής θεώρησης και έρευνας της μνήμης, ενώ γενικότερα η πλαστικότητα στο νευρικό σύστημα αποτελεί έναν κεντρικό άξονα της σύγχρονης νευροβιολογίας.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Abraham, W. C. (2003). How long will long-term potentiation last? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 358(1432), 735-744. doi: 10.1098/rstb.2002.1222
- Alford, S., Frenguelli, B. G., Schofield, J. G., & Collingridge, G. L. (1993). Characterization of Ca²⁺ signals induced in hippocampal CA1 neurones by the synaptic activation of NMDA receptors. *J Physiol*, 469, 693-716.
- Andersen, P., Sundberg, S. H., Sveen, O., & Wigstrom, H. (1977). Specific long-lasting potentiation of synaptic transmission in hippocampal slices. *Nature*, 266(5604), 736-737.
- Angenstein, F., & Staak, S. (1997). Receptor-mediated activation of protein kinase C in hippocampal long-term potentiation: facts, problems and implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 21(3), 427-454.
- Barnes, C. A. (1979). Memory deficits associated with senescence: a neurophysiological and behavioral study in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 93(1), 74-104.
- Barnes, C. A., & McNaughton, B. L. (1985). An age comparison of the rates of acquisition and forgetting of spatial information in relation to long-term enhancement of hippocampal synapses. *Behav Neurosci*, 99(6), 1040-1048.
- Bast, T., da Silva, B. M., & Morris, R. G. (2005). Distinct contributions of hippocampal NMDA and AMPA receptors to encoding and retrieval of one-trial place memory. *J Neurosci*, 25(25), 5845-5856. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0698-05.2005
- Behrens, C. J., van den Boom, L. P., de Hoz, L., Friedman, A., & Heinemann, U. (2005). Induction of sharp wave-ripple complexes in vitro and reorganization of hippocampal networks. *Nature Neurosci*, 8(11), 1560-1567.
- Bi, G. Q., & Poo, M. M. (1998). Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *J Neurosci*, 18(24), 10464-10472.
- Bland, B. H. (1986). The physiology and pharmacology of hippocampal formation theta rhythms. *Prog Neurobiol*, 26(1), 1-54.
- Bliss, T. V., Collingridge, G. L., & Morris, R. (2007). Synaptic Plasticity in the Hippocampus. In P. Andersen, R. Morris, D. Amaral, T. Bliss & J. O'Keefe (Eds.), *The Hippocampus Book* (pp. 343-474).
- Bliss, T. V., & Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*, 232(2), 331-356.
- Borrioni, A. M., Fichtenholtz, H., Woodside, B. L., & Teyler, T. J. (2000). Role of voltage-dependent calcium channel long-term potentiation (LTP) and NMDA LTP in spatial memory. *J Neurosci*, 20(24), 9272-9276.
- Bourne, J., & Harris, K. M. (2007). Do thin spines learn to be mushroom spines that remember? *Curr Opin Neurobiol*, 17(3), 381-386. doi: 10.1016/j.conb.2007.04.009
- Brun, V. H., Ytterbo, K., Morris, R. G., Moser, M. B., & Moser, E. I. (2001). Retrograde amnesia for spatial memory induced by NMDA receptor-mediated long-term potentiation. *J Neurosci*, 21(1), 356-362.
- Buzsaki, G. (1989). Two-stage model of memory trace formation: a role for «noisy» brain states. *Neuroscience*, 31(3), 551-570.
- Buzsaki, G. (2002). Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron*, 33(3), 325-340.
- Buzsaki, G. (2005). Theta rhythm of navigation: link between path integration and landmark navigation, episodic and semantic memory. *Hippocampus*, 15(7), 827-840. doi: 10.1002/hipo.20113
- Buzsaki, G. (2006). *Rhythms of the brain*. Oxford: Oxford University Press.
- Castillo, P. E. (2012). Presynaptic LTP and LTD of excitatory and inhibitory synapses. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 4(2). doi: 10.1101/cshperspect.a005728
- Catterall, W. A., Leal, K., & Nanou, E. (2013). Calcium channels and short-term synaptic plasticity. *J Biol Chem*, 288(15), 10742-10749. doi: 10.1074/jbc.R112.411645
- Cavus, I., & Teyler, T. (1996). Two forms of long-term potentiation in area CA1 activate different signal transduction cascades. *J Neurophysiol*, 76(5), 3038-3047.
- Czakoff, B. N., & Howland, J. G. (2010). Acute stress disrupts paired pulse facilitation and long-term potentiation in rat dorsal hippocampus through activation of glucocorticoid receptors. *Hippocampus*, 20(12), 1327-1331. doi: 10.1002/hipo.20738
- Christie, B. R., Magee, J. C., & Johnston, D. (1996). Dendritic calcium channels and hippocampal long-

- term depression. *Hippocampus*, 6(1), 17-23. doi: 10.1002/(SICI)1098-1063(1996)6:1<17::AID-HIPO4>3.0.CO;2-4
- Clark, J. K., Furgerson, M., Crystal, J. D., Fechheimer, M., Furukawa, R., & Wagner, J. J. (2015). Alterations in synaptic plasticity coincide with deficits in spatial working memory in presymptomatic 3xTg-AD mice. *Neurobiol Learn Mem*. doi: 10.1016/j.nlm.2015.09.003
- Colgin, L. L. (2013). Mechanisms and functions of theta rhythms. *Annu Rev Neurosci*, 36, 295-312. doi: 10.1146/annurev-neuro-062012-170330
- Collingridge, G. L., Kehl, S. J., & McLennan, H. (1983). Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus. *J Physiol*, 334, 33-46.
- Creager, R., Dunwiddie, T., & Lynch, G. (1980). Paired-pulse and frequency facilitation in the CA1 region of the in vitro rat hippocampus. *J Physiol*, 299, 409-424.
- De Roo, M., Klausner, P., Garcia, P. M., Poglia, L., & Muller, D. (2008). Spine dynamics and synapse remodeling during LTP and memory processes. *Prog Brain Res*, 169, 199-207. doi: 10.1016/s0079-6123(07)00011-8
- Derkach, V. (2011). Zooming in on AMPA receptor regulation by CaMKII. *Nat Neurosci*, 14(6), 674-675. doi: 10.1038/nn.2852
- Deuchars, J., & Thomson, A. M. (1996). CA1 pyramid-pyramid connections in rat hippocampus in vitro: dual intracellular recordings with biocytin filling. *Neuroscience*, 74(4), 1009-1018.
- Diamond, D. M., Park, C. R., Campbell, A. M., & Woodson, J. C. (2005). Competitive interactions between endogenous LTD and LTP in the hippocampus underlie the storage of emotional memories and stress-induced amnesia. *Hippocampus*, 15(8), 1006-1025. doi: 10.1002/hipo.20107
- Dudai, Y. (2004). *Memory from A to Z*: Oxford University Press.
- Dudai, Y. (2007). Memory: It's all about representations. In H. L. Roediger III, Y. Dudai & S. M. Fitzpatrick (Eds.), *Science of Memory: Concepts* (pp. 13-16). Oxford: Oxford University Press.
- Dudel, J., & Kuffler, S. W. (1961). Mechanism of facilitation at the crayfish neuromuscular junction. *J Physiol*, 155, 530-542.
- Eichenbaum, H. (2013). What H.M. taught us. *J Cogn Neurosci*, 25(1), 14-21. doi: 10.1162/jocn_a_00285
- Fioravante, D., & Regehr, W. G. (2011). Short-term forms of presynaptic plasticity. *Curr Opin Neurobiol*, 21(2), 269-274. doi: 10.1016/j.conb.2011.02.003
- Fitzgerald, M. (2005). The development of nociceptive circuits. *Nat Rev Neurosci*, 6(7), 507-520. doi: 10.1038/nrn1701
- Fortune, E. S., & Rose, G. J. (2001). Short-term synaptic plasticity as a temporal filter. *Trends Neurosci*, 24(7), 381-385.
- Fortune, E. S., & Rose, G. J. (2002). Roles for short-term synaptic plasticity in behavior. *J Physiol Paris*, 96(5-6), 539-545. doi: 10.1016/S0928-4257(03)00009-3
- Frey, S., & Frey, J. U. (2008). 'Synaptic tagging' and 'cross-tagging' and related associative reinforcement processes of functional plasticity as the cellular basis for memory formation. *Prog Brain Res*, 169, 117-143. doi: 10.1016/S0079-6123(07)00007-6
- Frey, U., Krug, M., Reymann, K. G., & Matthies, H. (1988). Anisomycin, an inhibitor of protein synthesis, blocks late phases of LTP phenomena in the hippocampal CA1 region in vitro. *Brain Res*, 452(1-2), 57-65.
- Frey, U., & Morris, R. G. (1997). Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature*, 385(6616), 533-536. doi: 10.1038/385533a0
- Frey, U., & Morris, R. G. (1998). Synaptic tagging: implications for late maintenance of hippocampal long-term potentiation. *Trends Neurosci*, 21(5), 181-188.
- Golding, N. L., Kath, W. L., & Spruston, N. (2001). Dichotomy of action-potential backpropagation in CA1 pyramidal neuron dendrites. *J Neurophysiol*, 86(6), 2998-3010.
- Grimwood, P. D., Martin, S. J., & Morris, R. G. M. (2001). Synaptic Plasticity and Memory. In W. M. Cowan, T. C. Sudhof & C. F. Stevens (Eds.), *Synapses* (pp. 519-570). Baltimore and London: The Johns Hopkins University Press.
- Grover, L. M., & Teyler, T. J. (1990). Two components of long-term potentiation induced by different patterns of afferent activation. *Nature*, 347(6292), 477-479. doi: 10.1038/347477a0
- Haley, J. E., Schaible, E., Pavlidis, P., Murdock, A., & Madison, D. V. (1996). Basal and apical synapses of CA1 pyramidal cells employ different LTP induction mechanisms. *Learn Mem*, 3(4), 289-295.
- Herron, C. E., Lester, R. A., Coan, E. J., & Collingridge, G. L. (1986). Frequency-dependent involvement of

- NMDA receptors in the hippocampus: a novel synaptic mechanism. *Nature*, 322(6076), 265-268. doi: 10.1038/322265a0
- Johnston, D., Williams, S., Jaffe, D., & Gray, R. (1992). NMDA-receptor-independent long-term potentiation. *Annu Rev Physiol*, 54, 489-505. doi: 10.1146/annurev.ph.54.030192.002421
- Kandel, E. R. (2008). Αναζητώντας τη Μνήμη: Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης.
- Karmarkar, U. R., Najarian, M. T., & Buonomano, D. V. (2002). Mechanisms and significance of spike-timing dependent plasticity. *Biol Cybern*, 87(5-6), 373-382. doi: 10.1007/s00422-002-0351-0
- Katz, B., & Miledi, R. (1968). The role of calcium in neuromuscular facilitation. *J Physiol*, 195(2), 481-492.
- Kemp, A., & Manahan-Vaughan, D. (2004). Hippocampal long-term depression and long-term potentiation encode different aspects of novelty acquisition. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(21), 8192-8197. doi: 10.1073/pnas.0402650101
- Klug, A., Borst, J. G., Carlson, B. A., Kopp-Scheinpflug, C., Klyachko, V. A., & Xu-Friedman, M. A. (2012). How do short-term changes at synapses fine-tune information processing? *J Neurosci*, 32(41), 14058-14063. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3348-12.2012
- Klyachko, V. A., & Stevens, C. F. (2006). Excitatory and feed-forward inhibitory hippocampal synapses work synergistically as an adaptive filter of natural spike trains. *PLoS Biol*, 4(7), e207. doi: 10.1371/journal.pbio.0040207
- Krupa, D. J., & Nicolelis, M. A. (2000). Network level properties of short-term plasticity in the somatosensory system. *Prog Brain Res*, 128, 161-172. doi: 10.1016/S0079-6123(00)28014-X
- Kushner, S. A., Elgersma, Y., Murphy, G. G., Jaarsma, D., van Woerden, G. M., Hojjati, M. R., . . . Silva, A. J. (2005). Modulation of presynaptic plasticity and learning by the H-ras/extracellular signal-regulated kinase/synapsin I signaling pathway. *J Neurosci*, 25(42), 9721-9734. doi: 10.1523/jneurosci.2836-05.2005
- Larson, J., & Munkácsy, E. (2015). Theta-burst LTP. *Brain Res*, 1621, 38-50. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2014.10.034>
- Lee, H. K., Barbarosie, M., Kameyama, K., Bear, M. F., & Huganir, R. L. (2000). Regulation of distinct AMPA receptor phosphorylation sites during bidirectional synaptic plasticity. *Nature*, 405(6789), 955-959. doi: 10.1038/35016089
- Lee, H. K., Kameyama, K., Huganir, R. L., & Bear, M. F. (1998). NMDA induces long-term synaptic depression and dephosphorylation of the GluR1 subunit of AMPA receptors in hippocampus. *Neuron*, 21(5), 1151-1162.
- Lester, D. S., & Bramham, C. R. (1993). Persistent, membrane-associated protein kinase C: from model membranes to synaptic long-term potentiation. *Cell Signal*, 5(6), 695-708.
- Levy, W. B., & Steward, O. (1979). Synapses as associative memory elements in the hippocampal formation. *Brain Res*, 175(2), 233-245.
- Lisman, J., Grace, A. A., & Duzel, E. (2011). A neoHebbian framework for episodic memory: role of dopamine-dependent late LTP. *Trends Neurosci*, 34(10), 536-547. doi: 10.1016/j.tins.2011.07.006
- Lisman, J., & Raghavachari, S. (2015). Biochemical principles underlying the stable maintenance of LTP by the CaMKII/NMDAR complex. *Brain Res*, 1621, 51-61. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2014.12.010>
- Lisman, J., Schulman, H., & Cline, H. (2002). The molecular basis of CaMKII function in synaptic and behavioural memory. *Nat Rev Neurosci*, 3(3), 175-190. doi: 10.1038/nrn753
- Lisman, J., Yasuda, R., & Raghavachari, S. (2012). Mechanisms of CaMKII action in long-term potentiation. *Nat Rev Neurosci*, 13(3), 169-182. doi: 10.1038/nrn3192
- Lynch, G. S., Dunwiddie, T., & Gribkoff, V. (1977). Heterosynaptic depression: a postsynaptic correlate of long-term potentiation. *Nature*, 266(5604), 737-739.
- Magee, J. C., & Johnston, D. (1997). A synaptically controlled, associative signal for Hebbian plasticity in hippocampal neurons. *Science*, 275(5297), 209-213.
- Malenka, R. C., & Bear, M. F. (2004). LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron*, 44(1), 5-21. doi: 10.1016/j.neuron.2004.09.012
- Malinow, R., & Malenka, R. C. (2002). AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci*, 25, 103-126. doi: 10.1146/annurev.neuro.25.112701.142758
- Manahan-Vaughan, D., & Braunewell, K. H. (1999). Novelty acquisition is associated with induction of hippocampal long-term depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(15), 8739-8744.
- Martin, S. J., Grimwood, P. D., & Morris, R. G. (2000). Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the

- hypothesis. *Annu Rev Neurosci*, 23, 649-711. doi: 10.1146/annurev.neuro.23.1.649
- Massey, P. V., & Bashir, Z. I. (2007). Long-term depression: multiple forms and implications for brain function. *Trends Neurosci*, 30(4), 176-184. doi: 10.1016/j.tins.2007.02.005
- Matsuo, N., Reijmers, L., & Mayford, M. (2008). Spine-type-specific recruitment of newly synthesized AMPA receptors with learning. *Science*, 319(5866), 1104-1107. doi: 10.1126/science.1149967
- Mayford, M. (2014). The search for a hippocampal engram. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 369(1633), 20130161. doi: 10.1098/rstb.2013.0161
- McNaughton, B. L., Douglas, R. M., & Goddard, G. V. (1978). Synaptic enhancement in fascia dentata: cooperativity among coactive afferents. *Brain Res*, 157(2), 277-293.
- Moosmang, S., Haider, N., Klugbauer, N., Adelsberger, H., Langwieser, N., Muller, J., . . . Kleppisch, T. (2005). Role of hippocampal Cav1.2 Ca²⁺ channels in NMDA receptor-independent synaptic plasticity and spatial memory. *J Neurosci*, 25(43), 9883-9892. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1531-05.2005
- Morgan, S. L., & Teyler, T. J. (2001). Electrical stimuli patterned after the theta-rhythm induce multiple forms of LTP. *J Neurophysiol*, 86(3), 1289-1296.
- Morris, R. G., Anderson, E., Lynch, G. S., & Baudry, M. (1986). Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature*, 319(6056), 774-776. doi: 10.1038/319774a0
- Moser, E. I., Krobot, K. A., Moser, M. B., & Morris, R. G. (1998). Impaired spatial learning after saturation of long-term potentiation. *Science*, 281(5385), 2038-2042.
- Nabavi, S., Fox, R., Proulx, C. D., Lin, J. Y., Tsien, R. Y., & Malinow, R. (2014). Engineering a memory with LTD and LTP. *Nature*, 511(7509), 348-352. doi: 10.1038/nature13294
- Nguyen, P. V., & Woo, N. H. (2003). Regulation of hippocampal synaptic plasticity by cyclic AMP-dependent protein kinases. *Prog Neurobiol*, 71(6), 401-437. doi: 10.1016/j.pneurobio.2003.12.003
- Nicoll, R. A., & Malenka, R. C. (1995). Contrasting properties of two forms of long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 377(6545), 115-118. doi: 10.1038/377115a0
- Nishizaki, T., & Matsumura, T. (2002). The aniracetam metabolite 2-pyrrolidinone induces a long-term enhancement in AMPA receptor responses via a CaMKII pathway. *Brain Res Mol Brain Res*, 98(1-2), 130-134.
- Nugent, F. S., & Kauer, J. A. (2008). LTP of GABAergic synapses in the ventral tegmental area and beyond. *J Physiol*, 586(6), 1487-1493. doi: 10.1113/jphysiol.2007.148098
- O'Dell, T. J., Connor, S. A., Guglietta, R., & Nguyen, P. V. (2015). beta-Adrenergic receptor signaling and modulation of long-term potentiation in the mammalian hippocampus. *Learn Mem*, 22(9), 461-471. doi: 10.1101/lm.031088.113
- Papathodoropoulos, C. (2010). Patterned activation of hippocampal network (approximately 10 Hz) during in vitro sharp wave-ripples. *Neuroscience*, 168(2), 429-442. doi: S0306-4522(10)00493-8 [pii] 10.1016/j.neuroscience.2010.03.058
- Papathodoropoulos, C. (2015). Striking differences in synaptic facilitation along the dorsoventral axis of the hippocampus. *Neuroscience*, 301, 454-470. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.029
- Papathodoropoulos, C., & Kostopoulos, G. (2000). Decreased ability of rat temporal hippocampal CA1 region to produce long-term potentiation. *Neurosci Lett*, 279(3), 177-180.
- Pettit, D. L., Perlman, S., & Malinow, R. (1994). Potentiated transmission and prevention of further LTP by increased CaMKII activity in postsynaptic hippocampal slice neurons. *Science*, 266(5192), 1881-1885.
- Raymond, C. R. (2007). LTP forms 1, 2 and 3: different mechanisms for the «long» in long-term potentiation. *Trends Neurosci*, 30(4), 167-175. doi: 10.1016/j.tins.2007.01.007
- Raymond, C. R., & Redman, S. J. (2002). Different calcium sources are narrowly tuned to the induction of different forms of LTP. *J Neurophysiol*, 88(1), 249-255.
- Raymond, C. R., & Redman, S. J. (2006). Spatial segregation of neuronal calcium signals encodes different forms of LTP in rat hippocampus. *J Physiol*, 570(Pt 1), 97-111. doi: 10.1113/jphysiol.2005.098947
- Remy, S., & Spruston, N. (2007). Dendritic spikes induce single-burst long-term potentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(43), 17192-17197. doi: 10.1073/pnas.0707919104
- Reymann, K. G., & Frey, J. U. (2007). The late maintenance of hippocampal LTP: requirements, phases, 'synaptic tagging', 'late-associativity' and implications. *Neuropharmacology*, 52(1), 24-40. doi: 10.1016/j.neuropharm.2006.07.026
- Rudy, J. W. (2008). Dendritic Spines: The Dynamic Relationship between Structure and Function *The*

Neurobiology of Learning and Memory (pp. 107-123). Sunderland, Massachusetts.: Sinauer Associates, Inc.

- Sakimura, K., Kutsuwada, T., Ito, I., Manabe, T., Takayama, C., Kushiya, E., . . . et al. (1995). Reduced hippocampal LTP and spatial learning in mice lacking NMDA receptor epsilon 1 subunit. *Nature*, *373*(6510), 151-155. doi: 10.1038/373151a0
- Sanhueza, M., Fernandez-Villalobos, G., Stein, I. S., Kasumova, G., Zhang, P., Bayer, K. U., . . . Lisman, J. (2011). Role of the CaMKII/NMDA receptor complex in the maintenance of synaptic strength. *J Neurosci*, *31*(25), 9170-9178. doi: 10.1523/jneurosci.1250-11.2011
- Sanhueza, M., & Lisman, J. (2013). The CaMKII/NMDAR complex as a molecular memory. *Mol Brain*, *6*, 10. doi: 10.1186/1756-6606-6-10
- Shors, T. J., & Matzel, L. D. (1997). Long-term potentiation: what's learning got to do with it? *Behav Brain Sci*, *20*(4), 597-614. discussion 614-555.
- Silva, A. J., Rosahl, T. W., Chapman, P. F., Marowitz, Z., Friedman, E., Frankland, P. W., . . . Bourchouladze, R. (1996). Impaired learning in mice with abnormal short-lived plasticity. *Curr Biol*, *6*(11), 1509-1518.
- Spruston, N., Schiller, Y., Stuart, G., & Sakmann, B. (1995). Activity-dependent action potential invasion and calcium influx into hippocampal CA1 dendrites. *Science*, *268*(5208), 297-300.
- Staubli, U., Thibault, O., DiLorenzo, M., & Lynch, G. (1989). Antagonism of NMDA receptors impairs acquisition but not retention of olfactory memory. *Behav Neurosci*, *103*(1), 54-60.
- Steele, R. J., & Morris, R. G. (1999). Delay-dependent impairment of a matching-to-place task with chronic and intrahippocampal infusion of the NMDA-antagonist D-AP5. *Hippocampus*, *9*(2), 118-136. doi: 10.1002/(SICI)1098-1063(1999)9:2<118::AID-HIPO4>3.0.CO;2-8
- Stuart, G., Spruston, N., Sakmann, B., & Hausser, M. (1997). Action potential initiation and backpropagation in neurons of the mammalian CNS. *Trends Neurosci*, *20*(3), 125-131.
- Sussillo, D., Toyozumi, T., & Maass, W. (2007). Self-tuning of neural circuits through short-term synaptic plasticity. *J Neurophysiol*, *97*(6), 4079-4095. doi: 10.1152/jn.01357.2006
- Swanson, L. W. (2002). *Brain Architecture: Understanding the Basic Plan* (1st ed.): Oxford University Press.
- Sweatt, D. J. (2010). *Mechanisms of Memory*: Academic Press.
- Takeuchi, T., Duzkiewicz, A. J., & Morris, R. G. (2014). The synaptic plasticity and memory hypothesis: encoding, storage and persistence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *369*(1633), 20130288. doi: 10.1098/rstb.2013.0288
- Teyler, T. J., Cavus, I., Coussens, C., DiScenna, P., Grover, L., Lee, Y. P., & Little, Z. (1994). Multideterminant role of calcium in hippocampal synaptic plasticity. *Hippocampus*, *4*(6), 623-634. doi: 10.1002/hipo.450040602
- Thomson, A. M. (2000). Molecular frequency filters at central synapses. *Prog Neurobiol*, *62*(2), 159-196.
- Torres, J. J., & Kappen, H. J. (2013). Emerging phenomena in neural networks with dynamic synapses and their computational implications. *Front Comput Neurosci*, *7*, 30. doi: 10.3389/fncom.2013.00030
- Tsien, J. Z., Chen, D. F., Gerber, D., Tom, C., Mercer, E. H., Anderson, D. J., . . . Tonegawa, S. (1996). Subregion- and cell type-restricted gene knockout in mouse brain. *Cell*, *87*(7), 1317-1326.
- Viola, H., Ballarini, F., Martinez, M. C., & Moncada, D. (2014). The tagging and capture hypothesis from synapse to memory. *Prog Mol Biol Transl Sci*, *122*, 391-423. doi: 10.1016/B978-0-12-420170-5.00013-1
- Whitlock, J. R., Heynen, A. J., Shuler, M. G., & Bear, M. F. (2006). Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science*, *313*(5790), 1093-1097. doi: 10.1126/science.1128134
- Winder, D. G., Mansuy, I. M., Osman, M., Moallem, T. M., & Kandel, E. R. (1998). Genetic and pharmacological evidence for a novel, intermediate phase of long-term potentiation suppressed by calcineurin. *Cell*, *92*(1), 25-37.
- Woodside, B. L., Borroni, A. M., Hammonds, M. D., & Teyler, T. J. (2004). NMDA receptors and voltage-dependent calcium channels mediate different aspects of acquisition and retention of a spatial memory task. *Neurobiol Learn Mem*, *81*(2), 105-114. doi: 10.1016/j.nlm.2003.10.003
- Xu-Friedman, M. A., & Regehr, W. G. (2004). Structural contributions to short-term synaptic plasticity. *Physiol Rev*, *84*(1), 69-85. doi: 10.1152/physrev.00016.2003
- Yang, Y., & Zhou, Q. (2009). Spine modifications associated with long-term potentiation. *Neuroscientist*, *15*(5), 464-476. doi: 10.1177/1073858409340800
- Yashiro, K., & Philpot, B. D. (2008). Regulation of NMDA receptor subunit expression and its implications

for LTD, LTP, and metaplasticity. *Neuropharmacology*, 55(7), 1081-1094. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.07.046

Zhou, F. W., & Roper, S. N. (2012). Impaired hippocampal memory function and synaptic plasticity in experimental cortical dysplasia. *Epilepsia*, 53(5), 850-859. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03431.x

Zielinski, K. (1976). In memory of Jerzy Konorski (1903-1973). *Act Nerv Super (Praha)*, 18(1-2), 1-5.

Zucker, R. S., & Regehr, W. G. (2002). Short-term synaptic plasticity. *Annu Rev Physiol*, 64, 355-405. doi: 10.1146/annurev.physiol.64.092501.114547

33. Προοπτική Μνήμη

Σύνοψη

Η προοπτική μνήμη αποτελεί ένα είδος μνήμης, ενθύμησης για μελλοντικές ενέργειες και βασίζεται είτε σε μία εσωτερική αντίληψη και σήμανση του χρόνου κατά τον οποίο πρέπει να πραγματοποιηθεί μια πράξη είτε σε κάποιες εξωτερικές νύξεις, ενδείξεις οι οποίες θα «υπενθυμίσουν» στο υποκείμενο την προς εκτέλεση ενέργεια. Δεν υπάρχει συμφωνία κατά πόσο αποτελεί αυτόνομο μνημονικό τύπο και δεν έχει ακόμα μελετηθεί επαρκώς. Ελάττωση της προοπτικής μνήμης παρατηρείται σε αγχώδεις καταστάσεις.

Προαπαιτούμενη γνώση

Δεν απαιτούνται εξειδικευμένες γνώσεις για την κατανόηση του περιεχομένου αυτού του κεφαλαίου.

33.1 Ορισμός

Προοπτική μνήμη (prospective memory) είναι η ενθύμηση εκτέλεσης μιας σκόπιμης (προγραμματισμένης) πράξης στο μέλλον χωρίς την ύπαρξη οποιασδήποτε ρητής οδηγίας ενθύμησης (Eysenck, 2009). Δηλαδή, η προοπτική μνήμη συνίσταται στην αυθόρμητη ανάκληση μιας πληροφορίας στο προσεχές μέλλον, η οποία οδηγεί στην εκτέλεση μιας συγκεκριμένης πράξης που έχει προγραμματιστεί να γίνει σε συγκεκριμένο χρονικό σημείο στο προσεχές μέλλον. Συνεπώς, προοπτική μνήμη είναι η μνήμη των προθέσεων και των προς εκτέλεση ενεργειών. Η έννοια της προοπτικής μνήμης αντιτίθεται σε αυτήν της αναδρομικής μνήμης, η οποία αφορά συμβάντα και εμπειρίες του παρελθόντος. Πρέπει να σημειωθεί ότι παρόλο που η προοπτική μνήμη απαιτεί την ύπαρξη προγράμματος, δεν υπάρχει ταύτιση μεταξύ των δύο, γιατί, ενώ ο προγραμματισμός περιλαμβάνει οργανωμένα σχέδια δράσης για την επίτευξη ενός στόχου, η προοπτική μνήμη περιλαμβάνει επίσης χαλαρά οργανωμένες προθέσεις καθώς και τις συγκεκριμένες ενέργειες που πρέπει να εκτελεστούν.

33.2 Χαρακτηριστικά και Κατηγοριοποίηση

Σε αντίθεση με την αναδρομική μνήμη (retrospective memory) που συνήθως αφορά ενθύμηση αυτού που γνωρίζουμε για κάτι και συνήθως έχει πλούσιο πληροφοριακό περιεχόμενο, η προοπτική μνήμη εστιάζει κυρίως στο πότε πρέπει να πραγματοποιηθεί μία πράξη και έχει συνήθως περιορισμένο πληροφοριακό περιεχόμενο. Επίσης, μια άλλη διαφοροποίηση μεταξύ προοπτικής και αναδρομικής μνήμης είναι οι συνήθως περισσότερες εξωτερικές ενδείξεις στην περίπτωση της αναδρομικής μνήμης που διατίθενται για την ανάκληση του μνημονικού περιεχομένου.

Γενικά, αναγνωρίζονται δύο είδη προοπτικής μνήμης, τα οποία διακρίνονται από τον τύπο της ένδειξης (νύξης) που χρησιμοποιείται για την ενθύμηση της προς εκτέλεση πράξης. Έτσι, υπάρχει το είδος εκείνο της προοπτικής μνήμης που βασίζεται σε ενδείξεις οι οποίες συνίστανται σε γεγονότα. Στο είδος αυτό προοπτικής μνήμης τον ρόλο της ένδειξης για την επιτέλεση της προγραμματισμένης πράξης τον παίζει ένα (αναμενόμενο) συμβάν. Για παράδειγμα, όταν συναντήσω ένα συγκεκριμένο άτομο, (να θυμηθώ) να του αναφέρω κάτι. Το δεύτερο είδος προοπτικής μνήμης βασίζεται στον χρόνο. Δηλαδή, η ένδειξη που προκαλεί την ενθύμηση προς εκτέλεση μιας ενέργειας συνίσταται σε ένα συγκεκριμένο (μελλοντικό) χρονικό σημείο. Τυπικά παραδείγματα αυτού του είδους προοπτικής μνήμης αποτελούν οι προκαθορισμένες συναντήσεις (ραντεβού) και επίσης οι ενέργειες (π.χ. τηλεφωνικές κλήσεις) που πρέπει να γίνουν κατά τη διάρκεια μιας επαγγελματικής ημέρας.

Το είδος της προοπτικής μνήμης που βασίζεται σε γεγονότα διακρίνεται σε δύο επιμέρους κατηγορίες που αντιστοιχούν σε δύο τύπους δοκιμασιών: άμεσα εκτελέσιμη ενέργεια και εκτέλεση της ενέργειας μετά από κάποιο χρονικό διάστημα. Η δεύτερη περίπτωση είναι τυπική της καθημερινής ζωής, κατά την οποία η προγραμματισμένη άμεση εκτέλεση μιας ενέργειας παρεμποδίζεται από διάφορα περιστασιακά γεγονότα. Για παράδειγμα, κάποιος ξεκινά για αγορές σε τρία διαφορετικά καταστήματα της πόλης, όταν ξαφνικά (παρεμβολή) συναντά ένα γνωστό πρόσωπο μετά από αρκετό καιρό, με το οποίο συζητά για αρκετά λεπτά.

33.2.1 Ο Ρόλος του Είδους των Νύξεων

Το είδος των ενδείξεων, των νύξεων παίζει σημαντικό ρόλο στην προοπτική μνήμη. Σε μια πειραματική δο-

κιμασία οι επιδόσεις στην προοπτική μνήμη ήταν καλύτερες, όταν η ενθύμηση βασιζόταν σε γεγονότα απ' ό,τι όταν βασιζόταν στον χρόνο, ακόμα και όταν στην περίπτωση που βασιζόταν στον χρόνο οι εξεταζόμενοι αφιέρωναν τον περισσότερο από τον χρόνο τους (μέχρι την προς εκτέλεση πράξη) στο να σκέπτονται γύρω από την προς εκτέλεση πράξη (Sellen, Louie, Harris, & Wilkins, 1997). Πιθανώς, αυτό να οφείλεται στο ότι απαιτείται περισσότερη εγκεφαλική δραστηριότητα στη δεύτερη περίπτωση μέσω μιας συνεχούς ή και επαναλαμβανόμενης εποπτείας (ανάκλησης) της μνήμης της προς εκτέλεση πράξης. Αντίθετα, η διεργασία πρόκλησης της ενθύμησης για εκτέλεσης μιας ενέργειας από ένα εξωτερικό γεγονός (η οποία προφανώς βασίζεται στον προσχηματισμό μιας σύνδεσης, ενός συνειρμού, μεταξύ του γεγονότος αυτού και της προς εκτέλεση ενέργειας) φαίνεται πιο απλή και λιγότερο απαιτητική από την άποψη του φορτίου εγκεφαλικής δραστηριότητας επεξεργασίας. Πιθανόν, αυτός είναι ο λόγος και για το ότι η επίδοση σε δοκιμασίες προοπτικής μνήμης επηρεάζονται θετικά από τον βαθμό εξειδίκευσης του περιεχομένου της (δηλαδή όσο πιο συγκεκριμένη είναι η πληροφορία που πρέπει να ανακληθεί σχετικά με την προς εκτέλεση πράξη) απ' ό,τι από το ποιόν του περιεχομένου της μνήμης που πρέπει να ανακληθεί.

33.3 Λειτουργικός Ρόλος και Εγκεφαλικοί Μηχανισμοί

Η σημασία της προοπτικής μνήμης γίνεται σαφής από το γεγονός ότι από το σύνολο των προγραμματιζόμενων σχεδίων προς εκτέλεση για την επόμενη εβδομάδα μόνον το 3% λησμονείται (Marsh, Hicks, & Landau, 1998). Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε πληρώματα αεροσκαφών υπό πτήση διακρίθηκαν οι πιο κάτω περιπτώσεις, στις οποίες απαιτείται σημαντικά αποτελεσματική λειτουργία της προοπτικής μνήμης (Nowinski & Dismukes, 2005):

1. Ενθύμηση εκτέλεσης μιας έκτακτης, μη συνηθισμένης πράξης.
2. Ενθύμηση εκτέλεσης πολλών ενεργειών σε μία συγκεκριμένη (σωστή) σειρά.
3. Ενθύμηση εκτέλεσης μη συνηθισμένων ενεργειών ως απόκλιση σε ή αντικατάσταση μιας συνηθισμένης ενέργειας.
4. Ενθύμηση για επιστροφή στην εκτέλεση μια ενέργειας μετά από διακοπή της για εκτέλεση μια άλλης πράξης.
5. Εκτέλεση πολλών ενεργειών ταυτόχρονα.

Ένας σημαντικό εμπόδιο αποδείχτηκε ότι ήταν οι διακοπές, δηλαδή η διάσπαση κατά την επιτέλεση μιας πράξης, και σημαντικά προβλήματα δημιουργούνται, όταν υπάρχουν αποκλίσεις από τη συνηθισμένη αλληλουχία εργασιών (ρουτίνας) που πρέπει να εκτελεστούν. Τα προβλήματα φαίνεται να δημιουργούνται λόγω του μειωμένου χρόνου που διατίθεται για επανασχεδιασμό της δράσης, τόσο για την αντιμετώπιση της νέας κατάστασης όσο και την επαναφορά στην προηγούμενη ρουτίνα (αλληλουχία εργασιών), όταν οι διακοπές είναι έντονες και απότομες. Πράγματι, πιο αποτελεσματική επαναφορά στο προηγούμενο πρόγραμμα ενεργειών (αυξημένη επίδοση) παρατηρείται, όταν μεταξύ της διακοπής και της απαίτησης για επαναφορά υπάρχει επαρκής χρόνος μερικών δευτερολέπτων.

Μια αποδεκτή θεωρία η οποία ερμηνεύει τις εγκεφαλικές διεργασίες στις οποίες υπόκειται η προοπτική μνήμη είναι η θεωρία των προπαρασκευαστικών διεργασιών προσοχής και μνήμης (PAM, preparatory attentional and memory processes) (Smith & Bayen, 2005). Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, υφίστανται δύο κύριες διεργασίες. Πρώτον, μία διεργασία εποπτικής παρακολούθησης, η έναρξη της οποίας ταυτίζεται με την έναρξη της πρόθεσης για εκτέλεση μιας ενέργειας και διατηρείται μέχρι την περάτωση της εκτέλεσης της πράξης. Κατά τη διεργασία αυτή της εποπτικής παρακολούθησης χρησιμοποιούνται υπολογιστικά απαιτητικές εγκεφαλικές διεργασίες, όπως αυτές που συμμετέχουν στη λειτουργία της προσοχής και απασχολούν αρκετή από την επεξεργαστική ικανότητα του εγκεφάλου. Δεύτερον, διεργασίες αναδρομικής μνήμης που απαιτούνται για την ενθύμηση του ακριβούς περιεχομένου της προγραμματισμένης προς εκτέλεση ενέργειας σε μία συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, προβλέπεται ότι η επίδοση σε δοκιμασίες προοπτικής μνήμης μεγιστοποιείται, όταν αφιερώνεται όλη η ικανότητα προσοχής καθώς και πρόσθετες διεργασίες στη διεργασία εποπτικής παρακολούθησης. Πράγματι, καλύτερη προοπτική μνήμη έχουν άτομα με μεγάλη ικανότητα προσοχής. Πρέπει να σημειωθεί ότι η διεργασία της προοπτικής μνήμης απασχολεί ένα τμήμα της ικανότητας επεξεργασίας του εγκεφάλου ακόμα και απουσία ερεθισμάτων που σχετίζονται με την προς εκτέλεση εργασία. Λαμβάνοντας υπόψη τον συσχετισμό μεταξύ ικανότητας επεξεργασίας και ενεργού μνήμης (ή μνήμης εργασίας), καθίσταται κατανοητό το γεγονός ότι άτομα με υψηλή ικανότητα μνήμης εργασίας παρουσιάζουν καλύτερη προοπτική μνήμη σε σύγκριση με άτομα που έχουν ασθενή μνήμη εργασίας (Smith

& Bayen, 2005). Βέβαια, στην πραγματικότητα της καθημερινής ζωής φαίνεται ότι συνήθως δεν υφίσταται ανάγκη συνεχούς παρακολούθησης του προς επίτευξη στόχου (της προς εκτέλεση ενέργειας). Προπαρασκευαστικές διεργασίες προσοχής μπορούν να υφίστανται εκτός της περιοχής της εστιασμένης προσοχής. Πράγματι, συχνά εκτελούμε ενέργειες που απαιτούν τη λειτουργία της προοπτικής μνήμης αυτόματα (δηλαδή με αυτόματο εντοπισμό των στόχων), χωρίς αναγκαιότητα συνεχούς παρακολούθησης του προς επίτευξη στόχου (Einstein et al., 2005). Τέτοιος αυτόματος εντοπισμός-ανίχνευση αυτού που πρέπει να κάνουμε, συμβαίνει, όταν: α) υπάρχει στενή σύνδεση (υψηλός συνειρμός) μεταξύ της ένδειξης (που θα προκαλέσει την έναρξη της εκτέλεσης της πράξης) και της προς εκτέλεση πράξης, β) η ένδειξη είναι ιδιαίτερα φανερή και σημαντική, γ) η παράλληλα διενεργούμενη εγκεφαλική διεργασία επιτέλεσης μιας άλλης ενέργειας κατευθύνει την προσοχή σε σημαντικές πτυχές της ένδειξης (πιθανώς πάλι μέσω συνειρμικής σχέσης). Παρόλο που η μνήμη για τις προθέσεις και τις μελλοντικές ενέργειες είχε κάπως προσεγγιστεί από την αρχή της πειραματικής ανθρώπινης ψυχολογίας, η συστηματική έρευνα της προοπτικής μνήμης είναι πολύ πρόσφατη, μόλις των τελευταίων δύο δεκαετιών (Brandimonte & Ellis, 1996). Οι πιθανές αιτίες γι' αυτή την καθυστερημένη ανάπτυξη της μελέτης της προοπτικής μνήμης περιλαμβάνουν τον επηρεασμό από τη γενική αντίληψη ότι η μνήμη αφορά το παρελθόν και όχι το μέλλον, την παραδοξότητα παραμέλησης από την πλευρά της επιστήμης σημαντικών ζητημάτων, καθώς και το γεγονός ότι ο έλεγχος των πειραματικών δοκιμασιών και οι ερμηνείες των αποτελεσμάτων είναι πιο δυσχερείς στην προοπτική απ' ό,τι στην αναδρομική μνήμη. Επίσης, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, στις διεργασίες της προοπτικής μνήμης περιλαμβάνονται και μη μνημονικές, οι οποίες δυσκολεύουν την ανάλυση των μνημονικών παραμέτρων των σχετικών δοκιμασιών. Το γεγονός ότι όλες οι δοκιμασίες της προοπτικής μνήμης περιλαμβάνουν και αναδρομική μνήμη, δυσκολεύει τη διερεύνηση των εγκεφαλικών μηχανισμών στις οποίες υπόκειται η προοπτική μνήμη. Μία μέθοδος που μπορεί να συμβάλλει στην κατεύθυνση αυτή είναι αυτή της λειτουργικής νευροαπεικόνισης, κατά την οποία μπορεί να χαρτογραφηθεί η εγκεφαλική δραστηριότητα σε υγιή υποκείμενα κατά την εκτέλεση μιας δοκιμασίας προοπτικής μνήμης. Μέχρι τώρα μία ετερογενής κατά τα άλλα εγκεφαλική περιοχή έχει υποδειχτεί ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην προοπτική μνήμη, ο μετωπιαίος εγκεφαλικός φλοιός (Fuster, 2000· Okuda et al., 1998). Αυτό συνάδει με τον σημαντικό ρόλο του μετωπιαίου φλοιού στη μνήμη εργασίας.

33.4 Μεταβολές – Διαταραχές Προοπτικής Μνήμης

Μία ενδιαφέρουσα περίπτωση κατά την οποία υφίσταται μειωμένη ικανότητα για προοπτική μνήμη αποτελούν οι πάσχοντες από ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή. Τα άτομα αυτά ελέγχουν επανειλημμένως εάν έχουν εκτελέσει μία πράξη, π.χ. εάν έχουν κλειδώσει την πόρτα του σπιτιού, εάν έχουν κλείσει τα μάτια της κουζίνας, την πόρτα του αυτοκινήτου, κ.λπ. Η συμπεριφορά αυτή μπορεί να ερμηνευτεί με ποικίλους τρόπους, όπως τη μειωμένη εμπιστοσύνη που τα άτομα αυτά έχουν στην ικανότητά τους για προοπτική μνήμη. Θα μπορούσε πιθανόν να εκφράζει και μία μειωμένη αίσθηση προσωπικής υπευθυνότητας. Αυτή η ίδια συμπεριφορά του πλεονάζοντος επαναλαμβανόμενου ελέγχου στα άτομα με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή πιθανόν να οδηγεί σε συρρίκνωση της ικανότητάς τους για προοπτική μνήμη μέσω ενός είδους παρεμβολής λόγω του μεγάλου αριθμού μνημών (ενθυμήσεων) των πράξεων ελέγχου. Δηλαδή, ο μεγάλος αριθμός των συνεχών ελέγχων για την επιτέλεση μιας (προγραμματισμένης) πράξης (που δημιουργούν νέες μνήμες στον εγκέφαλο) θα μπορούσε να οδηγήσει σε δυσκολία διάκρισης του χρονικού σημείου στο οποίο είχε προγραμματιστεί να πραγματοποιηθεί μία πράξη, για παράδειγμα, σήμερα, σε σχέση με άλλα χρονικά σημεία, π.χ. δύο ημέρες πριν. Είναι γεγονός ότι ο υπερβολικός έλεγχος για την επιτέλεση μιας πράξης μπορεί να οδηγήσει σε αμφιβολία γύρω από το εάν έχει όντως πραγματοποιηθεί ο προγραμματισμένος έλεγχος, ακόμα και σε άτομα χωρίς ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή. Δηλαδή, δημιουργείται μία σύγχυση μεταξύ της μνήμης της πράξης προς εκτέλεση και των συναφών μνημών των πράξεων ελέγχου επιτέλεσης της πράξης. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με την εγγενή δυσκολία (του εγκεφάλου) διάκρισης μεταξύ πολύ παρόμοιων μνημονικών αποτυπωμάτων, ιδιαίτερα όταν αυτά πραγματοποιούνται σε κοντινά χρονικά σημεία. Συνεπώς, η δυσκολία αυτή μπορεί να εκφράζει δυσκολία διάκρισης κοντινών χρονικών σημείων. Επίσης, η προοπτική μνήμη φαίνεται ότι επηρεάζεται αρνητικά από το στρες και το άγχος (Cockburn & Smith, 1994· Harris & Menzies, 1999).

33.4.1 Προοπτική Μνήμη στο Γήρας

Η επίδοση των ηλικιωμένων στην προοπτική μνήμη είναι καλύτερη, συγκρινόμενη με εκείνη στην αναδρομική μνήμη. Συγκρινόμενες με αυτές των νέων ατόμων (~25 έτη), και κάτω από πειραματικές συνθήκες, οι επιδόσεις των ηλικιωμένων (~70 έτη) στην προοπτική μνήμη είναι μικρότερες, και μειώνονται δραστικά όσο

αυξάνονται οι απαιτήσεις της δοκιμασίας (Henry, MacLeod, Phillips, & Crawford, 2004). Η δυσκολία αυτή των ηλικιωμένων στην προοπτική μνήμη κάτω από πειραματικές συνθήκες μπορεί να συνδέεται με τη μειωμένη ικανότητά τους στην ενεργό μνήμη. Όμως, είναι εντυπωσιακό και χαρακτηριστικό ότι οι επιδόσεις των ηλικιωμένων στην προοπτική μνήμη είναι σημαντικά καλύτερες σε σχέση με αυτές των νέων ατόμων κάτω από τις φυσιολογικές συνθήκες της καθημερινότητας. Η ερμηνεία αυτού μπορεί να έγκειται στο γεγονός ότι οι ηλικιωμένοι αφιερώνουν συγκριτικά περισσότερο χρόνο στον σχεδιασμό τακτικών εκτέλεσης των προγραμματισμένων ενεργειών τους και επίσης δέχονται σχετικά μικρότερο αριθμό περιστασιακών παρεμβολών οι οποίες διαταράσσουν τη διεργασία πραγμάτωσης της πρόθεσής τους να εκτελέσουν μία ενέργεια.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Brandimonte, M., & Ellis, J. (1996). Prospective memory.
- Cockburn, J., & Smith, P. T. (1994). Anxiety and errors of prospective memory among elderly people. *Br J Psychol*, *85* (Pt 2), 273-282.
- Einstein, G. O., McDaniel, M. A., Thomas, R., Mayfield, S., Shank, H., Morrisette, N., & Breneiser, J. (2005). Multiple processes in prospective memory retrieval: factors determining monitoring versus spontaneous retrieval. *J Exp Psychol Gen*, *134*(3), 327-342. doi: 10.1037/0096-3445.134.3.327
- Eysenck, M. W. (2009). Prospective memory. In A. Baddeley, M. W. Eysenck & M. C. Anderson (Eds.), *Memory* (pp. 343-356): Psychology Press.
- Fuster, J. M. (2000). Prefrontal neurons in networks of executive memory. *Brain Res Bull*, *52*(5), 331-336.
- Harris, L. M., & Menzies, R. G. (1999). Mood and prospective memory. *Memory*, *7*(1), 117-127. doi: 10.1080/741943717
- Henry, J. D., MacLeod, M. S., Phillips, L. H., & Crawford, J. R. (2004). A meta-analytic review of prospective memory and aging. *Psychol Aging*, *19*(1), 27-39. doi: 10.1037/0882-7974.19.1.27
- Marsh, R. L., Hicks, J. L., & Landau, J. D. (1998). An investigation of everyday prospective memory. *Mem Cognit*, *26*(4), 633-643.
- Nowinski, J. L., & Dismukes, K. R. (2005). Effects of ongoing task context and target typicality on prospective memory performance: the importance of associative cueing. *Memory*, *13*(6), 649-657. doi: 10.1080/09658210444000313
- Okuda, J., Fujii, T., Yamadori, A., Kawashima, R., Tsukiura, T., Fukatsu, R., . . . Fukuda, H. (1998). Participation of the prefrontal cortices in prospective memory: evidence from a PET study in humans. *Neurosci Lett*, *253*(2), 127-130.
- Sellen, A. J., Louie, G., Harris, J. E., & Wilkins, A. J. (1997). What brings intentions to mind? An in situ study of prospective memory. *Memory*, *5*(4), 483-507. doi: 10.1080/741941433
- Smith, R. E., & Bayen, U. J. (2005). The effects of working memory resource availability on prospective memory: a formal modeling approach. *Exp Psychol*, *52*(4), 243-256.

34. Σημασιολογική Μνήμη

Σύνοψη

Σημασιολογική είναι το είδος της μνήμης στο οποίο είναι αποθηκευμένες οι γενικές αρχές και γνώσεις μας για τον κόσμο, που έχουν συγκροτηθεί μέσω των εμπειριών αλλά που δεν περιέχουν αναπαραστάσεις αυτών των εμπειριών, δηλαδή πού και πότε αποκτήσαμε τις αυτές γνώσεις, στοιχεία που χαρακτηρίζουν τη βιωματική μνήμη. Η σημασιολογική μνήμη θεωρείται τμήμα, συστατικό της δηλωτικής μνήμης, στην οποία ανήκει και η βιωματική μνήμη. Φαίνεται ότι οι περισσότερες γνώσεις μας που συγκρατούνται στο σύστημα της σημασιολογικής μνήμης συνίστανται σε ευρύτερες δομές πληροφορίας, δηλαδή βρίσκονται ενσωματωμένες σε ένα ευρύτερο πλαίσιο, ένα νοητικό ικρίωμα, το οποίο διαμορφώνεται σταδιακά και καλείται «σχήμα». Η χρησιμότητα του «σχήματος», της σχηματοποιημένης γνώσης έγκειται στη δυνατότητα σχηματισμού ορθών προσδοκιών, προβλέψεων, δηλαδή καθιστά τον κόσμο πιο προβλέψιμο. Επίσης, ενισχύει την κατανόηση αυτού που διαβάζουμε και ακούμε μέσω της επαγωγικής εξαγωγής συμπερασμάτων που συμπληρώνουν τα κενά που αντιμετωπίζουμε στην πληροφορία. Περιοχές του κροταφικού λοβού και του μετωπιαίου-βρεγματικού φλοιού παίζουν σημαντικό ρόλο στη διεργασία της σημασιολογικής μνήμης.

Προαπαιτούμενη γνώση

Ως ανήκουσα στην κατηγορία της δηλωτικής μνήμης και σχετιζόμενη με τη βιωματική μνήμη, μελετάται σε συνδυασμό με αυτές, στα αντίστοιχα κεφάλαια.

34.1 Ορισμός – Περιγραφή και Χαρακτηριστικά

Σημασιολογική μνήμη είναι το σύνολο των γνώσεων που έχει ένα άτομο για τον κόσμο. Είναι η ικανότητα αποθήκευσης και ανάκτησης πληροφορίας γύρω από δεδομένα, γεγονότα, γνώσεις, και γενικά υλικού που δεν συνοδεύεται από πληροφορία για το πού ή πότε ακριβώς έγινε η πρόσληψη αυτών των γνώσεων. Δηλαδή, είναι ένα είδος μνήμης ανεξάρτητης χωροχρονικού πλαισίου εντός του οποίου συνέβη ένα γεγονός. Έτσι, κάποιος είναι σε θέση να αναφέρει ρητά γνώσεις για πρόσωπα, πράγματα κ.λπ. χωρίς να θυμάται, να μπορεί να ανακαλέσει πού και πότε έμαθε αυτές τις γνώσεις. Σε περίπτωση που ανασύρει με ακρίβεια όλα τα στοιχεία που αφορούν τον χρόνο και τόπο της μάθησης, τότε πρόκειται για βιωματική μνήμη (βλ. ομώνυμο κεφάλαιο). Για παράδειγμα, ρητή έκφραση του ορισμού ή της περιγραφής του φαινομένου της συναπτικής διαβίβασης απαιτεί σημασιολογική μνήμη. Παρόλο που η αρχική επαφή με το φαινόμενο αυτό μπορεί να έγινε κάποια ημέρα στο αμφιθέατρο, συνέχισε να αποτελεί αντικείμενο μελέτης, συζήτησης και σκέψης και αργότερα. Έτσι, τη γνώση για το φαινόμενο αυτό την έχουμε συγκροτήσει σταδιακά, κάτι που συνοδεύεται από διευκρινίσεις, εμπλουτισμό, συνδέσεις με άλλα φαινόμενα κ.λπ. Οπότε κάποτε αυτή η γνώση χάνει τη σχέση της με συγκεκριμένο τόπο και χρόνο, τα χαρακτηριστικά της βιωματικής μνήμης δηλαδή. Με τον τρόπο αυτό, η σημασιολογική μνήμη συνίσταται στην ικανότητα να εξάγονται γενικεύσεις από πολλαπλές εμπειρίες. Σύμφωνα με τον E. Tulving (Tulving, 1972) η σημασιολογική μνήμη είναι «ένας νοητικός θησαυρός, η οργανωμένη γνώση που κατέχει ένα άτομο γύρω από τις λέξεις και άλλα λεκτικά σύμβολα, τα νοήματά τους και τα αναφερόμενά τους γύρω από τις μεταξύ τους σχέσεις και γύρω από τους κανόνες, τις φόρμουλες και τους αλγόριθμους για τον χειρισμό των συμβόλων, (αυτών) των εννοιών και των σχέσεών τους». Ο Tulving είχε, έτσι, διακρίνει τη σημασιολογική από τη βιωματική μνήμη (Tulving & Markowitsch, 1998).

34.2 Οργάνωση της Σημασιολογικής Μνήμης

Έχει υποστηριχτεί ότι η σημασιολογική μνήμη είναι τμήμα της βιωματικής μνήμης, ωστόσο υπάρχουν σημαντικές διαφορές. Το κυριότερο χαρακτηριστικό της βιωματικής μνήμης είναι το ειδικό εκείνο είδος επίγνωσης που έχουν όλοι οι ενήλικες υγιείς άνθρωποι, όταν σκέφτονται κάποια παρελθούσα στιγμή της ζωής τους. Σε αντίθεση, ανάκληση σημασιολογικής πληροφορίας δεν συνοδεύεται από αυτήν την αίσθηση συνειδητής ανάκλησης του παρελθόντος. Για περισσότερα εμπειρικά στοιχεία αναφορικά με τη διαφοροποίηση μεταξύ βιωματικής και σημασιολογικής μνήμης βλ. κεφ. «Εκδηλη Μνήμη».

Είναι γενικά αποδεκτό ότι η σημασιολογική μνήμη είναι έντονα οργανωμένη, δομημένη με κανόνες. Το με-

γαλύτερο τμήμα της σημασιολογικής μνήμης συνίσταται σε διαφορετικού τύπου έννοιες. Υπάρχουν συμπληρωματικά μοντέλα που προσπαθούν να ερμηνεύσουν την οργάνωση της σημασιολογικής μνήμης. Σύμφωνα με το μοντέλο του «ιεραρχικού δικτύου» (Collins & Quillian, 1969) οι έννοιες που αντιπροσωπεύουν ιδιότητες και χαρακτηριστικά των αντικειμένων συγκροτούνται σε πολλαπλά ιεραρχικά δίκτυα. Οι κυριότερες έννοιες που αντιστοιχούν σε ιδιότητες ή χαρακτηριστικά σχετικά μεγάλου μέρους αντικειμένων αντιπροσωπεύουν «κόμβους», οι οποίοι χαρακτηρίζουν κατηγορίες αντικειμένων. Οι κόμβοι αυτοί συνδέονται με άλλους κόμβους πιο ψηλά ή πιο χαμηλά, που χαρακτηρίζουν αντίστοιχα μεγαλύτερες ή μικρότερες κατηγορίες αντικειμένων. Δηλαδή, υφίσταται μια ιεραρχική κατηγοριοποίηση, όπου έννοιες με κοινά χαρακτηριστικά εντοπίζονται πιο ψηλά στο δίκτυο. Για παράδειγμα, υπό την έννοια πτηνό κατηγοριοποιούνται όλα τα ζώα που έχουν ως κοινά χαρακτηριστικά τις πτέρυγες, τα πούπουλα και την ικανότητα πτήσης. Έτσι, δεν είναι απαραίτητο να συνοδεύεται κάθε είδος πτηνού από όλη αυτήν την πληροφορία. Αρκεί να συνδέεται με την κατηγορία πτηνό. Δηλαδή, οι ιδιότητες των αντικειμένων κατηγοριοποιούνται σε περισσότερο ή λιγότερο γενικά χαρακτηριστικά, κατηγοριοποιούνται δηλαδή σύμφωνα με τη «γενικότητα» τους και ανάλογα τοποθετούνται ψηλότερα ή χαμηλότερα σε ένα δίκτυο, μεγιστοποιώντας τη γνωσιακή οικονομία. Άρα, η οργάνωση αυτή ικανοποιεί την αρχή της γνωσιακής οικονομίας, αφού περιορίζει το σύνολο της πληροφορίας που απαιτείται να συγκρατείται από τον εγκέφαλο για την ακριβή ταυτοποίηση και αναγνώριση των αντικειμένων. Συχνά δε, χρησιμοποιούμε την επαγωγή, τη συμπερασματολογία, για την επιτυχή απάντηση ως προς το σημασιολογικό περιεχόμενο. Για παράδειγμα, το γεγονός ότι τα αρχαία θέατρα δεν είχαν κυλιόμενες σκάλες δεν αποτελεί στοιχείο άμεσα συνδεδεμένο με την γνώση μας περί αρχαίων θεάτρων. Ωστόσο, από το γεγονός ότι ο ηλεκτρισμός είναι μία πολύ πρόσφατη ανακάλυψη μας επιτρέπει να συμπεράνουμε ότι πράγματι στα αρχαία θέατρα δεν υπήρχαν κυλιόμενες σκάλες. Η ταχύτητα με την οποία επιτυγχάνεται μια ταυτοποίηση σχέσης ιδιοτήτων και χαρακτηριστικών στο δίκτυο εξαρτάται τόσο από την απόσταση των χαρακτηριστικών στο δίκτυο όσο και από την οικειότητα που έχουμε για τη σχέση αυτή αλλά και την τυπικότητα της σχέσης αυτής, το πόσο συνήθης είναι δηλαδή. Τα μέλη μιάς κατηγορίας διαφέρουν πολύ ως προς το κατά πόσο αποτελούν τυπικά ή αντιπροσωπευτικά παραδείγματα της συγκεκριμένης κατηγορίας. Έτσι δημιουργείται μια βαθμίδωση τυπικότητας, η οποία επηρεάζει τους χρόνους επαλήθευσης για το ότι ένα μέλος ανήκει σε μια κατηγορία. Ωστόσο, πρέπει να δεχτούμε ότι οι έννοιες δεν ανήκουν σε άκαμπτα καθορισμένες κατηγορίες, αλλά μάλλον σε σχετικά «ευέλικτες» κατηγορίες, όπου οι διάφορες έννοιες συνδέονται μεταξύ τους μέσω άλλων εννοιών και έτσι καθορίζεται και η απόσταση μεταξύ εννοιών που μπορεί να είναι μικρή ή μεγάλη. Έτσι, σύμφωνα με το μοντέλο της εξαπλούμενης ενεργοποίησης (Collins & Loftus, 1975) η ενεργοποίησης μιας έννοιας προκαλεί την εξάπλωση της ενεργοποίησης κυρίως προς άλλες σημασιολογικά κοντινές έννοιες.

34.2.1 Σχήμα (Γνωσιακό Σχήμα)

Μια σημαντική θεωρία για τη μνήμη που αναπτύχθηκε αρχικά από τον Βρετανό φιλόσοφο και αργότερα πειραματικό ψυχολόγο Frederic Bartlett (1932), και αρχικά αφορούσε κυρίως τις γνώσεις, έχει ως ένα κεντρικό στοιχείο την υπόθεση ύπαρξης ενός είδους *σχήματος* που συγκροτείται στον νοητικό χώρο και αποτελεί μια εξελισσόμενη βάση για την ανάπτυξη του χώρου των γνώσεών μας. Το άλλο, συναφές, στοιχείο της θεωρίας αυτής συνίσταται στην προσπάθεια να συγκροτηθεί νόημα για τις νέες γνώσεις που προσλαμβάνουμε. Έτσι, σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, *σχήμα* είναι ένα ολοκληρωμένο σύνολο γνώσης γύρω από τον κόσμο, τα γεγονότα, τους ανθρώπους και τις δράσεις τους. Σχήμα, λοιπόν, είναι μια νοητική δομή, ένα ικρίωμα ή πλαίσιο μπορούμε να πούμε, το οποίο συνίσταται σε μια αναπαράσταση γνώσης η οποία δομείται μακροπρόσθεσμα με βάση τις εμπειρίες ενός ατόμου και η οποία χρησιμοποιείται για τη συγκρότηση νοήματος νεοπροσλαμβανόμενου υλικού γνώσης, την αποθήκευσή του και τη μελλοντική του ανάκληση. Ο προτεινόμενος σημαντικός ρόλος του σχήματος έγκειται στο ότι αυτό που θα συγκρατήσουμε και θα θυμόμαστε επηρεάζεται πολύ έντονα από τη «σχηματική» γνώση, τη (βασική) γνώση που συγκροτεί αυτό το σχήμα, την οποία έχουμε ήδη διαμορφώσει. Στη θεωρία αυτή δίνεται έμφαση στον ρόλο των κοινωνικών και πολιτισμικών επιρροών στην ανάπτυξη, τη συγκρότηση των σχημάτων γνώσης, τα οποία στη συνέχεια καθορίζουν τον τρόπο με τον οποίο το νέο υλικό γνώσης θα κωδικοποιηθεί και θα αποθηκευτεί και στη συνέχεια θα ανακληθεί (Eysenck, 2009). Ως χαρακτηριστικό παράδειγμα της επίδρασης τέτοιων σχημάτων γνώσης μπορεί να εκληφθεί ο διαφορετικός τρόπος με τον οποίο αποδίδονται, ανακαλούνται διάφορες ιστορίες ή γεγονότα από άτομα με διαφορετικό κοινωνικό και πολιτισμικό υπόβαθρο. Επίσης, το γεγονός ότι γνωσιακό υλικό με νόημα είναι πιο εύκολα ανακαλούμενο.

Η συγκρότηση των γνώσεων υπό μορφή ενός τέτοιου σχήματος καθιστά δυνατό τον σχηματισμό προσδοκιών, αναμενόμενων δηλαδή καταστάσεων. Για παράδειγμα, όταν μπαίνουμε σε ένα ταξί, αναμένεται από τον

οδηγό, βάσει του πλαισίου γνώσης που έχουμε για τη συγκεκριμένη περίπτωση, να αναφέρουμε την περιοχή στην οποία θέλουμε να πάμε. Εάν αυτό δεν συμβεί, ο οδηγός προβαίνει στην κατάλληλη ενέργεια να μας ρωτήσει ο ίδιος. Επίσης, τα σχήματα παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάγνωση και την ακρόαση του λόγου, γιατί επιτρέπουν τη συμπλήρωση των κενών σ' αυτό που διαβάζουμε ή ακούμε. Δηλαδή, ακόμα και με ορισμένα κενά στο κείμενο που διαβάζουμε ή σε αυτό που ακούμε μπορούμε να συνάγουμε συμπέρασμα βάσει του γενικότερου πλαισίου γνώσης που έχουμε και με το οποίο σχετίζονται αυτά που διαβάζουμε ή ακούμε. Με αυτόν τον τρόπο διευκολύνεται η κατανόηση και η επικοινωνία. Για παράδειγμα, ο τίτλος ενός κεφαλαίου στο παρόν σύγγραμμα μας προδιαθέτει γνωσιακά για το περιεχόμενο του κεφαλαίου. Από την άλλη μεριά, εάν για παράδειγμα στο παρόν κεφάλαιο αντικαταστήσουμε τον τίτλο «Σημαιολογική Μνήμη» με έναν άλλο, ασύμβατο τίτλο και το εκθέσουμε προς μελέτη, θα αναπτυχθεί αντίφαση στον αναγνώστη, γιατί αυτό που θα διαβάσει δεν θα ταιριάζει με τα αναμενόμενα. Είναι δε χαρακτηριστικό ότι πολλές φορές τέτοιες «αντιφάσεις» συγκρατούνται πολύ αποτελεσματικά στη μνήμη.

Επίσης, τα σχήματα μας βοηθούν στην αντίληψη και αναγνώριση των οπτικών εικόνων, διεργασίες οι οποίες από την άλλη επηρεάζονται από τη σχηματοποίηση. Φαίνεται ότι το μεγαλύτερο μέρος της πληροφορίας, το οποίο ανακαλούμε αργότερα κατά τη διάρκεια μιας ημέρας προσλαμβάνεται με τρόπο περιστασιακό μάλλον παρά προθετικό, σκόπιμο. Για παράδειγμα, κοιτάζουμε για ένα μικρό χρονικό διάστημα (όταν δηλαδή «ρίχνουμε μια ματιά») και χωρίς κάποια προειδοποίηση ένα φοιτητικό δωμάτιο το οποίο περιέχει τόσο αναμενόμενα έπιπλα και πράγματα, συμβατά δηλαδή με το σχήμα που έχουμε για ένα φοιτητικό δωμάτιο (π.χ. τραπέζι, καρέκλα, βιβλιοθήκη, μολυβοθήκη, υπολογιστής κ.λπ.), αλλά και ασύμβατα με το σχήμα πράγματα (όπως π.χ. μία καφετιέρα πάνω στο γραφείο ή ένα ζευγάρι παπούτσια στη βιβλιοθήκη), ενώ λείπουν κάποια συμβατά αντικείμενα, όπως π.χ. βιβλία. Αργότερα, όταν ερωτηθούμε, το πιο πιθανό είναι να θυμηθούμε περισσότερα συμβατά παρά ασύμβατα πράγματα, είτε υπήρχαν είτε δεν υπήρχαν στο δωμάτιο. Δηλαδή, «θυμόμαστε» περισσότερα συμβατά με το σχήμα πράγματα από αυτά τα οποία όντως υπήρχαν, για παράδειγμα τα βιβλία. Αντιθέτως, παραλείπουμε να ανακαλέσουμε ασύμβατα πράγματα (π.χ. τα παπούτσια στη βιβλιοθήκη). Αυτό δείχνει ότι το (προκαθορισμένο) σχήμα που έχουμε στη μνήμη για ένα φοιτητικό δωμάτιο επηρεάζει την ανάμνηση που έχουμε για έναν τέτοιο χώρο με το να «προσθέτει» συμβατά και να «αφαιρεί» ασύμβατα αντικείμενα, δημιουργώντας έτσι μια συνεκτική ιδέα για τον συγκεκριμένο χώρο (Brewer & Treyns, 1981). Δηλαδή, το σχήμα διευκολύνει και ταυτόχρονα επηρεάζει τη διεργασία της ανάκτησης, που όμως αυτό μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή λαθών στο περιεχόμενο της μακρόχρονης μνήμης.

34.2.2 Εγκεφαλικές Δομές

Είναι ενδιαφέρον ότι διαφορετικά είδη σηματολογικής πληροφορίας γύρω από τις έννοιες συγκρατούνται σε διαφορετικές περιοχές στον εγκέφαλο. Αυτό υποδεικνύεται από την παρατήρηση ότι ασθενείς με βλάβη σε πρόσθιες, έσω και κάτω περιοχές των κροταφικών λοβών παρουσιάζουν ένα επιλεκτικό έλλειμμα για την γνώση ζώντων πραγμάτων. Αντίθετα, ασθενείς με βλάβη σε μετωπο-βρεγματικές περιοχές παρουσιάζουν έλλειμμα για τη γνώση των ανθρώπινων χειροποίητων αντικειμένων (Gainotti, 2000). Έχει προταθεί ότι τα ζώντα πράγματα διαχωρίζονται μεταξύ τους βάσει κυρίως των οπτικών και αντιληπτικών τους ιδιοτήτων, ενώ τα μη ζώντα αντικείμενα διακρίνονται μεταξύ τους στη βάση των λειτουργικών τους ιδιοτήτων (δηλαδή για ποιο σκοπό χρησιμοποιούνται) (Farah & McClelland, 1991). Φαίνεται ότι η επεξεργασία αντιληπτικής πληροφορίας είτε για τα ζώντα είτε για τα μη ζώντα πράγματα συσχετίζεται με δραστηριότητα του αριστερού οπίσθιου κάτω κροταφικού λοβού, ενώ η επεξεργασία των λειτουργικών ιδιοτήτων των πραγμάτων (μη αντιληπτική πληροφορία) συσχετίζεται με δραστηριότητα περιοχών του έσω κροταφικού λοβού (Lee et al., 2002).

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Brewer, W. F., & Treyens, J. C. (1981). Role of schemata in memory for places. *Cogn Psychol*, *13*, 207-230.
- Collins, A. M., & Loftus, E. (1975). A spreading activation theory of semantic memory. *Psychol Rev*, *82*, 407-428.
- Collins, A. M., & Quillian, M. R. (1969). Retrieval time from semantic memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, *8*, 240-247.
- Eysenck, M. W. (2009). Semantic memory and stored knowledge. In A. Baddeley, M. W. Eysenck, & M. C. Anderson (Eds.), *Memory* (pp. 113-135): Psychology Press.
- Farah, M. J., & McClelland, J. L. (1991). A computational model of semantic memory impairment: modality specificity and emergent category specificity. *J Exp Psychol Gen*, *120*(4), 339-357.
- Gainotti, G. (2000). What the locus of brain lesion tells us about the nature of the cognitive defect underlying category-specific disorders: a review. *Cortex*, *36*(4), 539-559.
- Lee, A. C., Graham, K. S., Simons, J. S., Hodges, J. R., Owen, A. M., & Patterson, K. (2002). Regional brain activations differ for semantic features but not categories. *Neuroreport*, *13*(12), 1497-1501.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization of Memory*. New York: Academic Press.
- Tulving, E., & Markowitsch, H. J. (1998). Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. *Hippocampus*, *8*(3), 198-204. doi: 10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:3<198::AID-HIPO2>3.0.CO;2-G

35. Σύναψη και Συναπτική Διαβίβαση

Σύνοψη

Συνάψεις καλούνται οι εξειδικευμένες περιοχές λειτουργικής επικοινωνίας μεταξύ νευρικών κυττάρων και μεταξύ νευρικών κυττάρων και άλλων τύπων κυττάρων, όπως μυϊκών κυττάρων. Υπάρχουν δύο ειδών συνάψεις, οι χημικές και οι ηλεκτρικές. Ενώ στις χημικές συνάψεις η διακυτταρική επικοινωνία είναι αποκλειστικά λειτουργική, στις ηλεκτρικές συνάψεις υφίσταται και φυσική σύνδεση μεταξύ των κυττάρων. Στο νευρικό σύστημα κυριαρχούν οι χημικές συνάψεις, ενώ οι ηλεκτρικές περιορίζονται στη δημιουργία δικτύων ανασταλτικών διανευρώνων στον εγκεφαλικό φλοιό. Η χημική σύναψη αποτελεί το πρωταρχικό σημείο μέσω του οποίου «μεταδίδεται η πληροφορία» στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Υπάρχουν πολύ διαφορετικές συνάψεις τόσο από άποψη μορφολογίας και εντοπισμού στο κύτταρο όσο και από άποψη λειτουργίας. Στις χημικές συνάψεις (εφεξής απλώς συνάψεις), το προσυναπτικό κύτταρο απελευθερώνει μία χημική ουσία, τον διαβιβαστή, η οποία δρα στο μετασυναπτικό κύτταρο μεταβάλλοντας την ηλεκτρική του δραστηριότητα. Η συναπτική διαβίβαση συνίσταται σε διαδοχικές διεργασίες που επάγονται από τη δημιουργία δυναμικού ενέργειας στην προσυναπτική απόληξη, και περιλαμβάνουν την είσοδο ασβεστίου στην απόληξη και τη δέσμευση του απελευθερούμενου διαβιβαστή σε συγκεκριμένους πρωτεϊνικούς υποδοχείς του στην μετασυναπτική μεμβράνη. Η επίδραση του διαβιβαστή μέσω αυτών των υποδοχέων μπορεί να προκαλεί είτε εκπόλωση είτε υπερπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης, αντίστοιχα αυξάνοντας και μειώνοντας την πιθανότητα δημιουργία δυναμικού ενέργειας στο μετασυναπτικό κύτταρο, με τις αντίστοιχες συνάψεις να καλούνται διεγερτικές και ανασταλτικές. Οι συνάψεις αποτελούν περιοχές πολύπλοκης χημικής αλληλεπίδρασης μεταξύ των κυττάρων που συμμετέχουν. Έτσι, η διεργασία απελευθέρωσης του νευροδιαβιβαστή μπορεί να ρυθμίζεται τόσο από το κύτταρο που τον απελευθερώνει όσο και από το μετασυναπτικό ή γειτονικά κύτταρα. Η σχέση μεταξύ προσυναπτικής και μετασυναπτικής ηλεκτρικής δραστηριότητας καλείται συναπτική αποτελεσματικότητα. Διακυτταρικές αλληλεπιδράσεις υπό ορισμένες συνθήκες μπορούν να οδηγήσουν σε μεταβολές της συναπτικής διαβίβασης που διαρκούν λίγο ή πολύ και συνιστούν τα φαινόμενα της συναπτικής πλαστικότητας. Ο εγκέφαλος περιέχει 10^{14} - 10^{15} συνάψεις η πλειονότητα των οποίων συμμετέχει σε έναν τεράστιο αριθμό υπολογιστικών διεργασιών που επιτελούνται από τα εγκεφαλικά νευρωνικά δίκτυα. Γενικά, οι λειτουργίες των συνάψεων, πέρα από το να μεταδίδουν πληροφορία, περιλαμβάνουν διήθηση, κωδικοποίηση, επεξεργασία και ανίχνευση συνειρμού πληροφορίας και, βέβαια, μια θεμελιώδη λειτουργία τους συνίσταται στην ικανότητά τους να μεταβάλλουν, να τροποποιούν τη λειτουργική επικοινωνία μεταξύ των νευρώνων, όπως αναφέρθηκε. Οι συνάψεις αποτελούν περιοχές – στόχους για μια πλειάδα φαρμακολογικών παραγόντων που μεταβάλλουν τη δραστηριότητα του νευρικού συστήματος και κατ' επέκταση τις νοητικές λειτουργίες.

Προαπαιτούμενη γνώση

Η κατανόηση της παρόντος απαιτεί βασικές γνώσεις κυτταρικής νευροφυσιολογίας καθώς και βασικές γνώσεις οργάνωσης του νευρικού συστήματος.

35.1 Εισαγωγικά και Σύντομα Ιστορικά Στοιχεία

Σύναψη είναι μια εξειδικευμένη διαμόρφωση των νευρικών κυττάρων μέσω της οποίας αυτά επικοινωνούν μεταξύ τους. Επίσης, μέσω συνάψεων επικοινωνούν τα νευρικά κύτταρα με τους στόχους τους στην περιφέρεια, δηλαδή τα μυϊκά κύτταρα και τους αδένες. Υπάρχουν δύο μέγιστες κατηγορίες συνάψεων, οι οποίες διαφέρουν θεμελιωδώς μεταξύ τους. Είναι οι χημικές και ηλεκτρικές συνάψεις, μέσω των οποίων συμβαίνει η χημική και ηλεκτρική συναπτική διαβίβαση αντίστοιχα. Αναμφισβήτητα, οι χημικές συνάψεις θεωρούνται κατά πολύ πιο σημαντικές στη λειτουργία του νευρικού συστήματος, είναι δε χαρακτηριστικό ότι μόλις πρόσφατα έχουν διατυπωθεί ορισμένοι λειτουργικοί ρόλοι για τις ηλεκτρικές συνάψεις στον εγκέφαλο ενήλικων ατόμων. Οι δύο κατηγορίες συνάψεων διαφέρουν σε πολύ βασικά σημεία. Για παράδειγμα, στις ηλεκτρικές συνάψεις υφίσταται φυσική επικοινωνία μεταξύ των πλασματικών μεμβρανών και του κυτταροπλάσματος δύο συναπτόμενων κυττάρων, επιτρέποντας την άμεση ηλεκτρική αλληλεπίδραση μεταξύ των κυττάρων και επίσης τη φυσική μετακίνηση ουσιών από το κυτταρόπλασμα του ενός στο άλλο κύτταρο. Αντίθετα, στις χημικές συνάψεις υφίσταται λειτουργική αλλά όχι φυσική επικοινωνία και η επίδραση της ηλεκτρικής δραστηριότητας του ενός κυττάρου σε αυτήν του επόμενου πραγματοποιείται με την μεσολάβηση χημικής ουσίας. Συνακόλουθα, η ευρύτατη πληθώρα χημικών ουσιών που εμπλέκονται στη χημική συναπτική διαβίβαση παρέχει

μια ασύγκριτα μεγαλύτερη δυνατότητα δυναμικής διανευρωνικής επικοινωνίας και τροποποίησης αυτής της επικοινωνίας, σε αντιπαράθεση με τις ηλεκτρικές συνάψεις στις οποίες η επικοινωνία είναι πολύ στερεότυπη. Μια άλλη διαφορά έγκειται στο ότι συνήθως η επικοινωνία μεταξύ δύο κυττάρων που συνδέονται με χημική σύναψη είναι μονόδρομη σε αντίθεση με τις ηλεκτρικές συνάψεις στις οποίες η επικοινωνία είναι αμφίδρομη. Στο κεφάλαιο αυτό θα ασχοληθούμε μόνον με τις χημικές συνάψεις λόγω της θεμελιώδους σημασίας τους σε διεργασίες συναπτικής πλαστικότητας που θεωρείται ότι υφίστανται κατά τα φαινόμενα μάθησης και μνήμης. Οι ηλεκτρικές συνάψεις δεν έχει βρεθεί ότι παίζουν ανάλογο ή έστω κάποιο άμεσα σημαντικό ρόλο στα φαινόμενα αυτά, αν και συμμετέχουν στη δημιουργία συγχρονισμένης ρυθμικής δραστηριότητας σε πληθυσμούς νευρικών κυττάρων, κυρίως δικτύων ανασταλτικών διανευρώνων στον εγκεφαλικό φλοιό, οι οποίες μπορεί με τη σειρά τους να εμπλέκονται σε εγκεφαλικές διεργασίες που συμβάλλουν σε μαθησιακά και μνημονικά φαινόμενα.

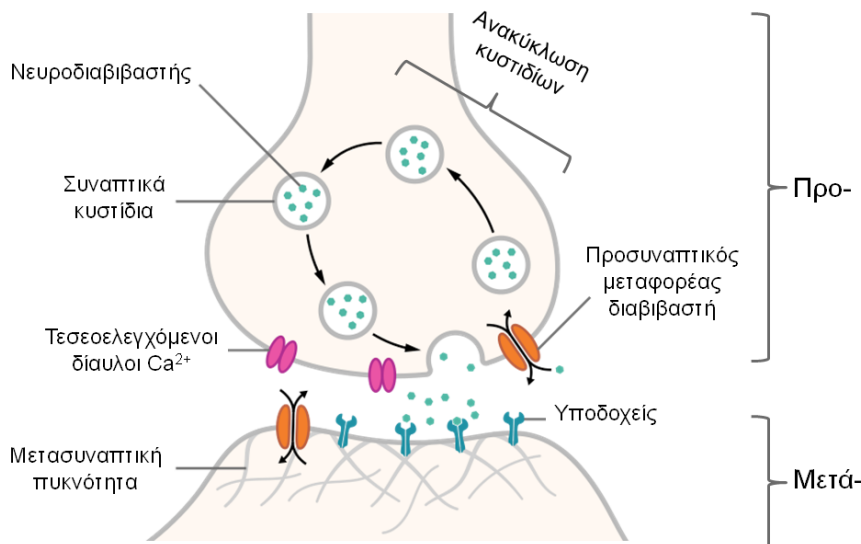
Ο βασικός λειτουργικός ρόλος της χημικής συναπτικής διαβίβασης φαίνεται ότι συνίσταται στην αλλαγή που ένα νευρικό κύτταρο προκαλεί στην ηλεκτρική δραστηριότητα ενός άλλου κυττάρου. Πιο γενικά, είναι η επίδραση ενός νευρικού κυττάρου επί της κατάστασης δραστηριότητας ενός άλλου νευρικού κυττάρου. Το πιο θεμελιώδες χαρακτηριστικό των συνάψεων στο κεντρικό νευρικό σύστημα θεωρείται η εκπληκτική ευχέρειά τους για λειτουργική μεταβολή, δηλαδή η δυνατότητα μεταβολής της επίδρασης ενός κυττάρου σε ένα άλλο, τόσο ως προς την παράμετρο του μεγέθους όσο και του χρόνου, φαινόμενο το οποίο καλείται συναπτική πλαστικότητα (βλ. «Πλαστικότητα»). Θεωρείται ότι ο εγκέφαλος περιέχει περίπου 10^{14} - 10^{15} συναπτικές συνδέσεις. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με την ύπαρξη ενός μεγάλου αριθμού νευροδιαβιβαστικών ουσιών και δια μέσου της διακυτταρικής επεξεργασίας της πληροφορίας που πραγματοποιείται στις συνάψεις των πολύπλοκων νευρωνικών δικτύων, προσδίδει στο νευρικό σύστημα την εκπληκτική λειτουργική ικανότητά του να διεκπεραιώνει έναν τεράστιο όγκο υπολογισμών.

Ο όρος *σύναψη* (*synapse*), προέρχεται από το ρήμα *συνάπτω*, δηλαδή συνδέω κάτι με κάτι άλλο, άρα δημιουργώ επαφή. Συνήθως θεωρείται ότι ο όρος *σύναψη* επινοήθηκε για πρώτη φορά από τον Βρετανό νευροφυσιολόγο Charles Sherrington (Foster & Sherrington, 1897). Όμως, φαίνεται ότι στην πραγματικότητα ο όρος «σύναψη» είχε προταθεί από τον ειδικό στο κλασικό δράμα Verrall ως αντικατάσταση του όρου «συνδεσμος», και ο οποίος αποτελούσε την πρώτη επιλογή του Sherrington (Cowan & Kandel, 2001· Dudai, 2004· Shepherd & Eulkar, 1997). Ο λόγος της αντικατάστασης ήταν το πιο εύηχο επίθετο («συναπτικός» έναντι «συνδεσικού»). Η εισαγωγή του όρου «σύναψη» έγινε λίγο μετά την εισαγωγή του όρου «νευρώνας» ο οποίος επινοήθηκε από τον Waldeyer το 1891 (Waldeyer, 1891), ενός ένθερμου υποστηρικτή του Cajal, με τον όρο «νευρώνας» να αποτελεί το επίκεντρο μιας σφοδρής διαμάχης ως προς την κυτταρική οργάνωση του νευρικού συστήματος. Η διαμάχη αυτή ήταν μεταξύ αυτών που υποστήριζαν τη δικτυακή φύση του νευρικού συστήματος και εκείνων που υποστήριζαν τη «θεωρία του νευρώνα» αναγνωρίζοντας ότι τα νευρικά κύτταρα αποτελούν διακριτές οντότητες, μια θεωρία που είναι γνωστή ως «το δόγμα του νευρώνα». Σύμφωνα με την πρώτη θεωρία, την οποία υποστήριζε ο Ιταλός Camillo Golgi που είχε εφεύρει και την τεχνική χρώσης των νευρώνων, τα κύτταρα του νευρικού συστήματος αποτελούν ένα μη διακοπτόμενο πλέγμα, ένα δηλαδή κυτταρικό συγκύτιο. Αντίθετα, η θεωρία του νευρώνα, η οποία προωθήθηκε από τον Ισπανό Ramon y Cajal υποστήριζε ότι το νευρικό σύστημα συγκροτείται από τους ανατομικώς διακριτούς μεταξύ τους νευρώνες, με τις οι επαφές τους να αποτελούν εξειδικευμένες μικροσκοπικές δομές που εντάσσουν τα γειτονικά μεμονωμένα στοιχεία στο δίκτυο, το νευρικό σύστημα (Dudai, 2004· Finger, 1994). Στοιχεία για την ανακάλυψη της ύπαρξης χημικής ουσίας που μεσολαβεί την επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων στη σύναψη αναφέρονται στο κεφ. «Νευροδιαβιβαστές». Εκτενή και πολύ ενδιαφέροντα στοιχεία για την ανακάλυψη των διάφορων δομικών και λειτουργικών πτυχών της σύναψης δίνονται από τους (Bennett, 1999· Cowan & Kandel, 2001).

35.2 Δομική Οργάνωση και Μορφολογία Σύναψης

Η σύναψη αποτελεί μια εξειδικευμένη περιοχή λειτουργικής επικοινωνίας μεταξύ των κυττάρων στο νευρικό σύστημα (Εικόνα 35.1). Τα μείζονα δομικά χαρακτηριστικά μιας χημικής σύναψης είναι η προσυναπτική νευρική απόληξη απ' όπου απελευθερώνεται ο διαβιβαστής, η συναπτική σχισμή που διαμορφώνεται μεταξύ του προσυναπτικού και μετασυναπτικού κυττάρου, με πλάτος 20-500 nm, και η μετασυναπτική δομή η οποία περιέχει του υποδοχείς του διαβιβαστή και στην οποία περιλαμβάνεται ένα κατάλληλο μοριακό σύστημα ενδοκυττάριας σηματοδότησης που συνδέεται με τους υποδοχείς και καλείται «μετασυναπτική πυκνότητα», λόγω της σκοτεινής, πυκνής εικόνας της στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Στην προσυναπτική απόληξη υπάρχουν τα συναπτικά «κυστίδια» εντός των οποίων συσσωρεύονται τα μόρια του διαβιβαστή. Κάθε κυστίδιο μπορεί να περιέχει μερικές χιλιάδες μορίων διαβιβαστή. Οι πληθυσμοί των κυστιδίων ομαδοποιούνται και σχηματί-

ζουν «δεξαμενές», μία εκ των οποίων συνίσταται στα κυστίδια που είναι «αγκυροβολημένα» στην κυτταρική μεμβράνη και είναι έτοιμα να συντηγθούν με αυτή και να απελευθερώσουν τον διαβιβαστή στη συναπτική σχισμή, ενώ άλλες δεξαμενές μπορούν να υπάρχουν και να τροφοδοτούν την έτοιμη προς απελευθέρωση δεξαμενή. Τα αγκυροβολημένα κυστίδια εντοπίζονται σε συγκεκριμένη περιοχές που καλούνται ενεργές ζώνες, στις οποίες επίσης βρίσκονται στρατηγικά τοποθετημένοι μεταξύ των κυστιδίων και οι τασεοελεγχόμενοι διάλυτοι ασβεστίου.



Εικόνα 35.1 Σχηματική απεικόνιση μιας σύναψης, όπου παρουσιάζονται τα βασικά στοιχεία στην προσυναπτική απόληξη (Προ-) και τη μετασυναπτική περιοχή (Μετά-). Στην προσυναπτική απόληξη φαίνονται τα μόρια νευροδιαβιβαστή εντός συναπτικών κυστιδίων, οι τασεοελεγχόμενοι διάλυτοι για την είσοδο των ιόντων ασβεστίου καθώς και μεταφορέας επαναπρόσληψης διαβιβαστή. Στη μετασυναπτική μεμβράνη φαίνονται οι υποδοχείς πρόσδεσης του διαβιβαστή.

Οι συνάψεις μπορούν να κατηγοριοποιηθούν βάσει κριτηρίων μορφολογίας και εντοπισμού τους στην επιφάνεια του (μετασυναπτικού) κυττάρου. Γενικά, οι περισσότερες συνάψεις ανήκουν είτε στον λεγόμενο Τύπο I είτε στο Τύπο II (De Camilli, Haucke, Takei, & Mugnaini, 2001). Οι συνάψεις Τύπου I περιέχουν στρόγγυλα διάφανα κυστίδια διαμέτρου ~50 nm, έντονη μετασυναπτική πυκνότητα και συνήθως είναι διεγερτικές συνάψεις ενός άξονα με τον δενδρίτη ενός άλλου κυττάρου, που αντιστοιχούν στο προσυναπτικό και μετασυναπτικό στοιχείο αντίστοιχα, τα οποία διαχωρίζονται από μία σχισμή πλάτους περίπου 30 nm, ανήκουν δηλαδή στις αξοδενδρικές συνάψεις. Οι συνάψεις αυτές είναι αποτελούν τυπικές δομές με εξειδικευμένη μορφολογία στους δενδρίτες των κύριων, διεγερτικών κυττάρων, όπως είναι τα πυραμιδικά φλοιϊκά κύτταρα, όπου δημιουργούνται εκφύσεις των δενδριτών που καλούνται άκανθες, λόγω του σχήματός τους (Sheng, 2001). Οι συνάψεις Τύπου II περιέχουν ωοειδή κυστίδια, μία στενή συναπτική σχισμή ~20 nm, και συνήθως είναι ανασταλτικές συνάψεις ενός άξονα στη σωματική περιοχή ενός άλλου κυττάρου, ανήκουν δηλαδή στις αξοσωματικές συνάψεις. Επίσης, οι συνάψεις στις οποίες εκκρίνονται ως νευροδιαβιβαστής κατεχολαμίνες ή πεπτίδια περιέχουν μεγάλα σκοτεινά κυστίδια, ενώ μερικές από αυτές δεν έχουν ιδιαίτερη προσυναπτική και μετασυναπτική μορφολογική εξειδίκευση, με την προσυναπτική και μετασυναπτική περιοχή να διαχωρίζονται από ευρεία σχισμή 100-500 nm. Σε πολλές συνάψεις υπάρχουν τόσο διάφανα όσο και σκοτεινά μεγάλα κυστίδια, υποδηλώνοντας τον συνεντοπισμό και συναπελευθέρωση περισσότερων του ενός ειδών διαβιβαστών στις συνάψεις αυτές. Εκτός από τις αξοδενδρικές και αξοσωματικές συνάψεις μπορούν να δημιουργούνται μεταξύ ενός νευράξονα και μιας περιοχής του νευράξονα ενός άλλου κυττάρου, οι καλούμενες αξο-αξονικές συνάψεις. Αξοαξονικές συνάψεις μπορούν να δημιουργούνται τόσο στην απόληξη του (μετασυναπτικού) νευράξονα (Conradi, 1968· Rudomin & Schmidt, 1999), όσο και στα αρχικά σημεία, κοντά στην έκφυσή του από το σώμα (Andersen, 1990· Howard, Tamas, & Soltesz, 2005· Panzanelli et al., 2011· Wang & Sun, 2012). Οι αξοαξονικές συνάψεις είναι συνήθως ανασταλτικές με σημαντικές λειτουργίες στον έλεγχο της πληροφορίας από έναν νευρώνα (Szabadics et al., 2006· Wefelmeyer, Cattaert, & Burrone, 2015).

35.3 Φυσιολογία Συναπτικής Διαβίβασης

Ένα γενικό λειτουργικό πρότυπο της χημικής συναπτικής διαβίβασης περιλαμβάνει τα ακόλουθα. Στην περιοχή της προσυναπτικής απόληξης τα νεοσυντιθέντα μόρια του νευροδιαβιβαστή αποθηκεύονται εντός των συναπτικών κυστιδίων. Τα κυστίδια αυτά μπορούν να συντηχθούν με την πλασματική μεμβράνη της απόληξης και να απελευθερωθούν έτσι τα μόρια του διαβιβαστή μετά τη δημιουργία δυναμικού ενέργειας στην απόληξη, ένα γεγονός το οποίο θα προκαλέσει την άνοδο της συγκέντρωσης των ιόντων ασβεστίου (Ca^{2+}) στην απόληξη. Τα Ca^{2+} θα προκαλέσουν με τη σειρά τους τη σύντηξη της μεμβράνης των κυστιδίων με την πλασματική μεμβράνη και έτσι την εξωκυττάρωση του διαβιβαστή στην περιοχή της συναπτικής σχισμής. Ο διαβιβαστής έτσι είναι σε θέση να προσδεθεί στους υποδοχείς του στη μετασυναπτική μεμβράνη και να προκαλέσει την ενεργοποίησή τους. Εάν οι υποδοχείς αυτοί είναι ιονοτροπικοί, δηλαδή φέρουν ιοντικό διάυλο (βλ. κεφ. «Νευροδιαβιβαστές»), θα προκληθεί ιοντικό ρεύμα δια μέσου της κυτταρικής μεμβράνης και κατά συνέπεια μεταβολή του μεμβρανικού δυναμικού του μετασυναπτικού κυττάρου. Εάν οι υποδοχείς είναι μεταβοτροπικοί, δηλαδή δρουν μέσω πρωτεϊνών G, θα επαχθούν ενδοκυττάριας βιοχημικές διεργασίες, ορισμένες εκ των οποίων θα οδηγήσουν σε ενεργοποίηση μη συναπτικών ιοντικών διαύλων (που βρίσκονται στην ευρύτερη περιοχή), θα υπάρξει διαμεμβρανικό ιοντικό ρεύμα και έτσι θα προκληθεί μεταβολή του δυναμικού του μετασυναπτικού κυττάρου. Συνεπώς, ένα πρώτιστο κοινό γεγονός της συναπτικής διαβίβασης είναι η μεταβολή του μεμβρανικού δυναμικού του μετασυναπτικού κυττάρου. Πιο κάτω αναλύονται συνοπτικά τα διαδοχικά στάδια της συναπτικής διαβίβασης.

35.3.1 Στάδια Διαβίβασης

Η συνολική διεργασία της συναπτικής διαβίβασης, η οποία αρχίζει με τη δημιουργία δυναμικού ενέργειας (δηλαδή την έντονη εκπόλωση) της μεμβράνης της προσυναπτικής απόληξης και ολοκληρώνεται με τη δημιουργία του μετασυναπτικού δυναμικού, μπορεί να διακριθεί σε επιμέρους στοιχειωδέστερες μοριακοκυτταρικές και βιοφυσικές διεργασίες ή στάδια. Η δημιουργία δυναμικού ενέργειας (δηλαδή διέγερσης) μέσω τασεοελεγχόμενων διαύλων Na^+ στην προσυναπτική απόληξη αποτελεί το αποφασιστικό γεγονός για τον σκανδαλισμό της διεργασίας απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστή (ή απλά διαβιβαστή). Η διεργασία αυτή σύζευξης της διέγερσης με την απελευθέρωση εμπλέκει συγκεκριμένους τύπους τασεοελεγχόμενων διαύλων Ca^{2+} και εισροή ιόντων ασβεστίου στην προσυναπτική περιοχή του κυτταροπλάσματος. Σε κατάσταση ηρεμίας, η ενδοκυττάρια συγκέντρωση Ca^{2+} στην προσυναπτική απόληξη κυμαίνεται σε πολύ χαμηλά επίπεδα της τάξης των 10-100 nM (0.01-0.1 μM) που είναι αρκετές χιλιάδες φορές μικρότερη από την εξωκυττάρια συγκέντρωση του ιόντος (~1-3 mM) (Somjen, 2004). Η χαμηλή αυτή ενδοκυττάρια συγκέντρωση διατηρείται μέσω της δράσης διάφορων μηχανισμών άντλησης του ασβεστίου έξω από το κύτταρο ή εντός του ενδοπλασματικού δικτύου. Επισημαίνεται ότι η αύξηση της $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{ενδ}}$ είναι εντελώς τοπική και αφορά έναν πολύ μικρό χώρο, μια μικροπεριοχή του διαμερίσματος της προσυναπτικής απόληξης η οποία εκτείνεται σφαιρικά γύρω από κάθε διάυλο Ca^{2+} κατά μόνον μερικές δεκάδες νανόμετρα (nm). Είναι χαρακτηριστικό ότι η συγκέντρωση Ca^{2+} γύρω από το στόμιο του κάθε διαύλου αυξάνεται στα 800 μM , ενώ 50 nm μακρύτερα η συγκέντρωση μειώνεται κάτω από τα 100 μM . Η συγκέντρωση δε του ασβεστίου εντός του ευρύτερου χώρου της προσυναπτικής απόληξης αυξάνεται ελάχιστα, κατά περίπου 10 nM (0.01 μM) (Zucker, Kullmann, & Bennett, 1999). Η εντελώς αυτή τοπική αύξηση της $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{ενδ}}$ επιτυγχάνεται με τον πολύ κοντινό εντοπισμό των διαύλων Ca^{2+} στα αγκυροβολημένα συναπτικά κυστίδια, και επιτρέπει την ταχύτατη εξέλιξη της διεργασίας διέγερσης – σύντηξης – απελευθέρωσης (Bootman & Berridge, 1995· Fakler & Adelman, 2008). Το ασβέστιο πυροδοτεί την απελευθέρωση του νευροδιαβιβαστή σε χρόνο μικρότερο του ενός χιλιοστού του δευτερολέπτου (>1 ms), ίσως ακόμα μικρότερο των 100 ms. Επίσης, η κοντινή απόσταση μεταξύ των διαύλων Ca^{2+} επιτρέπει την επικάλυψη των περιοχών αυξημένης συγκέντρωσης και την άθροιση της συγκέντρωσης σε μεγαλύτερα επίπεδα. Μετά την παρέλευση ενός δυναμικού ενέργειας και την επαναφορά της μεμβράνης σε κατάσταση ηρεμίας, η $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{ενδ}}$ αποκαθίσταται στα επίπεδα ηρεμίας μέσω της άντλησης των ιόντων έξω από την απόληξη, μια διεργασία η οποία απαιτεί αρκετές εκατοντάδες χιλιοστών του δευτερολέπτου (100 x ms). Η παραμονή των εισελθόντων Ca^{2+} στην προσυναπτική απόληξη γι' αυτό το διάστημα και μέχρι η άντλησή τους να επαναφέρει τη συγκέντρωσή τους στα αρχικά επίπεδα αποτελεί ένα σημαντικό γεγονός, έναν βασικό μηχανισμό, που στηρίζει φαινόμενα βραχύχρονης συναπτικής πλαστικότητας, όπως θα συζητηθούν στο κεφ. «Πλαστικότητα». Η σημαντικότητα των εξωκυττάριας Ca^{2+} στη διεργασία της συναπτικής διαβίβασης αποδεικνύεται με την απομάκρυνση των Ca^{2+} από το εξωκυττάρια διάλυμα, με την αύξηση της εξωκυττάριας συγκέντρωσης Mg^{2+} που ανταγωνίζεται το ασβέστιο στην διέλευση μέσω των διαύλων ή με την πρόσθεση στο εξωκυττάρια διάλυμα άλλων δισθενών ιόντων (όπως Co^{2+} , Cd^{2+} , Mn^{2+}) που αποκλείουν την εισροή Ca^{2+} μέσω των διαύλων του (Augustine, Charlton,

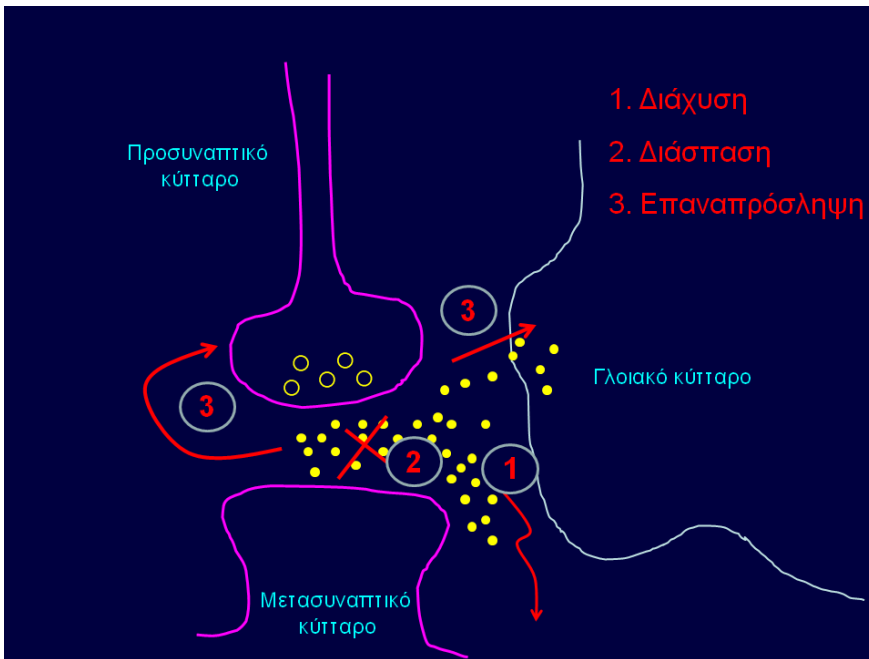
& Smith, 1987· Muller & Finkelstein, 1974). Στις περιπτώσεις αυτές αποκλείεται ή μειώνεται η συναπτική διαβίβαση, δηλαδή η δημιουργία μετασυναπτικού δυναμικού, παρ' ότι η ικανότητα δημιουργίας προσυναπτικού δυναμικού ενέργειας δεν έχει μεταβληθεί.

Έρευνα στη νευρομυϊκή σύναψη έχει αποδείξει ότι η απελευθέρωση του διαβιβαστή είναι μία πιθανοτική διεργασία. Αυτό αποδεικνύεται κάτω από συνθήκες αποκλεισμού της δημιουργίας δυναμικού ενέργειας στις προσυναπτικές ίνες. Κάτω από αυτές τις συνθήκες παρατηρούνται μετασυναπτικές αποκρίσεις, οι οποίες είναι πολλαπλάσιο μιας ελάχιστης η οποία έχει σταθερό πλάτος. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι υφίσταται αυθόρμητη απελευθέρωση λίγων ή ακόμα και ενός κυστιδίων νευροδιαβιβαστή. Έτσι, η δράση των μορίων νευροδιαβιβαστή που περιέχονται σε ένα κυστίδιο θα έχει δεδομένου, σταθερού μεγέθους αποτέλεσμα. Λέγεται, λοιπόν, ότι η απελευθέρωση είναι κβαντοποιημένη, με ένα κβάντο να αντιστοιχεί σε ένα κυστίδιο. Η καλούμενη κβαντική ανάλυση αποτελεί μια ιδιαίτερα αποτελεσματική μεθοδολογική προσέγγιση στη μελέτη της συναπτικής διαβίβασης (Regehr & Stevens, 2001· Zucker, Kullmann, & Schwarz, 2004).

Για πρόσθετα στοιχεία για τους τασειελεγχόμενους διαύλους Ca^{2+} στην προσυναπτική απόληξη βλ. κεφ. «Ασβέστιο». Για τον εντοπισμό των διαύλων Ca^{2+} και τις διεργασίες σύζευξης διέγερσης και σύντηξης βλ. επίσης (Heuser & Reese, 1981· Heuser et al., 1979) ενώ για τον ρόλο του Ca^{2+} στην απελευθέρωση του διαβιβαστή βλ. (Augustine, 2001· Charlton, Smith, & Zucker, 1982· Goda & Sudhof, 1997· Llinas, Sugimori, & Silver, 1992· Mulkey & Zucker, 1991· Roberts, 1993· Roberts, Jacobs, & Hudspeth, 1990· Sudhof, 2012· Zucker, Delaney, Mulkey, & Tank, 1991). Η σύντηξη των συναπτικών κυστιδίων και γενικά η συνολική κυτταρική τους διαχείριση αποτελεί μια κοινή διεργασία σε πολλούς τύπους κυττάρων (Rothman, 1996· Sudhof, 1995, 2004· Sudhof & Rizo, 2011) με τέτοια σημαντικότητα για την κυτταρική λειτουργία και βέβαια για τη λειτουργία των νευρικών κυττάρων, ώστε το βραβείο Nobel για τη Φυσιολογία ή την Ιατρική το 2013 δόθηκε σε ερευνητές που συνέβαλαν καθοριστικά στην κατανόηση των μηχανισμών ρύθμισης της διακίνησης, σύντηξης και ανακύκλωσης των κυστιδίων στα κύτταρα (J.E. Rothman, R.W. Schekman και T.C. Südhof). Συνοψίζοντας, πιο κάτω απαριθμούνται επιγραμματικά τα στάδια προτυποποιημένης χημικής συναπτικής διαβίβασης.

1. Σύνθεση και συσσώρευση διαβιβαστή εντός των συναπτικών κυστιδίων.
2. Δημιουργία δυναμικού ενέργειας στην προσυναπτική απόληξη ενός νευράξονα.
3. Ενεργοποίηση, λόγω εκπόλωσης, τασειελεγχόμενων διαύλων Ca^{2+} στην περιοχή της ενεργού ζώνης, οι οποίοι εντοπίζονται ακριβώς δίπλα στα αγκυροβολημένα συναπτικά κυστίδια.
4. Εισροή Ca^{2+} στο κυτταρόπλασμα και ταχεία τοπική αύξηση της $[Ca^{2+}]_{\text{ενδ}}$.
5. Πρόκληση σύντηξης κυστιδίων με προσυναπτική πλασματική μεμβράνη από τα Ca^{2+} .
6. Απελευθέρωση μέσω εξωκύττωσης και διάχυση των μορίων του νευροδιαβιβαστή στη συναπτική σχισμή.
7. Δέσμευση του νευροδιαβιβαστή στους ιονοτροπικούς ή τους συζευγμένους με G πρωτεΐνες υποδοχείς του στη μετασυναπτική μεμβράνη και ενεργοποίησή τους.
8. Δημιουργία ιοντικού ρεύματος στη μετασυναπτική μεμβράνη και πρόκληση μεταβολής του μετασυναπτικού δυναμικού.
9. Τερματισμός της δράσης του νευροδιαβιβαστή μέσω διάχυσής του στον περισυναπτικό χώρο, διάσπασής του από ένζυμο στον συναπτικό χώρο ή επαναπρόσληψής του στην προσυναπτική απόληξη μέσω μεταφορέα στην προσυναπτική μεμβράνη (Εικόνα 35.2).
10. Ανακύκλωση κυστιδιακής μεμβράνης από την πλασματική μεμβράνη.
11. Επανασυσώρευση διαβιβαστή στα συναπτικά κυστίδια.

Σημειώνεται ότι, εκτός ορισμένων σταδίων τα οποία είναι χρονικώς στενά και διαδοχικά συνδεδεμένα, συζευγμένα μεταξύ τους, όπως π.χ. η σύζευξη μεταξύ διέγερσης της προσυναπτικής μεμβράνης και εισόδου Ca^{2+} ή πρόσδεση του διαβιβαστή στον υποδοχέα και πρόκληση διαμεμβρανικού ρεύματος στην μετασυναπτική περιοχή, οι διάφορες διεργασίες μπορούν να συμβαίνουν παράλληλα μεταξύ τους (π.χ. η ανακύκλωση των κυστιδίων ή η σύνθεση του διαβιβαστή παράλληλα με απελευθέρωση).



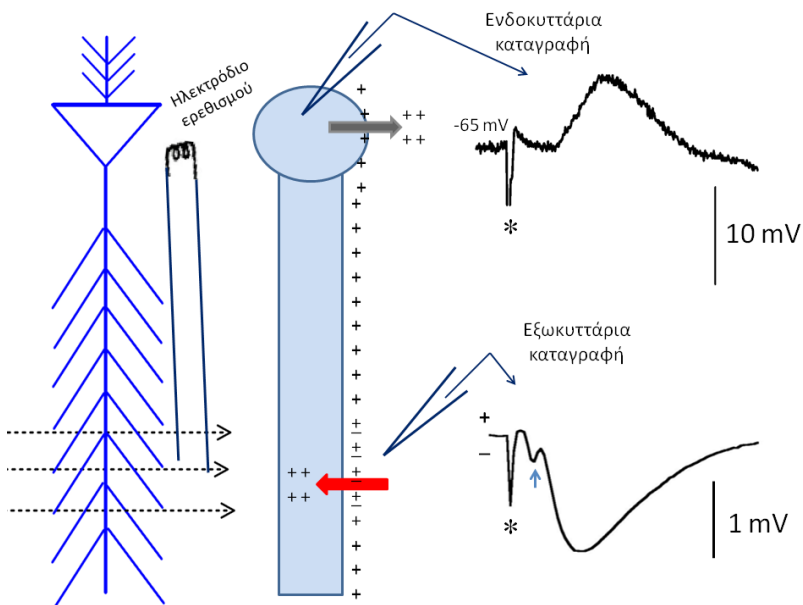
Εικόνα 35.2 Απεικόνιση των βασικών μηχανισμών τερματισμού της δράσης ενός διαβιβαστή (αριθμοί). Τρεις βασικοί μηχανισμοί μπορούν να οδηγήσουν στην ταχεία μείωση της συγκέντρωσης του διαβιβαστή στη συναπτική σχισμή συμβάλλοντας στον τερματισμό της δράσης του στους μετασυναπτικούς υποδοχείς του: (1) διάχυση του διαβιβαστή στον περισυναπτικό χώρο, (2) διάσπαση του διαβιβαστή από ειδικό ένζυμο που βρίσκεται στην περιοχή της συναπτικής σχισμής, (3) επαναπρόσληψη του διαβιβαστή ενός της προσυναπτικής απόληξης ή πρόσληψής του από γειτνιάζοντα γλοιακά κύτταρα μέσω πρωτεϊνικού μεταφορέα. Σημειώνεται ότι, ενώ η διάχυση αφορά ουσιαστικά όλους τους νευροδιαβιβαστές, η ύπαρξη των άλλων διεργασιών ποικίλλει ανάλογα με το είδος του διαβιβαστή.

35.3.2 Συναπτική Αποτελεσματικότητα

Η διεργασία της συναπτικής διαβίβασης κάτω από σταθερές συνθήκες συνοδεύεται από μία συγκεκριμένη σχέση μεταξύ προσυναπτικής και μετασυναπτικής δραστηριότητας της σύναψης προσδίδοντας συγκεκριμένα λειτουργικά χαρακτηριστικά στη συγκεκριμένη σύναψη, που συνοψίζονται με τον όρο *συναπτική αποτελεσματικότητα* (*synaptic efficacy or effectiveness*). Η συναπτική αποτελεσματικότητα συνίσταται σε μία σταθερή σχέση, κάτω από σταθερές συνθήκες, μεταξύ προσυναπτικής και μετασυναπτικής ηλεκτρικής δραστηριότητας, δηλαδή μεταξύ του δυναμικού ενέργειας στην προσυναπτική ίνα και του επαγόμενου συναπτικού δυναμικού στην μετασυναπτική περιοχή. Η λειτουργική αυτή σχέση αποτελεί ένα θεμελιώδες χαρακτηριστικό της συναπτικής διαβίβασης, ακόμα και στην περίπτωση που η δράση του νευροδιαβιβαστή προκαλεί μια παρατεταμένη μεταβολή του μεμβρανικού δυναμικού του μετασυναπτικού κυττάρου (όπως συμβαίνει με πολλούς νευροτροποποιητές), και όχι ένα συναπτικό δυναμικό ταχείας χρονοεξέλιξης (δηλαδή ανάπτυξης και τερματισμού). Η συναπτική αποτελεσματικότητα ποσοτικοποιείται, μετράται, μέσω του μεγέθους του μετασυναπτικού δυναμικού που προκαλείται από τη δημιουργία ενός δυναμικού ενέργειας στο προσυναπτικό κύτταρο. Μεταβολή ουσιαστικά οποιουδήποτε παράγοντα συμμετέχει στη συναπτική διαβίβαση μπορεί να μεταβάλλει την αποτελεσματικότητα μιας σύναψης. Η μεταβολή της συναπτικής αποτελεσματικότητας καλείται συναπτική πλαστικότητα και μπορεί να υφίσταται για ένα μικρό ή μεγάλο χρονικό διάστημα, από ένα ή μερικά δευτερόλεπτα μέχρι ώρες, ημέρες, εβδομάδες ή περισσότερο. Οι μεταβολές στη συναπτική που μπορούν να επηρεάσουν τη συναπτική αποτελεσματικότητα μπορούν να περιλαμβάνουν την έκταση της εκπόλωσης της προσυναπτικής μεμβράνης (που συνοδεύει τη δημιουργία του δυναμικού ενέργειας και μπορεί να ρυθμίζεται από τη δραστηριότητα των διαύλων καλίου), τη δραστηριότητα των τασεοελεγχόμενων προσυναπτικών διαύλων ασβεστίου (που ρυθμίζεται μέσω προσυναπτικών υποδοχέων), τη σύντηξη των συναπτικών κυστιδίων (επηρεάζεται από πολλές εξωγενείς ουσίες, τοξίνες), την ποσότητα του διαβιβαστή στη συναπτική περιοχή (που μπορεί να ρυθμίζεται μέσω δράσης ενζύμου ή δραστηριότητας μεταφορέων), τον αριθμό των μετασυναπτικών υποδοχέων, κ.λπ. Διαφορετικοί μηχανισμοί υφίστανται κατά τα διαφορετικής διάρκειας φαινόμενα συναπτικής πλαστικότητας (βλ. κεφ. «Πλαστικότητα»). Για παράδειγμα, παροδικές μεταβολές μπορεί να συμβαίνουν μέσω της ρύθμισης των μηχανισμών απελευθέρωσης διαβιβαστή, ενώ μακρόχρονη διατήρηση της μεταβολής απαιτεί διεργασίες πρωτεϊνοσύνθεσης.

35.3.2.1 Εξωκυττάρια Καταγραφή Συναπτικών Δυναμικών

Τα συναπτικά δυναμικά μπορούν να καταγραφούν και να μετρηθούν μέσω ενός λεπτού ηλεκτροδίου καταγραφής, το οποίο εισάγεται στο μετασυναπτικό κύτταρο. Με τη μέθοδο αυτή καταγράφεται η συναπτική δραστηριότητα που συμβαίνει σε ένα κύτταρο. Μπορούν επίσης να καταγραφούν και με ηλεκτρόδιο, το οποίο τοποθετείται στον εξωκυττάριο χώρο σε δομές φλοιϊκές, όπως ο ιππόκαμπος, που επιτρέπουν την άθροιση των συναπτικών δυναμικών που προκαλούνται σε μεγάλο πληθυσμό κυττάρων, των οποίων οι συνάψεις σχηματίζονται σε συγκεκριμένες ομοιογενείς στιβάδες, βάσει της κυτταροαρχιτεκτονικής οργάνωσης της περιοχής (βλ. επίσης κεφ. «Ιππόκαμπος»). Η άθροιση των συναπτικών δυναμικών καθιστά δυνατή την καταγραφή τους με τη χρήση ηλεκτροδίου, το οποίο τοποθετείται στον εξωκυττάριο χώρο των συνάψεων. Σημειώνεται ότι λόγω του ότι τα συναπτικά δυναμικά (όπως και κάθε μεταβολή του μεμβρανικού δυναμικού) είναι αποτέλεσμα διαμεμβρανικών ρευμάτων, άρα ρευμάτων τα οποία άγονται και μέσω του εξωκυττάριου χώρου, μεταβολή συμβαίνει και στο ηλεκτρικό δυναμικό του εξωκυττάριου χώρου και μπορεί να καταγραφεί με ένα εξωκυττάριο ηλεκτρόδιο. Η εξωκυττάρια καταγραφή των συναπτικών δυναμικών παρουσιάζει ορισμένα σημαντικά πρακτικά πλεονεκτήματα σε σύγκριση με την ενδοκυττάρια, στα οποία περιλαμβάνονται η ευκολία πραγματοποίησης, η επαναληψιμότητα, η διάρκεια αλλά και το γεγονός ότι συλλέγονται ταχύτατα μετρήσεις από έναν μεγάλο πληθυσμό συνάψεων που αντιπροσωπεύουν αποτελεσματικά τον συνολικό πληθυσμό. Οι εξωκυττάρια καταγραφές χρησιμοποιούνται συνήθως, για να μελετηθούν τα διεγερτικά μετασυναπτικά δυναμικά. Στην εικόνα 35.3 παρουσιάζεται συγκριτικά η ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια καταγραφή ενός διεγερτικού μετασυναπτικού δυναμικού ή πιο απλά δυναμικού πεδίου (δηλαδή του πεδίου του εξωκυττάριου χώρου). Όπως φαίνεται, το δυναμικό συνίσταται σε μια αρνητικότητα (και όχι θετικότητα, όπως συμβαίνει ενδοκυττάρια), αφού η ενεργοποίηση των διεγερτικών συνάψεων οδηγεί στην εκπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης και, συνεπώς, στην παροδική «έλλειψη» θετικών φορτίων στον εξωκυττάριο χώρο των συνάψεων. Σημειώνεται ότι το εξωκυττάριο ηλεκτρόδιο καταγράφει τη διαφορά δυναμικού μεταξύ του εξωκυττάριου χώρου και ενός ηλεκτροδίου που είναι «γειωμένο», δηλαδή έχει μηδενικό δυναμικό.



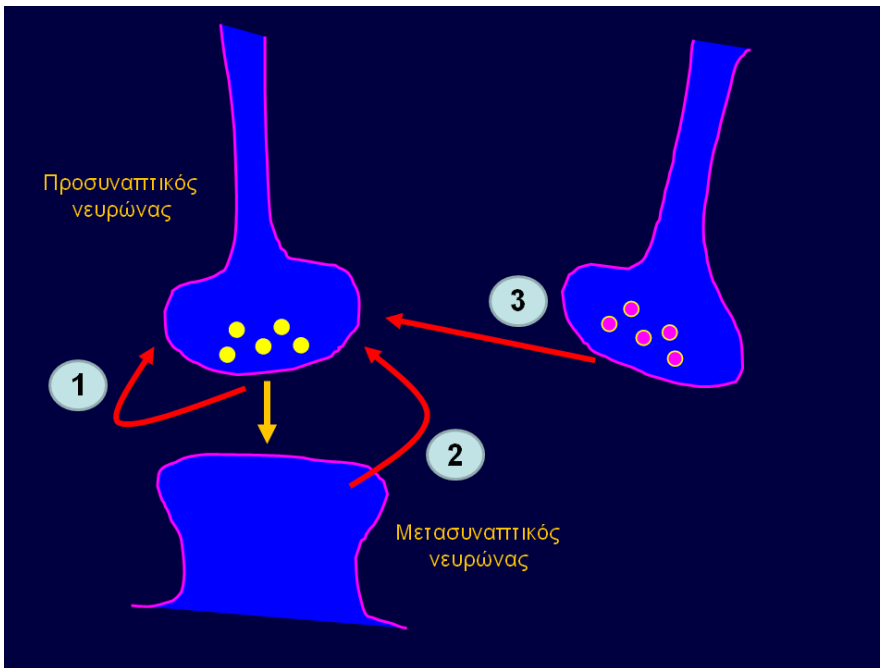
Εικόνα 35.3 Σχηματική αναπαράσταση ενδοκυττάριας και εξωκυττάριας καταγραφής του διεγερτικού μετασυναπτικού δυναμικού (*excitatory postsynaptic potential, EPSP*). Στο αριστερό τμήμα της εικόνας απεικονίζεται ένα πυραμιδικό κύτταρο του ιππόκαμπου με τις στικτές γραμμές να υποδηλώνουν τις προσαγωγές διεγερτικές ίνες που συνάπτονται με τους δενδρίτες του πυραμιδικού κυττάρου και χρησιμοποιούν ως διαβιβαστή το γλουταμικό οξύ. Επίσης, φαίνεται και το ηλεκτρόδιο (εξωκυττάριο) ηλεκτρικού ερεθισμού των ινών. Στο κέντρο παρουσιάζεται μία απλοποιημένη προσομοίωση του κυττάρου σε συνδυασμό με την κίνηση των φορτίων, όταν ενεργοποιούνται οι διεγερτικές συνάψεις. Παρατηρήστε ότι στην περιοχή της συναπτικής ενεργοποίησης υφίσταται μια παροδική εισροή θετικών φορτίων (κόκκινο βέλος), δια μέσου των διαύλων των υποδοχέων του γλουταμικού, που οδηγεί σε μια περίσσεια θετικών φορτίων στο εσωτερικό του κυττάρου που αντιστοιχεί σε μια απώλεια θετικών φορτίων στον εξωκυττάριο χώρο. Κατά συνέπεια, το εξωκυττάρια καταγραφόμενο EPSP συνίσταται σε μια αρνητική απόκλιση του δυναμικού (τα + & - υποδηλώνουν την πολικότητα της καταγραφής). Ένα ηλεκτρόδιο τοποθετημένο εντός του κυττάρου (στο επάνω τμήμα της εικόνας) θα καταγράψει την περίσσεια θετικών φορτίων και έτσι το ενδοκυττάρια καταγραφόμενο EPSP θα συνίσταται σε μία θετικότητα, όπως δείχνεται στο επάνω

δεξιό τμήμα (όπου σημειώνεται και η τιμή του μεμβρανικού δυναμικού, -65 mV). Το ρεύμα που εισήλθε στο κύτταρο θα εξέλθει, μέσω ηλεκτροτονικών μηχανισμών μετάθεσης ιοντικών φορτίων κατά μήκος της μεμβράνης, από το μέρος της χαμηλότερης ηλεκτρικής αντίστασης που είναι το σώμα (γκρίζο βέλος). Με αστερίσκο σημαίνεται το τεχνούργημα (artifact) που εκφράζει τη χρονική στιγμή του ερεθισμού, ενώ με το βέλος στην εξωκυττάρια καταγραφή σημαίνεται το εξωκυττάρια αθροισμένο δυναμικό ενέργειας που προκλήθηκε στις προσυναπτικές ίνες. Σημειώνεται ότι, ενώ το ενδοκυττάριο EPSP αφορά ένα μόνο κύτταρο, το εξωκυττάριο EPSP προέρχεται από την άθροιση EPSPs από συνάψεις σε έναν μεγάλο αριθμό νευρώνων (δεν εμφανίζονται στην εικόνα). Παρατηρήστε, επίσης, τη διαφορά στο πλάτος των δύο EPSPs (κλίμακες mV).

35.3.3 Ρύθμιση Απελευθέρωσης Διαβιβαστή

Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, ο μηχανισμός απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστή υπόκειται σε πολύ σημαντικές διεργασίες ρύθμισης, που μεταβάλλουν τη συναπτική αποτελεσματικότητα. Γενικά, οι μηχανισμοί ρύθμισης της απελευθέρωσης διαβιβαστή εμπλέκουν την αλλαγή των επιπέδων Ca^{2+} στην προσυναπτική απόληξη. Φυσιολογικά, αυτό μπορεί να συμβεί είτε με βιοχημικές δράσεις που τροποποιούν τη δραστηριότητα των τασεοελεγχόμενων διαύλων Ca^{2+} , είτε με ρύθμιση της εκπόλωσης που συνοδεύει την «άφιξη» του δυναμικού ενέργειας στη μεμβράνη της προσυναπτικής απόληξης. Ένας σχετικά απλός μηχανισμός ρύθμισης, ο οποίος απαντάται ακόμα και στη νευρομυϊκή σύναψη, βασίζεται στη διατήρηση αυξημένων επιπέδων Ca^{2+} στο κυτταρόπλασμα της απόληξης, για ένα διάστημα αρκετών εκατοντάδων χιλιοστών του δευτερολέπτου (milliseconds) πριν την επαναφορά της συγκέντρωσης του ιόντος σε επίπεδα «ηρεμίας» (Mochida, Few, Scheuer, & Catterall, 2008). Ο μηχανισμός αυτός οφείλεται στον χρόνο που απαιτείται για την άντληση των ιόντων από το κυτταρόπλασμα και συσσώρευσή του στις αποθήκες, και αποτελεί κεντρικό μηχανισμό σε φαινόμενα βραχύχρονης συναπτικής πλαστικότητας (Catterall & Few, 2008· Zucker & Regehr, 2002). Τόσο ο μηχανισμός αυτός όσο και τα ανάλογα φαινόμενα πλαστικότητας παρουσιάζονται αναλυτικά στο κεφ. «Πλαστικότητα». Επίσης, υπάρχει μια πληθώρα υποδοχέων νευροδιαβιβαστών στην προσυναπτική απόληξη διάφορων τύπων νευρώνων, των οποίων η δράση συνίσταται στη ρύθμιση της απελευθέρωσης. Οι περισσότεροι αυτών των υποδοχέων ανήκουν στην κατηγορία των συζευγμένων με πρωτεΐνες G υποδοχέων (Dolphin et al., 1993· Schlicker & Kathmann, 2001· Vizi, 1999), ενώ υπάρχουν και προσυναπτικοί ιονοτροπικοί υποδοχείς που ρυθμίζουν την απελευθέρωση (Miller, 1998· Schicker, Dorostkar, & Boehm, 2008). Οι προσυναπτικοί αυτοί υποδοχείς μπορεί να είναι υποδοχείς του συγκεκριμένου νευροδιαβιβαστή που απελευθερώνεται από την απόληξη ή να είναι υποδοχείς διαφορετικών νευροδιαβιβαστικών ή νευροτροποποιητικών ουσιών που απελευθερώνονται από γειτονικά, άλλου τύπου κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων και του μετασυναπτικού κυττάρου (Südhof & Starke, 2007). Έτσι, πέραν του προτύπου που περιγράφει γενικά τα στάδια της συναπτικής διαβίβασης, υπάρχουν πρόσθετα γεγονότα και διεργασίες που μπορούν να συνοδεύουν τη διαβίβαση, ορισμένα από τα οποία αναφέρονται συνοπτικά πιο κάτω και ορισμένα παρουσιάζονται στην Εικόνα 35.4.

- Δράση του απελευθερούμενου διαβιβαστή σε υποδοχείς του στην προσυναπτική μεμβράνη του νευρώνα, από τον οποίο απελευθερώθηκε. Συνήθως, αυτή η διεργασία συνιστά μηχανισμό αρνητικής ανάδρασης, δηλαδή διεργασία μέσω της οποίας μειώνεται η περαιτέρω απελευθέρωση διαβιβαστή. Μπορεί, όμως, να συνιστά και μηχανισμό θετικής ανάδρασης.
- Δράση του απελευθερούμενου διαβιβαστή σε υποδοχείς του στην προσυναπτική μεμβράνη γειτονικών νευρώνων διαφορετικού τύπου από αυτόν από τον οποίο απελευθερώθηκε. Γενικά, η διεργασία αυτή συνιστά μηχανισμό είτε αρνητικής είτε θετικής ρύθμισης της απελευθέρωσης διαβιβαστή.
- Ουσίες οι οποίες συντίθενται από τον μετασυναπτικό νευρώνα απελευθερώνονται μέσω συνήθως διάχυσης και επιδρούν στην απόληξη του προσυναπτικού νευρώνα. Οι ουσίες αυτές μπορεί να είναι αέρια ή άλλα μόρια, τα οποία ρυθμίζουν την απελευθέρωση διαβιβαστή από την προσυναπτική απόληξη.
- Ο διαβιβαστής μπορεί να απελευθερώνεται από το προσυναπτικό κύτταρο με μη κυστιδιακό τρόπο, δηλαδή μπορεί να εκρέει του προσυναπτικού κυττάρου χωρίς να υφίσταται σύντηξη κυστιδίων (Bach-y-Rita, 1994· Tauc, 1982).



Εικόνα 35.4 Αδρή απεικόνιση γενικών διεργασιών ρύθμισης της απελευθέρωσης διαβιβαστή από τη νευρική απόληξη. Με αριθμούς σημειώνονται τρεις κύριοι μηχανισμοί: (1) δράση του απελευθερούμενου διαβιβαστή σε υποδοχείς του στην ίδια απόληξη (αυτούποδοχείς), (2) απελευθέρωση ουσίας από το μετασυναπτικό κύτταρο και επίδραση στην προσυναπτική απόληξη, (3) επίδραση στην απόληξη ενός διαβιβαστή που απελευθερώνεται από τις νευρικές απολήξεις γειτονικών κυττάρων άλλου τύπου.

35.3.4 Διεγερτικές και Ανασταλτικές Συνάψεις

Μια σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των συνάψεων είναι η επίπτωση που έχουν, μετά την ενεργοποίησή τους, στην ηλεκτρική δραστηριότητα του μετασυναπτικού κυττάρου, δηλαδή κατά πόσο αυξάνουν ή μειώνουν την πιθανότητα του κυττάρου να πυροδοτηθεί. Έτσι, οι συνάψεις των οποίων ενεργοποίηση οδηγεί σε εκπόλωση της μετασυναπτικής περιοχής αυξάνουν την πιθανότητα αυτή και καλούνται διεγερτικές, ενώ οι συνάψεις που προκαλούν υπερπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης μειώνουν την πιθανότητα πυροδότησης και καλούνται ανασταλτικές. Το κατά πόσο η ενεργοποίηση μιας σύναψης θα προκαλέσει εκπόλωση ή υπερπόλωση εξαρτάται από το είδος του διαβιβαστή, τους υποδοχείς του στη μετασυναπτική μεμβράνη και τελικά το είδος του ιοντικού ρεύματος που θα δημιουργηθεί στη μετασυναπτική μεμβράνη. Γενικά, οι ταχείες δράσεις των νευροδιαβιβαστών επάγονται μέσω ιονοτροπικών υποδοχέων και είναι είτε εκπολωτικές είτε υπερπολωτικές. Δηλαδή, ένας συγκεκριμένος νευροδιαβιβαστής που δρα μέσω ενός ιονοτροπικού υποδοχέα θα προκαλέσει μία από τις δύο, εκπόλωση ή υπερπόλωση. Αυτό συμβαίνει με τους νευροδιαβιβαστές που συμμετέχουν σε ταχείες δράσεις μέσω ιονοτροπικών υποδοχέων, όπως είναι το γλουταμικό, το γ-αμινοβουτυρικό και η ακετυλοχολίνη. Το ρεύμα που διέρχεται μέσω του ιοντικού διαύλου ενός ιονοτροπικού υποδοχέα οφείλεται στα ιόντα νατρίου, καλίου, χλωρίου και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να συμβάλει και το ασβέστιο (βλ. κεφ. «Υποδοχέας NMDA»). Επίσης, η εκπόλωση που προκαλείται από ενεργοποίηση ιονοτροπικών υποδοχέων οφείλεται σε μεικτό ρεύμα νατρίου/καλίου (όπως συμβαίνει με τους ιονοτροπικούς υποδοχείς του γλουταμικού και της ακετυλοχολίνης), ενώ στους υποδοχείς που οδηγούν σε υπερπόλωση, το ρεύμα οφείλεται σε κίνηση ιόντων χλωρίου. Αυτό διαφέρει από την περίπτωση των ιοντικών ρευμάτων που δημιουργούν το δυναμικό ενέργειας στον νευράξονα, τα οποία οφείλονται σε διαύλους με επιλεκτική διαπερατότητα για ένα μόνο ιόν, νατρίου ή καλίου. Αντίθετα, οι συζευγμένοι με πρωτεΐνες G υποδοχείς μπορούν να οδηγούν σε αλλαγή της διαπερατότητας για ένα μόνο ιόν. Το μεικτό ρεύμα νατρίου/καλίου είναι εκπολωτικό, γιατί το εισερχόμενο εκπολωτικό ρεύμα νατρίου είναι πολύ μεγαλύτερο του εξερχόμενου υπερπολωτικού ρεύματος καλίου, λόγω της πολύ μεγαλύτερης ηλεκτρεγερτικής δύναμης που εξασκείται στο ιόν του νατρίου συγκριτικά με αυτό του καλίου. Όπως έγινε σαφές, η διάρκεια των ρευμάτων, και συνεπώς των δυναμικών που δημιουργούνται στη μετασυναπτική μεμβράνη, ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο του ενεργοποιούμενου υποδοχέα και μπορεί να εκτείνεται από λίγες δεκάδες ms (ιονοτροπικοί υποδοχείς) μέχρι ώρες και ημέρες (συζευγμένοι με πρωτεΐνες G υποδοχείς). Όπως εξηγείται στο κεφ. «Νευροδιαβιβαστές», οι συζευγμένοι με πρωτεΐνες G υποδοχείς εκτός

της έμμεσης (και βραδείας) δράσης τους στο δυναμικό του μετασυναπτικού κυττάρου, προκαλούν και βιοχημικές αλλαγές με ποικίλα σηματοδοτικά αποτελέσματα για το κύτταρο.

35.3.5 Εξωσυναπτική Διαβίβαση και Συνδιαβίβαση

Εκτός της συναπτικής διαβίβασης που αφορά τη δράση διαβιβαστή που απελευθερώνεται μέσω προσυναπτικής διέγερσης (δηλαδή δημιουργία δυναμικού ενέργειας), και καλείται «φασική» διαβίβαση, μεταβολή της ηλεκτρικής κατάστασης του μετασυναπτικού κυττάρου μπορεί να υφίσταται και μέσω της δράσης μορίων του διαβιβαστή σε υποδοχείς του οι οποίοι εντοπίζονται έξω από τα όρια της σύναψης, για παράδειγμα στις πλευρές και όχι στην κορυφή της δενδριτικής άκανθας στα πυραμιδικά φλοιϊκά κύτταρα. Οι υποδοχείς αυτοί καλούνται *εξωσυναπτικοί* (*extasynaptic*) και η ενεργοποίησή τους ουσιαστικά οφείλεται σε μόρια διαβιβαστή τα οποία βρίσκονται στον εξωσυναπτικό εξωκυττάριο χώρο λόγω «υπερχείλισης» της σύναψης (Sykova, 2004· Vargova & Sykova, 2008). Κατά συνέπεια, και η επίπτωση που έχει η ενεργοποίηση των υποδοχέων αυτών στο μετασυναπτικό κύτταρο είναι μάλλον συνεχής, με το είδος αυτό διαβίβασης να καλείται ως εκ τούτου «τονική» (Cavelier, Hamann, Rossi, Mobbs, & Attwell, 2005). Είναι ένας αποτελεσματικός μηχανισμός συνεχούς, τονικής ρύθμισης της ηλεκτρικής κατάστασης του κυττάρου, δηλαδή ελέγχου της πιθανότητας διέγερσης του κυττάρου. Στους νευροδιαβιβαστές οι οποίοι μπορούν να δρουν εξωσυναπτικά περιλαμβάνονται μικρομοριακοί νευροδιαβιβαστές, όπως το γ-αμινοβουτυρικό (GABA), το γλουταμικό, η ακετυλοχολίνη, οι μονοαμίνες (ντοπαμίνη, νοραδρεναλίνη, σεροτονίνη, ισταμίνη), πουρίνες, όπως η ATP, καθώς και διάφορα πεπτίδια (Trueta & De-Miguel, 2012· Vargova & Sykova, 2008). Οι εξωσυναπτικοί υποδοχείς μπορούν να είναι είτε ιονοτροπικοί (όπως αρκετοί υπότυποι του υποδοχέα GABA_A του γ-αμινοβουτυρικού, οι υποδοχείς NMDA του γλουταμικού και οι νικοτινικοί της ακετυλοχολίνης) είτε συζευγμένοι με πρωτεΐνες G υποδοχείς (όπως ορισμένοι του γλουταμικού). Οι εξωσυναπτικοί υποδοχείς μπορούν επίσης να έχουν ρόλο στη ρύθμιση ενδοκυττάρων σηματοδοτικών διεργασιών, είτε είναι μεταβιοτροπικοί, όπως για παράδειγμα συμβαίνει με ορισμένους υποδοχείς του γλουταμικού, είτε είναι ιονοτροπικοί, όπως είναι ο υποδοχέας NMDA (ο οποίος είναι διαπερατός στο ασβέστιο). Επίσης, η ενεργοποίηση των εξωσυναπτικών υποδοχέων μπορεί να συμβαίνει κυρίως κάτω από ορισμένες συνθήκες. Για παράδειγμα, μπορεί να ενεργοποιούνται μόνον κάτω από συνθήκες έντονης ενεργοποίησης του προσυναπτικού κυττάρου, μια κατάσταση που θα οδηγήσει σε αυξημένη απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή, έτσι που να «υπερχείλιζει» η σύναψη και τα μόρια του διαβιβαστή να διαφεύγουν από τη στενή περιοχή της σύναψης και να μπορούν να ενεργοποιούν τους εξωσυναπτικούς υποδοχείς. Εξωσυναπτικοί υποδοχείς υπάρχουν τόσο για το γλουταμικό όσο και το γ-αμινοβουτυρικό, με την τονική διαβίβαση που παρέχουν να παίζει πολύ σημαντικούς λειτουργικούς ρόλους. Για παράδειγμα, οι τονικές δράσεις του GABA που εξασκούνται μέσω διαφορετικών υποτύπων υποδοχέων GABA_A είναι πολύ σημαντικές στον καθορισμό της διεγερσιμότητας των κύριων κυττάρων του ιππόκαμπου (Lee & Maguire, 2014) με σημαντικές συνέπειες στη συναπτική πλαστικότητα αλλά και την αντιμετώπιση διαταραχών του νευρικού συστήματος (Egawa & Fukuda, 2013· Schipper et al., 2015).

Παρόλο που ένα συγκεκριμένο είδος νευρικού κυττάρου επικοινωνεί με τα άλλα κύτταρα μέσω ενός συγκεκριμένου διαβιβαστή, ο οποίος προκαλεί καθορισμένα αποτελέσματα στα μετασυναπτικά κύτταρα και θεωρείται ο «κύριος» ή «συμβατικός» νευροδιαβιβαστής στις συνάψεις του συγκεκριμένου κυττάρου, πολλά είδη νευρικών κυττάρων απελευθερώνουν περισσότερους από έναν τύπους ουσιών. Οι ουσίες αυτές συνήθως είναι μικρά πεπτίδια, όπως είναι η ουσία P, η χολοκυστοκίνη, η εγκεφαλίνη κ.λπ., και μπορούν να απελευθερώνονται μαζί με τον κύριο νευροδιαβιβαστή (εξ ου και ο όρος «συνδιαβίβαση»). Η απελευθέρωση των ουσιών αυτών, οι οποίες συνήθως δρουν τροποποιητικά επί της δράσης του κύριου νευροδιαβιβαστή, μπορεί να συμβαίνει κάτω από ορισμένες συνθήκες νευρωνικής δραστηριότητας. Για παράδειγμα, μπορεί να απελευθερώνονται μόνο κάτω από έντονη ηλεκτρική δραστηριότητα του προσυναπτικού νευρώνα. Αυτό έχει πολύ σημαντικές συνέπειες στη λειτουργία του νευρωνικού δικτύου, γιατί έτσι οι ουσίες αυτές είναι φορείς σηματοδότησης της συγκεκριμένης κατάστασης νευρωνικής δραστηριότητας, δηλαδή αποτελούν έναν μηχανισμό διάκρισης μεταξύ διαφορετικών προτύπων προσυναπτικής δραστηριότητας. Επίσης, οι νευροτροποποιητικές αυτές ουσίες μπορούν να διαχέονται στον περισυναπτικό χώρο και να επιδρούν με πιο διάχυτο τρόπο απ' ό,τι συμβαίνει συνήθως με τους συμβατικούς νευροδιαβιβαστές.

35.3.6 Συναπτική Ολοκλήρωση

Συναπτική ολοκλήρωση καλείται η διεργασία βιοφυσικής άθροισης των μεταβολών του μεμβρανικού δυναμικού οι οποίες (μεταβολές) προκαλούνται από την ενεργοποίηση διάφορων συνάψεων στον νευρώνα. Η

διεργασία της συναπτικής ολοκλήρωσης είναι δυνατή, οπότε οι μεταβολές του μεμβρανικού δυναμικού που προκαλούνται από συναπτική ενεργοποίηση επικαλύπτονται χρονικά. Αυτό μπορεί να συμβαίνει, όταν ενεργοποιούνται διαφορετικές συνάψεις (κοντινές ή μακρινές μεταξύ τους) σε διαφορετικά σημεία του νευρώνα ή όταν μία σύναψη ενεργοποιείται διαδοχικά. Και στις δύο περιπτώσεις, άθροιση των μετασυναπτικών δυναμικών υφίσταται μόνον, όταν υπάρχει επικάλυψη στην χρονοεξέλιξη (διάρκεια) των συναπτικών δυναμικών. Επειδή εξ ορισμού η ολοκλήρωση συμβαίνει στον χώρο επί της κυτταρικής μεμβράνης και, επίσης, απαιτείται κάποια χρονική επικάλυψη μεταξύ των δυναμικών, πάντοτε υφίσταται άθροιση τόσο στον χώρο όσο και στον χρόνο, δηλαδή πάντοτε υφίσταται χωροχρονική άθροιση. Ωστόσο, πολλές φορές διακρίνουμε τη χωρική και χρονική άθροιση στις περιπτώσεις σύγχρονης ενεργοποίησης δύο διαφορετικών συνάψεων και διαδοχικής ενεργοποίησης της ίδιας σύναψης, αντίστοιχα. Η σημασία της συναπτικής ολοκλήρωσης φαίνεται στην περίπτωση που αθροιστούν δύο συναπτικά δυναμικά διαφορετικού πρόσημου, δηλαδή μία εκπόλωση με μία υπερπόλωση. Για παράδειγμα, υποθέτουμε ότι μία εκπόλωση προκαλείται από την ενεργοποίηση μιας διεγερτικής σύναψης και είναι μόλις επαρκής για την πρόκληση δυναμικού ενέργειας (μέσω της υπέρβασης του κατώφλιου δυναμικού). Εάν η ίδια σύναψη ενεργοποιηθεί λίγο μετά την ενεργοποίηση μιας διπλανής ανασταλτικής σύναψης, η οποία οδηγεί σε υπερπόλωση, τότε η εκπόλωση που θα προκληθεί από τη διεγερτική σύναψη θα είναι μικρότερη και δεν θα προκαλέσει δυναμικό ενέργειας, κάτι το οποίο είναι θεμελιώδες στη λειτουργία του νευρικού συστήματος. Επίσης, επειδή συνήθως τα διεγερτικά μετασυναπτικά δυναμικά που προκαλούνται από μεμονωμένες συνάψεις στον εγκέφαλο είναι μικρά και δεν φτάνουν το κατώφλιο, απαιτείται άθροιση περισσότερων δυναμικών για την πρόκληση δυναμικού ενέργειας. Η συναπτική ολοκλήρωση ουσιαστικά συνίσταται στην αλληλεπίδραση μεταξύ των ηλεκτρικών φαινομένων που συμβαίνουν πάνω στη μεμβράνη και καθορίζονται από τις ιδιότητες της ηλεκτρικής αντίστασης (μεμβρανικής και εσωτερικής) και της ηλεκτρικής χωρητικότητας. Έτσι, οι ηλεκτρικές επιδράσεις (που συνιστούν «πληροφορία»), οι οποίες υφίστανται επάνω στη μεμβράνη ενός νευρώνα, ως αποτέλεσμα ενεργοποίησης των συναπτικών του συνδέσεων με άλλους νευρώνες, καθιστά δυνατή την ολοκλήρωση αυτών των πληροφοριών κάθε στιγμή. Ο ρόλος της συναπτικής ολοκλήρωσης έγκειται στη δυνατότητα να μπορούν να συνδυάζονται διάφορες είσοδοι σε έναν νευρώνα και έτσι να μπορούν να υφίστανται «υπολογιστικές» διεργασίες επεξεργασίας της πληροφορίας που τελικά να οδηγούν σε αύξηση ή μείωση της πιθανότητας να δημιουργήσει δυναμικό ενέργειας ένας νευρώνας. Σημειώνεται ότι στη διεργασία ολοκλήρωσης των συναπτικών εισόδων σημαντικό ρόλο μπορούν να παίζουν διάφοροι τασεοελεγχόμενοι ή ασβεστιοεξεζερωμένοι ιοντικοί διάλυοι που εντοπίζονται στην ευρύτερη σωματοδενδριτική περιοχή του νευρικού κυττάρου.

35.4 Λειτουργίες Συναπτικής Διαβίβασης

Η βασική λειτουργία της συναπτικής διαβίβασης είναι η μετάδοση πληροφορίας μεταξύ των νευρικών κυττάρων με ορισμένη πιστότητα. Παράλληλα με αυτήν την πρωταρχική λειτουργία, οι συνάψεις λειτουργούν ως μικροσκοπικοί μορφομετατροπείς, οι οποίοι έχουν την ικανότητα να διηθούν (να φιλτράρουν), να κωδικοποιούν, να επεξεργάζονται και να τροποποιούν την πληροφορία για τις δικές τους ανάγκες και για τις ανάγκες της λειτουργίας όλου του νευρωνικού δικτύου στο οποίο συμμετέχουν. Επίσης, μπορούν να συμπεριφέρονται ως ανιχνευτές συνειρμού της πληροφορίας. Όπως παρατίθεται στο κεφάλαιο «Υποδοχέας NMDA», στις συνάψεις στις οποίες βρίσκεται ο υποδοχέας του γλουταμικού NMDA μπορούν να πυροδοτηθούν ιδιαίτερες μοριακοκυτταρικές διεργασίες μέσω της αναγνώρισης ξεχωριστών γεγονότων που συμβαίνουν στη σύναψη. Με τον τρόπο αυτό οι συνάψεις αποτελούν πολύ σημαντικούς κόμβους στην αναγνώριση και επεξεργασία της πληροφορίας εντός του νευρικού συστήματος.

Από υπολογιστικής άποψης επεξεργασίας της πληροφορίας, ο νευρώνας αποτελεί υπολογιστική μονάδα στην οποία υφίσταται είσοδος και έξοδος της πληροφορίας, με ενδιάμεση επεξεργασία. Και η σύναψη αποτελεί μια ημι-αυτόνομη οργανωτική δομή του νευρικού συστήματος που έχει στοιχεία εισόδου/εξόδου και επεξεργάζεται πληροφορία. Είναι, όμως, ενδιαφέρον να παρατηρήσουμε ότι στην περιοχή της χημικής σύναψης υφίσταται μια διπλή μετατροπή «σήματος». Το δυναμικό ενέργειας στην προσυναπτική απόληξη, το οποίο είναι ηλεκτρικό σήμα, μετατρέπεται σε χημικό σήμα, τον απελευθερούμενο νευροδιαβιβαστή. Ο νευροδιαβιβαστής δρα στη μετασυναπτική περιοχή μεταβάλλοντας το μεμβρανικό δυναμικό και έτσι το χημικό σήμα μετατρέπεται πάλι σε ηλεκτρικό, άλλου είδους όμως από το δυναμικό ενέργειας (το οποίο είναι ένα σήμα όλον-ή-ουδέν, δηλαδή ψηφιακό), αφού το μετασυναπτικό δυναμικό συνίσταται σε βαθμιδωτή μεταβολή. Δηλαδή, το ψηφιακό σήμα μετατρέπεται σε αναλογικό χημικό, το οποίο μετατρέπεται σε αναλογικό ηλεκτρικό σήμα. Αυτό προσδίδει μια ευρύτατη ευχέρεια τροποποίησης και ρύθμισης της μεταδιδόμενης πληροφορίας στο νευρικό σύστημα. Είναι δε τέτοιος ο βαθμός υπολογιστικής ικανότητας της σύναψης, ώστε μπορεί να θεωρηθεί

ότι η σύναψη αποτελεί ανεξάρτητη και ουσιώδη μονάδα εισόδου/εξόδου και επεξεργασίας της πληροφορίας στο νευρικό σύστημα (Shepherd & Koch, 1998).

Ο πιο σημαντικός ρόλος της σύναψης που εμπεριέχει διάφορα από τα προαναφερθέντα στοιχεία εκφράζεται μέσω της ικανότητάς της για πλαστικότητα, δηλαδή για λειτουργική και δομική μεταβολή, σε ένα μεγάλο εύρος θετικών και αρνητικών αλλαγών (δηλαδή αύξησης και μείωσης), και, το σημαντικότερο ίσως, στη μέγιστη δυνατή κλίμακα χρόνου που εκτείνεται από λίγες δεκάδες χιλιοστών του δευτερολέπτου μέχρι πιθανόν πολλά χρόνια της ζωής του οργανισμού. Τα φαινόμενα συναπτικής πλαστικότητας είναι αυτά που συνδέουν με βασικό τρόπο τη συναπτική διαβίβαση με το φαινόμενο της μνήμης. Η συναπτική πλαστικότητα αναλύεται στο κεφάλαιο «Πλαστικότητα». Οι συνάψεις αποτελούν στόχους για τη δράση ενός μεγάλου αριθμού φαρμακολογικών παραγόντων που ρυθμίζουν τη δραστηριότητα του νευρικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων, κατασταλτικών, αγχολυτικών, αναισθητικών, αντικαταθλιπτικών, διεγερτικών, μυοχαλαρωτικών, αντισπασμωδικών (αντιεπιληπτικών), ρυθμιστών της διάθεσης, κ.λπ. Επίσης, μεγάλο μέρος ουσιών, οι οποίες θεωρείται ότι μπορεί να έχουν ενισχυτική δράση επί των νοητικών διεργασιών, δρουν στις συνάψεις (βλ. κεφ. «Ενισχυτικά Νόησης και Μνήμης»).

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Andersen, P. (1990). Synaptic integration in hippocampal CA1 pyramids. *Prog Brain Res*, 83, 215-222.
- Augustine, G. J. (2001). How does calcium trigger neurotransmitter release? *Curr Opin Neurobiol*, 11(3), 320-326.
- Augustine, G. J., Charlton, M. P., & Smith, S. J. (1987). Calcium action in synaptic transmitter release. *Annu Rev Neurosci*, 10, 633-693. doi: 10.1146/annurev.ne.10.030187.003221
- Bach-y-Rita, P. (1994). The brain beyond the synapse: a review. *Neuroreport*, 5(13), 1553-1557.
- Bennett, M. R. (1999). The early history of the synapse: from Plato to Sherrington. *Brain Res Bull*, 50(2), 95-118.
- Bootman, M. D., & Berridge, M. J. (1995). The elemental principles of calcium signaling. *Cell*, 83(5), 675-678.
- Catterall, W. A., & Few, A. P. (2008). Calcium channel regulation and presynaptic plasticity. *Neuron*, 59(6), 882-901. doi: 10.1016/j.neuron.2008.09.005
- Cavelier, P., Hamann, M., Rossi, D., Mobbs, P., & Attwell, D. (2005). Tonic excitation and inhibition of neurons: ambient transmitter sources and computational consequences. *Prog Biophys Mol Biol*, 87(1), 3-16. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2004.06.001
- Charlton, M. P., Smith, S. J., & Zucker, R. S. (1982). Role of presynaptic calcium ions and channels in synaptic facilitation and depression at the squid giant synapse. *J Physiol*, 323, 173-193.
- Conradi, S. (1968). Axo-axonic synapses on cat spinal motoneurons. *Acta Soc Med Ups*, 73(5-6), 239-242.
- Cowan, W. M., & Kandel, E. R. (2001). A Brief History of Synapses and Synaptic Transmission. In W. M. Cowan, T. C. Sudhof & C. F. Stevens (Eds.), *Synapses* (pp. 1-87). Baltimore and London: The Johns Hopkins University Press.
- De Camilli, P., Haucke, V., Takei, K., & Mugnaini, E. (2001). The Structure of Synapses. In W. M. Cowan, T. C. Sudhof & C. F. Stevens (Eds.), *Synapses* (pp. 89-133). Baltimore and London: The Johns Hopkins University Press.
- Dolphin, A. C., Pearson, H. A., Menon-Johansson, A. S., Sweeney, M. I., Sutton, K., Huston, E., . . . Scott, R. H. (1993). G protein modulation of voltage-dependent calcium channels and transmitter release. *Biochem Soc Trans*, 21(2), 391-395.
- Dudai, Y. (2004). *Memory from A to Z*: Oxford University Press.
- Egawa, K., & Fukuda, A. (2013). Pathophysiological power of improper tonic GABA(A) conductances in mature and immature models. *Front Neural Circuits*, 7, 170. doi: 10.3389/fncir.2013.00170
- Fakler, B., & Adelman, J. P. (2008). Control of K(Ca) channels by calcium nano/microdomains. *Neuron*, 59(6), 873-881. doi: 10.1016/j.neuron.2008.09.001
- Finger, S. (1994). The Era of Cortical Localization. In S. Finger (Ed.), *Origins of Neuroscience. A History of Exploration into Brain Function* (pp. 32-50). Oxford: Oxford University Press.
- Foster, M., & Sherrington, C. S. (1897). *A text book of physiology, (7th edn), Part III. The nervous system*. London: Macmillan.
- Goda, Y., & Sudhof, T. C. (1997). Calcium regulation of neurotransmitter release: reliably unreliable? *Curr Opin Cell Biol*, 9(4), 513-518.
- Heuser, J. E., & Reese, T. S. (1981). Structural changes after transmitter release at the frog neuromuscular junction. *J Cell Biol*, 88(3), 564-580.
- Heuser, J. E., Reese, T. S., Dennis, M. J., Jan, Y., Jan, L., & Evans, L. (1979). Synaptic vesicle exocytosis captured by quick freezing and correlated with quantal transmitter release. *J Cell Biol*, 81(2), 275-300.
- Howard, A., Tamas, G., & Soltesz, I. (2005). Lighting the chandelier: new vistas for axo-axonic cells. *Trends Neurosci*, 28(6), 310-316. doi: 10.1016/j.tins.2005.04.004
- Lee, V., & Maguire, J. (2014). The impact of tonic GABAA receptor-mediated inhibition on neuronal excitability varies across brain region and cell type. *Front Neural Circuits*, 8, 3. doi: 10.3389/fncir.2014.00003
- Llinas, R., Sugimori, M., & Silver, R. B. (1992). Microdomains of high calcium concentration in a presynaptic terminal. *Science*, 256(5057), 677-679.
- Miller, R. J. (1998). Presynaptic receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 38, 201-227. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.38.1.201
- Mochida, S., Few, A. P., Scheuer, T., & Catterall, W. A. (2008). Regulation of presynaptic Ca(V)2.1 channels

- by Ca²⁺ sensor proteins mediates short-term synaptic plasticity. *Neuron*, 57(2), 210-216. doi: 10.1016/j.neuron.2007.11.036
- Mulkey, R. M., & Zucker, R. S. (1991). Action potentials must admit calcium to evoke transmitter release. *Nature*, 350(6314), 153-155. doi: 10.1038/350153a0
- Muller, R. U., & Finkelstein, A. (1974). The electrostatic basis of Mg⁺⁺ inhibition of transmitter release. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 71(3), 923-926.
- Panzanelli, P., Gunn, B. G., Schlatter, M. C., Benke, D., Tyagarajan, S. K., Scheiffele, P., . . . Fritschy, J. M. (2011). Distinct mechanisms regulate GABAA receptor and gephyrin clustering at perisomatic and axo-axonic synapses on CA1 pyramidal cells. *J Physiol*, 589(Pt 20), 4959-4980. doi: 10.1113/jphysiol.2011.216028
- Regehr, W. G., & Stevens, C. F. (2001). Physiology of Synaptic Transmission and Short-Term Plasticity. In W. M. Cowan, T. C. Sudhof & C. F. Stevens (Eds.), *Synapses* (pp. 135-175). Baltimore and London: The Johns Hopkins University Press.
- Roberts, W. M. (1993). Spatial calcium buffering in saccular hair cells. *Nature*, 363(6424), 74-76. doi: 10.1038/363074a0
- Roberts, W. M., Jacobs, R. A., & Hudspeth, A. J. (1990). Colocalization of ion channels involved in frequency selectivity and synaptic transmission at presynaptic active zones of hair cells. *J Neurosci*, 10(11), 3664-3684.
- Rothman, J. E. (1996). The protein machinery of vesicle budding and fusion. *Protein Sci*, 5(2), 185-194. doi: 10.1002/pro.5560050201
- Rudomin, P., & Schmidt, R. F. (1999). Presynaptic inhibition in the vertebrate spinal cord revisited. *Exp Brain Res*, 129(1), 1-37.
- Südhof, T. C., & Starke, K. (2007). *Pharmacology of Neurotransmitter Release*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Schicker, K. W., Dorostkar, M. M., & Boehm, S. (2008). Modulation of transmitter release via presynaptic ligand-gated ion channels. *Curr Mol Pharmacol*, 1(2), 106-129.
- Schipper, S., Aalbers, M. W., Rijkers, K., Swijsen, A., Rigo, J. M., Hoogland, G., & Vles, J. S. (2015). Tonic GABA Receptors as Potential Target for the Treatment of Temporal Lobe Epilepsy. *Mol Neurobiol*. doi: 10.1007/s12035-015-9423-8
- Schlicker, E., & Kathmann, M. (2001). Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends Pharmacol Sci*, 22(11), 565-572.
- Sheng, M. H.-T. (2001). The Postsynaptic Specialization. In W. M. Cowan, T. C. Sudhof & C. F. Stevens (Eds.), *Synapses* (pp. 315-355). Baltimore and London: The Johns Hopkins University Press.
- Shepherd, G. M., & Erulkar, S. D. (1997). Centenary of the synapse: from Sherrington to the molecular biology of the synapse and beyond. *Trends Neurosci*, 20(9), 385-392.
- Shepherd, G. M., & Koch, C. (1998). Introduction to synaptic circuits. In G. M. Shepherd (Ed.), *The Synaptic Organization of the Brain* (pp. 1-36). New York, Oxford: Oxford University Press
- Somjen, G. G. (2004). *Ions in the Brain. Neuronal Function, Seizures and Stroke*: Oxford University Press.
- Sudhof, T. C. (1995). The synaptic vesicle cycle: a cascade of protein-protein interactions. *Nature*, 375(6533), 645-653. doi: 10.1038/375645a0
- Sudhof, T. C. (2004). The synaptic vesicle cycle. *Annu Rev Neurosci*, 27, 509-547. doi: 10.1146/annurev.neuro.26.041002.131412
- Sudhof, T. C. (2012). Calcium control of neurotransmitter release. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 4(1), a011353. doi: 10.1101/cshperspect.a011353
- Sudhof, T. C., & Rizo, J. (2011). Synaptic vesicle exocytosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 3(12). doi: 10.1101/cshperspect.a005637
- Sykova, E. (2004). Extrasynaptic volume transmission and diffusion parameters of the extracellular space. *Neuroscience*, 129(4), 861-876. doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.06.077
- Szabadics, J., Varga, C., Molnar, G., Olah, S., Barzo, P., & Tamas, G. (2006). Excitatory effect of GABAergic axo-axonic cells in cortical microcircuits. *Science*, 311(5758), 233-235.
- Tauc, L. (1982). Non vesicular release of neurotransmitter. *Physiol Rev*, 62(3), 857-893.
- Trueta, C., & De-Miguel, F. F. (2012). Extrasynaptic exocytosis and its mechanisms: a source of molecules mediating volume transmission in the nervous system. *Front Physiol*, 3, 319. doi: 10.3389/fphys.2012.00319
- Vargova, L., & Sykova, E. (2008). Extracellular space diffusion and extrasynaptic transmission. *Physiol Res*, 57 Suppl 3, S89-99.

- Vizi, E. S. (1999). Presynaptic modulation of transmitter release via alpha2-adrenoceptors: nonsynaptic interactions. *Acta Biol Hung*, 50(1-3), 287-295.
- Waldeyer, W. (1891). V. Über einige neuere Forschungen im Gebiete der Anatomie des Centralnervensystems. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 17, 1352-1356.
- Wang, X., & Sun, Q. Q. (2012). Characterization of axo-axonic synapses in the piriform cortex of *Mus musculus*. *J Comp Neurol*, 520(4), 832-847. doi: 10.1002/cne.22792
- Wefelmeyer, W., Cattaert, D., & Burrone, J. (2015). Activity-dependent mismatch between axo-axonic synapses and the axon initial segment controls neuronal output. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112(31), 9757-9762. doi: 10.1073/pnas.1502902112
- Zucker, R. S., Delaney, K. R., Mulkey, R., & Tank, D. W. (1991). Presynaptic calcium in transmitter release and posttetanic potentiation. *Ann N Y Acad Sci*, 635, 191-207.
- Zucker, R. S., Kullmann, D. M., & Bennett, M. (1999). Release of Neurotransmitters. In M. J. Zigmond, F. E. Bloom, S. C. Landis, J. L. Roberts & L. R. Squire (Eds.), *Fundamental Neuroscience* (1st ed., pp. 155-192): Academic Press.
- Zucker, R. S., Kullmann, D. M., & Schwarz, T. L. (2004). Release of Neurotransmitters. In J. H. Byrne & J. L. Roberts (Eds.), *From Molecules to Networks. An Introduction to Cellular and Molecular Neuroscience* (pp. 197-244): Elsevier, Academic Press.
- Zucker, R. S., & Regehr, W. G. (2002). Short-term synaptic plasticity. *Annu Rev Physiol*, 64, 355-405. doi: 10.1146/annurev.physiol.64.092501.114547

36. Υποδοχέας NMDA

Σύνοψη

Ο υποδοχέας είναι ένας ιονοτροπικός υποδοχέας του διεγερτικού νευροδιαβιβαστή γλουταμικό οξύ, ο διάυλος του οποίου είναι διαπερατός στα ιόντα νατρίου και καλίου καθώς και την δίοδο ιόντων ασβεστίου υπό προϋποθέσεις. Συνεπώς, ενεργοποίησή του οδηγεί σε μεικτό ρεύμα κατιόντων που είναι εκπολωτικό, άρα διεγερτικό. Ο υποδοχέας NMDA εμπλέκεται σε ένα σύνολο κυτταρικών διεργασιών, ενώ ο πιο χαρακτηριστικός του ρόλος συνίσταται στη θεμελιώδη συμβολή του σε διεργασίες συναπτικής πλαστικότητας και συνακόλουθα διεργασίες μάθησης και μνήμης. Ο υποδοχέας NMDA παρουσιάζει τη μοναδική λειτουργική ιδιότητα να ενεργοποιείται (περιλαμβανομένης της διάνοιξης του διαύλου του) μέσω μιας διπλής και χρονικά συνδυασμένης συνθήκης: την απελευθέρωση και δέσμευση του γλουταμικού στον υποδοχέα και την εκπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης. Αυτή η ιδιότητα του προσδίδει την ικανότητα ανίχνευσης της χρονικά συνδυασμένης ενεργοποίησης του προσυναπτικού και μετασυναπτικού κυττάρου, δηλαδή την ικανότητα ανίχνευσης συνειρμού. Αυτή η μοναδική ιδιότητα του υποδοχέα NMDA να ανιχνεύει τον συνειρμό μεταξύ προσυναπτικής και μετασυναπτικής δραστηριότητας αποτελεί την αναγκαία και ικανή συνθήκη για την επαγωγή διεργασιών συναπτικής πλαστικότητας, ενώ ταυτόχρονα ερμηνεύει τις τρεις βασικές ιδιότητες του φαινομένου της μακρόχρονης συναπτικής ενδυνάμωσης (εξειδίκευση εισόδου, συνεργατικότητα και συνειρμικότητα). Ο διάυλος του υποδοχέα NMDA είναι διαπερατός στα Ca^{2+} , τα οποία εισερχόμενα στο κύτταρο μπορούν να επάγουν ή να ρυθμίσουν πλήθος κυτταρικών διεργασιών, με πιο σημαντικές αυτές που οδηγούν σε φαινόμενα μακρόχρονης συναπτικής πλαστικότητας. Αυτές οι ιδιότητες του υποδοχέα NMDA τον καθιστούν έναν θεμελιώδη κυτταρικό παράγοντα επαγωγής φαινομένων συναπτικής πλαστικότητας. Επίσης, πολύ σημαντική είναι η ρύθμιση της ενεργότητας του υποδοχέα NMDA από μια πληθώρα μορίων, μεταξύ των οποίων ιδιαίτερα σημαντικούς ρόλους παίζουν διάφορες πρωτεϊνοκινάσες. Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις που συνδέουν άμεσα τον υποδοχέα NMDA με τις μαθησιακές και μνημονικές διεργασίες.

Προαπαιτούμενη γνώση

Απαραίτητες είναι οι βασικές γνώσεις γύρω από τη συναπτική διαβίβαση και τους υποδοχείς των νευροδιαβιβαστών (βλ. κεφ. «Σύναψη και Συναπτική Διαβίβαση» και «Νευροδιαβιβαστές»), ενώ πρόσθετα στοιχεία για τη σύνδεση του υποδοχέα NMDA με διεργασίες συναπτικής πλαστικότητας και μνήμης αναφέρονται στα κεφάλαια «Ασβέστιο», «Πλαστικότητα».

36.1 Γενικά και Δομικά Χαρακτηριστικά του Υποδοχέα NMDA

Ο υποδοχέας NMDA είναι ένας από τους ιονοτροπικούς υποδοχείς του διεγερτικού νευροδιαβιβαστή γλουταμικό οξύ στο κεντρικό νευρικό σύστημα και ένας από τους πιο μελετημένους υποδοχείς νευροδιαβιβαστών γενικώς. Ο όρος NMDA προκύπτει από τη συνθετική χημική ουσία N-methyl-D-aspartic acid (N-μεθυλ-D-ασπαρτικό οξύ), η οποία παρουσιάζει υψηλή αγκιστεία δέσμευσης για τον συγκεκριμένο υποδοχέα. Ο υποδοχέας NMDA ανήκει στους ιονοτροπικούς υποδοχείς, οι οποίοι είναι μεγάλα διαμεμβρανικά πρωτεϊνικά συμπλέγματα που συνήθως συγκροτούνται από πέντε ή τέσσερις υπομονάδες με πέντε διαμεμβρανικά τμήματα (Waxham, 2004). Στους υποδοχείς αυτούς δέσμευση του νευροδιαβιβαστή προκαλεί μεταβολές στη στερεοδιαμόρφωση που οδηγεί στη λειτουργική ενεργοποίηση του υποδοχέα. Οι υποδοχείς NMDA υφίστανται ως ετεροπολυμερή πρωτεϊνικά σύμπλοκα συγκροτούμενοι από υπομονάδες δύο διαφορετικών υποτύπων, των NR1 και NR2A-D (Husi, 2004· McBain & Mayer, 1994). Έτσι, φαίνεται ότι ο υποδοχέας NMDA συγκροτείται ως τετραμερές από δύο NR1 και δύο NR2 υπομονάδες. Ως εκ τούτου, στον εγκέφαλο υφίσταται ένα μεγάλο πλήθος διαφορετικών δομικά και λειτουργικά υποδοχέων NMDA (Kohr, 2006· Paoletti & Neyton, 2007· Sanz-Clemente, Nicoll & Roche, 2013). Το γλουταμικό δεσμεύεται στις υπομονάδες NR2, ενώ η υπομονάδα NR1 φέρει θέση δέσμευσης για την ενδογενή ουσία γλυκίνη, η οποία δρα ως συναγωνιστής σε συνδυασμό με το γλουταμικό (Johnson & Ascher, 1987). Διάνοιξη του διαύλου του υποδοχέα NMDA επιτρέπει τη δίοδο μεικτού ρεύματος ιόντων νατρίου (Εικόνα 36.1).

36.2 Λειτουργικές Ιδιότητες του Υποδοχέα NMDA

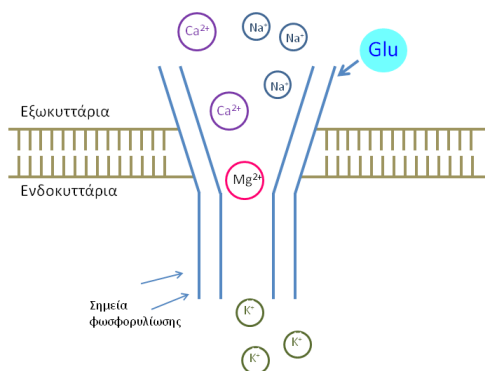
Ο υποδοχέας NMDA εμπλέκεται σε διάφορες πτυχές της ανάπτυξης, των διεργασιών μάθησης και μνήμης,

καθώς και σε διεργασίες κυτταρικής καταστροφής που επάγεται από εγκεφαλική βλάβη (Regan, Romero-Hernandez & Furukawa, 2015· Vyklicky et al., 2014). Ο υποδοχέας NMDA παρουσιάζει ορισμένες μοναδικές βιοφυσικές ιδιότητες, οι οποίες ουσιαστικά αφορούν τη διάνοιξη του διαύλου του. Συγκεκριμένα, για τη διάνοιξη του διαύλου του υποδοχέα NMDA απαιτούνται δύο συνθήκες: πρώτον, η ενεργοποίηση του υποδοχέα από το γλουταμικό, το οποίο απελευθερώνεται από την προσυναπτική απόληξη, και δεύτερον, επαρκής μεμβρανική εκπόλωση, ώστε να απομακρυνθούν τα Mg^{2+} από τον διάυλο (Εικόνα 36.1). Μόνον κάτω από αυτές τις συνθήκες μπορεί να υπάρξει διαμεμβρανικό ρεύμα κατιόντων δια μέσου του διαύλου του υποδοχέα (Ascher & Nowak, 1988· Mayer, MacDermott, Westbrook, Smith & Barker, 1987· Mayer & Westbrook, 1987· Nowak, Bregestovski, Ascher, Herbet & Prochiantz, 1984). Αυτή η διπλή απαίτηση για τη λειτουργική ενεργοποίησή του, την διάνοιξη του διαύλου του, καθιστά τον υποδοχέα NMDA συναπτικό *ανιχνευτή σύμπτωσης (coincidence detector)* των δύο αυτών γεγονότων (Seeburg et al., 1995· Wigstrom & Gustafsson, 1986). Δηλαδή, λόγω αυτών των ιδιοτήτων, ο υποδοχέας NMDA ανιχνεύει τη χρονική σύμπτωση της ύπαρξης του νευροδιαβιβαστή και της μετασυναπτικής εκπόλωσης, δύο γεγονότα τα οποία σηματοδοτούν – εκφράζουν την ενεργοποίηση του προ και μετασυναπτικού κυττάρου αντίστοιχα. Αυτή η ιδιότητα ανίχνευσης δύο χρονικώς συνδεδεμένων γεγονότων προσδίδει στον υποδοχέα NMDA το πολύ βασικό από μνημονική άποψη χαρακτηριστικό ανίχνευσης συνειρμού και μάλιστα στο μοριακό επίπεδο. Η σημασία της ιδιότητας αυτής της ανίχνευσης καθίσταται σαφής από τη δεύτερη σημαντική ιδιότητα του υποδοχέα NMDA, η οποία συνίσταται στη διαπερατότητα του διαύλου του στα ιόντα ασβεστίου (Ca^{2+}). Πράγματι, ο διάυλος του υποδοχέα NMDA εκτός από τα μονοσθενή κατιόντα Na^+ και K^+ , είναι διαπερατός και στα ιόντα ασβεστίου Ca^{2+} (MacDermott, Mayer, Westbrook, Smith & Barker, 1986· Mayer & Westbrook, 1987· Nowak et al., 1984). Όμως, η είσοδος των Ca^{2+} δια μέσου του διαύλου του υποδοχέα NMDA είναι εφικτή, όταν τα μόρια ενός άλλου δισθενούς κατιόντος, του μαγνησίου (Mg^{2+}), τα οποία όμως δεν μπορούν να περάσουν δια μέσου του διαύλου του NMDA, απομακρυνθούν από τον διάυλο. Το Mg^{2+} βρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο και σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις αποκλείει τον διάυλο του NMDA. Έτσι, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες και κυτταρική «ηρεμία», ο διάυλος του υποδοχέα NMDA παραμένει κλειστός, λόγω ακριβώς της παραμονής των ιόντων μαγνησίου εντός του διαύλου. Αυτός ο αποκλεισμός του διαύλου του NMDA από τα Mg^{2+} είναι τασεοεξαρτώμενος υπό την έννοια ότι με αλλαγή του μεμβρανικού δυναμικού και συγκεκριμένα με εκπόλωση της συναπτικής μεμβράνης αυτός ο αποκλεισμός αναστέλλεται μέσω απομάκρυνσης των Mg^{2+} από τον διάυλο (Ascher & Nowak, 1986, 1988, 2009· Nowak et al., 1984). Έτσι, σε μεμβρανικό δυναμικό πιο αρνητικό από τα -50 mV ο αποκλεισμός του διαύλου από το Mg^{2+} είναι πλήρης, ακόμα και εάν το γλουταμικό είναι δεσμευμένο στον υποδοχέα και δεν υφίσταται ρεύμα δια μέσου του υποδοχέα, ο οποίος έτσι δεν μπορεί να συμβάλει στο ταχύ διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό το οποίο παράγεται από τον υποδοχέα AMPA. Συνεπώς, η ενεργοποίηση του υποδοχέα NMDA είναι τόσο χημειοελεγχόμενη (από το γλουταμικό) όσο και τασεοεξαρτώμενη (από την εκπόλωση) και η χρονική συνύπαρξη του γλουταμικού και της εκπόλωσης είναι η ικανή και αναγκαία συνθήκη για την ενεργοποίηση του υποδοχέα και τη διάνοιξη του διαύλου.

Στην πραγματικότητα, ο διάυλος του NMDA είναι διαπερατός και σε άλλα δισθενή κατιόντα εκτός του Ca^{2+} , όπως είναι το βάριο (Ba^{2+}) και το κάδμιο (Cd^{2+}), ενώ δεν είναι διαπερατός σε άλλα δισθενή κατιόντα, όπως το κοβάλτιο (Co^{2+}), νικέλιο (Ni^{2+}) και μαγγάνιο (Mn^{2+}), όπως συμβαίνει με το Mg^{2+} . Αυτή η μεγάλη διαφορά μεταξύ των δισθενών κατιόντων φαίνεται ότι οφείλεται στην ταχύτητα ανταλλαγής των μορίων του νερού μεταξύ αυτών που περιβάλλουν το κατιόν και αυτών του υδατικού διαλύματος. Η ταχύτητα ανταλλαγής είναι περίπου χίλιες φορές μεγαλύτερη για τα ιόντα που διαπερνούν τον διάυλο σε σχέση με εκείνα που δεν τον διαπερνούν και τον αποκλείουν, τον μπλοκάρουν. Η διαφορά στη διαπερατότητα του διαύλου για τα διάφορα δισθενή κατιόντα γίνεται κατανοητή με την παραδοχή ότι κάθε ιόν μπορεί να περάσει δια μέσου του διαύλου μόνον σε αφυδατωμένη κατάσταση, δηλαδή μετά απομάκρυνση των μορίων του νερού που το περιβάλλουν, και την πολύ μεγάλη διαφορά στην ταχύτητα ανταλλαγής των μορίων του νερού. Εναλλακτικά, θα μπορούσε να υπάρχει ένα σημείο υψηλής αγκιστείας για τα ιόντα Mg^{2+} εντός του διαύλου στο οποίο δεσμεύεται το ιόν αυτό και μπλοκάρει τον διάυλο (Hammond, 2001). Σημειώνεται ότι ο διάυλος του NMDA είναι πιο φαρδύς στην εξωκυττάρια πλευρά της μεμβράνης, ενώ στενεύει στο εσωτερικό του. Έτσι, το Mg^{2+} εισχωρεί μέχρι ενός σημείου και μετά μπλοκάρει τον διάυλο. Τα Ca^{2+} που θα εισρεύσουν μέσω του υποδοχέα NMDA μετά από ενεργοποίησή του και διάνοιξη του διαύλου του μπορούν να οδηγήσουν σε απελευθέρωση περαιτέρω Ca^{2+} από ενδοκυττάρια αποθήκες (Emptage, Bliss, & Fine, 1999), (βλ. επίσης κεφ. «Ασβέστιο»). Η εισροή Ca^{2+} μέσω του υποδοχέα NMDA αποτελεί μια πολύ βασική συνθήκη για την επαγωγή μακρόχρονης συναπτικής πλαστικότητας (βλ. κεφ. «Ασβέστιο»). Υπέρμετρη, όμως, εισροή Ca^{2+} μέσω του υποδοχέα NMDA μπορεί να αποβεί τοξική για το κύτταρο (Fan & Raymond, 2007) και κατά συνέπεια υπερενεργότητα του υποδοχέα έχει συνδεθεί με μια ποικιλία νευροεκφυλιστικών διαταραχών (Chung, 2013· Hardingham & Bading, 2010· Zhou & Sheng, 2013).

Ο υποδοχέας NMDA συγκριτικά με τους άλλους ιονοτροπικούς υποδοχείς του γλουταμικού (δηλαδή υποδοχείς AMPA και καϊνικούς) έχει πολύ αργές κινητικές, με σταθερές ενεργοποίησης (~7 ms) και απενεργοποίησης (200 ms & 1-3 s) που μπορούν να εξηγηθούν μέσω ενός πολύ αργού αποδέσμευσης του γλουταμικού από τον υποδοχέα (Lester, Clements, Westbrook, & Jahr, 1990). Έτσι, ενεργοποίηση του υποδοχέα NMDA θα οδηγήσει σε ένα αργό και συνεπώς θα προκαλέσει μια παρατεταμένη εκπόλωση της μεμβράνης. Ο υποδοχέας δεν συμμετέχει στην ταχεία διεγερτική συναπτική διαβίβαση ούτε στην πρόκληση δυναμικών ενέργειας, αλλά συμβάλλει στην επιμήκυνση των διεγερτικών δυναμικών, στην εισροή Ca^{2+} στο κύτταρο και την επαγωγή μακρόχρονης συναπτικής πλαστικότητας (Dickenson, 2001 · Hammond, 2001). Το ρεύμα Ca^{2+} συμβάλλει επίσης σημαντικά στο εκπολωτικό ρεύμα δια μέσου του υποδοχέα NMDA. Οι παρατεταμένες εκπολώσεις δια μέσου του NMDA συμβάλλουν σημαντικά στην επιληπτοειδή δραστηριότητα (Dingledine, Hynes, & King, 1986 · Webster, 2001). Η δυνατότητα συγκρότησης του υποδοχέα από διαφορετικές υπομονάδες οδηγεί στην ύπαρξη υποδοχέων NMDA με διαφορετικές μεταξύ τους λειτουργικές ιδιότητες (Wyllie, Livesey, & Hardingham, 2013).

Η εκπόλωση για την ενεργοποίηση του διαύλου του NMDA μπορεί να προέρχεται από την ενεργοποίηση των υποδοχέων AMPA του γλουταμικού, οι οποίοι βρίσκονται γειτονικά των NMDA στις συνάψεις του γλουταμικού (συναπτική εκπόλωση). Επίσης, σημαντικά γεγονότα τα οποία μπορούν να εκπολώσουν πολύ αποτελεσματικά τη μετασυναπτική περιοχή περιλαμβάνουν τα δενδριτικά δυναμικά ενέργειας, τα οποία μπορούν να προκαλούνται μέσω τασεοελεγχόμενων διαύλων νατρίου ή ασβεστίου, και τα ανάδρομα συμβατικά δυναμικά ενέργειας, στα οποία σημαντική συμβολή φαίνεται να έχουν οι τασεοελεγχόμενοι διάυλοι Ca^{2+} στην δενδριτική περιοχή. Ακόμα, η εκπόλωση που προκαλείται από το ρεύμα Ca^{2+} μέσω των δενδριτικών τασεοελεγχόμενων διαύλων του μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στην ενεργοποίηση των υποδοχέων NMDA. Για περισσότερα στοιχεία γύρω από τους ρόλους των διαύλων του Ca^{2+} βλ. κεφ. «Ασβέστιο». Επίσης, η ενεργοποίηση του υποδοχέα NMDA ελέγχεται ισχυρά μέσω της GABAεργικής συναπτικής αναστολής (προκαλείται από τη δραστηριότητα ανασταλτικών διανευρώνων που χρησιμοποιούν ως διαβιβαστή το γ-αμινοβουτυρικό οξύ, GABA) (Alger & Nicoll, 1982 · Chalifoux & Carter, 2011 · Wigstrom & Gustafsson, 1983). Αυτό συμβαίνει μέσω της υπερπόλωσης της μετασυναπτικής μεμβράνης που προκαλεί η ενεργοποίηση των ανασταλτικών συνάψεων, η οποία ενισχύει τη δράση των ιόντων μαγνησίου στον αποκλεισμό του διαύλου του υποδοχέα NMDA.



Εικόνα 36.1 Αδρό σχεδιάγραμμα του υποδοχέα NMDA. Δείχνεται το σημείο δέσμευσης του γλουταμικού (Glu) καθώς και διάφορα σημεία τροποποίησης του υποδοχέα στην ενδοκυττάρια πλευρά του. Παρατηρήστε ότι ο διάυλος του υποδοχέα είναι διαπερατός για τα ιόντα νατρίου και καλίου καθώς και ασβεστίου. Η δίοδος, όμως, των ιόντων ασβεστίου αποκλείεται από την παρουσία των ιόντων μαγνησίου.

36.3 Μηχανισμοί Ρύθμισης του Υποδοχέα NMDA

Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, η ενεργότητα του υποδοχέα NMDA καθορίζεται μέσω της ανίχνευσης της ταυτόχρονης παρουσίας του γλουταμικού και της μετασυναπτικής εκπόλωσης. Ωστόσο, ο NMDA επηρεάζεται επίσης από μια πληθώρα άλλων παραγόντων και έτσι καθίσταται ένας βασικός παράγοντας ολοκλήρωσης της κυτταρικής σηματοδότησης. Πολλές από τις βιοχημικές διεργασίες ρύθμισης του NMDA εξυπηρετούν μηχανισμούς

νισμούς ρύθμισης του βαθμού εισροής Ca^{2+} στη μετασυναπτική περιοχή. Επίσης, ενώ η ανίχνευση της ταυτόχρονης παρουσίας του γλουταμικού και της εκπόλωσης συνιστά έναν μηχανισμό ολοκλήρωσης πληροφορίας, ο οποίος περιορίζεται ουσιαστικά στο πολύ σύντομο διάστημα (μερικών χιλιοστών του δευτερολέπτου) της διάρκειας της εκπόλωσης, οι διεργασίες ολοκλήρωσης βιοχημικών σημάτων (όπως είναι οι αλλαγές της συγκέντρωσης ενός δευτερογενούς μηνύτορα ή η αυξημένη δραστηριότητα μιας πρωτεϊνοκινάσης) που μπορούν να πραγματοποιηθούν με τη δράση του NMDA διαρκούν πολύ περισσότερο.

Οι υπομονάδες του υποδοχέα NMDA έχουν πολλά σημεία μέσω των οποίων επιτυγχάνεται η ρύθμιση του υποδοχέα (Collingridge et al., 2013· Regan et al., 2015). Οι μοριακοκυτταρικοί μηχανισμοί ρύθμισης της ενεργότητας του NMDA ως ένα τελικό αποτέλεσμα έχουν τη μεταβολή του ιοντικού ρεύματος διαμέσου του υποδοχέα. Αυτό μπορεί να συμβεί μέσω μεταβολής της πιθανότητας να είναι ανοικτός ο διάυλος του υποδοχέα και της αγωγιμότητάς του, όταν είναι σε ανοικτή κατάσταση, δηλαδή μπορεί να μεταβάλλεται ο ρυθμός διέλευσης των ιόντων δια μέσου του διαύλου. Επίσης, μπορεί να ρυθμίζεται η αγγιστεία των μορίων που προσδένονται φυσιολογικά στον υποδοχέα, ενώ και ο αριθμός των υποδοχέων που βρίσκονται στη μεμβράνη μπορεί να αλλάξει. Αύξηση του ιοντικού ρεύματος μπορεί να επιτυγχάνεται μέσω φωσφορυλίωσης του υποδοχέα NMDA από κινάσες της τυροσίνης (Chen & Roche, 2007· Raymond, Tingley, Blackstone, Roche, & Huganir, 1994). Η φωσφορυλίωση του υποδοχέα από μια άλλη κινάση, την πρωτεϊνοκινάση C (PKC), προκαλεί αύξηση του ρεύματος δια μέσου του υποδοχέα (Chen & Roche, 2007· Logan, Rivera & Leonard, 1999). Η πρωτεϊνοκινάση A (PKA) που εξαρτάται από την cAMP μπορεί, επίσης, να αυξήσει την ενεργότητα του υποδοχέα μέσω ενός περίπλοκου μηχανισμού (Chen & Roche, 2007· Westphal et al., 1999).

Επίσης, επάνω στον υποδοχέα NMDA υπάρχει μία θέση δέσμευσης για την πρωτεΐνη καλμοδουλίνη, στην οποία δεσμεύεται το Ca^{2+} (ασβεστιοδεσμευτική πρωτεΐνη) (Ehlers, Zhang, Bernhardt & Huganir, 1996). Δέσμευση της Ca^{2+} -καλμοδουλίνης στους υποδοχείς NMDA προκαλεί μια τετραπλή μείωση στην πιθανότητα να είναι ο διάυλος του NMDA ανοικτός. Η ενεργοποίηση της καλμοδουλίνης μπορεί να συμβεί από το Ca^{2+} , το οποίο εισέρχεται μέσω του ίδιου του υποδοχέα NMDA, που με αυτό τον τρόπο προκαλεί μια βραχύχρονη συνιστώντας έτσι έναν μηχανισμό αρνητικής ανάδρασης. Με αυτόν τον τρόπο ο NMDA ουσιαστικά αποτελεί έναν μηχανισμό υπολογισμού του βαθμού εισροής Ca^{2+} . Οξειδοαναγωγική ρύθμιση από το οξείδιο του αζώτου (NO) αποτελεί έναν νεοδιερευνηθέντα μηχανισμό μείωσης του ρεύματος μέσω μείωσης της διάνοξης του διαύλου του υποδοχέα (Choi & Lipton, 2000). Άλλες ουσίες που ρυθμίζουν τον NMDA είναι κυτταρικές ουσίες που ανήκουν στις πολυαμίνες και περιλαμβάνουν τη σπερμίνη και σπερμιδίνη, οι οποίες σε συνδυασμό με ενεργοποίηση του υποδοχέα μέσω αγωνιστή του προκαλούν ενίσχυση της συναπτικής διαβίβασης στα πυραμιδικά κύτταρα του ιππόκαμπου.

Εκτενείς αναφορές και κατάλογοι ενδογενών παραγόντων και ουσιών που ρυθμίζουν την ενεργότητα του υποδοχέα NMDA καθώς και των μοριακοκυτταρικών παραγόντων που είναι απαραίτητοι για την φυσιολογική λειτουργία του υποδοχέα NMDA παρατίθενται στις πιο κάτω δημοσιεύσεις: (Collingridge et al., 2013· Husi, 2004· Sweatt, 2010).

36.4 Ρόλος του Υποδοχέα NMDA στη Συναπτική Πλαστικότητα και τη Μνήμη

Ο υποδοχέας NMDA παίζει πολύ σημαντικό ρόλο σε διάφορα φαινόμενα βραχύχρονης και μακρόχρονης συναπτικής πλαστικότητας (Park et al., 2014) και μέσω κυρίως αυτού του ρόλου έχει βασική εμπλοκή σε διεργασίες μάθησης και μνήμης (Morris, 2013). Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων ο υποδοχέας NMDA εμπλέκεται στις διεργασίες συναπτικής πλαστικότητας εντοπίζονται κυρίως στην ιδιότητα του υποδοχέα να επιτρέπει την εισροή Ca^{2+} τον ενδοκυττάριο χώρο. Αυτό συνιστά τη βασική διεργασία έναρξης επαγωγής συνακόλουθων βιοχημικών μονοπατιών που θα οδηγήσουν ή θα συμβάλουν στη μεταβολή της συναπτικής διαβίβασης, δηλαδή τη συναπτική πλαστικότητα που εκτίθενται στα κεφ. «Πλαστικότητα» και «Ασβέστιο». Οι πρώτες μελέτες που απέδειξαν την εμπλοκή του υποδοχέα NMDA στη συναπτική πλαστικότητα και μάλιστα στη μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση (long-term potentiation, LTP) πραγματοποιήθηκαν τη δεκαετία του '80 (Collingridge, Kehl, & McLennan, 1983a· Harris & Cotman, 1986· Morris, Anderson, Lynch, & Baudry, 1986· Wigstrom & Gustafsson, 1983). Ταυτόχρονα, δείχτηκε ότι η άνοδος της συγκέντρωσης του ενδοκυττάρια Ca^{2+} μετά από έντονη εκπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης, στην οποία βρίσκονται οι υποδοχείς NMDA, ήταν σημαντικοί παράγοντες στην επαγωγή LTP (Collingridge, Kehl, & McLennan, 1983b· Lynch, Larson, Kelso, Barrionuevo, & Schottler, 1983), (βλ. κεφ. «Πλαστικότητα»).

Η ιδιάζουσα ιδιότητα του υποδοχέα NMDA να ανιχνεύει τον συνειρμό μεταξύ προσυναπτικής και μετασυναπτικής δραστηριότητας και να οδηγεί σε μακρόχρονη ενδυνάμωση τις συγκεκριμένες συνάψεις στις οποίες βρίσκεται ο υποδοχέας, ουσιαστικά ερμηνεύει τις τρεις βασικές ιδιότητες της LTP, εξειδίκευση εισόδου,

συνεργατικότητα και συνειρμικότητα (βλ. κεφ. «Πλαστικότητα»). Η εξειδίκευση συμβαίνει, αφού ενισχύονται οι συνάψεις στις οποίες βρίσκεται ο ενεργοποιούμενος υποδοχέας. Η συνεργατικότητα προκύπτει από την αναγκαιότητα ύπαρξης έντονης εκπόλωσης της μετασυναπτικής μεμβράνης, ώστε να ανοίξει ο διάυλος του υποδοχέα και να εισέλθουν Ca^{2+} στο κύτταρο. Η έντονη εκπόλωση μπορεί να προκύψει μέσω σύγχρονης ενεργοποίησης ενός επαρκούς πληθυσμού γειτονικών συνάψεων σε μία περιοχή ή μέσω ταχέως επαναλαμβανόμενης διαδοχικής ενεργοποίησης της ίδιας σύναψης, ή ακόμα και μέσω δημιουργίας ανάδρομων ή δενδριτικών δυναμικών ενέργειας (βλ. κεφ. «Ασβέστιο» και «Πλαστικότητα»). Συνοπτικά, ο υποδοχέας NMDA εξυπηρετεί τις συνθήκες της εξειδίκευσης, της συνεργατικότητας και της συνειρμικότητας, οι οποίες αποτελούν χαρακτηριστικά τόσο της LTP όσο και της μνήμης, στο μοριακό επίπεδο. Αναλυτικά στοιχεία για τους τρόπους μέσω των οποίων επιτυγχάνεται επαρκής μετασυναπτική εκπόλωση για την ενεργοποίηση του υποδοχέα NMDA καθώς και πιο εκτενής ανάλυση των τριών ιδιοτήτων (εξειδίκευση, συνεργατικότητα και συνειρμικότητας) δίδονται στο κεφ. «Πλαστικότητα».

Για πρώτη φορά αποδείχτηκε ο ρόλος του υποδοχέα NMDA στη μάθηση και τη μνήμη από τον Richard Morris και τους συνεργάτες του το 1986 χρησιμοποιώντας τον υδάτινο λαβύρινθο και τη μαθησιακή δοκιμασία εκμάθησης χωρικών σχέσεων (Morris et al., 1986), μερικά χρόνια αργότερα από την απόδειξη της εμπλοκής του υποδοχέα στη μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω. Στη δοκιμασία αυτή, η οποία περιγράφεται αναλυτικά στο κεφάλαιο «Ιππόκαμπος», έγινε φαρμακολογικός αποκλεισμός των υποδοχέων NMDA στον ιππόκαμπο μέσω έκχυσης ενός ανταγωνιστή του στην περιοχή των εγκεφαλικών κοιλιών με τη βοήθεια μιας μικροαντλίας εγκατεστημένης στο κρανίο του πειραματόζωου (επίμυς). Συνοπτικά, η δοκιμασία συνίστατο στην εκμάθηση της θέσης μιας βυθισμένης αόρατης εξέδρας (στην οποία το ζώο θέλει να ανέβει) μέσα σε μία δεξαμενή με αδιαφανές νερό, μέσω της εκμάθησης των χωρικών σχέσεων διάφορων αντικειμένων στο δωμάτιο πειραματισμού. Τα πειράματα αυτά απέδειξαν ότι ο φαρμακολογικός αποκλεισμός των υποδοχέων NMDA πριν την εκπαίδευση των πειραματόζωων στη συγκεκριμένη δοκιμασία, εκτός του ότι απέκλειε την επαγωγή LTP στις συνάψεις του ιππόκαμπου (συγκεκριμένα στις συνάψεις μεταξύ της διατριαινούς οδού και των κυττάρων της οδοντωτής έλικας), προκαλούσε σοβαρή βλάβη στην ικανότητα των επιμύων να μάθουν τη θέση της αόρατης εξέδρας. Έκτοτε, πολλές μελέτες επιβεβαίωσαν και επεξέτειναν αυτές τις παρατηρήσεις (Bliss, Collingridge & Morris, 2007).

Είναι σημαντικό να σημειώσουμε ότι ο ρόλος του υποδοχέα NMDA στη μνήμη εντοπίζεται στην αρχική φάση της κωδικοποίησης και όχι κατά την περίοδο της αποθήκευσης (Morris, 2013), παρόμοια όπως εντοπίζεται στη φάση της επαγωγής της μακρόχρονης συναπτικής ενδυνάμωσης και όχι στη διατήρησή της. Η ικανότητα του υποδοχέα να ανιχνεύει τη σύμπτωση γεγονότων στο κυτταρικό επίπεδο και ο οποίος βρίσκεται σε μια εγκεφαλική περιοχή, όπως ο ιππόκαμπος, που εμπλέκεται στην αυτόματη «σύλληψη» της συνειρμικής πληροφορίας που εμπεριέχεται στις βιοματικές εμπειρίες, φαντάζει ιδανική για την ανίχνευση τέτοιων συνειρμών και την πυροδότηση των μοριακοκυτταρικών εκείνων διεργασιών που θα οδηγήσουν στον σχηματισμό του σχετικού μνημονικού αποτυπώματος που θα αντιπροσωπεύει τη βιοματική εμπειρία (Morris, 2013). Ένα θέμα που εγείρεται συχνά στη συζήτηση γύρω από τον ρόλο του υποδοχέα NMDA στη μάθηση και τη μνήμη σχετίζεται με τις πιθανές παράπλευρες αρνητικές δράσεις που μπορεί να έχουν οι ανταγωνιστές του υποδοχέα που χρησιμοποιούνται σε συμπεριφορικά πειραματικά πρωτόκολλα επί των αισθητικών και κινητικών λειτουργιών του πειραματικού υποκειμένου. Οι πιθανές αυτές συνέπειες θα μπορούσαν να επηρεάζουν έμμεσα τις μαθησιακές και μνημονικές διεργασίες και, συνεπώς, επιδόσεις. Μπορεί, επίσης, να υφίσταται και η αντίστροφη επίδραση, δηλαδή οι μαθησιακές δυσκολίες που προκαλούνται λόγω αποκλεισμού του NMDA μπορεί να επηρεάζουν αρνητικά τις αισθητικοκινητικές διεργασίες.

Η σύγχρονη μοριακή βιολογία μέσω των μεθοδολογιών τη γενετικής μηχανικής έχει προσφέρει νέες δυνατότητες χειρισμού και ρύθμισης των μορίων που εμπλέκονται στη μνήμη, όπως είναι ο υποδοχέας NMDA. Για παράδειγμα, χρησιμοποιώντας αυτές τις μεθοδολογίες είναι δυνατόν είτε να εξαλειφθεί είτε να αυξηθεί μέσω υπερέκφρασης ένα συγκεκριμένο γονίδιο που είναι υπεύθυνο για τη σύνθεση πρωτεϊνικού μορίου σημαντικού στη λειτουργία της μνήμης (Silva, Stevens, Tonegawa & Wang, 1992· Tsien, Huerta & Tonegawa, 1996· Wilson & Tonegawa, 1997). Αρκετές ενδείξεις υπάρχουν και για τον ρόλο συγκεκριμένων υπομονάδων του υποδοχέα στις μαθησιακές και μνημονικές διεργασίες. Για παράδειγμα, υπερέκφραση της υπομονάδας NR2B στον εγκέφαλο πειραματόζωων ενισχύει την ικανότητα για μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση (LTP) καθώς και τις επιδόσεις σε διάφορες πειραματικές δοκιμασίες μνήμης (Tang et al., 1999). Τέτοιες προσεγγίσεις έχουν συμβάλει στην αντίληψη ότι ο υποδοχέας NMDA εμπλέκεται στον σχηματισμό μνήμης και θα μπορούσαν να αποτελέσουν μοχλό θεραπευτικής αντιμετώπισης μνημονοσχετιζόμενων διαταραχών (Cooke & Bliss, 2003· Ferrer-Montiel & Montal, 1999· Lee, Choi, & Kim, 2015). Επίσης, οι πολλές θέσεις πάνω στον υποδοχέα NMDA, μέσω των οποίων μπορεί να ρυθμιστεί η λειτουργικότητά του, αφήνει πολλά περιθώρια

για διερεύνηση της θετικής δράσης ενός μεγάλου εύρους ουσιών επί των νοητικών και κυρίως μνημονικών ικανοτήτων (Collingridge et al., 2013) (βλ. επίσης κεφ. «Ενισχυτικά Νόησης και Μνήμης»).

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Alger, B. E., & Nicoll, R. A. (1982). Feed-forward dendritic inhibition in rat hippocampal pyramidal cells studied in vitro. *J Physiol*, *328*, 105-123.
- Ascher, P., & Nowak, L. (1986). A patch-clamp study of excitatory amino acid activated channels. *Adv Exp Med Biol*, *203*, 507-511.
- Ascher, P., & Nowak, L. (1988). The role of divalent cations in the N-methyl-D-aspartate responses of mouse central neurones in culture. *J Physiol*, *399*, 247-266.
- Ascher, P., & Nowak, L. (2009). Early biophysics of the NMDA receptor channel. *J Physiol*, *587*(Pt 19), 4563-4564. doi: 10.1113/jphysiol.2009.178640
- Bliss, T. V., Collingridge, G. L., & Morris, R. (2007). Synaptic Plasticity in the Hippocampus. In P. Andersen, R. Morris, D. Amaral, T. Bliss & J. O'Keefe (Eds.), *The Hippocampus Book* (pp. 343-474).
- Chalifoux, J. R., & Carter, A. G. (2011). GABAB receptor modulation of synaptic function. *Curr Opin Neurobiol*, *21*(2), 339-344. doi: 10.1016/j.conb.2011.02.004
- Chen, B. S., & Roche, K. W. (2007). Regulation of NMDA receptors by phosphorylation. *Neuropharmacology*, *53*(3), 362-368. doi: 10.1016/j.neuropharm.2007.05.018
- Choi, Y. B., & Lipton, S. A. (2000). Redox modulation of the NMDA receptor. *Cell Mol Life Sci*, *57*(11), 1535-1541.
- Chung, C. (2013). NMDA receptor as a newly identified member of the metabotropic glutamate receptor family: clinical implications for neurodegenerative diseases. *Mol Cells*, *36*(2), 99-104. doi: 10.1007/s10059-013-0113-y
- Collingridge, G. L., Kehl, S. J., & McLennan, H. (1983a). The antagonism of amino acid-induced excitations of rat hippocampal CA1 neurones in vitro. *J Physiol*, *334*, 19-31.
- Collingridge, G. L., Kehl, S. J., & McLennan, H. (1983b). Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus. *J Physiol*, *334*, 33-46.
- Collingridge, G. L., Volianskis, A., Bannister, N., France, G., Hanna, L., Mercier, M., . . . Jane, D. E. (2013). The NMDA receptor as a target for cognitive enhancement. *Neuropharmacology*, *64*, 13-26. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.06.051>
- Cooke, S. F., & Bliss, T. V. (2003). The genetic enhancement of memory. *Cell Mol Life Sci*, *60*(1), 1-5.
- Dickenson, A. H. (2001). Amino Acids: Excitatory. In R. A. Webster (Ed.), *Neurotransmitters, Drugs and Brain Function* (pp. 211-223). Chichester: John Wiley & Sons, LTD.
- Dingledine, R., Hynes, M. A., & King, G. L. (1986). Involvement of N-methyl-D-aspartate receptors in epileptiform bursting in the rat hippocampal slice. *J Physiol*, *380*, 175-189.
- Ehlers, M. D., Zhang, S., Bernhardt, J. P., & Huganir, R. L. (1996). Inactivation of NMDA receptors by direct interaction of calmodulin with the NR1 subunit. *Cell*, *84*(5), 745-755.
- Emptage, N., Bliss, T. V., & Fine, A. (1999). Single synaptic events evoke NMDA receptor-mediated release of calcium from internal stores in hippocampal dendritic spines. *Neuron*, *22*(1), 115-124.
- Fan, M. M., & Raymond, L. A. (2007). N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor function and excitotoxicity in Huntington's disease. *Prog Neurobiol*, *81*(5-6), 272-293. doi: 10.1016/j.pneurobio.2006.11.003
- Ferrer-Montiel, A. V., & Montal, M. (1999). Engineering the NMDA receptor channel lining. *Methods Mol Biol*, *128*, 167-178. doi: 10.1385/1-59259-683-5:167
- Hammond, C. (2001). The Ionotropic Glutamate Receptors. In C. Hammond (Ed.), *Cell Mol Neurobiol* (2nd ed., pp. 251-273): Academic Press.
- Hardingham, G. E., & Bading, H. (2010). Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci*, *11*(10), 682-696. doi: 10.1038/nrn2911
- Harris, E. W., & Cotman, C. W. (1986). Long-term potentiation of guinea pig mossy fiber responses is not blocked by N-methyl D-aspartate antagonists. *Neurosci Lett*, *70*(1), 132-137.
- Husi, H. (2004). NMDA receptors, neural pathways, and protein interaction databases. *Int Rev Neurobiol*, *61*, 49-77. doi: 10.1016/S0074-7742(04)61003-8
- Johnson, J. W., & Ascher, P. (1987). Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons. *Nature*, *325*(6104), 529-531. doi: 10.1038/325529a0
- Kohr, G. (2006). NMDA receptor function: subunit composition versus spatial distribution. *Cell Tissue Res*, *326*(2), 439-446. doi: 10.1007/s00441-006-0273-6
- Lee, E. J., Choi, S. Y., & Kim, E. (2015). NMDA receptor dysfunction in autism spectrum disorders. *Curr*

Opin Pharmacol, 20, 8-13. doi: 10.1016/j.coph.2014.10.007

- Lester, R. A., Clements, J. D., Westbrook, G. L., & Jahr, C. E. (1990). Channel kinetics determine the time course of NMDA receptor-mediated synaptic currents. *Nature*, 346(6284), 565-567. doi: 10.1038/346565a0
- Logan, S. M., Rivera, F. E., & Leonard, J. P. (1999). Protein kinase C modulation of recombinant NMDA receptor currents: roles for the C-terminal C1 exon and calcium ions. *J Neurosci*, 19(3), 974-986.
- Lynch, G., Larson, J., Kelso, S., Barrionuevo, G., & Schottler, F. (1983). Intracellular injections of EGTA block induction of hippocampal long-term potentiation. *Nature*, 305(5936), 719-721.
- MacDermott, A. B., Mayer, M. L., Westbrook, G. L., Smith, S. J., & Barker, J. L. (1986). NMDA-receptor activation increases cytoplasmic calcium concentration in cultured spinal cord neurones. *Nature*, 321(6069), 519-522. doi: 10.1038/321519a0
- Mayer, M. L., MacDermott, A. B., Westbrook, G. L., Smith, S. J., & Barker, J. L. (1987). Agonist- and voltage-gated calcium entry in cultured mouse spinal cord neurons under voltage clamp measured using arsenazo III. *J Neurosci*, 7(10), 3230-3244.
- Mayer, M. L., & Westbrook, G. L. (1987). Permeation and block of N-methyl-D-aspartic acid receptor channels by divalent cations in mouse cultured central neurones. *J Physiol*, 394, 501-527.
- McBain, C. J., & Mayer, M. L. (1994). N-methyl-D-aspartic acid receptor structure and function. *Physiol Rev*, 74(3), 723-760.
- Morris, R. G. (2013). NMDA receptors and memory encoding. *Neuropharmacology*, 74, 32-40. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.014
- Morris, R. G., Anderson, E., Lynch, G. S., & Baudry, M. (1986). Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature*, 319(6056), 774-776. doi: 10.1038/319774a0
- Nowak, L., Bregestovski, P., Ascher, P., Herbet, A., & Prochiantz, A. (1984). Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature*, 307(5950), 462-465.
- Paoletti, P., & Neyton, J. (2007). NMDA receptor subunits: function and pharmacology. *Curr Opin Pharmacol*, 7(1), 39-47. doi: 10.1016/j.coph.2006.08.011
- Park, P., Volianskis, A., Sanderson, T. M., Bortolotto, Z. A., Jane, D. E., Zhuo, M., . . . Collingridge, G. L. (2014). NMDA receptor-dependent long-term potentiation comprises a family of temporally overlapping forms of synaptic plasticity that are induced by different patterns of stimulation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 369(1633), 20130131. doi: 10.1098/rstb.2013.0131
- Raymond, L. A., Tingley, W. G., Blackstone, C. D., Roche, K. W., & Huganir, R. L. (1994). Glutamate receptor modulation by protein phosphorylation. *J Physiol Paris*, 88(3), 181-192.
- Regan, M. C., Romero-Hernandez, A., & Furukawa, H. (2015). A structural biology perspective on NMDA receptor pharmacology and function. *Curr Opin Struct Biol*, 33, 68-75. doi: 10.1016/j.sbi.2015.07.012
- Sanz-Clemente, A., Nicoll, R. A., & Roche, K. W. (2013). Diversity in NMDA receptor composition: many regulators, many consequences. *Neuroscientist*, 19(1), 62-75. doi: 10.1177/1073858411435129
- Seeburg, P. H., Burnashev, N., Kohr, G., Kuner, T., Sprengel, R., & Monyer, H. (1995). The NMDA receptor channel: molecular design of a coincidence detector. *Recent Prog Horm Res*, 50, 19-34.
- Silva, A. J., Stevens, C. F., Tonegawa, S., & Wang, Y. (1992). Deficient hippocampal long-term potentiation in alpha-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science*, 257(5067), 201-206.
- Sweatt, D. J. (2010). *Mechanisms of Memory*: Academic Press.
- Tang, Y. P., Shimizu, E., Dube, G. R., Rampon, C., Kerchner, G. A., Zhuo, M., . . . Tsien, J. Z. (1999). Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature*, 401(6748), 63-69. doi: 10.1038/43432
- Tsien, J. Z., Huerta, P. T., & Tonegawa, S. (1996). The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. *Cell*, 87(7), 1327-1338.
- Vyklicky, V., Korinek, M., Smejkalova, T., Balik, A., Krausova, B., Kaniakova, M., . . . Vyklicky, L. (2014). Structure, function, and pharmacology of NMDA receptor channels. *Physiol Res*, 63 Suppl 1, S191-203.
- Waxham, M. N. (2004). Neurotransmitter Receptors. In J. H. Byrne & J. L. Roberts (Eds.), *From Molecules to Networks. An Introduction to Cellular and Molecular Neuroscience* (pp. 299-334): Elsevier, Academic Press.
- Webster, R. A. (2001). The Epilepsies. In R. A. Webster (Ed.), *Neurotransmitters, Drugs and Brain Function* (pp. 325-350). Chichester: John Wiley & Sons, LTD.
- Westphal, R. S., Tavalin, S. J., Lin, J. W., Alto, N. M., Fraser, I. D., Langeberg, L. K., . . . Scott, J. D. (1999).

- Regulation of NMDA receptors by an associated phosphatase-kinase signaling complex. *Science*, 285(5424), 93-96.
- Wigstrom, H., & Gustafsson, B. (1983). Facilitated induction of hippocampal long-lasting potentiation during blockade of inhibition. *Nature*, 301(5901), 603-604.
- Wigstrom, H., & Gustafsson, B. (1986). Postsynaptic control of hippocampal long-term potentiation. *J Physiol (Paris)*, 81(4), 228-236.
- Wilson, M. A., & Tonegawa, S. (1997). Synaptic plasticity, place cells and spatial memory: study with second generation knockouts. *Trends Neurosci*, 20(3), 102-106.
- Wyllie, D. J. A., Livesey, M. R., & Hardingham, G. E. (2013). Influence of GluN2 subunit identity on NMDA receptor function. *Neuropharmacology*, 74, 4-17. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.01.016>
- Zhou, Q., & Sheng, M. (2013). NMDA receptors in nervous system diseases. *Neuropharmacology*, 74, 69-75. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.03.030>

Ευρετήριο

A

άγχος, 85, 128, 223, 279
αδενοσίνη, 77
άδηλη μνήμη, 19, 22
αισθητική μνήμη, 19, 32, 51, 104, 105
ακετυλοχολίνη, 137, 210, 211, 215, 216, 294, 295
αμνησία, 20, 23, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 44, 53, 66, 67, 84, 85, 86, 91, 92, 93, 95, 116, 117, 118, 119, 152, 157, 158, 199, 200, 233, 234, 236, 240, 241
αμνησιακός, 23, 28, 34, 39, 51, 91, 117, 158, 200, 202, 208, 234, 236
αμυγδαλή, 23, 27, 37, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 98, 125, 126, 139, 221
αναγνώριση, 16, 28, 44, 51, 54, 56, 91, 149, 252, 268, 283, 284, 296
ανάδρομη εξάπλωση, 73
αναδρομική μνήμη, 277, 279
ανάδρομο δυναμικό ενέργειας, 261
ανάκληση, 53, 56, 84, 85, 87, 89, 91, 93, 94, 95, 96, 104, 109, 117, 118, 119, 131, 138, 143, 149, 152, 158, 162, 163, 179, 180, 182, 191, 199, 200, 201, 202, 206, 207, 233, 237, 246, 247, 277, 282, 283
ανάκτηση, 19, 23, 25, 28, 34, 35, 36, 38, 45, 46, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 61, 63, 66, 68, 88, 89, 91, 93, 95, 97, 98, 117, 118, 122, 123, 125, 158, 159, 162, 164, 176, 179, 180, 181, 182, 186, 188, 189, 197, 200, 232, 236, 238, 239, 240, 241, 268, 269, 282, 284
αναπαράσταση, 19, 20, 60, 184, 213
ανίχνευσης σύμπτωσης, 259
άνοια, 20, 28, 66, 67, 68, 108, 113, 220, 221
Άνοια, 66, 68
ανταμοιβή, 24, 26, 27, 44, 45, 119, 181
απαλοιφή, 20, 26, 122, 125, 126, 127, 164, 179, 180, 182, 208, 232, 239
απεικονιστική, 85, 222
απεξοικείωση, 29
απόληξη, 29, 30, 54, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 210, 211, 212, 214, 222, 255, 261, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 293, 294, 296, 302
Αριστοτέλης, 53, 92, 103, 233, 245
ασβέστιο, 19, 70, 71, 76, 77, 212, 289, 294, 295
αυτοβιογραφική μνήμη, 38, 53, 83, 84, 85, 91, 93, 95, 118
αυτοεπίγνωση, 92
αυτονοητική επίγνωση, 93, 163
αυτονοητική συνείδηση, 92, 93, 94, 95
αυτοσυνειρμική μνήμη, 87, 89
αυτοσυνειρμικό δίκτυο, 19, 55, 87, 89

Alzheimer, 20, 34, 37, 57, 66, 67, 68, 91, 95, 113, 115, 134, 136, 137, 140, 141, 146, 220, 221, 222, 223, 224, 249

B

β-αμυλοειδές, 220, 221, 222, 223
βίωμα, 55, 88, 91, 92, 94, 161, 176, 258
βιοματική μνήμη, 19, 22, 34, 37, 39, 50, 60, 61, 62, 63, 67, 83, 87, 89, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 108, 109, 110, 112, 116, 117, 118, 119, 132, 134, 138, 152, 157, 158, 160, 163, 164, 174, 197, 220, 237, 282
βραχύχρονη μνήμη, 19, 22, 89, 104, 105, 132, 141, 193, 234, 240, 252
βραχύχρονη πλαστικότητα, 76, 257
βρωδεις ίνες, 154

Γ

γ-αμινοβουτυρικό, 137, 141, 142, 211, 217, 294, 295, 303
GABA, 13, 37, 141, 144, 145, 146, 211, 212, 215, 216, 217, 218, 231, 295, 298, 299, 303
γεροντική πλάκα, 220, 221, 222
γήρας, 20, 28, 34, 66, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 118, 134, 140, 241
γλουταμικό, 29, 140, 156, 208, 211, 212, 215, 216, 223, 253, 257, 259, 292, 294, 295, 301, 302
γλυκίνη, 128, 140, 211, 301
γνωσιακός χάρτης, 159
CA1, 19, 38, 73, 76, 79, 80, 81, 97, 99, 114, 118, 121, 142, 144, 146, 152, 154, 155, 157, 168, 171, 172, 174, 175, 178, 203, 204, 221, 226, 227, 228, 231, 246, 247, 249, 256, 258, 262, 268, 271, 272, 274, 275, 298, 299, 307, 308
Ca²⁺, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 79, 80, 81, 82, 115, 146, 255, 262, 263, 264, 265, 266, 268, 271, 274, 289, 290, 293, 299, 301, 302, 303, 304, 305
CA3, 50, 55, 79, 87, 88, 89, 90, 99, 114, 115, 152, 154, 155, 157, 167, 226, 227, 228, 246, 247, 249, 256, 258, 260, 262, 268
CaMKII, 13, 70, 76, 77, 79, 80, 81, 264, 266, 272, 273, 274, 275
cAMP, 13, 30, 31, 70, 77, 216, 217, 265, 304

Δ

δεξιότητα, 22, 23, 24, 25, 36, 110, 117, 180, 184, 193, 197, 199, 238

δηλωτική μνήμη, 19, 22, 23, 27, 28, 36, 51, 93, 116, 118, 119, 158, 161, 199, 200, 236, 237
διαδικαστική, 23, 238
διανευρώνας, 154, 227
διαταραχή, 14, 20, 34, 35, 36, 37, 38, 46, 57, 66, 67, 68, 85, 122, 128, 137, 139, 141, 189, 217, 222, 223, 232, 240, 268, 279
διατιτραίνουσα οδός, 154
διεγερσιμότητα, 70, 112, 127, 166, 213, 252, 267, 295
διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό, 156, 256, 302
διεγερτοτοξικότητα, 140
διευκόλυνση, 28, 30, 106, 112, 137, 182, 232, 254, 255, 256, 269
δίκτυο, 13, 24, 30, 44, 50, 55, 56, 62, 70, 71, 75, 83, 87, 88, 89, 97, 98, 99, 111, 137, 142, 154, 155, 156, 157, 158, 160, 166, 176, 197, 201, 206, 207, 208, 213, 228, 235, 236, 237, 238, 246, 247, 248, 265, 266, 267, 283, 287
δίκτυο προεπιλεγμένης ή αυτόματης λειτουργίας, 98
δοκιμασία, 27, 46, 47, 98, 109, 110, 118, 133, 164, 191, 192, 206, 240, 247, 278, 305
δυναμικό ενέργειας, 29, 30, 73, 210, 257, 293, 294, 296

E

εαυτός, 37, 83, 84, 92, 93, 94, 96, 97, 163
έγγραμμα, 57, 191, 205, 206, 207, 208, 252
εγκέφαλος, 60, 62, 149, 150, 160, 166, 191, 197, 199, 200, 251, 286, 287
έκδηλη μνήμη, 19, 22, 116, 158
ΕΚΛ, 13, 95, 97, 98, 99, 116, 117, 118, 119, 199, 200, 201
εκμάθηση αξίας, 27
εκμάθηση φόβου, 47, 122, 124, 125, 126, 127, 159
εκπόλωση, 71, 72, 73, 74, 210, 212, 227, 250, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 265, 286, 289, 292, 294, 296, 301, 302, 303, 304, 305
εκφύλιση, 37, 67, 68
εμπροσθόδρομη αμνησία, 35, 38, 117
ενδοκανναβινοειδή, 127, 215, 216
ενδοπλασματικό δίκτυο, 70, 71, 75
ενδορινικός φλοιός, 95, 154
ενδυνάμωση, 29, 47, 53, 76, 77, 78, 106, 112, 122, 126, 140, 141, 142, 208, 241, 248, 250, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 301, 304, 305
ενεργός μνήμη, 36, 51, 131, 132, 133, 134, 139, 200
ενθύμιση, 84, 247, 277, 278
ενισχυτής, 124
ενισχυτικά νόησης, 19, 128, 137
ενσυνείδητη επίγνωση, 93, 200
εξαρτημένη απόκριση, 25, 26

εξαρτημένη μάθηση, 24, 25, 26, 45, 122, 123, 124, 125, 126, 185, 186, 194, 268
εξαρτημένη μάθηση μέσω αποτυπώματος, 26, 194
εξαρτημένη μάθηση μέσω καθυστέρησης, 26
εξαρτημένο ερέθισμα, 25, 26, 45, 54, 125, 126, 127
εξοικείωση, 17, 22, 23, 28, 29, 30, 164, 185, 225, 253
εξωσυναπτικός, 214, 295
επαναπαγίωση, 56, 232, 239, 240
επαύξηση, 136, 255
επίγνωση του εαυτού, 83, 92
επίμυς, 62, 96, 98, 118, 125, 137, 140, 149, 159, 163, 164, 174, 191, 247, 305
EPSP, 13, 156, 256, 258, 260, 292
ερεθισμός θήτα τύπου, 260
ευαισθητοποίηση, 22, 23, 28, 29, 30, 185

H

ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, 85
H.M., 23, 34, 35, 36, 37, 44, 45, 61, 91, 97, 116, 118, 132, 133, 157, 158, 199, 200, 234, 236
ήπια νοητική έκπτωση, 108, 113

Θ

θάλαμος, 24, 36, 37, 116, 119, 126, 157
θεωρία ευρετηρίου, 88
θεωρία συγκρότησης σκινης, 152, 162

I

ιονοτροπικός, 70, 71, 72, 75, 210, 212, 213, 216, 257, 259, 294
ιονοτροπικός υποδοχέας, 301
ιπτόκαμπος, 19, 26, 27, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 42, 47, 50, 55, 56, 61, 62, 68, 73, 76, 84, 85, 87, 88, 89, 91, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 108, 109, 111, 112, 116, 117, 118, 119, 122, 126, 127, 139, 142, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 174, 175, 176, 177, 182, 194, 199, 200, 201, 202, 207, 208, 220, 221, 223, 225, 226, 227, 228, 229, 232, 236, 237, 238, 246, 247, 248, 253, 254, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 266, 267, 268, 269, 292, 295, 304, 305
IP3, 13, 71, 75, 76, 217, 265

K

καθυστερημένης μη αντιστοίχισης προς το δείγμα, 118
καλμοδουλίνη, 76, 304
καταστολή, 30, 127, 141, 229, 253, 254, 256, 257, 261, 268, 269

κατώφλιο, 73, 296
κλασική εξαρτημένη μάθηση, 25
κοκκώδη κύτταρα, 154, 253
κορτικοστεροειδή, 266
κροταφικός, 13, 23, 24, 34, 36, 37, 38, 39, 42, 44, 56, 85, 91, 97, 99, 111, 116, 117, 118, 133, 134, 158, 165, 197, 199, 201, 221, 236, 282, 284
κροταφικός λοβός, 13
κύτταρα κατεύθυνσης κεφαλής, 160
κύτταρα περιοχής, 19, 62, 91, 157, 159, 160, 174, 175, 176, 246
κυτταρική συνάθροιση, 174
κωδίκευση, 52, 89, 117, 119, 132, 141, 159, 232

Λ

λειτουργική συνδεσιμότητα, 98
λήθη, 19, 51, 125, 143, 179, 180, 181, 182, 221, 240
λησμοσύνη, 179
λήψη απόφασης, 152, 164
LTP, 13, 78, 81, 82, 126, 140, 144, 146, 169, 209, 250, 253, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 266, 267, 268, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 304, 305

M

μαζική διαβίβαση, 210, 213
μάθηση, 23, 24, 25, 26, 27, 45, 51, 53, 54, 71, 87, 109, 119, 124, 126, 131, 157, 158, 159, 176, 179, 181, 184, 185, 186, 189, 191, 192, 194, 202, 206, 250, 251, 253, 266, 268, 305
μακρόχρονη μνήμη, 29, 85, 104, 105, 131, 132, 133, 176, 179, 192, 194, 200, 201, 208, 225, 232, 233, 235, 236, 238, 240, 252
μακρόχρονη πλαστικότητα, 139, 250
μεθυπερπύλωση, 111, 112
μετατετανική ενίσχυση, 252, 255, 263
μετατραυματική αμνησία, 39
μετατραυματική διαταραχή άγχους, 57, 85, 122, 128, 240
μη δηλωτική μνήμη, 22, 199
μη εξαρτημένο ερέθισμα, 26, 45
μνήμη αναγνώρισης, 55, 67, 94, 109, 118, 139
μνήμη διευθυνόμενη βάσει περιεχομένου, 52
μνήμη προέλευσης, 110
μνημονικό αποτύπωμα, 46, 51, 52, 54, 55, 56, 57, 61, 62, 88, 126, 127, 134, 174, 179, 180, 181, 189, 205, 207, 208, 225, 227, 228, 229, 232, 234, 235, 237, 238, 239, 240, 241, 251, 252, 258, 305
μνημονικό σύστημα, 28, 93, 192, 197, 198, 236

N

νεοφλοιός, 34, 36, 56, 97, 152, 157, 158, 201, 208, 221, 223, 225, 227, 229, 236, 237, 238, 248
νευρικό κύτταρο, 55, 71, 74, 75, 76, 210, 211, 251, 287
νευροαπεικόνιση, 28, 279
νευρογένεση, 223
νευροδιαβιβαστής, 19, 20, 30, 47, 54, 56, 70, 71, 72, 73, 74, 140, 141, 156, 193, 208, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 255, 256, 257, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 293, 294, 295, 296, 301, 302
νευροπεπτίδια, 211, 212, 216
νευροτοξικότητα, 140
νευροτροποποιητής, 213
νευρώνας, 29, 75, 214, 261, 287, 296
νευρωνικό δίκτυο, 36, 55, 56, 63, 88, 96, 174, 202, 207, 225, 227, 228, 233
NMDA, 13, 19, 62, 70, 71, 73, 75, 76, 80, 112, 115, 127, 128, 129, 139, 140, 142, 144, 145, 146, 147, 169, 171, 193, 215, 216, 230, 239, 250, 253, 256, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 265, 266, 267, 268, 271, 273, 274, 275, 294, 295, 296, 301, 302, 303, 304, 305, 307, 308, 309
νόηση, 190
νοητική αναπαράσταση, 60
νοητικός χώρος, 160
νοητικό ταξίδι στον χρόνο, 91, 92, 93, 94, 98, 160
νοητικό ταξίδι στο χρόνο, 164
νοραδρεναλίνη, 47, 137, 211, 216, 223, 295
νόσος, 20, 24, 37, 57, 66, 67, 68, 113, 134, 136, 141, 220, 221, 222, 223, 233
ντοπαμίνη, 112, 137, 211, 216, 295
νύξη, 51, 52, 54, 55, 87, 89, 124, 161, 181

O

οδοντωτή έλικα, 88, 99, 152, 153, 154, 157, 228
οικειότητα, 56, 94, 95, 109, 119, 283
ολοκλήρωση προτύπου, 55, 87, 88
οξυαιχμα κύματα, 19, 112, 164, 177, 225, 226, 228
οπισειδή, 215, 228
οπισθόδρομη αμνησία, 34, 36, 37, 38, 39, 117, 119, 234, 236

Π

παγίωση, 17, 18, 19, 20, 23, 34, 35, 36, 38, 39, 42, 43, 46, 47, 50, 51, 53, 56, 57, 60, 61, 91, 92, 99, 104, 105, 112, 119, 127, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 152, 157, 158, 163, 174, 176, 179, 180, 190, 191, 192, 201, 206, 207, 225, 227, 228, 229, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 246, 247, 248, 251
παιδιά, 84, 95, 117, 131, 239

παλίνδρομη, 128, 192, 207
παραϊπποκάμπειος φλοιός, 56, 95
παράπλευρες ίνες του Schaffer, 155
παραϋπόθεμα, 153
παρεγκεφαλίδα, 23, 26
πεδίο περιοχής, 175, 176
πείραμα, 211, 253
πειραματισμός, 110
πειραματόζωο, 62, 98, 124, 126, 149
περιρινικός φλοιός, 42, 94, 99, 133
πίθηκος, 44, 45, 118, 119, 133
πλαίσιο, 14, 15, 16, 17, 34, 39, 44, 52, 55, 61, 83, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 104, 108, 109, 110, 116, 117, 123, 124, 125, 126, 128, 137, 143, 152, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 166, 177, 179, 180, 182, 185, 188, 190, 194, 197, 199, 201, 202, 206, 236, 237, 238, 247, 252, 266, 268, 269, 282, 283, 284
πλαστικότητα, 16, 18, 19, 24, 46, 55, 60, 62, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 87, 88, 91, 99, 106, 112, 119, 122, 126, 131, 136, 137, 139, 140, 141, 142, 152, 156, 158, 163, 166, 174, 184, 188, 190, 191, 192, 193, 205, 222, 223, 228, 229, 232, 235, 238, 239, 241, 246, 248, 250, 251, 252, 254, 255, 256, 257, 259, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 286, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 301, 302, 303, 304, 305
Πλάτων, 16, 18, 21, 205, 209
πληροφορία, 14, 18, 22, 23, 24, 25, 32, 35, 36, 39, 42, 43, 44, 45, 46, 50, 51, 52, 54, 55, 56, 57, 60, 61, 63, 68, 83, 88, 89, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 104, 105, 109, 110, 111, 116, 117, 118, 122, 126, 131, 132, 133, 134, 138, 139, 143, 152, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 166, 175, 176, 179, 180, 181, 182, 184, 185, 186, 188, 189, 191, 192, 193, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 205, 206, 208, 212, 213, 214, 225, 227, 228, 232, 233, 234, 235, 236, 238, 239, 246, 247, 248, 258, 267, 268, 269, 277, 278, 282, 283, 284, 286, 287, 288, 296, 297, 304, 305
πλοήγηση, 62, 109, 152, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 164, 246
πολύτροπος, 88
προμετωπιαίος φλοιός, 23, 37, 42, 50, 56, 85, 108, 117, 118, 119, 122, 127, 134, 139, 143
προοπτική μνήμη, 19, 110, 277, 278, 279
προπαίδευση, 22, 23, 27, 28
πρόσθιο κροταφικό δίκτυο, 98
πρόσω αναστολή, 89
προϋπόθεμα, 153
πρωτεΐνη, 72, 212, 213, 216, 221, 222, 304
πρωτεΐνη G, 212
πρωτεϊνοκινάση, 70, 77, 208, 304
πρωτεϊνοσύνθεση, 30, 46, 47, 126, 235, 240, 250, 263, 264, 266
πυραμιδικά κύτταρα, 73, 76, 154, 174, 227, 228,

246, 261, 304
Parkinson, 24, 66, 67, 112, 113, 141, 222

P

ραβδωτό σώμα, 24, 25, 42, 43, 45, 160, 164
ριπιδισμός, 91, 99, 152, 164, 174, 184, 191, 192, 205, 225, 226, 228, 232, 236, 238
ρύθμιση, 24, 42, 45, 46, 70, 72, 73, 75, 77, 112, 128, 141, 155, 210, 235, 264, 266, 269, 293, 295, 301, 304

Σ

σεροτονίνη, 211, 216, 223, 295
σημασιολογική μνήμη, 19, 38, 51, 92, 93, 95, 97, 108, 110, 116, 117, 118, 193, 282
συγκίνηση, 42, 44, 85, 139, 190, 202
συγκινησιακή μνήμη, 27, 42, 44, 199, 202
συμπεριφορά, 16, 17, 22, 26, 42, 44, 45, 46, 50, 53, 54, 61, 63, 66, 87, 108, 118, 123, 124, 127, 128, 131, 136, 138, 139, 158, 159, 160, 164, 166, 174, 181, 184, 185, 188, 189, 190, 191, 197, 198, 200, 201, 202, 207, 217, 223, 227, 228, 229, 241, 250, 252, 253, 267, 269, 279
συναπτική αποτελεσματικότητα, 255, 257, 264, 286, 291, 293
συναπτική διαβίβαση, 57, 74, 89, 141, 257, 267, 269, 286, 290, 291, 297, 301, 303
συναπτικός, 16, 18, 19, 29, 30, 57, 61, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 89, 99, 106, 126, 131, 137, 139, 140, 141, 152, 163, 166, 174, 191, 192, 208, 210, 213, 214, 222, 229, 232, 235, 238, 239, 241, 248, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 282, 286, 287, 289, 290, 291, 292, 293, 295, 296, 297, 301, 302, 303, 304, 305
σύναψη, 30, 70, 72, 77, 215, 251, 252, 254, 255, 264, 265, 268, 286, 287, 290, 291, 293, 295, 296
συνειρμικός, 23
συνειρμικότητα, 192, 259, 267, 301, 305
συνειρμός, 25, 26, 125, 126, 181, 260, 279
συντελεστική εξαρτημένη μάθηση, 26
συσχετιστική μνήμη, 161, 162

T

τασεοελεγχόμενοι δίαυλοι, 70, 71, 72, 266, 288, 303
τολύπιο, 220, 221, 222
τροποποίηση, 19, 23, 30, 46, 76, 137, 138, 208, 234, 235, 240, 251, 262, 266, 267, 268

Υ

υπερπόλωση, 73, 74, 75, 141, 210, 212, 227, 250, 286, 294, 296

ύπνος, 138, 238, 239

υποδοχέας NMDA, 76, 140, 259, 261, 295, 301, 302, 304, 305

υποδοχείς, 47, 71, 73, 75, 76, 137, 138, 139, 140, 142, 210, 212, 214, 215, 216, 222, 256, 258, 259, 266, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 293, 294, 295, 301, 303, 304

υπόθεμα, 99, 153, 154

Φ

φαντασία, 85, 93, 152

φλοιός, 23, 24, 26, 28, 32, 35, 37, 38, 42, 43, 45, 47, 56, 62, 85, 88, 94, 95, 98, 99, 111, 116, 117, 118, 119, 127, 128, 131, 133, 134, 138, 139, 154, 157, 160, 163, 191, 200, 201, 206, 220, 221, 226, 237, 246, 247, 279, 282

φωσφορυλίωση, 30, 76, 77, 235, 254, 263, 304

Χ

χρόνος, 22, 51, 109, 110, 143, 175, 189, 192, 222, 233, 278

χωρική μνήμη, 108, 109, 269

χώρος, 19, 45, 51, 71, 104, 132, 161, 193, 200

χωροχρονικό, 52, 91, 117, 152, 160, 185, 201, 247

χωροχρόνος, 94

Ελληνο – Αγγλικό Γλωσσάρι

Άγχος	Anxiety
Άδηλη μνήμη	Implicit
Αισθητική μνήμη	Sensory memory
Ακετυλοχολίνη	Acetylcholine
Ακτινωτή στοιβάδα	Stratum radiatum
Αμνησία	Amnesia
Αμυγδαλή	Amygdala
Αναγνώριση	Recognition
Ανάδρομη εξάπλωση	Back propagation
Αναδρομική μνήμη	Retrospective memory
Ανάδρομο δυναμικό ενέργειας	Back-propagating action potential
Ανάκληση	Recall
Ανάκτηση	Retrieval
Αναπαράσταση	Representation
Αναπαράσταση νοητική	Mental representation
Ανίχνευση σύμπτωσης	Coincidence detection
Άνοια	Dementia
Ανταμοιβή	Reward
Απαλοιφή	Extinction
Απεξοικείωση	Dehabituation
Αρχή υπερφόρτωσης νύξεων	Cue overload principle
Αυτοβιογραφική μνήμη	Autobiographical memory
Αυτοεπίγνωση	Autonoetic consciousness
Αυτονοητική επίγνωση	Autonoetic awareness
Αυτονοητική συνείδηση	Autonoetic consciousness
Αυτοσυνειρμική μνήμη	Autoassociative memory
Αυτοσυνειρμικό δίκτυο	Autoassociative network
Βίωμα	Episode
Βιωματική μνήμη	Episodic memory
Βραχύχρονη μνήμη	Short-term memory
Βραχύχρονη πλαστικότητα	Short-term plasticity
Βρυώδεις ίνες	Mossy fibers
γ-Αμινοβουτυρικό	γ-aminobutyrate
Γήρας	Aging
Γλουταμικό	Glutamate
Γλυκίνη	Glycine
Γνωσιακή επιστήμη	Cognitive science
Γνωσιακός χάρτης	Cognitive map
Δηλωτική μνήμη	Declarative
Διαδικαστικός	Procedural
Διανευρώνας	Interneuron
Διαττραίνουσα οδός	Perforant path
Διαυγής ή διάφανη στοιβάδα	Stratum lucidum
Διαφραγματικός ιππόκαμπος	Septal hippocampus

Διαχωρισμός προτύπου	Pattern separation
Διεγερσιμότητα	Excitability
Διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό	Excitatory postsynaptic potential
Διεγερτοτοξικότητα	Neuroexcitotoxicity
Διευκόλυνση	Facilitation
Διευκόλυνση μέσω σύζευξης παλμών	Paired-pulse facilitation
Δίκτυο προεπιλεγμένης ή αυτόματης λειτουργίας	Default-mode networks
Δυναμικό ενέργειας	Action potential
Έγγραμμα	Engram
Έκδηλη μνήμη	Explicit memory
Εκμάθηση αξίας	Value learning
Εκμάθηση φόβου ή φοβικής αντίδρασης	Fear learning
Εκπόλωση	Depolarization
Εμπροσθόδρομη αμνησία	Anterograde amnesia
Ενδοκανναβινοειδή	Endocannabinoids
Ενδορινικός φλοιός	Entorhinal cortex
Ενεργός μνήμη	Working memory
Ενθύμηση	Remembering
Ενισχυτής	Reinforcer
Ενισχυτικά νόησης	Cognitive enhancers
Ενσυνείδητη επίγνωση	Conscious awareness
Εξαρτημένη απόκριση	Conditioned response
Εξαρτημένη μάθηση μέσω αποτυπώματος	Trace conditioning
Εξαρτημένη μάθηση μέσω καθυστέρησης	Delay conditioning
Εξαρτημένη μάθηση βλεφαρισμού	Eye-blink conditioning
Εξαρτημένο ερέθισμα	Conditioned stimulus
Εξοικείωση	Habituation
Επαναπαγίωση	Reconsolidation
Επαύξηση	Augmentation
Επίγνωση του εαυτού	Self awareness
Επίμυς	Rat
Ερεθισμός θήτα τύπου	Theta burst stimulation
Ευαισθητοποίηση	Sensitization
Ευρητηρίου θεωρία	Index theory
Έπια νοητική έκπτωση	Mild cognitive impairment
Θεωρία συγκρότησης σκηνής	Scene construction theory
Ιονοτροπικός υποδοχέας	Ionotropic receptor
Ιππόκαμπος	Hippocampus
Καθυστερημένη μη αντιστοίχισης προς το δείγμα	Delayed non-match to sample task
Καταστολή	Depression
Κλασική εξαρτημένη μάθηση	Classical conditioning
Κοκκώδες κύτταρο	Granule cell
Κορτικοστεροειδή	Corticosteroids
Κροταφικός ιππόκαμπος	Temporal hippocampus
Κροταφικός λοβός	Temporal lobe
Κυστίδιο	Vesicle

Κύτταρα κατεύθυνσης κεφαλής	Head direction cells
Κυτταρική συνάθροιση	Cell assembly
Κύτταρο περιοχής	Place cell
Κωδίκευση	Encoding
Λαβύρινθος	Maze
Λειτουργική νευροαπεικόνιση	Functional neuroimaging
Λειτουργική συνδεσιμότητα	Functional connectivity
Λήθη ή λησμοσύνη	Forgetting
Λήψη απόφασης	Decision making
Μαζική διαβίβαση	Volume transmission
Μάθηση	Learning
Μακρόχρονη μνήμη	Long-term memory
Μακρόχρονη πλαστικότητα	Long-term plasticity
Μεθυπερπόλωση	Afterhyperpolarization
Μετατετανική ενίσχυση	Post-tetanic potentiation
Μετατραυματική αμνησία	Post-traumatic amnesia
Μετατραυματική διαταραχή άγχους	Post-traumatic stress disorder
Μη δηλωτική μνήμη	Non declarative memory
Μη εξαρτημένο ερέθισμα	Unconditioned stimulus
Μνήμη αναγνώρισης	Recognition memory
Μνήμη διευθυνόμενη βάσει περιεχομένου	Content addressable memory
Μνήμη προέλευσης	Source memory
Μνημονικό αποτύπωμα	Memory trace
Μνημονικό σύστημα	Memory system
Μοριακή – Βοθριώδης στοιβάδα	Stratum moleculare - lacunosum
Νεοφλοιός	Neocortex
Νευριτική πλάκα	Neuritic plaque
Νευροδιαβιβαστής	Neurotransmitter
Νευροϊνιδιακό τολύπι	Neurofibrillary tangle
Νευροπεπτίδια	Neuropeptide
Νευροτοξικότητα	Neurotoxicity
Νευροτροποποιητής	Neuromodulator
Νευρωνικό δίκτυο	Neuronal network
Νόηση	Cognition
Νοητικό ταξίδι στο χρόνο	Mental time travel
Νοητικός χώρος	Cognitive space
Νοραδρεναλίνη	Noradrenaline
Ντοπαμίνη	Dopamine
Νύξη	Cue
Οδοντωτή έλικα	Dentate gyrus
Οικειότητα	Familiarity
Ολοκλήρωση προτύπου	Pattern completion
Οξύαιγμα κύματα	Sharp waves
Οπιοειδή	Opioids
Οπισθόδρομη αμνησία	Retrograde amnesia
Παγίωση	Consolidation

Παλίνδρομος	Recurrent
Παραϊπποκάμπεϊος φλοιός	Parahippocampal cortex
Παράπλευρες ίνες του Schaffer	Schaffer collaterals
Παραυπόθεμα	Parasubiculum
Πεδίο περιοχής	Place field
Περιρινικός φλοιός	Perirhinal cortex
Πλαίσιο	Context
Πλαστικότητα	Plasticity
Πλοήγηση	Navigation
Πολλαπλασιασμός μήτρας	Multiplication matrix
Πολυμορφική στοιβάδα	Stratum oriens
Πολύτροπος	Multimodal
Προμετωπιαίος φλοιός	Prefrontal cortex
Προοπτική μνήμη	Prospective memory
Προπαίδευση	Priming
Πρόσθιο κροταφικό δίκτυο	Anterior temporal network
Πρόσω αναστολή	Feed-forward
Προϋπόθεμα	Presubiculum
Πυραμιδική στοιβάδα	Stratum pyramidale
Πυραμιδικό κύτταρο	Pyramidal cell
Ραβδωτό σώμα	Striatum
Ριπιδισμός	Ripple
Ρύθμιση	Modulation
Σεροτονίνη	Serotonin
Σημασιολογική μνήμη	Semantic memory
Συγκίνηση	Emotion
Συγκινησιακή μνήμη	Emotional memory
Συναπτική αποτελεσματικότητα	Synaptic efficacy or effectiveness
Συναπτική διαβίβαση	Synaptic transmission
Συνδεσμικός	Commissural
Συνειρμικότητα	Associativity
Συνειρμός	Association
Συντελεστική εξαρτημένη μάθηση	Operant conditioning
Συσχετιστική μνήμη	Relational memory
Σχήμα	Schema
Τασεοελεγχόμενος	Voltage-dependent
Τροποποίηση	Modulation
Υπερπόλωση	Hyperpolarization
Υποδοχέας NMDA	NMDA receptor
Υποδοχέας εξωσυναπτικός	Extrasynaptic receptor
Υποδοχέας συζευγμένος με πρωτεΐνη G	G-protein coupled receptor
Υπόθεμα	Subiculum
Υπόθεση εποικοδομητικής προσομοίωσης βιωμάτων	Constructive episodic simulation hypothesis
Χωρική μνήμη	Spatial memory
Χωροχρονικό	Spatiotemporal

Αγγλο - Ελληνικό Γλωσσάρι

Anxiety	Άγχος
Acetylcholine	Ακετυλοχολίνη
Action potential	Δυναμικό ενέργειας
Afterhyperpolarization	Μεθυπερπόλωση
Aging	Γήρας
Amnesia	Αμνησία
Amygdala	Αμυγδαλή
Anterior temporal network	Πρόσθιο κροταφικό δίκτυο
Anterograde amnesia	Εμπροσθόδρομη αμνησία
Association	Συνειρμός
Associativity	Συνειρμικότητα
Augmentation	Επαύξηση
Autoassociative memory	Αυτοσυνειρμική μνήμη
Autoassociative network	Αυτοσυνειρμικό δίκτυο
Autobiographical memory	Αυτοβιογραφική μνήμη
Autonoetic awareness	Αυτονοητική επίγνωση
Autonoetic consciousness	Αυτοεπίγνωση
Autonoetic consciousness	Αυτονοητική συνείδηση
Back propagation	Ανάδρομη εξάπλωση
Back-propagating action potential	Ανάδρομο δυναμικό ενέργειας
Cell assembly	Κυτταρική συνάθροιση
Classical conditioning	Κλασική εξαρτημένη μάθηση
Cognition	Νόηση
Cognitive enhancers	Ενισχυτικά νόησης
Cognitive map	Γνωσιακός χάρτης
Cognitive science	Γνωσιακή επιστήμη
Cognitive space	Νοητικός χώρος
Coincidence detection	Ανίχνευση σύμπτωσης
Commissural	Συνδεσμικός
Conditioned response	Εξαρτημένη απόκριση
Conditioned stimulus	Εξαρτημένο ερέθισμα
Conscious awareness	Ενσυνείδητη επίγνωση
Consolidation	Παγίωση
Constructive episodic simulation hypothesis	Υπόθεση εποικοδομητικής προσομοίωσης βιωμάτων
Content addressable memory	Μνήμη διευθυνόμενη βάσει περιεχομένου
Context	Πλαίσιο
Corticosteroids	Κορτικοστεροειδή
Cue	Νύξη
Cue overload principle	Αρχή υπερφόρτωσης νύξεων
Decision making	Λήψη απόφασης
Declarative	Δηλωτική μνήμη
Default-mode networks	Δίκτυο προεπιλεγμένης ή αυτόματης λειτουργίας
Dehabituation	Απεξοικείωση
Delay conditioning	Εξαρτημένη μάθηση μέσω καθυστέρησης

Delayed non-match to sample task	Καθυστερημένη μη αντιστοίχισης προς το δείγμα
Dementia	Άνοια
Dentate gyrus	Οδοντωτή έλικα
Depolarization	Εκπόλωση
Depression	Καταστολή
Dopamine	Ντοπαμίνη
Emotion	Συγκίνηση
Emotional memory	Συγκινησιακή μνήμη
Encoding	Κωδίκευση
Endocannabinoids	Ενδοκανναβινοειδή
Engram	Έγγραμμα
Entorhinal cortex	Ενδορινικός φλοιός
Episode	Βίωμα
Episodic memory	Βιωματική μνήμη
Excitability	Διεγερσιμότητα
Excitatory postsynaptic potential	Διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό
Explicit memory	Έκδηλη μνήμη
Extrasynaptic receptor	Υποδοχέας εξωσυναπτικός
Extinction	Απαλοιφή
Eye-blink conditioning	Εξαρτημένη μάθηση βλεφαρισμού
Facilitation	Διευκόλυνση
Familiarity	Οικειότητα
Fear learning	Εκμάθηση φόβου ή φοβικής αντίδρασης
Feed-forward	Πρόσω αναστολή
Forgetting	Λήθη ή λησμοσύνη
Functional connectivity	Λειτουργική συνδεσιμότητα
Functional neuroimaging	Λειτουργική νευροαπεικόνιση
Glutamate	Γλουταμινικό
Glycine	Γλυκίνη
G-protein coupled receptor	Υποδοχέας συζευγμένος με πρωτεΐνη G
Granule cell	Κοκκώδες κύτταρο
Habituation	Εξοικείωση
Head direction cells	Κύτταρα κατεύθυνσης κεφαλής
Hippocampus	Ιππόκαμπος
Hyperpolarization	Υπερπόλωση
Implicit	Άδηλη μνήμη
Index theory	Ευρετηρίου θεωρία
Interneuron	Διανευρώνας
Ionotropic receptor	Ιονοτροπικός υποδοχέας
Learning	Μάθηση
Long-term memory	Μακρόχρονη μνήμη
Long-term plasticity	Μακρόχρονη πλαστικότητα
Maze	Λαβύρινθος
Memory system	Μνημονικό σύστημα
Memory trace	Μνημονικό αποτύπωμα
Mental representation	Αναπαράσταση νοητική

Mental time travel	Νοητικό ταξίδι στο χρόνο
Mild cognitive impairment	Ήπια νοητική έκπτωση
Modulation	Ρύθμιση
Modulation	Τροποποίηση
Mossy fibers	Βρυώδεις ίνες
Multimodal	Πολύτροπος
Multiplication matrix	Πολλαπλασιασμός μήτρας
Navigation	Πλοήγηση
Neocortex	Νεοφλοιός
Neuritic plaque	Νευριτική πλάκα
Neuroexcitotoxicity	Διεγερτοτοξικότητα
Neurofibrillary tangle	Νευροϊνιδιακό τολύπιο
Neuromodulator	Νευροτροποποιητής
Neuronal network	Νευρωνικό δίκτυο
Neuropeptide	Νευροπεπτίδια
Neurotoxicity	Νευροτοξικότητα
Neurotransmitter	Νευροδιαβιβαστής
NMDA receptor	Υποδοχέας NMDA
Non declarative memory	Μη δηλωτική μνήμη
Noradrenaline	Νοραδρεναλίνη
Operant conditioning	Συντελεστική εξαρτημένη μάθηση
Opioids	Οπιοειδή
Paired-pulse facilitation	Διευκόλυνση μέσω σύζευξης παλμών
Parahippocampal cortex	Παραϊπποκάμπειος φλοιός
Parasubiculum	Παραυπόθεμα
Pattern completion	Ολοκλήρωση προτύπου
Pattern separation	Διαχωρισμός προτύπου
Perforant path	Διατιτραίνουσα οδός
Perirhinal cortex	Περιρινικός φλοιός
Place cell	Κύτταρο περιοχής
Place field	Πεδίο περιοχής
Plasticity	Πλαστικότητα
Post-tetanic potentiation	Μετατετανική ενίσχυση
Post-traumatic amnesia	Μετατραυματική αμνησία
Post-traumatic stress disorder	Μετατραυματική διαταραχή άγχους
Prefrontal cortex	Προμετωπιαίος φλοιός
Presubiculum	Προυπόθεμα
Priming	Προπαίδευση
Procedural	Διαδικαστικός
Prospective memory	Προοπτική μνήμη
Pyramidal cell	Πυραμιδικό κύτταρο
Rat	Επίμυς
Recall	Ανάκληση
Recognition	Αναγνώριση
Recognition memory	Μνήμη αναγνώρισης
Reconsolidation	Επαναπαγίωση

Recurrent	Παλίνδρομος
Reinforcer	Ενισχυτής
Relational memory	Συσχετιστική μνήμη
Remembering	Ενθύμηση
Representation	Αναπαράσταση
Retrieval	Ανάκτηση
Retrograde amnesia	Οπισθόδρομη αμνησία
Retrospective memory	Αναδρομική μνήμη
Reward	Ανταμοιβή
Ripple	Ριπιδισμός
Scene construction theory	Θεωρία συγκρότησης σκηνής
Schaffer collaterals	Παράπλευρες ίνες του Schaffer
Schema	Σχήμα
Self awareness	Επίγνωση του εαυτού
Semantic memory	Σημασιολογική μνήμη
Sensitization	Ευαισθητοποίηση
Sensory memory	Αισθητική μνήμη
Septal hippocampus	Διαφραγματικός ιππόκαμπος
Serotonin	Σεροτονίνη
Sharp waves	Οξύαιχμα κύματα
Short-term memory	Βραχύχρονη μνήμη
Short-term plasticity	Βραχύχρονη πλαστικότητα
Source memory	Μνήμη προέλευσης
Spatial memory	Χωρική μνήμη
Spatiotemporal	Χωροχρονικό
Stratum lucidum	Διαυγής ή διάφανη στοιβάδα
Stratum moleculare - lacunosum	Μοριακή – Βοθριώδης στοιβάδα
Stratum oriens	Πολυμορφική στοιβάδα
Stratum pyramidale	Πυραμιδική στοιβάδα
Stratum radiatum	Ακτινωτή στοιβάδα
Striatum	Ραβδωτό σώμα
Subiculum	Υπόθεμα
Synaptic efficacy or effectiveness	Συναπτική αποτελεσματικότητα
Synaptic transmission	Συναπτική διαβίβαση
Temporal hippocampus	Κροταφικός ιππόκαμπος
Temporal lobe	Κροταφικός λοβός
Theta burst stimulation	Ερεθισμός θήτα τύπου
Trace conditioning	Εξαρτημένη μάθηση μέσω αποτυπώματος
Unconditioned stimulus	Μη εξαρτημένο ερέθισμα
Value learning	Εκμάθηση αξίας
Vecicle	Κυστίδιο
Voltage-dependent	Τασεοελεγχόμενος
Volume transmission	Μαζική διαβίβαση
Working memory	Ενεργός μνήμη
γ-aminobutyrate	γ-Αμινοβουτυρικό