ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ

ΤΟ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑ ΤΗΣ ΜΝΗΜΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
ΤΟΥ
ΜΠΙΜΠΙΣΙΔΗ ΖΗΣΗ
ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΗΤΡΩΟΥ: 1554

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ : ΠΑΝΑΓΗΣ, Γ.

ΡΕΘΥΜΝΟ
ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟ ΕΤΟΣ: 2005-2006

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Εισαγωγή *σελ. 1*

Μέρος Α΄:

Η νευροανατομία της μνήμης

Εισαγωγικά *σελ. 9*

Α.1. Ο έσω κροταφικός λοβός …..*11*

Α.2. Ο ιπποκάμπειος σχηματισμός …..*13*

Α.3. Η παραϊπποκάμπεια έλικα …..*23*

Α.4. Ο περιρινικός φλοιός …..*25*

Α.5. Ο ενδορινικός φλοιός …..*28*

Α.6. Η ψαλίδα …..*32*

Α.7. Η αμυγδαλή …..*35*

Α.8. Ο προμετωπιαίος φλοιός …..*39*

Α.9. Το προσαγώγιο …..*43*

Α.10. Ο θάλαμος …..*45*

Α.11. Τα μαστία και ο υπερμαστιακός πυρήνας …..*49*

Α.12. Ο πυρήνας του διαφράγματος και η διαγώνιος ζώνη του Broca …..*53*

Α.13. Ο βασικός μεγαλοκυτταρικός πυρήνας (πυρήνας του Meynert) …..*56*

Α.14. Τα βασικά γάγγλια – το ραβδωτό …..*59*

Α.15. Η παρεγκεφαλίδα …..*62*

Α.16. Πού αποθηκεύονται οι αναμνήσεις; …..*65*

Μέρος Β΄:

Η νευροχημεία της μνήμης

Β.1. Η ακετυλοχολίνη *σελ. 70*

Β.2. Η ντοπαμίνη …...*75*

Β.3. Η νορεπινεφρίνη ……79
Β.4. Το γλουταμινικό οξύ 82
Β.5. Η σεροτονίνη(5-ΗΤ) ……84
Β.6. Το GABA ……86
Β.7. Νευροπεπτίδια ……88
α. Γαλανίνη ……89
β. Νευροπεπτίδιο Υ ……93
γ. CCK ……95
Β.8. Στρες και μνήμη ……96
Β.9. Ορμόνες και μνήμη …..100
Β.10. Στεροειδή και νευροστεροειδή …..103

Μέρος Γ΄:

Συνοπτική παρουσίαση κάποιων διαταραχών της μνήμης

Εισαγωγικά *σελ. 105*
Γ.1. Αμνησία μετά από βλάβη στον έσω κροταφικό λοβό - η περίπτωση του ασθενή Η.Μ. …..106
Γ.2. Η διεγκεφαλική αμνησία …..112
Γ.3. Το αμνησιακό σύνδρομο Korsakoff …..114
Γ.4. Η νόσος Alzheimer …..116
Γ.5. Η παροδική σφαιρική αμνησία …..123

Βιβλιογραφία *σελ. 126*

Εισαγωγή

Η μνήμη και γενικά η διαδικασία με την οποία ο εγκέφαλος σχηματίζει αναμνήσεις έχει μελετηθεί εκτενώς. Από την εποχή που ο Hermann Ebbinghaus, ο πρώτος που μελέτησε πειραματικά τη μάθηση και τη μνήμη το 1885, έκανε τα πειράματά του(Milner, Squire & Kandel, 1998), έχουν αλλάξει πολλά και οι γνώσεις μας γύρω από αυτές τις διεργασίες έχουν αυξηθεί ραγδαία, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι η φύση τους είναι πλήρως κατανοητή.

Η μνήμη, μαζί με τη μάθηση, είναι οι σημαντικότεροι μηχανισμοί μέσω των οποίων το περιβάλλον επηρεάζει τη συμπεριφορά. Η μνήμη είναι η διαδικασία με την οποία οι πληροφορίες κωδικοποιούνται, αποθηκεύονται και ανακαλούνται όποτε χρειαστεί(Kandel, Kupfermann & Iversen, 2006, σελ. 1641). Διαφορετικά, η μνήμη ορίζεται ως «μια δυναμική βιολογική διαδικασία στην οποία εμπλέκεται μια συστοιχία διακριτών, λειτουργικά και χρονικά, φάσεων, και ανατομικών τόπων με διαφορετικές κινητικές και μηχανιστικές εκφάνσεις»(Dubnau, Chiang & Tully, 2003). Αντίθετα, η μάθηση είναι «η διεργασία με την οποία ο άνθρωπος και άλλα ζώα αποκτούν γνώσεις για τον κόσμο» ενώ μνήμη είναι «η συγκράτηση ή αποθήκευση των γνώσεων αυτών»(Kupfermann & Kandel, 1997/2003, σελ. 681), η νοητική ικανότητα με την οποία ένα άτομο αποθηκεύει και διατηρεί τα δεδομένα της μάθησης. Με τη μνήμη το άτομο διατηρεί, ανακαλεί και αναγνωρίζει, αναπλάθει πληροφορίες, εμπειρίες ή συμπεριφορές από την προηγούμενη ζωή του(Παπαδόπουλος, 2001, σελ. 304). Είναι μια σημαντική γνωσιακή διεργασία η οποία συμμετέχει σε όλες τις νοητικές δραστηριότητες(Victor & Ropper, 2001/2003, σελ. 506) και αποτελεί τον «σχετικά μόνιμο αποθηκευτικό τύπο μαθημένης πληροφορίας». Με τον όρο μνημονική εγχάραξη αναφερόμαστε στις διαδικασίες και τα φυσιολογικά γεγονότα που μεσολαβούν μεταξύ μιας εμπειρίας και της ανάμνησής της(Vander, Sherman, Luciano & Τσακόπουλος, 2001, σελ. 501).

Ωστόσο, η μνήμη δεν είναι μια ενιαία διαδικασία. Περιλαμβάνει διάφορα στάδια επεξεργασίας των πληροφοριών τα οποία συνήθως διαχωρίζονται σε αυτό της αντίληψης, της κωδικοποίησης, της παγίωσης, της αποθήκευσης και της ανάκλησης. Η αντίληψη και η κωδικοποίηση είναι σύντομα μεν, απαραίτητα δε, βήματα για την απόκτηση των πληροφοριών. Η διαδικασία της παγίωσης μπορεί να ποικίλει και ο συνολικά τελικός χρόνος της μπορεί να εξαρτάται και από τον αριθμό επαναλήψεων

του συγκεκριμένου υλικού που επρόκειτο να απομνημονευθεί. Η ικανότητα να αποθηκευτούν οι πληροφορίες εξαρτάται από την επιτυχία όσον αφορά τα προηγούμενα στάδια της κωδικοποίησης και της εδραίωσης, αλλά και από άλλες μεταβλητές όπως η συχνότητα της χρήσης των συγκεκριμένων ή άλλων σχετικών πληροφοριών. Η ανάκληση των πληροφοριών μπορεί να εξαρτάται από τη διαθεσιμότητα συγκεκριμένων βοηθητικών σειρών και μπορεί να αλλοιωθεί αν η σχετικές πληροφορίες δε χρησιμοποιηθούν για πολύ καιρό. Η απομνημόνευση κάποιου υλικού, εξαρτάται επίσης από την ικανότητα του ατόμου να συγκεντρώνεται, να επικεντρώνει την προσοχή του σε συγκεκριμένα ερεθίσματα και να βρίσκεται σε ένα κατάλληλο επίπεδο εγρήγορσης(Markowitsch, 1988). Γενικά, αναφέρεται ότι «η ποικίλη θετική σύνδεση των γεγονότων και των πληροφοριών συμβάλλει στη καλή διατήρησή τους και στην εύκολη και γρήγορη ανάκλησή τους, αν υπάρξει κάποιο άμεσα ή και έμμεσα σχετικό ερέθισμα»(Παπαδόπουλος, 2001, σελ. 312). Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι η ανάκληση ενός μνημονικού γεγονότος δεν αποτελεί μια πιστή αναπαραγωγή του. Η ανάκληση αποτελεί μια ενεργό διαδικασία στην οποία παρουσιάζεται έντονο το υποκειμενικό στοιχείο και το άτομο μπορεί να προσδίδει πληροφορίες από κάποιο άλλο παρόμοιο γεγονός στην θέση κάποιου άλλου(Squire & Kandel, 2000, σελ. 74).

Αξίζει να αναφερθεί ότι διάφορες μελέτες, τόσο της διατήρησης όσο και των διαταραχών της μνήμης συνηγορούν υπέρ της χρήσης ενός μοντέλου αποθήκευσης της μνήμης κατά στάδια. Αρχικά, οι διάφορες πληροφορίες επεξεργάζονται σε μια «αποθήκη βραχύχρονης μνήμης», η οποία έχει περιορισμένη χωρητικότητα και χρονική διάρκεια, όπου χωρίς επαναλήψεις, η μνήμη διατηρείται μόνο λίγα λεπτά. Έπειτα, μέσω κάποιων διεργασιών οι πληροφορίες μετασχηματίζονται μέσα σε μια μεγαλύτερης διάρκειας «μακρόχρονη αποθήκη». Εκεί, ένα σύστημα διερεύνησης-ανάμνησης επιβλέπει την αποθήκη της μνήμης και παρέχει πληροφορίες όταν αυτό είναι επιθυμητό. Αυτό το μοντέλο ερμηνεύει την διαταραχή της μνήμης λόγω καταστροφής του περιεχομένου της αποθήκης μνήμης ή προβλημάτων στον μηχανισμό διερεύνησης-ανάκλησης. Η ανάμνηση προσφάτων γεγονότων είναι πιο ευαίσθητη σε διαταραχές, μέχρι να μετατραπούν σε μακρόχρονες μνήμες αλλά με το πέρας αυτής της διαδικασίας είναι σχετικά σταθερές(Kupfermann & Kandel, 1997/2003, σελ. 695-696).

Η χρήση ενός όρου, του όρου «μνήμη», φαίνεται να υποδηλώνει ότι το γνωσιακό αυτό φαινόμενο είναι ένα ενοποιημένο σύστημα με μεγάλη πολυπλοκότητα. Ωστόσο,

η άποψη αυτή δεν ανταποκρίνεται στην πραγματικότητα διότι η «μνήμη» δεν αποτελείται από ένα σύστημα, αλλά από πολλά, τα οποία ποικίλουν από τη διάρκεια της αποθήκευσης των πληροφοριών(από κλάσματα δευτερολέπτου ως όλη τη ζωή ενός ατόμου) ως τη χωρητικότητα της απομνημόνευσης πληροφοριών(από μικρά προσωρινά αποθέματα ως τεραστίου μεγέθους πληροφορίες)(Baddeley, 1997, σελ. 3). Ο διαχωρισμός της σε διάφορες κατηγορίες προήλθε από παρατηρήσεις ασθενών με διαταραχές σε διάφορες εκφάνσεις της, οδήγησε στην καλύτερη κατανόηση των λειτουργιών της και εκμαίευσε την υπόθεση ότι διάφορα είδη μνήμης εντοπίζονται σε διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου. Παρακάτω θα αναφερθούν τα κυριότερα είδη μνήμης.

Είδη μνήμης

Ενώ παλαιότερα οι ψυχολόγοι θεωρούσαν ότι η μνήμη είναι μια ενιαία διεργασία, με την πάροδο των χρόνων και τις εξελίξεις στην επιστημονική γνώση, με ιδιαίτερη τη συμβολή των μελετών με ασθενείς που είχαν προβλήματα μνήμης, η άποψη αυτή καταρρίφθηκε και αναγνωρίσθηκε ότι η μνήμη συνίσταται από περισσότερες από μια λειτουργίες(Baddeley, 2004, σελ. 11). Για παράδειγμα, ο Donald Hebb, το 1949, πρότεινε τη διάκριση της μνήμης σε βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη, βάση βιολογικών κριτηρίων(Kalat, 1995/2003, σελ. 475). Σήμερα η μνήμη διαχωρίζεται κυρίως σε αισθητηριακή μνήμη, μνήμη εργασίας/βραχύχρονη μνήμη και μακρόχρονη.

Αισθητηριακή μνήμη. Αυτή είναι η μνήμη που βασίζεται σε ένα συγκεκριμένο κύριο αισθητικό σύστημα(Baddeley, 1997, σελ. 9). Παράδειγμα εμφάνισης της αισθητηριακής μνήμης είναι η συνεχόμενη παρακολούθηση των εικόνων μιας κινηματογραφικής ταινίας. Για να μπορέσει κάποιος να δει συνεχόμενα ένα τέτοιο έργο και να μην παρεμβαίνουν τα κενά μεταξύ των εικόνων, είναι απαραίτητο για το οπτικό σύστημα του εγκεφάλου να αποθηκεύει τις πληροφορίες από τη μια εικόνα μέχρι την άφιξη της επόμενης. Η αισθητηριακή μνήμη που προκύπτει από την αίσθηση της όρασης ονομάζεται και εικονική μνήμη/μνήμη εικόνων, ενώ υπάρχει και η ηχητική και η απτική, από το ακουστικό σύστημα και το σύστημα της αφής αντίστοιχα(Baddeley, 1999, σελ. 11,13,14).

Μικρόχρονη / βραχύχρονη μνήμη. Αυτού του είδους η μνήμη χαρακτηρίζεται και ως ενεργός μνήμη. Έχει αποδειχθεί ότι διαρκεί λιγότερο από 20″ αν δεν μεσολαβήσει επανάληψη, ενώ άλλοι ερευνητές προτείνουν ότι έχει διάρκεια από 30 λεπτά ως και μερικές μέρες. Σε νευροφυσιολογικό επίπεδο, θεωρείται ότι συνίσταται από μικρόχρονα ηλεκτροφυσιολογικά γεγονότα(Παπαδόπουλος, 2001, σελ. 307-308). Η βραχύχρονη μνήμη επίσης αναφέρεται και ως άμεση μνήμη ή μνήμη εργασίας και συνίσταται στην καταγραφή και συγκράτηση εισερχόμενων πληροφοριών από το περιβάλλον σε μια μορφή ώστε να υπάρχει εύκολη πρόσβαση για κάποιο σύντομο χρονικό διάστημα μετά από το ερέθισμα. Κάνει δυνατή τη διαμόρφωση μιας εντύπωσης του περιβάλλοντος στο οποίο βρίσκεται ένα άτομο σε ένα δεδομένο χρόνο, πέραν της διάρκειας της παρουσίας ενός συγκεκριμένου ερεθίσματος(Tulving, 1991, σελ. 13). Αποτελεί τη προσωρινή αποθήκευση κάποιων πληροφοριών και είναι απαραίτητη για να επιτευχθεί μια δοκιμασία, φυσιολογική ή πειραματική. Μόλις η δοκιμασία επιτευχθεί, δεν απαιτούνται πλέον οι συγκεκριμένες πληροφορίες και έτσι λησμονιούνται(Baddeley, 1999, σελ. 15). Η μνήμη εργασίας αποτελεί στοιχείο διάφορων μορφών ανώτερων πνευματικών λειτουργιών και αναφέρεται ότι υπάρχει υψηλή συσχέτιση μεταξύ ενεργής μνήμης και μετρούμενης ευφυΐας(Vander, Sherman, Luciano & Τσακόπουλος, 2001, σελ. 502).

Μακρόχρονη μνήμη**.** Θεωρείται και η «κύρια μνήμη» του οργανισμού στην οποία υπάρχουν αποθηκευμένες διάφορες επεξεργασμένες και ταξινομημένες πληροφορίες, με τρόπο ώστε να συνδέονται κατάλληλα μεταξύ τους(Παπαδόπουλος, 2001, σελ. 309). Από τα 3 είδη μνήμης, η μακρόχρονη μνήμη ανταποκρίνεται πιο πιστά στην αντίληψη που έχει κάποιο άτομο για τη μνήμη του. Απαρτίζεται από πληροφορίες που αποθηκεύονται για αξιοσημείωτο χρονικό διάστημα. Κάποιοι μάλιστα υποστηρίζουν ότι στη πραγματικότητα οι πληροφορίες δεν εξαφανίζονται ποτέ από τη μνήμη αλλά με το πέρασμα του χρόνου γίνεται όλο και δυσκολότερη η πρόσβαση σε αυτές. Και αυτή η μνήμη δεν είναι ενιαία(Baddeley, 1999, σελ. 16) και διαχωρίζεται σε άλλες κατηγορίες, με πιο ξεκάθαρο το διαχωρισμό της σε δηλωτική(ή αλλιώς έκδηλη ή πρόδηλη) και άδηλη(Baddeley, 2004, σελ. 5-6). Υπάρχει δηλαδή ο διαχωρισμός της μνήμης σε αυτή που μπορεί να εκφραστεί με λόγια και σε αυτή που δε μπορεί. Έτσι αυτή που μπορεί να εκφραστεί με λόγια αφορά τη μνήμη για καταστάσεις και γεγονότα, ενώ αυτή που δε μπορεί αφορά όλα τα υπόλοιπα(Baddeley, 1999, σελ. 19). Άλλος ένας τρόπος διαχωρισμού αναφέρεται στο ότι η δηλωτική μνήμη μπορεί να είναι αληθής ή λανθασμένη, ενώ η άδηλη μνήμη δεν

είναι ούτε σωστή ούτε λανθασμένη και υποστηρίζει αλλαγές στις ικανότητες ενός ατόμου(Milner, Squire & Kandel, 1998).

Η **άδηλη μνήμη** γίνεται κατανοητή μέσω των γεγονότων που δεν απαιτούν ανάκληση της διαδικασίας μάθησης και μπορεί να γίνει αντιληπτή απευθείας μέσω των πράξεων. Διάφορες μορφές άδηλης μνήμης εδράζονται σε διακριτές περιοχές του εγκεφάλου, ανάλογα με το είδος της πληροφορίας που πρέπει να μαθευτεί(Baddeley, 2004, σελ. 5-6). Η άδηλη μνήμη αφορά μεταξύ άλλων και τη μάθηση κινητικών δεξιοτήτων, η οποία διατηρείται τυπικά όπως μια ολόκληρη έκταση από φαινόμενα, γνωστά ως μνημονική ευόδωση. Το υποκείμενο σε τέτοιου είδους περιστάσεις δε διερωτάται για τις προηγούμενες παρουσιάσεις του υλικού που πρόκειται να μαθευτεί αλλά η επιρροή τους αντανακλάται έμμεσα στη ταχύτητα της φύσης της μετέπειτα απόδοσης, τυπικώς σε μια μη μνημονική δοκιμασία(Baddeley, 1999, σελ. 17-18), δηλαδή αντανακλώνται αλλαγές στην ικανότητα ενός ατόμου να ανιχνεύει ή να αναγνωρίζει αντικείμενα που συνάντησε σε προηγούμενες εμπειρίες(Milner, Squire & Kandel, 1998). Η διαδικαστική μνήμη, αποτελεί την άδηλη μνήμη που εξυπηρετεί τον τρόπο με τον οποίο εκτελούνται διάφορες ενέργειες – «η άδηλη μνήμη για επιδέξια κινητική συμπεριφορά, ανεξάρτητα από οποιαδήποτε κατανόηση, όπως για παράδειγμα η ίππευση και η ισορροπία ενός ποδηλάτου». Στην άδηλη μνήμη συμπεριλαμβάνονται και οι μαθημένες συναισθηματικές αντιδράσεις, όπως παρατηρείται και στο κλασικό πείραμα του Pavlov με το σκύλο(Vander, Sherman, Luciano & Τσακόπουλος, 2001, σελ. 502). Τυπικά, «η άδηλη μνήμη έχει αυτόματο ή αντανακλαστικό χαρακτήρα», ενώ ο σχηματισμός και η ανάκλησή της δεν εξαρτώνται απολύτως από την επίγνωση ή από τις γνωσιακές διεργασίες, ενώ συνήθως δεν είναι δυνατή η έκφρασή της μέσω λέξεων. Τέτοιου τύπου ικανότητες αποκτώνται βραδέως μέσω της πολλαπλής επανάληψης και εκφράζονται αρχικά με βελτιωμένη επίδοση στις ανάλογες δοκιμασίες(Kupfermann & Kandel, 1997/2003, σελ. 688). Το άτομο μπορεί να μην είναι σε θέση να ανακαλέσει ολόκληρη τη διαδικασία εκμάθησης, αλλά να επιδείξει ικανότητες μάθησης μέσω κάποιας αλλαγής στη συμπεριφορά του. Φαίνεται ότι υπάρχουν παράλληλα συστήματα τα οποία εμπλέκονται στην άδηλη μνήμη(Baddeley, 1999, σελ. 20).

Η **δηλωτική μνήμη** από την άλλη, είναι η μνήμη για τα καθημερινά γεγονότα που μπορούν να ανακληθούν συνειδητά με λεκτική ή άλλου είδους εκφορά(Zola-Morgan, Squire & Ramus, 1995). Με τη δηλωτική μνήμη το άτομο δίνει απαντήσεις σε ερωτήματα τύπου «τί, πότε και πού». Αυτό το είδος μνήμης βασίζεται στο ιστορικό

εμπειριών του ατόμου και παραδείγματα τέτοιου είδους μνήμης είναι οι αναμνήσεις που αφορούν αντικείμενα ή γεγονότα, οικεία πρόσωπα και η ανάμνηση του χώρου και του χρόνου κατά τον οποίο αποτυπώθηκε η μνήμη, αλλά και η γενική γνώση του κόσμου(π.χ. ονόματα και γεγονότα)(Vander, Sherman, Luciano & Τσακόπουλος, 2001, σελ. 502). Με αυτό το είδος μνήμης το άτομο αποκτά γνώσεις για άτομα, θέσεις και πράγματα τα οποία είναι προσιτά στη συνείδηση, μαθαίνει δηλαδή τί είναι ο κόσμος. Η δηλωτική μνήμη είναι μια «δημιουργική διεργασία και αντικατοπτρίζει συνθετική ή ανασυνθετική διεργασία»(Kupfermann & Kandel, 1997/2003, σελ.686).

Ο Tulving το 1972 πρότεινε το διαχωρισμό της έκδηλης μνήμης σε διακριτά συστήματα, τη μνήμη επεισοδίων και τη σημασιολογική μνήμη(Baddeley, 2004, σελ. 5-6). Η **σημασιολογική** μνήμη είναι αυτή που κάνει δυνατή την απόκτηση και διατήρηση πληροφοριών από την πραγματικότητα υπό μια διευρυμένη έννοια. Οι δομημένες - αναπαριστάμενες αυτές πληροφορίες συμβάλλουν στη δημιουργία ενός μοντέλου για τον κόσμο και αποτελούν το απαραίτητο υλικό για σκέψη στο άτομο, όπου γνωσιακές διεργασίες για διάφορες πλευρές του κόσμου μπορούν να επέλθουν πέρα της άμεσης αντίληψης. Για παράδειγμα το άτομο μέσω της σημασιολογικής του μνήμης μπορεί να γνωρίζει τη θέση αντικειμένων στο χώρο χωρίς την άμεση αντίληψη της τοποθεσίας τους. Άλλες πλευρές αυτού του είδους μνήμης είναι η ταξινόμηση αντικειμένων, γεγονότων ή καταστάσεων και η συμβολική περιγραφή τους σε κατηγορίες ανάλογα με τη λειτουργία και τη χρήση τους(Tulving, 1991, σελ. 13). Γενικά, ο όρος σημασιολογική μνήμη αναφέρεται στην ικανότητα που έχει το άτομο να αποκτά γενικές γνώσεις για τον κόσμο(Baddeley, 2004, σελ. 5-6). Από την άλλη η **μνήμη επεισοδίων** επιτρέπει στο άτομο να θυμάται το παρελθόν του, γεγονότα που ενσωματώθηκαν σε ένα σύνολο άλλων γεγονότων από την προσωπική του ζωή, σε υποκειμενικό χρόνο. Υπάρχει συνειδητή επίγνωση της ανάκλησης των παρελθοντικών εμπειριών, κάτι που τη διαχωρίζει από κάποια άλλα είδη μνήμης και επίγνωσης, όπως τις αντιληπτικές εμπειρίες, τη φαντασία, το όνειρο, την επίλυση προβλημάτων και την ανάσυρση σημασιολογικών πληροφοριών(Tulving, 1991, σελ. 13-14). Γενικά η μνήμη επεισοδίων αναφέρεται στην ικανότητα ενός ατόμου να ανακαλεί γεγονότα του παρελθόντος με λεπτομέρειες και την αίσθηση ότι η εμπειρία αυτή «ξαναζείται»(Baddeley, 2004, σελ. 5-6).

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, θεωρείται ότι τα δυο συστήματα που αφορούν τη σημασιολογική μνήμη και τη μνήμη επεισοδίων αναπαριστούν δυο παράλληλα υποσυστήματα της λεγόμενης δηλωτικής μνήμης(Tulving, 1991, σελ. 19-20).

Πιθανολογείται ότι η σημασιολογική μνήμη αποτελείται από τη συσσώρευση πολλών μνημών επεισοδίων, όπου οι λεπτομέρειες των γεγονότων απεβλήθησαν και παρέμειναν τα γενικά χαρακτηριστικά τους. Ωστόσο, δεν έχει ξεκαθαριστεί ακόμα η σχέση μεταξύ των δυο υποκατηγοριών της μακρόχρονης δηλωτικής μνήμης(Baddeley, 2004, σελ. 5-6). Από την άλλη, υπάρχει και η άποψη ότι το σύστημα της μνήμης επεισοδίων είναι ένα μοναδικό σύστημα, ενσωματωμένο στη σημασιολογική μνήμη το οποίο υποστηρίζεται από αυτή για κάποιες από τις λειτουργίες του. Σύμφωνα με την άποψη αυτή, θεωρείται ότι η σημασιολογική μνήμη προηγείται της μνήμης επεισοδίων σε οντογενετική ανάπτυξη και φυλογενετική πρόοδο ενώ η μνήμη επεισοδίων εξελίχθηκε από τη σημασιολογική μνήμη ώστε να αποκτηθούν λειτουργικές ιδιότητες που δε θα κατέχονται από ένα «ωμό» σημασιολογικό σύστημα. Σε κάποιες από τις λειτουργίες του ωστόσο, το σύστημα αυτό έχει παραμείνει ισχυρά εξαρτημένο από τη σημασιολογική μνήμη. Έτσι, φαίνεται ότι δε μπορεί να αποθηκευτεί καμία νέα πληροφορία στην επεισοδιακή μνήμη αν η σημασιολογική μνήμη είναι εξ ολοκλήρου ανενεργή ενώ από την άλλη, νέες πληροφορίες μπορούν να αποθηκευτούν στη σημασιολογική μνήμη εν απουσία της λειτουργίας του συστήματος της μνήμης επεισοδίων, όπως φαίνεται από τη μνήμη των πολύ μικρών παιδιών και των ζώων, που δεν έχουν μνήμη επεισοδίων. Επιπλέον, η υπόθεση ότι οι πληροφορίες φτάνουν στη σημασιολογική μνήμη μέσω της μνήμης επεισοδίων απορρίπτεται. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι νέες πληροφορίες εισέρχονται στη σημασιολογική μνήμη μέσω των αντιληπτικών συστημάτων και όχι μέσω της μνήμης επεισοδίων και αποδείξεις υπέρ αυτής της υπόθεσης προέρχονται από παρατηρήσεις σε ασθενείς με αμνησία(Tulving, 1991, σελ. 19-20).

Σημαντική συμβολή στη γνώση των επιστημόνων για τις διεργασίες της μνήμης έχουν προσφέρει οι μελέτες με πειραματόζωα. Εύλογα όμως μπορεί να εγερθεί το ερώτημα του πώς μπορεί να μελετηθεί η δηλωτική μνήμη σε ζώα που δεν μπορούν να μιλήσουν. Έτσι, πρέπει να αναφερθεί ότι στα πειράματα που διεξάγονται χρησιμοποιούνται τέτοιες δοκιμασίες όπου το ζώο μαθαίνει και θυμάται με τέτοιο τρόπο ώστε να παρουσιάζονται χαρακτηριστικά της ανθρώπινης δηλωτικής μνήμης(Squire & Kandel, 2000, σελ. 19). Ωστόσο, παρά τις αξιόλογες προόδους που έχουν γίνει στον τομέα της διερεύνησης του τρόπου με τον οποίο σχηματίζονται και

ανακαλούνται οι αναμνήσεις, τα μνημονικά φαινόμενα δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητά.

Έτσι, παρακάτω, στα επόμενα κεφάλαια, θα γίνουν αναφορές για συγκεκριμένες νευροανατομικά περιοχές και για το πώς αυτές θεωρείται ότι εμπλέκονται σε διάφορες λειτουργίες της μνήμης, τόσο της άδηλης, όσο και της δηλωτικής. Τα δεδομένα αυτά προέρχονται τόσο από παρατηρήσεις ασθενών με διαταραχές στη μνήμη όσο και από μελέτες με πειραματόζωα. Έπειτα, θα γίνει μια αναφορά στο νευροχημικό υπόστρωμα της μνήμης, όπου θα αναφερθούν οι κυριότερες ουσίες που επηρεάζουν, με θετικό ή αρνητικό τρόπο τη γνωσιακή αυτή λειτουργία, καθώς και κάποια σχετικά πειράματα. Η ύπαρξη πολλών ουσιών που φαίνονται να εμπλέκονται στη μνήμη καθιστά την ερμηνεία των μνημονικών φαινομένων δύσκολη και πολύπλοκη, αλλά συγχρόνως και γοητευτική. Κλείνοντας, θα αναφερθούν συνοπτικά κάποιες διαταραχές της μνήμης, ώστε να γίνει μια επιτυχής σύνδεση με τα προηγούμενα δεδομένα όσον αφορά το ανατομικό και το νευροχημικό κομμάτι μέσω της ανάδειξης ενδιαφερουσών περιπτώσεων ασθενών και γενικά νοσηρών καταστάσεων.

Μέρος Α΄

Η νευροανατομία της μνήμης

Από την εποχή που ο Broca ανακάλυψε ότι βλάβη σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου μπορούν να διαταράξουν τη λειτουργία του λόγου τέθηκαν ερωτήματα για το αν η λειτουργία της μνήμης μπορεί να εντοπιστεί σε συγκεκριμένα νευρωνικά κυκλώματα(Kandel, Kupfermann & Iversen, 2006, σελ. 1462). Αρχικά, ο Pavlov, με τα πειράματα που διεξήγαγε πάνω στη κλασική εξαρτημένη μάθηση, διατύπωσε την ιδέα ότι αυτή αντανακλά ενίσχυση της σύνδεσης μεταξύ των εμπλεκόμενων περιοχών: αυτής που διεγείρεται από το εξαρτημένο ερέθισμα και αυτής που διεγείρεται από το φυσικό ερέθισμα. Έτσι, πρότεινε ότι η φυσική αντίδραση παρουσία του εξαρτημένου ερεθίσματος προκύπτει από την μετάδοση της διέγερσης από την περιοχή που αντιστοιχεί στο εξαρτημένο ερέθισμα προς τη περιοχή που αντιστοιχεί στη φυσική αντίδραση(Kalat, 1995/2003, σελ. 472-473, 474). Ο Karl Lashley διερεύνησε την ορθότητα της θεωρίας, η οποία είχε ασκήσει μεγάλη επιρροή, με το σκεπτικό ότι εφόσον η μάθηση λαμβάνει χώρα μέσω νέων ή ενισχυμένων συνδέσεων μεταξύ δυο εγκεφαλικών περιοχών, τομές σε διάφορα σημεία του εγκεφάλου θα μπορούσαν να διακόψουν αυτή τη σύνδεση και να επηρεάσουν αρνητικά τις μαθημένες αντιδράσεις. Κατά το διάστημα από το 1920 ως το 1950 εργάσθηκε με τον εγκεφαλικό φλοιό επίμυων για να διερευνήσει τη θεωρία αυτή. Έτσι, έκανε διαφόρου τύπου και αριθμού τομές στους εγκεφάλους επίμυων που ήταν εκπαιδευμένοι σε διάφορες δοκιμασίες. Με αυτόν τον τρόπο, ήθελε να ανακαλύψει το έγγραμμα, δηλαδή το φυσικό υπόστρωμα της μάθησης. Παρόλα αυτά οι επίμυες απέδιδαν ικανοποιητικά στις δοκιμασίες και έτσι κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα συγκεκριμένα είδη μάθησης δεν βασιζόταν στην ενίσχυση συνδέσεων μεταξύ περιοχών του εγκεφαλικού φλοιού. Προσπάθησε επίσης να ανακαλύψει ποιες περιοχές του φλοιού παίζουν μεγαλύτερο ρόλο στη μάθηση. Ωστόσο, μέσα από τα πειράματα του, βρήκε ότι η μνήμη και η μάθηση δε φαινόταν να εξαρτώνται από συγκεκριμένες περιοχές του φλοιού, αλλά ο βαθμός που τα πειραματόζωα εμφάνιζαν διαταραχές στη μνήμη σχετιζόταν με το ποσοστό αφαίρεσης τμημάτων του φλοιού. Έτσι πρότεινε το νόμο της «συνολικής δράσης»(law of mass action) για τη λειτουργία της μνήμης στο φλοιό(Kalat, 1995/2003, σελ. 472-474, Milner, Squire & Kandel, 1998, Squire & Kandel, 2000,

σελ. 9). Η πρώτη απόδειξη για τον εντοπισμό των μνημονικών λειτουργιών σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου έγινε από τον Wilder Penfield ο οποίος χρησιμοποίησε τη δεκαετία του 1940 ηλεκτρικό ερεθισμό του εγκεφάλου σε επιληπτικούς ασθενείς, οι οποίοι κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων στον εγκέφαλο βρισκόταν σε πλήρη εγρήγορση. Παρατήρησε ότι ο ερεθισμός του κροταφικού λοβού προκαλούσε ανάκληση αναμνήσεων παλαιότερων εμπειριών. Η στατιστική όμως συχνότητα εμφάνισης τέτοιων φαινομένων και το γεγονός ότι εξέτασε μόνο επιληπτικούς δεν οδήγησαν σε ευρεία αποδοχή των θεωριών του(Kandel σελ. 1642-1643, Squire & Kandel, 2000, σελ. 10-11).

Με το πέρασμα του χρόνου, η συσσώρευση ευρημάτων από μελέτες σε φυσιολογικά υποκείμενα, αμνησιακούς ασθενείς και πειραματόζωα στο δεύτερο μισό του 20^{ου} αιώνα, οδήγησε στη διαπίστωση ότι η διεργασία της μνήμης επιτελείται από διαφορετικές ανατομικά περιοχές. Τα δεδομένα αυτά στήριξαν και την διχοτόμηση της μνήμης σε συνειδητή και ασυνείδητη αλλά και την αναγνώριση ότι δεν μπορούν όλες οι μνημονικές διεργασίες να στεγασθούν κάτω από τη διχοτόμηση αυτή. Έτσι, φάνηκε ότι η δηλωτική μνήμη εξαρτάται από δομές του έσω κροταφικού λοβού και του διεγκέφαλου, ενώ η άδηλη γίνεται κατανοητή μέσω των πράξεων και εξαρτάται από τα συστήματα που εμπλέκονται στην εκτέλεση των συγκεκριμένων πράξεων(Squire, 2004). Έτσι, διαφορετικές μορφές άδηλης μάθησης σχετίζονται με τη λειτουργία περιοχών όπως το ραβδωτό, η αμυγδαλή και η παρεγκεφαλίδα(Squire, Stark & Clark, 2004). Όσον αφορά τη μνήμη επεισοδίων, φάνηκε ότι απαιτεί και την υποστήριξη επιπλέον συστημάτων από αυτά που χρειάζεται η σημασιολογική μνήμη, όπως είναι οι μετωπιαίοι λοβοί(Squire, 2004).

Ωστόσο, η παρατήρηση διαφόρων μνημονικών φαινομένων δεν συνηγορεί υπέρ μιας απλής θεωρίας εντοπισμού της μνήμης στο νευρικό σύστημα. Έχει προταθεί ότι οι διεγκεφαλικές-ιπποκάμπειες δομές «συμμετέχουν σε όλες τις ενεργείς φάσεις της μάθησης και της ενσωμάτωσης νέων πληροφοριών, ανεξάρτητα από την αισθητική οδό μέσω της οποίας η πληροφορία φθάνει στον οργανισμό για να αφομοιωθεί ή της τελικής οδού έκφρασής της, και φαίνεται ότι δεν έχει μεγάλη διαφορά εάν οι νεοαποκτηθείσες πληροφορίες περιλαμβάνουν λειτουργίες που ταξινομούνται ως καθαρά γνωσιακές ή συναισθηματικές». Αυτή η άποψη όσον αφορά τη λειτουργία της μνήμης ορίστηκε ως «καθολική» ή παράγοντας «U» της μνήμης ενώ οι περιορισμένες περιοχές του βρεγματικού, κροταφικού και ινιακού φλοιού που σχετίζονται με τις διάφορες ειδικές συνιστώσες της μνήμης ορίζονται ως «S»

παράγοντες της μνήμης(Victor & Ropper, 2001/2003, σελ. 534). Γενικά υπάρχει η άποψη ότι τα συστήματα που εμπλέκονται στη μνήμη λειτουργούν τόσο ανεξάρτητα όσο και παράλληλα. Για παράδειγμα η τραυματική εμπειρία όπου ένας σκύλος έριξε κάποιο άτομο στο πάτωμα κατά την παιδική του ηλικία, δημιουργεί ασφαλώς μια σταθερή δηλωτική μνήμη για το επεισόδιο αλλά και άδηλη φοβία γενικά για τα σκυλιά(Squire, 2004).

Παρακάτω θα αναλυθούν διεξοδικότερα οι σημαντικές για τη μνήμη δομές του έσω κροταφικού λοβού και του διεγκεφάλου, οι δομές που θεωρούνται σημαντικές για κάποιες μορφές άδηλης μάθησης, ενώ στο τέλος θα γίνει και μια συζήτηση όσον αφορά το πού αποθηκεύονται εν τέλει οι αναμνήσεις. Πρέπει να αναφερθεί ότι ο όρος «μακροπρόθεσμη ενδυνάμωση»(LTP), που συναντάται παρακάτω, αφορά διαδικασίες που υποστηρίζεται ότι αποτελούν τη κυτταρική βάση της μάθησης και της μνήμης(Shahidi, Motamedi & Naghdi, 2004). Ωστόσο, το θέμα δε θα αναλυθεί διεξοδικότερα, γιατί στόχος της συγκεκριμένης ενότητας είναι να παρουσιαστεί η βιολογική βάση της μνήμης και της μάθησης σε επίπεδο ευρύτερης ανατομικής οργάνωσης και όχι σε μοριακό / κυτταρικό επίπεδο.

Α.1. Ο έσω κροταφικός λοβός

Ο έσω κροταφικός λοβός περιλαμβάνει ένα σύστημα δομών το οποίο αποτελείται από τον ιπποκάμπεια περιοχή και τους παρακείμενους φλοιούς: τον περιρινικό, τον ενδορινικό και τον παραϊπποκάμπειο. Στοιχεία που υποστηρίζουν ότι όλος ο έσω κροταφικός λοβός παίζει κάποιο ρόλο στη δηλωτική μάθηση προέρχονται από μελέτες ασθενών με βλάβη περιορισμένη στον ιπποκάμπειο σχηματισμό αλλά και άλλων με πιο εκτεταμένη βλάβη, τόσο στον ιπποκάμπειο σχηματισμό όσο και στους γειτονικούς φλοιούς(όπως ο ασθενείς Η.Μ., βλ. μέρος Γ.1.) όπου οι τελευταίοι παρουσιάζουν πιο σοβαρά μνημονικά ελλείμματα σε σχέση με τους πρώτους. Οι δομές του έσω κροταφικού λοβού αποτελούν συγκλίνουσες περιοχές επεξεργασίας πληροφοριών και δέχονται εισερχόμενα ερεθίσματα από όλες τις αισθήσεις(Squire, Stark & Clark, 2004). Πρώτος ο νευροχειρούργος Wilder Penfield, με τις έρευνές του, συνέβαλε αποφασιστικά στη κατανόηση της λειτουργίας των κροταφικών λοβών.

Εκτός από τις μελέτες με ηλεκτρικό ερεθισμό εγκεφάλου επιληπτικών, που αναφέρθηκαν παραπάνω, μελέτησε ασθενείς που τους είχε αφαιρεθεί τμήμα του κροταφικού λοβού(τμήματα του ιπποκάμπου χωρίς να περιλαμβάνεται και η περιοχή Wernicke), ως θεραπεία για την επιληψία, και έκανε πολύ ενδιαφέρουσες παρατηρήσεις. Σε ασθενείς που τους είχε αφαιρεθεί ο κροταφικός λοβός αμφίπλευρα, παρατηρήθηκε έντονη και μη αναστρέψιμη ανικανότητα στον σχηματισμό ορισμένων τύπων μακρόχρονης μνήμης(βλ. μέρος Γ.1.). Οι ασθενείς που είχαν υποστεί μονόπλευρη βλάβη εμφάνιζαν επίσης κάποια απώλεια μνήμης, αλλά μικρότερου βαθμού. Επίσης, το είδος της ύλης και ο βαθμός διαταραχής των μνημονικών διεργασιών εξαρτώνταν από τη πλευρά του εγκεφάλου που είχε υποστεί τη βλάβη. Έτσι, οι βλάβες στον αριστερό κροταφικό λοβό προκαλούσαν δυσκολίες στην απομνημόνευση λεκτικής ύλης, ενώ στον δεξί διαταραχή στην ικανότητα ενθύμησης αισθητικών πληροφοριών(Kupfermann, 1997/2003, σελ. 374).

Οι δομές του έσω κροταφικού λοβού, που αποκαλούνται συνολικά και ως «μνημονικό σύστημα του έσω κροταφικού λοβού», θεωρείται ότι συνεργάζονται για να εξυπηρετήσουν τη δηλωτική μνήμη(Bussey & Saksida, 2005) ενώ πολλές μορφές άδηλης μάθησης είναι φυλογενετικά πρωτόγονες και είναι ανεπτυγμένες και σε ασπόνδυλα που δεν έχουν ιππόκαμπο ή έσω κροταφικό λοβό(Milner, Squire & Kandel, 1998). Ωστόσο, αναφέρεται ότι οι ασθενείς με βλάβη στον έσω κροταφικό λοβό μπορούν να μάθουν κάποιες πληροφορίες δηλωτικής μνήμης(που αφορούν γεγονότα. και περιστατικά). Αυτές τους οι ικανότητες πιθανώς να λαμβάνουν χώρα μέσω μηνυμάτων απευθείας στον νεοφλοιό ή στην απόκτηση της γνώσης να εμπλέκονται περιοχές του έσω κροταφικού λοβού που παρέμειναν άθικτες(Squire, Stark & Clark, 2004).

Ενδείξεις για τη συμμετοχή του έσω κροταφικού λοβού στην αρχική επεξεργασία και καταγραφή των ερεθισμάτων που θα αποθηκευτούν, προέρχονται και από μελέτες νευροαπεικόνισης, όπου η περιοχή παρουσιάζει μεγαλύτερη ενεργοποίηση κατά την παρουσία νέων, παρά οικείων ερεθισμάτων. Μελέτες με fMRI έδειξαν ότι το μέγεθος της ενεργοποίησης του δεξιού προμετωπιαίου φλοιού και του παραϊπποκάμπειου φλοιού αμφίπλευρα σχετίζεται με την ικανότητα της απομνημόνευσης. Η αυξημένη ενεργοποίηση σχετίζεται με την αυξημένη ικανότητα απομνημόνευσης ενώ αντίθετα η μειωμένη με πληροφορίες που δεν απομνημονεύθηκαν καλά ή ξεχάστηκαν(Brewer, Zhao, Desmond, Glover & Gabrieli, 1998). Επιπλέον, αναφέρεται ότι τα δυο συστατικά της έκδηλης ανάκλησης, η εκ προθέσεως αναζήτηση και η επιτυχής

ανάμνηση, σχετίζονται με αυξημένη δραστηριότητα στον πρόσθιο προμετωπιαίο και τον έσω κροταφικό λοβό, αντίστοιχα, όπως φάνηκε από μελέτες νευροαπεικόνισης κατά τη διάρκεια ανάκλησης δηλωτικών μνημών. Για μια ανασκόπηση ανάλογων δεδομένων από μελέτες νευροαπεικόνισης βλ. Schacter & Buckner, 1998.

Γενικά, η εμπλοκή του έσω κροταφικού λοβού στη μνήμη αφορά κάποιο περιορισμένο χρονικό διάστημα. Αυτό φαίνεται και από την παρατήρηση ότι ο Η.Μ. και άλλοι ασθενείς με ανάλογες βλάβες είχαν ανέπαφη τη μνήμη για γεγονότα που προηγήθηκαν πολλά χρόνια της επέμβασης(Milner, Squire & Kandel, 1998). Εφόσον, όπως αναφέρθηκε, η μνήμη για παλαιά γεγονότα είναι ανέπαφη σε ασθενείς με μεγάλη καταστροφή στους έσω κροταφικούς λοβούς η μνήμη πρέπει να αποθηκεύεται μόνιμα αλλού(βλ. μέρος Α.16.). Ωστόσο, δεν θα πρέπει να θεωρείται ότι ο έσω κροταφικός λοβός λειτουργεί ως μια προσωρινή «αποθήκη» μνήμης(Squire, Stark & Clark, 2004).

Νεότερες έρευνες υποδεικνύουν ότι οι δομές που περιλαμβάνονται στον έσω κροταφικό λοβό είναι λειτουργικά ανομοιογενείς και παρουσιάζουν ανεξαρτησία η μια από την άλλη. Επίσης, υπάρχουν ενδείξεις που υποστηρίζουν ότι μπορεί να εμπλέκονται και σε άλλες γνωσιακές λειτουργίες όπως η αντίληψη(Bussey & Saksida, 2005). Παρακάτω θα γίνει λεπτομερέστερη καταγραφή των δεδομένων που αφορούν συγκεκριμένες περιοχές του έσω κροταφικού λοβού, δηλαδή του ιπποκάμπειου σχηματισμού και των γύρω φλοιών, και τη σχέση τους με τη μνήμη.

Α.2.Ο ιπποκάμπειος σχηματισμός

Ο ιπποκάμπειος σχηματισμός αποτελείται από τον ιππόκαμπο, την οδοντωτή έλικα, το υπόθεμα και τον ενδορινικό φλοιό(Suzuki & Amaral, 1990, Milner, Squire & Kandel, 1998) ενώ η παρυφή του ιπποκάμπου και η ραχιαία ψαλίδα αποτελούν τις κύριες προσαγωγούς και απαγωγούς δεσμίδες του ιππόκαμπου(Galani, Obis, Coutureau, Jarrard & Cassel, 2002). Άλλοι ερευνητές δεν περιλαμβάνουν τον ενδορινικό φλοιό στον ιπποκάμπειο σχηματισμό. Ο ιπποκάμπειος σχηματισμός δέχεται πληροφορίες από όλους τους συνειρμικούς φλοιούς ώστε να σχηματίσει

δηλωτική μνήμη ή μνήμη επεισοδίων(Ono, Nishijo, Eifuku, Kobayashi & Tamura, 1996, σελ. 187-188).

Οι μελέτες με ασθενείς που είχαν υποστεί εντοπισμένες βλάβες στον ιπποκάμπειο σχηματισμό και οι παρατηρήσεις πειραματόζωων με καταστροφές συγκεκριμένων περιοχών του εγκεφάλου, συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι ο ιπποκάμπειος σχηματισμός μετέχει στον απόκτηση και πρώιμη αποθήκευση πληροφοριών δηλωτικής μνήμης, χωρίς όμως να είναι η περιοχή όπου αποθηκεύονται μακρόχρονα(Dubnau, Chiang & Tully, 2003). Φαίνεται να είναι σημαντικός για τον σχηματισμό δηλωτικών μνημών μόνο για ένα περιορισμένο χρονικό διάστημα, ανάλογα με τις πληροφορίες που πρόκειται να αποθηκευτούν. Όσο περνά ο χρόνος η μνήμη αναδιοργανώνεται και παγιώνεται πιθανώς σε περιοχές του φλοιού ενώ η συμβολή του ιπποκάμπειου σχηματισμού είναι μικρότερη(βλ. μέρος Α.16.)(Squire & Kandel, 2000, σελ.104).

Ο ιππόκαμπος είναι μια πολύ σημαντική δομή του ιπποκάμπειου σχηματισμού και αποτελείται από το υπόθεμα, τις στοιβάδες πυραμιδικών κυττάρων CA1-4 και την οδοντωτή έλικα(Aggleton, Vann, Oswald & Good, 2000, Warburton, Baird, Morgan, Muir & Aggleton, 2000). Όπως θα αναφερθεί παρακάτω είναι απαραίτητος για την σωστή επίδοση σε δοκιμασίες χωρικής μνήμης και έτσι λαμβάνει οπτικές και αιθουσαίες πληροφορίες(Aggleton, Vann, Oswald & Good, 2000). Στους ανθρώπους είναι μια δομή πολύ σημαντική για τη δηλωτική μνήμη ενώ στους επίμυες για τη χωρική μνήμη – μνήμη σχέσεων(Kim, Koo, Lee & Han, 2005). Οι προβολές στο ραβδωτό αποτελούν μια σημαντική πύλη εξόδου πληροφοριών από την περιοχή αυτή ενώ νευρωνικές οδοί ξεκινούν από τον ιππόκαμπο και το υπόθεμα προς τον ενδορινικό φλοιό(Galani, Weiss, Cassel & Kelche, 1998). Η στοιβάδα CA3 πυραμιδικών κυττάρων είναι ιδιαίτερα σημαντική για τη σύγκληση πληροφοριών από το φλοιό. Ο ιππόκαμπος, μέσω αυτής συνδέει χωρικές, οπτικές, οσφρητικές και ακουστικές πληροφορίες, γεγονός που οδηγεί κάποιους να υποθέσουν ότι είναι εξειδικευμένος για τη μνήμη επεισοδίων(Rolls, 1996, σελ. 204).

Οι νευρώνες του ιππόκαμπου παρουσιάζουν τον λεγόμενο θήτα ρυθμό, μια συγχρονισμένη εκφόρτιση κυττάρων που προκαλεί δυναμικά με κύρια συχνότητα 3-12 Hz. Παρατηρείται σε διάφορα είδη θηλαστικών, συμπεριλαμβανομένων των πρωτευόντων, ενώ μεγάλου εύρους θήτα ρυθμός παρατηρείται σε ανθρώπους κατά τη διάρκεια δοκιμασιών για χωρική αλλά και μη χωρική μνήμη. Αναφέρεται ότι η LTP είναι ευαίσθητη στον ρυθμό θήτα και προτείνεται ότι είναι ένας μηχανισμός που

βοηθά τη συναπτική πλαστικότητα(Pan & McNaughton, 1997, Colom, 2006). Γενικά, αναφέρεται ότι ο θήτα ρυθμός του ιπποκάμπου είναι σημαντικός για την επαγωγή μνημονικών διαδικασιών(Shahidi, Motamedi & Naghdi, 2004) και έχει βρεθεί ότι η συστημική χορήγηση βενζοδιαζεπινών σε επίμυες, μειώνει τη συχνότητα της θήτα νευρωνικής δραστηριότητας και διαταράσσει τη χωρική μάθηση(Pan & McNaughton, 1997).

Όσον αφορά το ρόλο του ιππόκαμπου στη μνήμη, οι O'Keefe και Nadel το 1978 πρότειναν τη θεωρία του «γνωστικού χάρτη». Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, η αθροιστική δράση των νευρώνων του ιπποκάμπου παρέχει στον οργανισμό μια αναπαράσταση του περιβάλλοντος και το βοηθά να προσανατολιστεί στο χώρο(Hudon, Doré & Goulet, 2002). Έτσι, αναφέρουν ότι ο ιππόκαμπος είναι εξειδικευμένος στη μάθηση και την μνήμη τοποθεσιών αντικειμένων στο χώρο, ενώ η μάθηση για μη χωρικές σχέσεις δεν εξαρτάται από το σύστημα του ιπποκάμπου(Eichenbaum, Cohen, Otto & Wible, 1991, σελ. 170). Η θεωρία αυτή στηρίχθηκε σε πειράματα που έκαναν με τρωκτικά όπου η βλάβη στον ιππόκαμπο διατάραξε σοβαρά την ικανότητα για χωρική μάθηση, και σε ευρήματα από νευροψυχολογικές μελέτες που υπέδειξαν ότι στον ιππόκαμπο υπάρχουν νευρώνες που δραστηριοποιούνται ανάλογα με τη θέση του ζώου στο χώρο και ανεξάρτητα από άλλα ερεθίσματα και την εκάστοτε συμπεριφορά(Eichenbaum, 1996). Μελέτες ανασκόπησης αναφέρουν ότι στα περισσότερα πειράματα οι επίμυες στους οποίους είχε αφαιρεθεί ο ιππόκαμπος παρουσίαζαν ελλείμματα σε δοκιμασίες που απαιτούν χωρική μνήμη ενώ παρουσίαζαν φυσιολογικές επιδόσεις σε δοκιμασίες που απαιτούσαν μη χωρική μνήμη. Για μια ανασκόπηση του ρόλου του ιπποκάμπου όσον αφορά διάφορες πειραματικές διαδικασίες και τα σχετικά ευρήματα βλ. Jarrard, 1995. Ανάλογα ευρήματα υπάρχουν και με πρωτεύοντα. Για παράδειγμα, έχει καταδειχθεί ότι βλάβη στον ιππόκαμπο ή σε κάποιες από τις συνδέσεις του όπως την ψαλίδα, προκαλεί διαταραχή στην ικανότητα πρωτευόντων να μάθουν τις τοποθεσίες αντικειμένων και τις τοποθεσίες στις οποίες πρέπει να γίνουν συγκεκριμένες αντιδράσεις. Δηλαδή, έχει παρατηρηθεί ότι μετά από τέτοιες βλάβες προκαλούνται διαταραχές στη μνήμη αντικειμένων-τοποθεσιών και ανάλογες παρατηρήσεις έχουν γίνει όχι μόνο σε πίθηκους αλλά και σε ανθρώπους(Rolls, 1996, σελ. 204).

Παρόλη τη μεγάλη της απήχηση, η θεωρία αυτή είναι πια ξεπερασμένη και τα ευρήματα από παρατηρήσεις αμνησιακών ασθενών, από πειράματα με πρωτεύοντα και άλλα μοντέλα με τρωκτικά, έρχονται σε ασυμφωνία με αυτή τη

παραδοχή(Eichenbaum, Cohen, Otto & Wible, 1991, σελ. 170). Έτσι, παρόλο που αναφέρεται ότι ο ρόλος του ιπποκάμπου στα τρωκτικά αφορά στην επεξεργασία και απομνημόνευση χωρικών πληροφοριών, τα ευρήματα από διάφορες μελέτες υποστηρίζουν την άποψη ότι μεσολαβεί και στη μη χωρική μνήμη(Eichenbaum, 1996). Γενικά, έχει καταδειχθεί ότι οι βλάβες στον ιππόκαμπο μπορεί να διαταράξουν τη μνήμη για μη χωρικές πληροφορίες(Hudon, Allen, Potvin, Doré & Goulet, 2002) και θεωρείται πλέον ότι ο ιππόκαμπος συμμετέχει σε ένα ευρύ φάσμα μνημονικών ικανοτήτων, συμπεριλαμβανομένης της χωρικής μνήμης, χωρίς όμως να είναι εξειδικευμένος μόνο σε αυτή(Zola-Morgan, Squire & Ramus, 1995). Επίσης, παλαιότερα επικρατούσε η άποψη ότι ο ιππόκαμπος λειτουργεί ως αποθηκευτικός χώρος για χωρικές πληροφορίες. Μετά από πειράματα όμως ανετράπη και αυτή η άποψη και αποδείχθηκε ότι, τόσο οι πληροφορίες χωρικής μνήμης, όσο και αυτές της δηλωτικής μνήμης αποθηκεύονται με ανάλογο τρόπο(βλ. μέρος Α.16.)(Squire & Kandel, 2000, σελ. 105).

Η περιοχή του ιπποκάμπου, μελετάται εδώ και αρκετό καιρό όσον αφορά την εμπλοκή του στο σχηματισμό μνημών, και ιδιαίτερα στη μεταφορά των πληροφοριών από τη βραχύχρονη μνήμη στη μακρόχρονη(Ishikawa, Kubo, Shibanoki, Matsumoto & Asai, 1996, σελ. 21). Πειράματα με καταστροφή του ραχιαίου ιππόκαμπου αλλά και με χορήγηση ανταγωνιστών των NMDA υποδοχέων απευθείας στην περιοχή αυτή σε επίμυες, κατέδειξαν ότι παίζει σημαντικό ρόλο και στη μνήμη εργασίας. Η συμμετοχή του ιππόκαμπου σε αυτό το είδος μνήμης λαμβάνει χώρα μέσω NMDA υποδοχέων του γλουταμινικού και M1 μουσκαρινικών και νικοτινικών υποδοχέων της ακετυλοχολίνης(Watanabe & Ohno, 1996, σελ. 3). Επιπλέον, βρέθηκε ότι ουσίες όπως η τριμεθυλτίνη που προκαλούν ατροφία του ιππόκάμπου και μείωση στα επίπεδα γλουταμινικού στην περιοχή 4 εβδομάδες μετά τη χορήγηση, επιφέρουν διαταραχές στη σωστή επίδοση σε έναν ακτινωτό λαβύρινθο, δοκιμασία ευαίσθητη στη μνήμη εργασίας(Ishikawa, Kubo, Shibanoki, Matsumoto & Asai, 1996, σελ. 15).

Όσον αφορά στον άνθρωπο, ο ιππόκαμπος βρίσκεται στο έσω μέρος του κροταφικού λοβού και έχει παρατηρηθεί ότι άνθρωποι με αμφίπλευρη βλάβη στους έσω κροταφικούς λοβούς παρουσιάζουν πρόδρομη αμνησία, δηλαδή διαταραχή στην ικανότητα μάθησης νέων δηλωτικών μνημών για γεγονότα και αυτοβιογραφικά περιστατικά(βλ. περίπτωση του ασθενή Η.Μ., μέρος Γ.1.). Οι ασθενείς αυτοί έχουν την ικανότητα άδηλης μάθησης, όπως απόκτηση απλών συνηθειών, ικανοτήτων και εξαρτημένων αντανακλαστικών, παρατήρηση που οδήγησε στην υπόθεση ότι η

δηλωτική μνήμη και μάθηση εξαρτάται από τη λειτουργία του ιπποκάμπου, ενώ η άδηλη από άλλες περιοχές. Ωστόσο αυτή η διχοτόμηση δεν εξηγεί ικανοποιητικά τα μνημονικά φαινόμενα(Gluck, Myers & Meeter, 2005). Γενικά αναφέρεται ότι οι αμφίπλευρες, αλλά όχι οι μονόπλευρες βλάβες στον ιππόκαμπο προκαλούν διαταραχές στην απόκτηση και απομνημόνευση πληροφοριών(Smith, Lowenstein, Gennarelli & McIntosh, 1994). Από την άλλη, έχει παρατηρηθεί ότι ασθενείς με βλάβες στην CA1 περιοχή του ιπποκάμπου ή σε άλλες δομές του ιπποκάμπειου σχηματισμού παρουσιάζουν ανάδρομη αμνησία όπου οι παλαιές μνήμες παραμένουν ανέπαφες ενώ διαταράσσονται οι πιο πρόσφατες μνήμες που αποκτήθηκαν 1-2 χρόνια πριν τη βλάβη. Πιο εκτεταμένη ανάδρομη αμνησία, που μπορεί να καλύπτει 15-20 χρόνια, παρατηρείται σε ασθενείς με βλάβη τόσο στον ιππόκαμπο όσο και στους γειτονικούς φλοιούς. Οι παρατηρήσεις σε ασθενείς με βλάβες που περιορίζονται στον ιππόκαμπο οδήγησαν στην υπόθεση ότι ο ιππόκαμπος είναι απαραίτητος για το σχηματισμό μνημών για ένα σύντομο χρονικό διάστημα μετά τη μάθηση ενώ ο γειτονικός φλοιός παραμένει απαραίτητος για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα(Ramos & Vaquero, 2005).

Τέτοιες, και άλλες παρατηρήσεις σε ασθενείς, αλλά και ενδείξεις από μελέτες σε πρωτεύοντα, υποδεικνύουν ότι ο έσω κροταφικός λοβός είναι απαραίτητος για το σχηματισμό νέων δηλωτικών μνημών. Ιδιαίτερα όσον αφορά τον ιππόκαμπο, αυτός θεωρείται ιδιαίτερα σημαντικός για την ανάπτυξη δηλωτικής μνήμης γιατί, όπως αναφέρθηκε, παρουσιάζει μοναδική σύγκλιση πληροφοριών από περιοχές του φλοιού, οι οποίες προβάλλουν σε αυτή τη περιοχή(Ranganath, Heller, Cohen, Brozinsky & Rissman, 2005). Υπάρχουν διάφορες θεωρίες οι οποίες προτείνουν ότι κατά την αρχική πρόσληψη των πληροφοριών οι διάφορες όψεις ενός γεγονότος τυγχάνουν επεξεργασίας σε συνειρμικές περιοχές του φλοιού, και ο ιππόκαμπος συνθέτει τις πληροφορίες ώστε να σχηματίζονται πληροφορίες δηλωτικής μνήμης. Έτσι, η αλληλεπίδραση μεταξύ ιπποκάμπου και φλοιού φαίνεται να είναι μείζονος σημασίας για τον σχηματισμό της δηλωτικής μνήμης. Για παράδειγμα, ερευνητές, μέσω μελέτης fMRI, βρήκαν ότι κατά τον επιτυχή σχηματισμό μνημών ο ιππόκαμπος αλληλεπιδρά λειτουργικά με ένα ευρύ φάσμα μεταιχμιακών περιοχών, συμπεριλαμβανομένων του περιρινικού και του κογχομετωπιαίου φλοιού και του οπισθοσπλήνιου/του οπίσθιου φλοιού του προσαγωγίου, που συνδέονται ανατομικά με τον ιπποκάμπειο σχηματισμό. Αυξημένη σύνδεση παρατηρήθηκε και με τον πλάγιο κροταφικό, έσω βρεγματικό και έσω ινιακό λοβό. Γενικά τα δεδομένα

υποδεικνύουν ότι ο επιτυχής σχηματισμός μνημών σχετίζεται με παροδικές αυξήσεις στην αλληλεπίδραση φλοιού και ιπποκάμπου(Ranganath, Heller, Cohen, Brozinsky & Rissman, 2005).

Έτσι, σύμφωνα με τις τρέχουσες απόψεις, ο ιππόκαμπος έχει χρονικά περιορισμένο ρόλο στην εδραίωση μακρόχρονων μνημών. Υποστηρίζεται ότι κατά τα αρχικά στάδια της δημιουργίας μνημών, λαμβάνουν χώρα σχετικές αλλαγές στον ιππόκαμπο και μετέπειτα υπάρχει σταδιακή ανάπτυξη ενός ευρύτερου μνημονικού ίχνους στον νεοφλοιό. Για ένα περιορισμένο χρονικό διάστημα ο ιππόκαμπος είναι απαραίτητος για την μνημονική ανάκληση και η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει την συγχρονισμένη ενεργοποίηση του ιππόκαμπου και ανάλογων περιοχών του φλοιού. Η επανενεργοποίηση των περιοχών προκαλεί σταδιακά την δημιουργία πιο ισχυρών συνδέσεων ανεξάρτητων του ιπποκάμπου και οι αναμνήσεις που ανακαλούνται συχνότερα ανεξαρτητοποιούνται από τον ιππόκαμπο και αποθηκεύονται στο φλοιό γρηγορότερα και αποτελεσματικότερα(Dash, Hebert & Runyan, 2004). Έτσι, «ο ιππόκαμπος φαίνεται ότι είναι μόνο παροδικός χώρος αποθήκευσης της μακρόχρονης μνήμης και ότι, τελικά, μεταβιβάζει σε άλλες περιοχές τις πληροφορίες που αποκτήθηκαν, πιθανώς στον φλοιό των ημισφαιρίων, για μόνιμη αποθήκευση», ενώ θεωρείται ότι ο ιππόκαμπος και παραπλήσιες περιοχές του κροταφικού λοβού επεξεργάζονται τις πρόσφατες πληροφορίες από το περιβάλλον του ατόμου για μια περίοδο εβδομάδων ή μηνών και μετέπειτα τις μεταφέρουν στον φλοιό, σε περιοχή ανάλογη με το είδος του ερεθίσματος. Σύμφωνα με μια διαφορετική άποψη, μπορεί να μην αποθηκεύει καθόλου μακρόχρονες πληροφορίες, αλλά να διευκολύνει την αποθήκευση πληροφοριών που έτυχαν επεξεργασίας αρχικά από τον κάτω κροταφικό φλοιό(Kupfermann & Kandel, 1997/2003, σελ. 687-688). Η καθυστέρηση στην ανεξαρτητοποίηση της ανάκλησης και αποθήκευσης μνημών από τον ιππόκαμπο θεωρείται ότι έχει να κάνει με ενδοκυτταρικά γονιδιακά παράγωγα τα οποία καθυστερούν να διασχίσουν την απόσταση από τα κυτταροσώματα στις συνάψεις. Με αυτές τις διαδικασίες σχετίζεται η εξάρτηση από τον ιππόκαμπο όσον αφορά την αποθήκευση των δεδομένων και θεωρείται ότι ο τελευταίος λειτουργεί ως προσωρινός τόπος αποθήκευσης της μνήμης ώσπου να αναπτυχθεί κάποια αναπαράσταση στον φλοιό. Μνήμες που αποκτώνται μέσα σε μικρό χρονικό διάστημα παρεμβαίνουν η μια στην άλλη και «συναγωνίζονται» για το χώρο της αναπαράστασής τους στον ιππόκαμπο. Άλλα μοντέλα υποστηρίζουν ότι ο ιππόκαμπος είναι απαραίτητος για την επαναενεργοποίηση των περιοχών του φλοιού με τον τρόπο

που αναπαριστούν ένα συγκεκριμένο επεισόδιο, γεγονός κτλ σε παρόμοιο με το αρχικό χωρικό και χρονικό επίπεδο. Με τον χρόνο, ο ιππόκαμπος δεν χρειάζεται πλέον για την ανάκληση γεγονότων, αλλά αυτή γίνεται από αυτές καθεαυτές τις περιοχές του φλοιού(Dash, Hebert & Runyan, 2004).

Έτσι, οι επικρατούσες θεωρίες υποστηρίζουν ότι στην αρχική φάση της εδραίωσης της μνήμης ο ιππόκαμπος και οι γύρω περιοχές είναι απαραίτητες δομές για την αποθήκευση και ανάκληση μνημών. Παρόλα αυτά, την άποψη ότι ο ιππόκαμπος αποτελεί ένα προσωρινό αποθηκευτικό χώρο μέχρι τη στιγμή που μόνιμη μνήμη θα εδραιωθεί σε άλλες περιοχές, δεν συμμερίζονται όλοι οι ερευνητές, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω και θα αναφερθεί και παρακάτω(βλ. μέρος για αποθήκευση). Ωστόσο, το μοντέλο αυτό υποστηρίζουν και οι περιπτώσεις ανάδρομης αμνησίας, που συνήθως αφορούν τις πιο πρόσφατες αναμνήσεις της ζωής ενός ατόμου, ενώ οι βλάβες στον ιππόκαμπο δεν προκαλούν διαταραχές στην ανάκληση πληροφοριών από το απόμακρο παρελθόν του(βλ. και ασθενή Η.Μ., μέρος Γ.1.). Έτσι, θεωρείται ότι ο ρόλος του ιπποκάμπειου σχηματισμού στη μνήμη, έγκειται στη κωδικοποίηση των εισερχόμενων πληροφοριών ως ένα σύνολο σε νευρώνες της περιοχής. Έπειτα αυτό το σύνολο λειτουργεί σαν «δείκτης» προς τους νευρώνες του φλοιού ή άλλων περιοχών που αναπαριστούν τις συγκεκριμένες πληροφορίες και λειτουργεί ως μηχανισμός που τις ενοποιεί σε ένα ενιαίο «μνημονικό μονοπάτι»(Nadel & Moscovitch, 1997). Ωστόσο, το γεγονός ότι ερευνητές παρατήρησαν ότι ένας ασθενής που είχε υποστεί εκτομή του δεξιού ιπποκάμπου με τις γειτονικές περιοχές ανέπαφες, παρουσίαζε έντονη ανάδρομη αμνησία, επιφέρει πλήγμα στα θεωρητικά μοντέλα που υποστηρίζουν ότι ο ρόλος του ιπποκάμπου είναι να αποθηκεύει προσωρινά τις αναμνήσεις. Οι ερευνητές υποστηρίζουν ότι λειτουργεί ως αποθηκευτικός χώρος τόσο πρόσφατων, όσο και απόμακρων μνημών(Chan, Revesz & Rudge, 2002). Και άλλα ευρήματα έρχονται σε σύγκρουση με τις πιο πάνω απόψεις, ότι δηλαδή η απόμακρη αυτοβιογραφική μνήμη είναι ανεξάρτητη από τον έσω κροταφικό λοβό και ότι εξαρτάται από τον νεοφλοιό(όπως έχει υποστηριχθεί από τον Squire). Αναφέρεται ότι ασθενείς με βλάβες που περιορίζονταν στους έσω κροταφικούς λοβούς εμφάνισαν απώλεια μνήμης που επεκτεινόταν πίσω σε πολλές δεκαετίες. Ο ένας από τους ασθενείς υπέστη εκτομή του κροταφικού λοβού και εμφάνισε ανάδρομη αμνησία και παρουσίασε πολλή σημαντική δυσκολία στην ανάκληση αυτοβιογραφικών μνημών από τα παιδικά του χρόνια. Ο άλλος ασθενής εμφάνισε ανάδρομη αμνησία για αυτοβιογραφικές μνήμες από ολόκληρη τη ζωή του. Η βλάβη εστιαζόταν αμφίπλευρα

στον ιππόκαμπο. Έτσι φαίνεται ότι ο ιππόκαμπος είναι σημαντική περιοχή του εγκεφάλου ώστε να μπορεί κάποιος να θυμάται το παρελθόν του και υπάρχει ασυμφωνία μεταξύ αυτών των ερευνητών και της ομάδας του Squire. Γενικά αναφέρεται ότι ο ρόλος του κροταφικού λοβού και του ιπποκάμπου στην απόμακρη αυτοβιογραφική μνήμη πρέπει να εξετασθεί περαιτέρω(Cipolotti & Moscovitch, 2005).

Αναφέρεται επίσης ότι όσον αφορά τις χωρικές και τις χρονικές πληροφορίες ενός γεγονότος, υπάρχει η συνεχής εμπλοκή του ιπποκάμπειου σχηματισμού και του μετωπιαίου φλοιού αντίστοιχα και ότι οι κροταφικοί λοβοί είναι γενικά απαραίτητοι για το σχηματισμό δηλωτικών μνημών, τόσο μνήμης επεισοδίων όσο και σημασιολογικής μνήμης(Nadel & Moscovitch, 1997). Ωστόσο, παρατίθενται περιπτώσεις νευρολογικών ασθενών που εμφάνισαν τοπική αμφίπλευρη παθολογία του ιπποκάμπου και παρόλο που διαγνώσθηκαν ως ασθενείς με πρόδρομη αμνησία, παρουσίασαν σχεδόν φυσιολογικές επιδόσεις στο σχολείο, ενώ είχαν μεγάλη δυσκολία στο να θυμούνται τις συνεχείς αυτοβιογραφικές τους εμπειρίες. Το γεγονός αυτό δείχνει ότι κατάφεραν να αποκτήσουν μεγάλη ποσότητα θεωρητικής γνώσης για τον κόσμο κάτι που για πολλά χρόνια θεωρούνταν απίθανο στη πρόδρομη αμνησία. Νευροαπεικονιστικά ευρήματα υπέδειξαν ότι οι βλάβες εντοπιζόταν στον ιππόκαμπο και ότι άλλες δομές του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένου του περιϊπποκάμπειου φλοιού, φαινόταν φυσιολογικές. Αναφέρεται λοιπόν ότι ο ιππόκαμπος είναι απαραίτητος για τη μνήμη παρελθουσών εμπειριών ενώ λοιπές περιοχές του έσω κροταφικού λοβού είναι απαραίτητες για τη μάθηση και μνήμη πληροφοριών για τον κόσμο. Έτσι, προτείνεται ότι ο ιππόκαμπος είναι απαραίτητος ώστε να μπορεί να θυμηθεί κανείς τις εμπειρίες της ζωής του(μνήμη επεισοδίων) αλλά όχι για την απόκτηση σημασιολογικής γνώσης-μνήμης. Η σημασιολογική μνήμη μπορεί να λάβει χώρα ανεξάρτητα της μνήμης επεισοδίων και η πρόδρομη αμνησία μπορεί να είναι πιο σοβαρή όσον αφορά την μνήμη επεισοδίων σε σχέση με τη σημασιολογική μνήμη. Υπεύθυνες για τη δηλωτική σημασιολογική μνήμη φαίνεται να είναι οι περιοχές του φλοιού γύρω από τον ιππόκαμπο, ενώ η μνήμη επεισοδίων, που σύμφωνα με τους συγκεκριμένους ερευνητές διαφέρει από τη δηλωτική, εξαρτάται από τον ιππόκαμπο. Οι συγκεκριμένοι ερευνητές θεωρούν τη μνήμη επεισοδίων ως «μια μοναδική προέκταση της σημασιολογικής μνήμης» και ότι η αρχική πρόσληψη και καταγραφή των δεδομένων στη μνήμη επεισοδίων εξαρτάται από τη σημασιολογική μνήμη. Όσον

αφορά την ανάκληση, τα δυο συστήματα δρουν ανεξάρτητα σύμφωνα με το μοντέλο αυτό(Tulving & Markowitsch, 1998).

Τέλος, όσον αφορά την άδηλη μάθηση και ιδιαίτερα την κλασική εξάρτηση, τεχνικές νευροαπεικόνισης έδειξαν ότι υπάρχει ενεργοποίηση της περιοχής κατά την εξάρτηση. Ωστόσο, τομές του ιπποκάμπου δεν επηρεάζουν την απόκτηση τέτοιων αντιδράσεων. Προτείνεται ότι η ενεργοποίηση αυτή ίσως να αντικατοπτρίζει διεργασίες δηλωτικής μνήμης π.χ. τη μνήμη για την αναφορά του πλαισίου ή της κατάστασης στην οποία έλαβε χώρα η κλασική εξάρτηση. Μέσα από μελέτες λειτουργικής νευροαπεικόνισης φάνηκε ότι τόσο η αρχική επεξεργασία ερεθισμάτων προς αποθήκευση, όσο και η ανάκλησή τους συσχετίστηκαν με ενεργοποίηση στον ιππόκαμπο, τον περιρινικό και τον παραϊπποκάμπειο φλοιό(Squire, Stark & Clark, 2004). Γενικά αναφέρεται ότι οι δομές του ιπποκάμπειου σχηματισμού, συμπεριλαμβανομένου του ιπποκάμπου, σχετίζονται με τη συνειδητή ανάκληση προηγούμενων εμπειριών και την επεξεργασία χωρικών, σχηματικών και συνειρμικά συνδεδεμένων ή συσχετιζόμενων πληροφοριών(Akirav & Richter-Levin, 1999).

Η οδοντωτή έλικα είναι μια άλλη περιοχή του ιπποκάμπειου σχηματισμού σημαντική για τη μάθηση και τη μνήμη, και το μεγαλύτερο μέρος των πληροφοριών από τον φλοιό φτάνει στον ιπποκάμπειο σχηματισμό μέσω της περιοχής αυτής(McKenna & Melzack, 1992). Σημαντικό ρόλο στη μνήμη φαίνεται να παίζει το κύκλωμα φλοιός - οδοντωτή έλικα - ιππόκαμπος. Ο ιπποκάμπειος σχηματισμός υπόκειται τόσο σε μορφολογικές όσο και σε λειτουργικές αλλαγές σε περίπτωση που κάποιο πειραματόζωο μεγαλώσει σε απομονωμένο περιβάλλον(Bartesaghi, Raffi & Ciani, 2006). Από την άλλη, περιβάλλοντα πλούσια σε ερεθίσματα, αλλά και γενικά ένα ευρύ φάσμα διεργασιών συμπεριλαμβανομένων του τραύματος, της μάθησης και της φυσικής άσκησης διεγείρουν την νευρογένεση στον ιππόκαμπο ενήλικων(Bernabeu, Yang, Xie, Mehta, Ma & Longo, 2006). Ως νευρογένεση ορίζεται η παραγωγή νέων νευρώνων μετά τη γέννηση και λαμβάνει χώρα στην υποκοιλιακή ζώνη και την υποκοκκιοκυτταρική ζώνη της οδοντωτής έλικας. Στα θηλαστικά αυτή η διαδικασία ξεκινά όταν από την υποκοκκιοκυτταρική ζώνη ξεκινούν νευρώνες που προέρχονται από προγεννητικά κύτταρα και από εκεί μεταναστεύουν στην στιβάδα κοκκιοκυττάρων και διαφοροποιούνται σε κοκκιοκυτταρικούς νευρώνες. Η νευρογένεση συνδέεται με τη λειτουργία του ιπποκάμπου και την φυσιολογική λειτουργία της μάθησης και της μνήμης. Επάγεται από παράγοντες όπως η σεροτονίνη, τα οιστρογόνα, οι ανταγωνιστές των NMDA

υποδοχέων, η ισχαιμία και οι επιληπτικές κρίσεις ενώ στεροειδή από τα επινεφρίδια, το στρες και το γήρας την αναστέλλουν. Όπως αναφέρθηκε, περιβάλλοντα πλούσια σε ερεθίσματα αλλά και η φυσική άσκηση αυξάνουν την νευρογένεση και βελτιώνουν την απόδοση σε δοκιμασίες χωρικής μάθησης και μνήμης(Lee et al, 2005). Έχει επίσης βρεθεί ότι ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων εξασθενεί σε επίμυες όταν ακολουθούν ελαφρά δίαιτα με λιγότερο μάσημα. Νεώτερες μελέτες παραθέτουν δεδομένα ότι η απώλεια δοντιών και η επακόλουθη μείωση της φυσιολογικής πρόσληψης τροφής μπορούν να προκαλέσουν γεροντική άνοια και νόσο Alzheimer και ότι γενικά υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της στοματικής κοιλότητας και του εγκεφάλου, και ιδιαίτερα των περιοχών του ιπποκάμπου που παίζουν σημαντικό ρόλο στη μάθηση και τη μνήμη. Για παράδειγμα, ηλικιωμένοι επίμυες στους οποίους είχαν αφαιρεθεί δόντια, παρουσίαζαν ελλείμματα στο χολινεργικό σύστημα, τη χωρική μνήμη και εκφυλισμό νευρώνων του ιπποκάμπου(Aoki, Kimoto, Hori & Toyoda, 2005).

Επιπλέον, η οδοντωτή έλικα εμφανίζει και LTP η οποία όπως αναφέρθηκε είναι μια μορφή νευρωνικής πλαστικότητας που σχετίζεται με τον σχηματισμό μνημών και την ανάκαμψη της λειτουργίας μετά από τραυματισμό του εγκεφάλου. Η LTP εκφράζεται ως αύξηση στην συναπτική αποτελεσματικότητα μετά από σύντομη, υψηλής συχνότητας διέγερση. Η βασική έξω αμυγδαλή και άλλες υποφλοιικές δομές όπως το έσω διάφραγμα και ο υπομέλας τόπος εμπλέκονται στη ρύθμιση της LTP και έχει καταδειχθεί ότι καταστροφή της οδού παρυφής ιπποκάμπου-ψαλίδας(της κύριας πηγής εισερχόμενων πληροφοριών από υποφλοιικές δομές στον ιππόκαμπο) καταργεί τις ευνοϊκές επιδράσεις της βασικής έξω αμυγδαλής στην LTP. Επιπλέον, βρέθηκε ότι οι ίδιες καταστροφές αναστέλλουν την φυσιολογική επαγωγή της LTP στην οδοντωτή έλικα μετά από φυσιολογικά ερεθίσματα / συμπεριφορική ενίσχυση. Αυτό δείχνει ότι η LTP στην οδοντωτή έλικα ρυθμίζεται από υποφλοιικές δομές. Η βασική έξω αμυγδαλή πιθανώς προβάλλει στην οδοντωτή έλικα μέσω του ενδορινικού φλοιού ή της οδού παρυφή ιπποκάμπου-ψαλίδα(Almaguer-Melian, Rosillo, Frey & Bergado, 2006). Γενικά, πειραματικά ευρήματα υποστηρίζουν την άποψη ότι η αμυγδαλή εμπλέκεται μεταξύ άλλων και στην επαγωγή της LTP στην οδοντωτή έλικα(Akirav & Richter-Levin, 1999).

Όσον αφορά το ρόλο της οδοντωτής έλικας στη μάθηση και τη μνήμη, μελέτες στις οποίες προκλήθηκαν καταστροφές είτε στην οδοντωτή έλικα είτε στην CA1 περιοχή του ιπποκάμπου έδειξαν ότι προκαλούνται διαφορετικές διαταραχές για κάθε μια από

τις εντοπισμένες καταστροφές. Καταστροφές της οδοντωτής έλικας προκάλεσαν ελλείμματα στην απόδοση επίμυων σε δοκιμασίες που απαιτούσαν χωρική μνήμη αλλά όχι σε αυτές που απαιτούσαν μνήμη χρονικής διαδοχής. Από την άλλη, η καταστροφή της CA1 περιοχής προκάλεσε διαταραχές στην επίδοση στις δοκιμασίες χρονικής διαδοχής αλλά όχι στις δοκιμασίες χωρικής μνήμης. Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι η οδοντωτή έλικα υποστηρίζει τη δυνατότητα για διαχωρισμό χωρικών πληροφοριών ενώ η CA1 περιοχή εμπλέκεται στο διαχωρισμό χρονικών πληροφοριών(Gilbert, Kesner & Lee, 2001).

Ερευνητές θέλησαν να εξετάσουν το βιολογικό υπόστρωμα της δυσλειτουργίας της μνήμης μετά από τραυματισμό της κεφαλής. Στους ανθρώπους, μετά από τραυματισμό της κεφαλής παρατηρείται ανάδρομη αμνησία, δηλαδή διαταραχή στην ικανότητα ενθύμησης γεγονότων πριν από τον τραυματισμό. Έτσι, βρήκαν ότι η τεχνητή πρόκληση βλαβών στον εγκέφαλο επίμυων προκάλεσε σε μικρό χρονικό διάστημα διαταραχές στη χωρική μνήμη η οποία παρέμεινε για τουλάχιστον δυο εβδομάδες. Οι δυσλειτουργίες αυτές σχετιζόταν με αμφίπλευρη απώλεια νευρώνων στην οδοντωτή έλικα(Smith, Lowenstein, Gennarelli & McIntosh, 1994). Γενικά, έχει βρεθεί ότι επίμυες που υπέστησαν καταστροφή της οδοντωτής έλικας ήταν λιγότερο αποτελεσματικοί σε χρονικές και χωρικές δοκιμασίες σε σχέση με επίμυες ομάδας ελέγχου(Costa, Bueno & Xavier, 2005).

Α.3. Η παραϊπποκάμπεια έλικα

Η παραϊπποκάμπεια περιοχή, που αποτελείται από τον περιρινικό, τον μεταρινικό και τον ενδορινικό φλοιό, είναι ένας απαραίτητος σύνδεσμος μεταξύ του ιπποκάμπου και του φλοιού(Curtis & Paré, 2004). Περιλαμβάνει τον ενδορινικό φλοιό στο πρόσθιο μέρος της, μια περιοχή που όπως αναφέρθηκε έχει άμεσες και πολυπληθείς συνδέσεις με τον ιππόκαμπο και την οδοντωτή έλικα. Ο ρόλος της παραϊπποκάμπειας έλικας έγκειται στο να «μεταφράζει» τις πιο προσωρινές πληροφορίες που αποθηκεύονται στον ιπποκάμπειο σχηματισμό σε πιο μόνιμες που αποθηκεύονται σε συνειρμικές περιοχές του φλοιού των εγκεφαλικών ημισφαιρίων. Νευροανατομικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο έσω κροταφικός λοβός λαμβάνει εκτεταμένες συνδέσεις

για πληροφορίες από εξειδικευμένους αισθητηριακούς φλοιούς αλλά και από πολύτροπες συνειρμικές περιοχές μέσω της παραϊπποκάμπειας έλικας. Ερευνητές βρήκαν ότι η παραϊπποκάμπεια έλικα συνδέεται με τον πρόσθιο κροταφικό πόλο, κογχο-μετωπιαίες περιοχές, τον οπίσθιο κροταφικό πόλο και τον εξωταινιωτό ινιακό λοβό, μέσω της γλωσσικής και της έσω ατρακτοειδούς έλικας. Επίσης βρήκαν ότι υπάρχει σύνδεση της παραϊπποκάμπειας έλικας και του ιππόκαμπου. Οι συνδέσεις περιοχών του φλοιού και του ιππόκαμπου μέσω της παραϊπποκάμπειας έλικας μπορεί να παρέχουν πληροφορίες για τη μνήμη και να συμβάλλουν στην υψηλότερου βαθμού οπτική ανάλυση(Powell et al, 2004). Μελέτες με καταστροφές έχουν δείξει ότι μνημονικές λειτουργίες που προηγουμένως αποδίδονταν στον ιππόκαμπο, εξαρτώνται από την ακεραιότητα αυτών των ρινικών φλοιών. Τουλάχιστον όσον αφορά τον περιρινικό και τον ενδορινικό φλοιό, τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι δεν αποτελούν απλά παθητικούς ενδιάμεσους σταθμούς πληροφοριών μεταξύ του ιππόκαμπου και του φλοιού, αλλά ελέγχουν τις πληροφορίες που μεταδίδονται μεταξύ των περιοχών αυτών, μέσω ενός ισχυρού ανασταλτικού συστήματος. Για μια ανασκόπηση των σχετικών δεδομένων βλ. Curtis & Paré, 2004.

Όσον αφορά στις λειτουργίες της παραϊπποκάμπειας έλικας, ιδιαίτερα της οπίσθιας, δεδομένα από μελέτες με PET και fMRI δείχνουν ότι σχετίζεται με την επιτυχή καταγραφή των αισθητηριακών πληροφοριών(Kilpatrick & Cahill, 2003). Επίσης, μελέτες με απεικονιστικές τεχνικές(fMRI) έδειξαν ότι υπάρχει ενεργοποίηση της αριστερής παραϊπποκάμπειας έλικας όσον αφορά την επιτυχή ανάκληση λεκτικής μνήμης επεισοδίων(Daselaar, Rombouts, Veltman, Raaijmakers, Lazeron & Jonker, 2001). Σχετικά με αυτό, αναφέρεται η περίπτωση ενός ασθενή με βλάβη στην αριστερή παραϊπποκάμπεια έλικα, ο οποίος παρουσίαζε εκλεκτικά ελλείμματα στην λειτουργία της λεκτικής σημασιολογικής μνήμης, ενώ η οπτική μνήμη, η προσοχή και ο δείκτης νοημοσύνης του παρέμειναν ανεπηρέαστα. Έτσι οι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η παραϊπποκάμπεια έλικα εμπλέκεται στην επεξεργασία της σημασιολογικής μνήμης. Επίσης, υποστηρίζεται ότι τόσο η σοβαρή βλάβη στον ιππόκαμπο όσο και η συνδυασμένη βλάβη στον ιππόκαμπο και την παραϊπποκάμπεια έλικα προκαλούν χρόνια αμνησία. Γενικά, η παραϊπποκάμπεια έλικα συνδέεται με πολλές περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού και υποστηρίζεται ότι ευθύνεται για την ενοποίηση των πληροφοριών και το σχηματισμό των γνώσεων και της σημασιολογικής μνήμης. Από την άλλη ο ιππόκαμπος πιθανώς να ευθύνεται για την αποθήκευση και ανάκληση πληροφοριών που εξαρτώνται από την παραϊπποκάμπεια έλικα(Sumiyoshi et al,

2006). Γενικά αναφέρεται ότι η μη χωρική μνήμη, εξαρτάται περισσότερο από τον φλοιό που περιβάλλει τον ιππόκαμπο(Hudon, Allen, Potvin, Doré & Goulet, 2002).

Ωστόσο, παρόλο που θεωρείται από κάποιους ότι οι ρινικοί φλοιοί(που αποτελούν τη παραϊπποκάμπεια έλικα) λειτουργούν μαζί με τον ιππόκαμπο ως μέρη του ίδιου μνημονικού συστήματος, υπάρχουν δεδομένα για την ως κάποιου βαθμού ανεξάρτητη λειτουργία μεταξύ των περιοχών(Ennaceur & Aggleton, 1997). Για αυτό το λόγο, παρακάτω θα αναλυθούν διεξοδικότερα ο περιρινικός και ο ενδορινικός φλοιός, που φαίνεται να είναι τα πιο σημαντικά τμήματα της περιοχής όσον αφορά τη μνήμη.

Α.4. Ο περιρινικός φλοιός

Ο περιρινικός φλοιός(πεδία Brodmann 35 & 36) στους ανθρώπους κείται στον ρυγχαίο κοιλιακό-έσω κροταφικό φλοιό(Murray & Bussey, 1999), καταλαμβάνει μόλις το 0,5 % του συνολικού όγκου του φλοιού στον άνθρωπο και θεωρείται ότι υποστηρίζει την μνήμη αναγνώρισης αντικειμένων(λειτουργία που προηγουμένως αποδιδόταν στον ιππόκαμπο) και την οπτική αναγνώριση(Buckley, 2005). Λαμβάνει πληροφορίες από τον απιοειδή φλοιό και από τις μη κοκκώδεις στιβάδες της νήσου, αλλά και από τις γειτονικές κροταφικές περιοχές του φλοιού, οι οποίες υποστηρίζεται ότι παρέχουν οπτικές και ακουστικές πληροφορίες. Η περιοχή του περιρινικού φλοιού έχει επίσης και νευρώνες ευαίσθητους στην όραση(Aggleton, Vann, Oswald & Good, 2000). Προβάλλει στη στοιβάδα CA1 πυραμιδικών κυττάρων του ιπποκάμπου ενώ στην ίδια περιοχή προβάλλει και ο παραϊπποκάμπειος σχηματισμός(Suzuki & Amaral, 1990). Γενικά, έχει πολυάριθμες, άμεσες και έμμεσες συνδέσεις με τον ιππόκαμπο και αποτελεί μεταβατική περιοχή μεταξύ του ιππόκαμπου και του φλοιού, και υπάρχει η άποψη ότι συμβάλει με κάποιο τρόπο στο σχηματισμό μακρόχρονων χωρικών μνημών(Ramos & Vaquero, 2005). Έχει επίσης πυκνές, αμοιβαίες συνδέσεις με τον ενδορινικό φλοιό, ο οποίος με τη σειρά του είναι συνδεδεμένος με τον ιππόκαμπο(Aggleton, Kyd & Bilkey, 2004).

Τα δεδομένα από μελέτες καταστροφών του περιρινικού φλοιού είναι αντικρουόμενα όσον αφορά τη λειτουργία του στη μνήμη και το αν μετά από καταστροφή του προκαλείται ή όχι ανάδρομη αμνησία(Ramos & Vaquero, 2005).

Έτσι, δεν είναι ξεκάθαρος ο ρόλος του, και κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι έχει κύριο ρόλο στην αντίληψη, ενώ άλλοι υποστηρίζουν ότι έχει αποκλειστικό ρόλο στη δηλωτική μνήμη(Murray & Bussey, 1999).

Για παράδειγμα, αναφέρεται ότι παρά τις ευρείες ανατομικές συνδέσεις μεταξύ περιρινικού και μεταρινικού φλοιού και ιπποκάμπου, η αφαίρεση τους προκαλεί ασήμαντα ή καθόλου ελλείμματα σε δοκιμασίες χωρικής μνήμης και από αυτό φαίνεται ότι δεν αποσυνδέουν τον ιππόκαμπο από άλλες πηγές πληροφοριών. Επιπλέον, μελέτες εκτίμησης της έκφρασης του c-fos υποστηρίζουν την εμπλοκή του ενδορινικού, μεταρινικού και του οπισθοσπλήνιου φλοιού αλλά όχι του περιρινικού στη χωρική μνήμη. Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι υπάρχουν διαφορετικές συνιστώσες όσον αφορά τη χωρική μνήμη(Aggleton, Vann, Oswald & Good, 2000). Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία λίγες είναι οι μελέτες που έχουν βρει ελλείμματα στη χωρική μνήμη μετά από καταστροφή του περιρινικού φλοιού, ενώ και στις μελέτες που έχουν βρεθεί, τα ελλείμματα που παρατηρούνται δεν είναι τόσο σοβαρά όσο αυτά που παρατηρούνται μετά από καταστροφή του ιπποκάμπου. Υποστηρίζεται ότι υπάρχουν εναλλακτικές πηγές πληροφοριών από παράλληλα συστήματα του φλοιού, που είναι επαρκή για την επικάλυψη των αναγκών του ιπποκάμπου, ακόμα και εν απουσία του περιρινικού φλοιού(Aggleton, Kyd & Bilkey, 2004). Άλλοι ερευνητές αναφέρουν ότι σε επίμυες ο περιρινικός φλοιός είναι απαραίτητος για την ανάκληση χωρικής μνήμης μετά από μεγάλο χρονικό διάστημα, αλλά όχι μετά από μικρό από τη στιγμή της μάθησης. Επίσης, έχει υποστηριχθεί ότι ο περιρινικός φλοιός είναι απαραίτητος για το σχηματισμό μακρόχρονων χωρικών μνημών. Επίμυες που είχαν υποστεί εκτομή του περιρινικού φλοιού έμαθαν μια δοκιμασία χωρικής μνήμης με τον ίδιο ρυθμό που έμαθαν και επίμυες της ομάδας ελέγχου. Όμως, όσον αφορά την ανάκληση υπήρχαν διαφορές μεταξύ των ομάδων. Και οι δυο ομάδες ανακάλεσαν επιτυχώς τις πληροφορίες μετά από 24 μέρες ενώ παρουσιάστηκε διαταραχή στην ανάκληση στην πειραματική ομάδα μετά από 74 μέρες. Οι ερευνητές συμπεραίνουν ότι η συμμετοχή του περιρινικού φλοιού στο σχηματισμό μνημών και την ανάκλησή τους είναι χρονικά εξαρτώμενη και γίνεται απαραίτητη μόνο μετά από μακρό χρονικό διάστημα από τη στιγμή της μάθησης, και όχι αμέσως μετά την απόκτηση των πληροφοριών(Ramos & Vaquero, 2005).

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν τη λειτουργία του περιρινικού φλοιού στην οπτική αναγνώριση. Ο περιρινικός φλοιός και το πεδίο TE είναι γειτονικά μεταξύ τους στον κροταφικό λοβό, και συνδέονται

αμοιβαία. Οι περιοχές φαίνεται να σχετίζονται με την αλληλεπίδραση οπτικής αντίληψης και οπτικής μνήμης και έχει βρεθεί ότι καταστροφές του περιρινικού φλοιού προκαλούν ελλείμματα στην οπτική μνήμη αναγνώρισης ενώ καταστροφές στο πεδίο TE διαταραχές στην αίσθηση της όρασης, σε πιθήκους. Οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι ο περιρινικός φλοιός, όπως και άλλες δομές του έσω κροταφικού λοβού, είναι σημαντικός για το σχηματισμό της μνήμης ενώ το πεδίο TE για την επεξεργασία πληροφοριών οπτικής αντίληψης(Buffalo, Ramus, Clark, Teng, Squire & Zola, 1999). Επίσης, έχει βρεθεί ότι πίθηκοι με εκτομές που περιοριζόταν στον περιρινικό φλοιό ήταν διαταραγμένοι όσον αφορά τη μάθηση σε δοκιμασίες οπτικής συσχέτισης ερεθισμάτων. Οι ερευνητές αναφέρουν ότι οι συγκεκριμένες δοκιμασίες απαιτούν τη γνώση γύρω από τα αντικείμενα πράγμα στο οποίο εξειδικεύεται ο περιρινικός φλοιός. Έχει αποδειχθεί ότι ο περιρινικός φλοιός παίζει σημαντικό ρόλο στην οπτική μάθηση και μνήμη, ιδιαίτερα όσον αφορά την επεξεργασία των γνώσεων γύρω από τα αντικείμενα. Γενικά, φαίνεται να παίζει ρόλο στη μνήμη για τα αντικείμενα και την αναγνώριση αντικειμένων(Buckley & Gaffan, 1998) και επίμυες που είχαν υποστεί χειρουργική καταστροφή του περιρινικού φλοιού παρουσίαζαν διαταραχές στη διάκριση οικείων και νέων ερεθισμάτων. Ωστόσο, αναφέρεται ότι υπάρχει ως ένα βαθμό ανάκαμψη από αυτή τη βλάβη(Ennaceur & Aggleton, 1997).

Τέλος, αμνησιακοί ασθενείς με περιορισμένη βλάβη στον κοιλιακό-έσω κροταφικό φλοιό παρουσιάζουν διαταραχή στη μνήμη αναγνώρισης αντίθετα από ασθενείς που παρουσιάζουν περιορισμένες βλάβες στον ιππόκαμπο ή την ψαλίδα, οι οποίοι έχουν φυσιολογική μνήμη αναγνώρισης. Επίσης αναφέρεται ότι παίζει ρόλο και στην επεξεργασία σημασιολογικής μνήμης, όπου ασθενείς με βλάβη στον κοιλιακό-έσω κροταφικό λοβό, συμπεριλαμβανομένου του περιρινικού φλοιού παρουσιάζουν «σημασιολογική άνοια» η οποία χαρακτηρίζεται από προοδευτική αλλά εκλεκτική απώλεια των γνώσεων για τον κόσμο συμπεριλαμβανομένων γεγονότων, εννοιών και σημασιών λέξεων, με παράλληλη διατήρηση οπτικοαντιληπτικών ικανοτήτων. Γενικά, σε ανθρώπους και πρωτεύοντα ο περιρινικός φλοιός φαίνεται να παίζει ρόλο στην αποθήκευση και πρόσβαση στη γνώση για τα αντικείμενα και τη σημασία τους. Μπορεί να λειτουργεί φυσιολογικά ακόμα και με την απουσία του ιπποκάμπου ή της αμυγδαλής, περιοχές οι οποίες υπό φυσιολογικές συνθήκες στηρίζονται στις ήδη επεξεργασμένες πληροφορίες για γεγονότα, οι οποίες παρέχονται μέσω συνδέσεων με τον περιρινικό και τον ενδορινικό φλοιό και με αυτό τον τρόπο επιτελούν τις δικές

τους γνωσιακές λειτουργίες. Για μια ανασκόπηση του θέματος βλ. Murray & Bussey, 1999.

Α.5. Ο ενδορινικός φλοιός

Ο ενδορινικός φλοιός αποτελεί την κύρια είσοδο και έξοδο πληροφοριών από τον ιππόκαμπο(Hebert & Dash, 2004). Θεωρίες υποστηρίζουν ότι ο ρόλος του ενδορινικού φλοιού συνίσταται στη παράλληλη επεξεργασία ερεθισμάτων που προέρχονται από τον φλοιό και το μεταιχμιακό σύστημα, κάτι που υποστηρίζεται από νευροανατομικά ευρήματα. Ο ενδορινικός φλοιός εννευρώνεται από τον φλοιό, την αμυγδαλή, τον θάλαμο και τον οσφρητικό βολβό και προβάλει κυρίως μέσω γλουταμινερικών, ασπαριγγικών και GABAεργικών ινών στον ιππόκαμπο, τα μαστία και τον επικλινή πυρήνα. Επιπλέον εκτός από την περιοχή CA1 του ιπποκάμπου και την οδοντωτή έλικα, θήτα ρυθμοί παρατηρούνται και στον έσω ενδορινικό φλοιό(Hagan, Verheijck, Spigt & Ruigt, 1992). Ο ενδορινικός φλοιός διαχωρίζεται σε έσω και έξω τμήμα με το έσω να είναι το πιο σημαντικό από τα δυο. Το έσω μέρος λειτουργεί ως διάμεσος σταθμός πολλών πληροφοριών από περιοχές του φλοιού συμπεριλαμβανομένου του μεταρινικού φλοιού, του υποθέματος, του προϋποθέματος και του παραϋποθέματος. Κάποια μέρη του υποθέματος δέχονται επίσης προβολές από την περιοχή αυτή και έπειτα το υπόθεμα προβάλει στον ενδορινικό φλοιό. Επιπλέον, ο έξω ενδορινικός φλοιός λαμβάνει εισερχόμενες πληροφορίες από τον οπισθοσπλήνιο φλοιό, τον απιοειδή φλοιό, τον προ-μεταιχμιακό(Aggleton, Vann, Oswald & Good, 2000), τον περιρινικό, τον παραϊπποκάμπειο, τον κογχομετωπιαίο και τον προσαγώγιο φλοιό. Έτσι, καθίσταται ο κυριότερος σύνδεσμος μεταξύ φλοιού και ιπποκάμπου. Στη συνέχεια οι νευρώνες στις περιοχές του ενδορινικού φλοιού που δέχονται τις πληροφορίες αυτές προβάλλουν στα πεδία CA3 και CA1 του ιπποκάμπου. Έπειτα ο ιππόκαμπος στέλνει πληροφορίες από την CA1 περιοχή και το υπόθεμα στον ενδορινικό φλοιό. Αυτές οι ισχυρές συνδέσεις μεταξύ ιπποκάμπου και ενδορινικού φλοιού, υποστηρίζουν την άποψη ότι οι δυο περιοχές έχουν και συνδεδεμένες λειτουργίες(Parron, Poucet & Save, 2006). Επιπλέον, ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι προβολές από το υπόθεμα στην περιοχή του ενδορινικού φλοιού ενεργοποιούν νευρώνες της διατιτραίνουσας οδού,

των οποίων η εκφόρτιση προκαλεί ενεργοποίηση της ομόπλευρης οδοντωτής έλικας. Η διατιτραίνουσα οδός είναι η κύρια πηγή εισερχόμενων πληροφοριών στον ιπποκάμπειο σχηματισμό από την περιοχή του ενδορινικού φλοιού(Bartesaghi, Gessi & Sperti, 1988). Σε μακάκους πιθήκους, έχει βρεθεί ότι όλες οι περιοχές του ενδορινικού φλοιού προβάλουν στα εξωτερικά $^{2}/_{3}$ της οδοντωτής έλικας και στο μεγαλύτερο μέρος της ακτινωτής προέκτασης των περιοχών CA3 και CA2. Επιπλέον, η προβολή από τον ενδορινικό φλοιό στην περιοχή CA1 και στο υπόθεμα φάνηκε ότι ακολουθεί περισσότερο εγκάρσια παρά ακτινωτή κατανομή, και τα ρυγχαία τμήματα του ενδορινικού φλοιού καταλήγουν κατά κύριο λόγο στη CA1 περιοχή και το υπόθεμα, ενώ τα πιο ουραία τμήματα σε πιο απομακρυσμένες περιοχές του υποθέματος και σε πιο κεντρικές περιοχές της CA1 περιοχής, κοντά στην CA2(Witter & Amaral, 1991). Στον ενδορινικό φλοιό οι πληροφορίες από τον φλοιό ενοποιούνται με πληροφορίες από υποφλοιώδεις δομές και αναμεταδίδονται στην οδοντωτή έλικα του ιπποκάμπου μέσω των νευρώνων στις στοιβάδες II και III(Deller & Frotscher, 1997). Άλλες ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι εξερχόμενες πληροφορίες από τον ιππόκαμπο ενεργοποιούν τα βαθύτερα στρώματα του ενδορινικού φλοιού από όπου αναμεταδίδονται σε άλλες φλοιώδεις ή υποφλοιώδεις περιοχές. Επίσης η ύπαρξη ανασταλτικών επιδράσεων στην περιοχή του ενδορινικού φλοιού από νευρώνες της διατιτραίνουσας οδού δείχνουν ότι υπάρχει ένα σύστημα ανατροφοδοτικού ελέγχου στην περιοχή του ιπποκάμπου(Bartesaghi, Gessi & Sperti, 1989). Θεωρείται ότι μέσω αυτών των ισχυρών αυτών συνδέσεων με τον ενδορινικό φλοιό, ο ιπποκάμπειος σχηματισμός δέχεται αισθητηριακές πληροφορίες απαραίτητες για τον σχηματισμό μακρόχρονων μνημών(Bartesaghi, Raffi & Severi, 2003).

Το ισχυρά συνδεδεμένο σύστημα ενδορινικού φλοιού-ιπποκάμπειου σχηματισμού έχει μελετηθεί για τη λειτουργία του στη μνήμη, τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα, και η παρατήρηση ότι στη νόσο Alzheimer προκαλείται καταστροφή στον ενδορινικό φλοιό, νωρίς, στα αρχικά στάδια της νόσου κίνησε το ενδιαφέρον των ερευνητών για την περιοχή. Η καταστροφή αυτή έχει συσχετισθεί με τα μνημονικά ελλείμματα που παρουσιάζουν οι ασθενείς με τη νόσο(Eijkenboom, Blokland & Van Der Staay, 2000). Διάφορες είναι οι θεωρίες όσον αφορά τη λειτουργία του. Για παράδειγμα, έχει καταδειχθεί ότι η πλαστικότητα της περιοχής σχετίζεται με την φυσιολογική εξάλειψη φοβικών μνημών και ιδιαίτερα της συμπεριφοράς παγώματος στους επίμυες, συμπεριφορές στις οποίες ο ιππόκαμπος εμπλέκεται μόνο στην απόκτηση και αποθήκευση τους, ενώ η αμυγδαλή είναι

απαραίτητη για τη φοβική αντίδραση. Αναφέρονται ωστόσο αντικρουόμενα ευρήματα από μελέτες καταστροφής της περιοχής στην απόκτηση φοβικών αντιδράσεων. Πρέπει να αναφερθεί ότι σε παλαιότερες έρευνες οι καταστροφές έγιναν πριν την εκπαίδευση των πειραματόζωων καθιστώντας δύσκολο των εντοπισμό ελλειμμάτων στην απόκτηση ή την ανάμνηση των αντιδράσεων(Hebert & Dash, 2004).

Διάφορες μελέτες έχουν καταδείξει ότι υπάρχουν ελλείμματα στη χωρική μνήμη μετά την καταστροφή του ενδορινικού φλοιού, ανάλογα με αυτά που παρατηρούνται μετά από καταστροφή του ιπποκάμπου, όπως αξιολογήθηκαν από δοκιμασίες ακτινωτού λαβυρίνθου ή υδάτινου λαβυρίνθου κατά Morris(Galani, Weiss, Cassel & Kelche, 1998), αν και από κάποιους αναφέρεται ότι οι καταστροφές αυτές δεν μιμούνται ακριβώς τις καταστροφές του ιπποκάμπου(Aggleton, Vann, Oswald & Good, 2000). Ωστόσο, η άποψη ότι προκαλούνται ανάλογα ελλείμματα υποστηρίζεται και από άλλους ερευνητές και έχει καταδειχθεί ότι η καταστροφή του ενδορινικού φλοιού καταργεί τους θήτα ρυθμούς της CA1 περιοχής και μειώνει το εύρος τους στην οδοντωτή έλικα. Παρόλα αυτά, αναφέρεται ότι σε τέτοια πειράματα οι βλάβες περιλαμβάνουν καταστροφές και σε άλλες περιοχές, συμπεριλαμβανομένων περιοχών του ιπποκάμπου, κάτι που μπορεί να εξηγεί αυτές τις παρατηρήσεις. Αναφέρεται επίσης ότι σε κάποιο πείραμα, η χωρική πλοήγηση δεν επηρεάστηκε από καταστροφές του ενδορινικού φλοιού και του υποθέματος, αλλά όταν υπήρξε αλλαγή στην τοποθέτηση της πλατφόρμας στον υδάτινο λαβύρινθο κατά Morris βρέθηκε διαταραγμένη επίδοση(Hagan, Verheijck, Spigt & Ruigt, 1992). Επίσης, βρέθηκε ότι η αμφίπλευρη καταστροφή του ενδορινικού φλοιού με ιβοτενικό οξύ προκαλεί ελλείμματα στη χωρική μάθηση και μνήμη, όπως φάνηκε από την επίδοση επίμυων στον υδάτινο λαβύρινθο κατά Morris. Οι ερευνητές προτείνουν ότι αυτές οι διαδικασίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μοντέλα για την μελέτη γνωσιακών δυσλειτουργιών που παρατηρούνται στις νευροεκφυλιστικές ασθένειες, μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο ή τραυματισμό της κεφαλής. Οι γνωσιακές διαταραχές που προκύπτουν από την καταστροφή του ενδορινικού φλοιού θεωρείται ότι προκύπτουν από τον αποκλεισμό εισερχόμενων πληροφοριών στον ιππόκαμπο(Eijkenboom, Blokland & Van Der Staay, 2000). Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζονται και από άλλες μελέτες σε επίμυες, αλλά έχει επίσης δειχθεί από ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες ότι και ο ίδιος ο ενδορινικός φλοιός εμπλέκεται άμεσα στη χωρική μνήμη. Αξίζει να σημειωθεί ότι παρόλα τα ελλείμματα που

παρατηρούνται μετά από βλάβες στη περιοχή, ο ενδορινικός φλοιός είναι μια περιοχή με μεγάλη πλαστικότητα και φαίνεται ότι οι επιδόσεις πειραματόζωων βελτιώνονται όσο εξοικειώνονται με τη δοκιμασία. Τέλος, τα ελλείμματα στη χωρική μνήμη που παρατηρούνται μετά από καταστροφή του ενδορινικού φλοιού μπορούν να αναστραφούν μετά τη χορήγηση αγωνιστών των AMPA υποδοχέων, NMDA ανταγωνιστών και αναστολέων της ακετυλοχολινεστεράσης(Eijkenboom, Blokland & Van Der Staay, 2000).

Γενικά, δεν υπάρχει μια γενικά αποδεκτή άποψη για τον αν ο ενδορινικός φλοιός εμπλέκεται στη χωρική μνήμη αναφοράς ή στη χωρική μνήμη εργασίας ή και στις δυο. Για να το εξακριβώσουν αυτό, ερευνητές παρατήρησαν τις επιδόσεις επίμυων στους οποίου είχε καταστραφεί εκλεκτικά ο ιππόκαμπος, ο ενδορινικός φλοιός ή το υπόθεμα και παρατήρησαν ομοιότητες μεταξύ των ομάδων. Οι επίμυες με βλάβη στον ιππόκαμπο παρουσίασαν διαταραγμένη επίδοση σε όλες τις δοκιμασίες χωρικής μνήμης ενώ σε δοκιμασίες μη-χωρικής μνήμης παρουσίασαν φυσιολογική επίδοση. Οι επίμυες με καταστροφές στον ενδορινικό φλοιό ή το υπόθεμα δε παρουσίασαν διαταραχή σε δοκιμασίες μνήμης αναφοράς ενώ παρουσίαζαν ελλείμματα σε μη χωρικές δοκιμασίες. Οι ερευνητές υποθέτουν ότι ο ενδορινικός φλοιός και το υπόθεμα πιθανώς να εξαρτώνται από τον ιππόκαμπο όσον αφορά τη συμμετοχή τους στη μνήμη(Galani, Weiss, Cassel & Kelche, 1998). Νεότερες έρευνες έδειξαν ότι οι καταστροφές του ραχιαίας έξω ζώνης του ενδορινικού φλοιού διατάραξε την ανάκληση χωρικής μνήμης στη δοκιμασία του υδάτινου λαβύρινθου κατά Morris και επιβράδυνε την απομνημόνευση νέων χωρικών πληροφοριών. Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι ο ενδορινικός φλοιός παίζει σημαντικό ρόλο τόσο πριν όσο και αφότου οι πληροφορίες από τον φλοιό εισέλθουν στον ιππόκαμπο. Ωστόσο, αντίθετα από τα παραπάνω, στο συγκεκριμένο άρθρο αναφέρεται ότι αν και θα περίμενε κανείς η καταστροφή του ενδορινικού φλοιού να προκαλεί ελλείμματα στη μνήμη ανάλογα με αυτά της καταστροφής του ιπποκάμπου, οι υποθέσεις αυτές δεν επαληθεύονται. Καταστροφές του παραϊπποκάμπειου φλοιού διαταράσσουν την επίδοση σε χωρικές δοκιμασίες αλλά οι καταστροφές του ενδορινικού φλοιού δεν είναι ανάλογες αυτών που παρατηρούνται μετά από καταστροφή του ιπποκάμπου. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι οι οπτικοχωρικές πληροφορίες που απαιτούνται για τον σχηματισμό χωρικών μνημών, μπορεί να φτάνουν στον ιππόκαμπο μέσω άλλων οδών, όπως από το προϋπόθεμα και το παραϋπόθεμα, και τον περιρινικό και τον μεταρινικό φλοιό ή από συνδέσεις με υποφλοιικές δομές όπως τους πυρήνες της μέσης γραμμής

του θαλάμου(Steffenach, Witter, Moser & Moser, 2005). Σε αυτό συγκλίνουν και άλλες μελέτες, όπου καταστροφές παραϊπποκάμπειων περιοχών, συμπεριλαμβανομένου του ενδορινικού φλοιού, έδειξαν ότι δεν προκαλούνται διαταραχές στη χωρική μάθηση και ότι το κύκλωμα ιππόκαμπου-φλοιού δεν είναι σημαντικό για τη χωρική μάθηση. Για παράδειγμα, κάποιοι ερευνητές διέκοψαν τη νευρωνική επικοινωνία μεταξύ ιπποκάμπου-ενδορινικού φλοιού και παρατήρησαν ότι προκλήθηκαν διαταραχές μεγαλύτερου βαθμού στα πειραματόζωα που είχαν ετερόπλευρη αποσύνδεση από αυτά που είχαν ομόπλευρη καταστροφή, όσον αφορά μια χωρική δοκιμασία αυθόρμητης εξερεύνησης(όταν αναφέρουν οι ερευνητές μονόπλευρη καταστροφή, εννοούν καταστροφή του ιπποκάμπου και του ενδορινικού φλοιού στο ένα ημισφαίριο, ενώ όταν μιλάνε για αμφίπλευρη, εννοούν στο ένα ημισφαίριο καταστροφή του ιπποκάμπου και στο άλλο του ενδορινικού φλοιού). Οι ερευνητές θεωρούν ότι τα ευρήματά τους υποστηρίζουν τη θεωρία ότι η συνεργασία μεταξύ ιπποκάμπου και ενδορινικού φλοιού ρυθμίζεται από τη φύση της δοκιμασίας που χρησιμοποιείται και τις γνωσιακές διεργασίες που σχετίζονται με τον σχηματισμό της χωρικής μνήμης. Γενικά, πολλά πειράματα έχουν δείξει ότι ο ενδορινικός φλοιός σχετίζεται περισσότερο με την συνειρμική μάθηση παρά με τη χωρική και επομένως η πλοήγηση στο χώρο δεν απαιτεί εισερχόμενες πληροφορίες από ανώτερες περιοχές του φλοιού αλλά από υποφλοιικές συνδέσεις προς τον ιππόκαμπο οι οποίες επιτρέπουν τη στοιχειώδη επεξεργασία απλών οπτικών πληροφοριών ώστε να είναι δυνατή η χωρική πλοήγηση. Έτσι, ο ενδορινικός φλοιός φαίνεται να σχετίζεται με πιο πολύπλοκες χωρικές απαιτήσεις και εμπλέκεται σε διεργασίες όπου το πειραματόζωο / ο οργανισμός πρέπει να επεξεργαστεί πιο πολύπλοκες αισθητηριακές πληροφορίες για να συμπεριφερθεί ανάλογα σε ένα χώρο(Parron, Poucet & Save, 2006). Τέλος, ερευνητές βρήκαν ότι καταστροφές του ενδορινικού φλοιού δεν προκάλεσαν ελλείμματα στη μνήμη εργασίας ή τη μνήμη αναφοράς σε δοκιμασίες χωρικής μνήμης όταν οι επίμυες δοκιμάσθηκαν μετά από κάποιο χρονικό διάστημα, αλλά αυτό πιθανώς να οφείλεται στο γεγονός ότι παρατηρείται ανάκαμψη μετά από βλάβη του ενδορινικού φλοιού, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω(Galani, Obis, Coutureau, Jarrard & Cassel, 2002).

Α.6. Η ψαλίδα

Ο ιππόκαμπος συνδέεται με το υπόλοιπο κεντρικό νευρικό σύστημα κυρίως μέσω της οδού παρυφής-ψαλίδας(Sabato, Aguilar, Medina & de Robertis, 1981) και αυτή η οδός αποτελεί μια από τις μεγάλες οδούς από όπου ο ιππόκαμπος στέλνει και λαμβάνει πληροφορίες. Έτσι, αναμενόμενα έχει βρεθεί ότι η καταστροφή της οδού σε επίμυες προκαλεί ελλείμματα στη χωρική μνήμη ανάλογα με αυτά που προκαλούνται μετά από καταστροφή του ιπποκάμπου(Ennaceur & Aggleton, 1997, Warburton, Baird, Morgan, Muir & Aggleton, 2000). Αλλού μάλιστα αναφέρεται ότι οι καταστροφές της σε επίμυες, προκαλούν μεγαλύτερα ελλείμματα στη χωρική μνήμη από αυτές που προκαλούνται από βλάβες που περιορίζονται στον ιππόκαμπο ενώ έχει βρεθεί ότι οι καταστροφές και της οδού παρυφής του ιπποκάμπου-ψαλίδας και του ιπποκάμπου διατάραξαν τόσο τη χωρική μνήμη εργασίας όσο και τη χωρική μνήμη αναφοράς(Galani, Obis, Coutureau, Jarrard & Cassel, 2002). Διάφορες έρευνες στηρίζουν τα παραπάνω. Ερευνητές έδειξαν ότι οι εκτομές της ψαλίδας διαταράσσουν τη μάθηση χωρικών πληροφοριών και προκαλούν ελλείμματα ανάλογα με αυτά που παρατηρούνται από εκλεκτική καταστροφή του ιπποκάμπου, όπως φάνηκε από την επίδοση σε δοκιμασίες λαβυρίνθου, που αξιολογούν τη χωρική μνήμη(Hudon, Doré & Goulet, 2002).

Κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι μετά από εκτομή της ψαλίδας σε πιθήκους παρατηρούνται ελλείμματα που μπορούν να αποτελέσουν μοντέλο για την διαταραχή της μνήμης επεισοδίων όπως παρατηρείται σε αμνησιακούς ασθενείς. Οι πίθηκοι παρουσιάζουν ελλείμματα στη μνήμη αντικειμένων τα οποία στις συγκεκριμένες δοκιμασίες παρουσιαζόταν συνεχώς στην ίδια σκηνή και το πειραματόζωο θα έπρεπε να το ξεχωρίσει αντιδρώντας με ένα συγκεκριμένο τρόπο. Υποστηρίζεται πως η αναφορά ότι η εκτομή της ψαλίδας προκαλεί ελλείμματα στη χωρική μνήμη και αφήνει άθικτη τη μνήμη αναγνώρισης αντικειμένων αποτελεί μια υπεραπλούστευση των πραγμάτων(Gaffan, 1994). Ωστόσο, τα ευρήματα όσον αφορά αυτό το πεδίο είναι αντικρουόμενα όπου άλλοι αναφέρουν ότι διαταράσσεται η ικανότητα αναγνώρισης ερεθισμάτων ενώ άλλοι ότι παραμένει άθικτη. Για παράδειγμα, ερευνητές που μελέτησαν τις επιπτώσεις διάφορων βλαβών, μεταξύ άλλων και αυτής της ψαλίδας, δεν παρατήρησαν διαφορά στους επίμυες με την βλάβη και στους επίμυες της ομάδας ελέγχου όσον αφορά τις επιδόσεις σε δοκιμασίες οπτικής αναγνώρισης. Ωστόσο, οι επίμυες αυτοί ήταν διαταραγμένοι όσον αφορά τη μνήμη για τη θέση ενός

αντικειμένου στο χώρο. Οι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η περιοχή φαίνεται να συμβάλλει στην ενθύμηση άλλων χαρακτηριστικών ενός ερεθίσματος, όπως η θέση του στο χώρο(Ennaceur, Neave & Aggleton, 1997). Από την άλλη, προγενέστερες έρευνες έδειξαν ότι οι καταστροφές της ψαλίδας διατάρασσαν την επαναπόκτηση των πληροφοριών για δοκιμασίες αναγνώρισης αντικειμένων(Shaw & Aggleton, 1993) και ερευνητές που θέλησαν να εξετάσουν την αναγνώριση απλών και σύνθετων οσφρητικών ερεθισμάτων βρήκαν ότι επίμυες που υπέστησαν βλάβη στη ψαλίδα, παρόλο που στην φάση της εκπαίδευσης για διάκριση ερεθισμάτων δε διέφεραν από επίμυες μιας ομάδας ελέγχου, παρουσίαζαν διαταραχή στην αναγνώριση ερεθισμάτων. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η βλάβη στην ψαλίδα διαταράσσει τη μνήμη αναγνώρισης ερεθισμάτων σε δοκιμασίες που παρέχουν λίγες και πολύπλοκες διαδικασίες ανάκλησης(Hudon, Allen, Potvin, Doré & Goulet, 2002). Τέλος, άλλες έρευνες υποδεικνύουν ότι η εκτομή της ψαλίδας δεν διαταράσσει τη μνήμη εργασίας για δοκιμασίες μη χωρικής μνήμης αλλά βελτιώνει εμφανώς την επίδοση σε δοκιμασίες αναγνώρισης αντικειμένων κατά την απόκτηση των πληροφοριών. Αυτή η βελτίωση υποστηρίζεται ότι μπορεί να οφείλεται στην απώλεια χωρικών παρεμβολών κατά τα αρχικά στάδια της εκπαίδευσης(Shaw & Aggleton, 1993).

Οι δυσλειτουργίες σε διάφορες δοκιμασίες μετά από καταστροφή της ψαλίδας οφείλονται σε διάφορες βιοχημικές αλλαγές. Για παράδειγμα η εκτομή της ψαλίδας στερεί τον ιππόκαμπο από τις χολινεργικές του εισερχόμενες συνδέσεις διαταράσσοντας έτσι τη φυσιολογική του λειτουργία(Hudon, Doré & Goulet, 2002) και οι καταστροφές της οδού παρυφής ιπποκάμπου-ψαλίδας σε επίμυες προκαλεί μείωση της χολινεργικής νευροδιαβίβασης στον ιππόκαμπο(Lee, Chai, Morris, Mendelsohn & Allen, 2003).

Επίσης, έχει βρεθεί σε επίμυες ότι η εκτομή της οδού παρυφής ιπποκάμπου-ψαλίδας προκαλεί αλλαγές στον αριθμό των υποδοχέων βενζοδιαζεπινών στον ιππόκαμπο ενώ δεν προκαλεί αλλαγές στον αριθμό των μουσκαρινικών υποδοχέων. Οι επιδράσεις διέφεραν ανάλογα με το χρονικό διάστημα από τη στιγμή της εκτομής, όπου δυο μέρες μετά υπήρξε μείωση κατά 38 % στην πρόσδεση ραδιενεργού ισοτόπου, πέντε μέρες μετά υπήρξε αύξηση κατά 65 % για τους υποδοχείς βενζοδιαζεπινών και μετά από 14 μέρες ο αριθμός των υποδοχέων ήταν ακόμη πάνω από το φυσιολογικό(Sabato, Aguilar, Medina & de Robertis, 1981).

Άλλοι ερευνητές βρήκαν ότι υπάρχει μειωμένη πρόσδεση ραδιενεργών ισοτόπων σε υποδοχείς γλουταμινικού οξέος στον ιπποκάμπειο σχηματισμό πειραματόζωων

μετά τη καταστροφή της οδού παρυφή ιπποκάμπου-ψαλίδα. Οι ηλεκτροφυσιολογικές και συμπεριφορικές αλλαγές που ακολουθούν τέτοιες εκτομές εμφανίζονται μετά από 2-3 βδομάδες και επιμένουν για αρκετούς μήνες. Η οδός παρυφή ιπποκάμπου-ψαλίδα ενώνει τον ιππόκαμπο με το διάφραγμα(όπως θα αναφερθεί παρακάτω) και οι ίνες από το διάφραγμα στον ιππόκαμπο ρυθμίζουν τα διεγερτικά μηνύματα από τον ενδορινικό φλοιό, μέσω διέγερσης από τις χολινεργικές και αναστολής από τις GABAεργικές προβολές. Έχει βρεθεί, ότι μετά από βλάβες της παρυφής ιπποκάμπου-ψαλίδας ο ιππόκαμπος αντιδρά με υπερβολικό τρόπο στη δραστηριότητα της διατιτραίνουσας οδού(Geddes, Brunner, Cotman & Burzaki, 1992).

Α.7. Η αμυγδαλή

Η αμυγδαλή είναι μια δομή του μεταιχμιακού συστήματος που έχει συσχετισθεί με διάφορες λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της συναισθηματικής ερμηνείας των αισθητηριακών πληροφοριών, της συναισθηματικής εγρήγορσης, της συναισθηματικής μνήμης, του φόβου και του άγχους, και των συναφών κλινικών δυσλειτουργιών(Pape et al, 2001). Έχει βρεθεί ότι εκτομές της αμυγδαλής αναστέλλουν τις γαστρικές διαβρώσεις λόγω στρες, την αναλγησία και τις σχετικές με το άγχος συμπεριφορές(Kim, Koo, Lee & Han, 2005). Η αμυγδαλή λέγεται και αμυγδαλοειδές σύμπλεγμα γιατί αποτελείται από διάφορους πυρήνες και υποπεριοχές. Αναφέροντας τους πιο σημαντικούς, ο έξω πυρήνας είναι η περιοχή εισροής σημάτων για συναισθηματικές αισθητηριακές πληροφορίες, από περιοχές όπως ο θάλαμος και ο φλοιός των ημισφαιρίων, ενώ τα σήματα αυτά επεξεργάζονται μέσα στο συναπτικό κύκλωμα όλου του συμπλέγματος. Ο κεντρικός πυρήνας της είναι η πύλη εξόδου των πληροφοριών προς τον υποθάλαμο, το στέλεχος και τον νωτιαίο μυελό, περιοχές από τις οποίες προκαλούνται οι αντιδράσεις από το αυτόνομο νευρικό σύστημα και οι κινητικές συνιστώσες της φοβικής εξάρτησης. Αυτοί οι δυο πυρήνες αναφέρθηκαν σε σχέση με τη παβλοβιανή φοβική εξάρτηση, καθώς είναι η κύρια μορφή μάθησης στην οποία παραδοσιακά εμπλέκεται η αμυγδαλή. Γι' αυτό και γίνει εκτενής αναφορά στη συνέχεια. Είναι μια μορφή άδηλης μάθησης όπου ένα ουδέτερο ερέθισμα συνδέεται με μια φυσιολογική αντίδραση από τη σύζευξη με ένα ανεξάρτητο ερέθισμα(Pape et

al, 2001). Από σχετικές μελέτες έχει εδραιωθεί η άποψη ότι η αμυγδαλή παίζει κύριο ρόλο στην απόκτηση εξαρτημένων φοβικών αντιδράσεων, και έχει καταδειχθεί ότι ο έξω πυρήνας δέχεται πληροφορίες από τα αισθητικά συστήματα του εξαρτημένου ερεθίσματος και ο κεντρικός πυρήνας αποτελεί το σύνδεσμο μεταξύ των κινητικών περιοχών που ελέγχουν τις εξαρτημένες φοβικές αντιδράσεις. Αυτοί οι δυο πυρήνες φαίνεται να είναι οι μόνοι σημαντικοί για τη παβλοβιανή φοβική εξάρτηση όπως φάνηκε από πειράματα όπου ερευνητές που κατέστρεψαν εκλεκτικά διάφορους πυρήνες της αμυγδαλής σε επίμυες. Μόνο η καταστροφή αυτών των δυο προκάλεσε διαταραχές σε αυτή τη μορφή μνήμης(Nader, Majidishad, Amorapanth & LeDoux, 2001). Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι ο βασικός έξω πυρήνας της αμυγδαλής δεν είναι απαραίτητος για το σχηματισμό και την έκφραση μακρόχρονων δηλωτικών μνημών για την παβλοβιανή εξάρτηση. Αφορά δηλαδή μόνο την άδηλη μορφή μνήμης και όχι τη γνωσιακή κατάσταση που σχετίζεται με τη παβλοβιανή εξάρτηση, όπως φάνηκε από πειράματα σε επίμυες(Vazdarjanova & McGaugh, 1998). Η άποψη αυτή είναι καλά εδραιωμένη και στηρίζεται από πολλά πειραματικά ευρήματα, ότι δηλαδή το αμυγδαλοειδές σύμπλεγμα, και ιδιαίτερα ο βασικός έξω πυρήνας, συνδέεται με συναισθηματικές λειτουργίες και συγκεκριμένα με τη μνήμη για αποστροφικές και δυσάρεστες συναισθηματικές εμπειρίες(Ferreira, Miranda, De la Cruz, Rodriguez-Ortiz & Bermudez-Rattoni, 2005).

Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι ο έξω πυρήνας της αμυγδαλής παρουσιάζει και LTP στις εισερχόμενες συνάψεις του, μηχανισμός που φαίνεται να είναι υπεύθυνος για την αποθήκευση των μνημών κατά τη μάθηση φοβικών αντιδράσεων(Drephal, Schubert & Albrecht, 2006). Μάλιστα, η καταστροφή ή η απενεργοποίηση του πυρήνα μειώνει την αντίδραση «παγώματος» επίμυων, που σχετίζεται με τη σύνδεση ουδέτερων ερεθισμάτων με επώδυνα. Από τα δεδομένα αυτά φαίνεται ότι ο βασικός έξω πυρήνας της αμυγδαλής είναι ο τόπος όπου αποθηκεύονται τέτοιου είδους συσχετίσεις ερεθισμάτων(Vazdarjanova & McGaugh, 1998). Το ίδιο υποστηρίζουν και ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες που έχουν δείξει ότι η έξω αμυγδαλή, εκτός από το ρόλο της στην απόκτηση φοβικών μνημών, είναι επίσης μια περιοχή όπου αποθηκεύονται αυτού του είδους οι μνήμες(Schafe, Doyère & LeDoux, 2005).

Γενικά, σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, επίμυες και πίθηκοι με βλάβες στην αμυγδαλή παρουσιάζουν διαταραχές στη μάθηση αποστροφικών πληροφοριών και προτείνεται ότι σε φυσιολογικά υποκείμενα η αμυγδαλή συσχετίζει τις πληροφορίες από ερεθίσματα και αντιδράσεις του υποκειμένου οι οποίες μετέπειτα

αξιοποιούνται για την κατάλληλη συμπεριφορά του σε ανάλογες συνθήκες(McDonald & Hong, 2004). Επίσης, η νευρωνική πλαστικότητα του βασικού έξω πυρήνα της αμυγδαλής σχετίζεται και με την καταγραφή του συναισθηματικού περιεχομένου μνημών που αποκτώνται κατά τις διαδικασίες κλασικής φοβικής εξάρτησης(Fanselow & LeDoux, 1999).

Άλλοι ερευνητές κατέδειξαν τον ρόλο της αμυγδαλής στις διαταραχές στη μνήμη που εξαρτώνται από τον ιππόκαμπο λόγω στρεσσογόνων παραγόντων. Επίμυες που τους χορηγήθηκε μουσκιμόλη, ένας αγωνιστής των $GABA_A$ υποδοχέων, στην αμυγδαλή πριν από μια στρεσσογόνο εμπειρία, δεν παρουσίασαν τα ελλείμματα στη χωρική μνήμη που προκαλούνται από τις επιδράσεις των φυσιολογικών αποκρίσεων στο στρες στον ιππόκαμπο. Έτσι, βρήκαν ότι η νευρωνική δραστηριότητα της αμυγδαλής κατά τη διάρκεια στρεσσογόνων γεγονότων είναι απαραίτητη για την εμφάνιση ελλειμμάτων στην εξαρτώμενη από τον ιππόκαμπο χωρική μνήμη(Kim, Koo, Lee & Han, 2005). Φαίνεται δηλαδή να υπάρχει μια αλληλεπίδραση μεταξύ της αμυγδαλής και του ιπποκάμπου αλλά και άλλων περιοχών που σχετίζονται με τη μνήμη και έχει βρεθεί ότι η αμυγδαλή ρυθμίζει την LTP του ιπποκάμπου, ενώ η καταστροφή των πυρήνων της αμυγδαλής ή η έγχυση φαρμάκων σε αυτούς προκαλούν είτε διαταραχή είτε ευόδωση της μνήμης που εξαρτάται από τον ιππόκαμπο(για μια ανασκόπηση των δεδομένων όσον αφορά της αλληλεπίδρασης αμυγδαλής-ιπποκάμπου και μνήμης-συναισθήματος βλ. Abe, 2001).

Είναι γεγονός και μπορεί να παρατηρηθεί από τα γεγονότα τις καθημερινής ζωής, ότι οι συναισθηματικά φορτισμένες αναμνήσεις μπορούν να ενθυμούνται πιο εύκολα και αποτελεσματικά, και να δίνουν την αίσθηση σε ένα άτομο ότι τις βιώνει με πολύ «ζωντανό» τρόπο. Αυτό φαίνεται να οφείλεται στην αλληλεπίδραση της αμυγδαλής με τον ιππόκαμπο(και τη μνήμη που εξαρτάται από αυτόν) όπως αναφέρθηκε και παραπάνω. Έχει δειχθεί ότι φαρμακολογικές αλλαγές στην αμυγδαλή που με τη σειρά τους επηρεάζουν άλλα συστήματα μπορούν να ενδυναμώσουν ή να διαταράξουν το σχηματισμό μνημών που εξαρτώνται από τον ιππόκαμπο, κάτι που υποστηρίζει την άποψη αυτή. Επιπλέον, όπως επίσης αναφέρθηκε, έχει βρεθεί ότι ηλεκτρολυτικές καταστροφές της αμυγδαλής πριν από στρες προλαμβάνουν τις αρνητικές συνέπειές του στη χωρική μνήμη επίμυων(Kim, Koo, Lee & Han, 2005).

Όσον αφορά τον άνθρωπο, μελέτες με fMRI έδειξαν ότι κατά την ανάκληση συναισθηματικών μνημών υπάρχει αύξηση στη δραστηριότητα του ιπποκάμπου και της αμυγδαλής και των μεταξύ τους συνδέσεων αμφίπλευρα(Smith, Stephan, Rugg &

Dolan, 2006). Γενικά τα δεδομένα από μελέτες με ζώα αλλά και ανθρώπους υποδεικνύουν ότι η αμυγδαλή, όταν ενεργοποιείται από συναισθηματικά στοιχεία, ρυθμίζει την αποθήκευση της μνήμης στην οποία εμπλέκονται και άλλες περιοχές του εγκεφάλου. Έχουν βρεθεί σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της ενεργοποίησης της αμυγδαλής και του ιπποκάμπου και της παραϊπποκάμπειας έλικας κατά τη διάρκεια συναισθηματικών καταστάσεων. Η αμυγδαλή φαίνεται να ρυθμίζει τη δραστηριότητα κυρίως της περιοχής αυτής(της παραϊπποκάμπειας έλικας) συμβάλλοντας στην αποθήκευση μακρόχρονων μνημών. Ερευνητές που χρησιμοποίησαν PET βρήκαν ότι σε ανθρώπους ασκεί επιρροή στην παραϊπποκάμπεια έλικα για μνήμες που αφορούν γεγονότα συναισθηματικά αρνητικά. Βρέθηκε ότι η επιρροή της αυτή αύξησε την αποθήκευση των αναμνήσεων αυτών(Kilpatrick & Cahill, 2003).

Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν μεν ότι η αμυγδαλή ασκεί ρυθμιστικό ρόλο όσον αφορά στη συναισθηματική πλευρά της μνήμης αλλά γενικά αναφέρεται ότι δε φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη δηλωτική μνήμη(Milner, Squire & Kandel, 1998). Από την άλλη πλευρά όμως υπάρχουν και τα δεδομένα από ερευνητές που χρησιμοποίησαν τη μέθοδο fMRI και υποστηρίζουν ότι η ενεργοποίηση της αμυγδαλής σχετίζεται με την επιτυχή καταγραφή των αισθητηριακών δεδομένων που προέρχονται από κάποιο ερέθισμα φορτισμένο συναισθηματικά με θετικό ή αρνητικό τρόπο. Ωστόσο, η ενεργοποίηση αυτή δε σχετίζεται με την καταγραφή όλων των συναφών στοιχείων ενός επεισοδίου. Δεδομένα από μελέτες σε πειραματόζωα υποδεικνύουν ότι η συναισθηματική μνήμη εξαρτάται τουλάχιστον σε ένα μέρος της από την επίδραση της αμυγδαλής στην αποθήκευση που μεσολαβείται από τον ιππόκαμπο. Μπορεί να παίζει ρόλο στην απομνημόνευση κάποιων λεπτομερειών ενός γεγονότος ενώ άλλες να τις επηρεάζει λίγο ή και καθόλου. Σε ασθενείς με βλάβη στην αμυγδαλή αναφέρεται ότι μάλλον παίζει ρόλο στην απομνημόνευση των γενικών χαρακτηριστικών ενός αντικειμένου παρά με τις λεπτομέρειες που σχετίζονται με αυτό(Kensinger & Schacter, 2006). Επιπλέον προτείνεται ότι ο βασικός έξω πυρήνας ρυθμίζει την αποθήκευση των μνημών σε άλλες εγκεφαλικές περιοχές. Πιθανώς ο πυρήνας αυτός να λαμβάνει και να αποθηκεύει αποστροφικές πληροφορίες που τον ενεργοποιούν και μέσω αυτού του γεγονότος να αυξάνει την ικανότητα αποθήκευσής τους σε άλλες περιοχές οι οποίες σχετίζονται με το μη συναισθηματικό περιεχόμενο των εμπειριών. Κάποιοι βέβαια υποστηρίζουν ότι απλά ρυθμίζει το συναισθηματικό περιεχόμενο των μνημών που αποθηκεύονται αλλού και δεν έχει ρόλο στην απόκτηση ή την αποθήκευσή τους(Fanselow & LeDoux, 1999).

Τέλος, στοιχεία από έρευνες εμπλέκουν την αμυγδαλή και στη μνήμη εργασίας, μέσω της γλουταμινεργικής αλλά και της χολινεργικής νευροδιαβίβασης και ιδιαίτερα μέσω των NMDA υποδοχέων του γλουταμινικού και των M1 μουσκαρινικών και των νικοτινικών υποδοχέων της ακετυλοχολίνης. Για παράδειγμα, καταστροφή του βασικού έξω πυρήνα της αμυγδαλής ή χορήγηση ανταγωνιστών των NMDA υποδοχέων απευθείας στην περιοχή αυτή, διαταράσσει σημαντικά τη μνήμη εργασίας σε επίμυες. Παρόμοια αποτελέσματα δεν παρατηρήθηκαν μετά από καταστροφή της φλοιικής-έσω αμυγδαλής. Ωστόσο, στα συγκεκριμένα πειράματα διαπιστώθηκε ότι ο βασικός έξω πυρήνας της αμυγδαλής εμπλέκεται στη φυσιολογική λειτουργία της μνήμης εργασίας χωρίς όμως να παίζει αποφασιστικό ρόλο σε αυτή, όπως φάνηκε από τις επιδόσεις στην εκπαίδευση μετεγχειρητικά. Επιπλέον, τα πειράματα συμπεριλάμβαναν και καταστροφές του ραχιαίου ιπποκάμπου και φαίνεται ότι ο ιππόκαμπος που λειτουργεί φυσιολογικά επιτρέπει στους επίμυες να έχουν φυσιολογική λειτουργία της μνήμης εργασίας χωρίς τη μεσολάβηση της αμυγδαλής(Watanabe & Ohno, 1996).

Α.8. Ο προμετωπιαίος φλοιός

Ο προμετωπιαίος φλοιός, εκτός των άλλων λειτουργιών που επιτελεί, σχετίζεται παραδοσιακά κυρίως με τη μνήμη εργασίας. Η περιοχή αυτή του μετωπιαίου λοβού συμμετέχει στην αποθήκευση και την εκτελεστική διαδικασία αυτού του είδους μνήμης. Ωστόσο, διαφορετικές περιοχές του ενέχονται σε συγκεκριμένα είδη πληροφοριών(Vander, Sherman, Luciano, & Τσακόπουλος, 2001, σελ. 502,503). Η περιοχή αυτή είναι στενά συνδεδεμένη με τον ιππόκαμπο και την αμυγδαλή και οι βλάβες του έχουν παρόμοιες επιπτώσεις με τις βλάβες στον ιππόκαμπο(Kalat, 1995/2003, σελ. 488). Σε παλαιότερες έρευνες έχει μάλιστα βρεθεί ότι η βλάβη στον προμετωπιαίο φλοιό πιθήκων ρέζους διαταράσσει τη χωρική μνήμη, λειτουργία που σχετίζεται με την ακεραιότητα του ιπποκάμπου(Isseroff, Rosvold, Galkin & Goldman-Rakic, 1982). Ο προμετωπιαίος λοβός αποτελεί περιοχή απόληξης ενός κλάδου της μεσοφλοιικής ντοπαμινεργικής οδού, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην επικέντρωση της προσοχής η οποία με τη σειρά της, παίζει σημαντικό ρόλο στη

μνήμη εργασίας. Είναι γεγονός ότι ο βαθμός προσοχής που δίνει κάποιο άτομο σε ένα ερέθισμα καθορίζει και το αν θα θυμάται το ερέθισμα ή όχι. Έτσι, φάρμακα που επιδρούν στη διαθεσιμότητα της ντοπαμίνης, εμπλέκονται και στην μνήμη εργασίας. Επιπλέον, ανώτερες γνωσιακές λειτουργίες όπως η γλώσσα, ο σχεδιασμός και η επίλυση προβλημάτων εξαρτώνται από τη μνήμη εργασίας(Braver, Cohen, Nystrom, Jonides, Smith & Noll, 1997, Vander, Sherman, Luciano, & Τσακόπουλος, 2001, σελ. 503). Στο μέρος Β.2. αναφέρεται ο ρόλος της ντοπαμίνης στη μνήμη εργασίας και η σχέση της με τον προμετωπιαίο φλοιό, καθώς και σχετικά πειράματα που έχουν διεξαχθεί.

Πρέπει να αναφερθεί ότι παρά το γεγονός ότι το σύστημα περιοχών που αποτελεί το νευροανατομικό υπόστρωμα της μνήμης εργασίας αποτελείται από πολλές περιοχές, νευροφυσιολογικές μελέτες και μελέτες καταστροφών σε πιθήκους υπέδειξαν ότι ο προμετωπιαίος φλοιός ιδιαίτερα, είναι υψίστης σημασίας για αυτή τη μορφή μνήμης(Courtney, Petit, Haxby & Ungerleider, 1998). Επίσης τα δεδομένα από πιο πρόσφατες μελέτες νευροαπεικόνισης υποστηρίζουν την άποψη αυτή, ενώ μελέτες έχουν βρει συσχέτιση μεταξύ της ενεργοποίησης του ραχιαίου έξω και του κάτω αριστερού προμετωπιαίου φλοιού με το φόρτο της μνήμης εργασίας. Μελέτες σε ασθενείς με βλάβες στον προμετωπιαίο φλοιό υποστηρίζουν επίσης αυτή τη θεωρία(Braver, Cohen, Nystrom, Jonides, Smith & Noll, 1997) ενώ μελέτες καταστροφών σε πρωτεύοντα τονίζουν τη συμβολή του έξω προμετωπιαίου φλοιού. Για παράδειγμα, η καταστροφή του έξω προμετωπιαίου φλοιού σε πιθήκους προκαλεί διαταραχές στην επίδοση δοκιμασιών καθυστερημένης αναγνώρισης και ανάλογες παρατηρήσεις γίνονται και στους ανθρώπους που έχουν βλάβη στην περιοχή(D'Esposito, Ballard, Aguirre & Zarahn, 1998).

Ο προμετωπιαίος φλοιός φαίνεται να εμπλέκεται στη μνήμη εργασίας μέσω της διατήρησης της δραστηριότητας των κυττάρων του εν απουσία του εξωτερικού ερεθίσματος, όπως φάνηκε από μελέτες με πιθήκους(Courtney, Petit, Haxby & Ungerleider, 1998, D'Esposito, Ballard, Aguirre & Zarahn, 1998). Αναφέρεται ότι οι νευρώνες του ραχιαίου έσω προμετωπιαίου φλοιού παραμένουν ενεργοποιημένοι στα κενά διαστήματα κατά τις δοκιμασίες που απαιτούν μνήμη εργασίας(Braver, Cohen, Nystrom, Jonides, Smith & Noll, 1997).

Πρέπει να σημειωθεί ότι ανάλογα με το έργο που απαιτεί μνήμη εργασίας και το είδος των ερεθισμάτων που είναι άμεσα εμπλεκόμενα, δραστηριοποιούνται διαφορετικές περιοχές. Για παράδειγμα έχει βρεθεί διατήρηση δραστηριότητας

κυττάρων του κάτω κροταφικού φλοιού για οπτικά ερεθίσματα χρώματος και διατήρηση δραστηριότητας κυττάρων του οπίσθιου βρεγματικού φλοιού για ερεθίσματα που αφορούν χωρικές σχέσεις, αν και φαίνεται να είναι έμμεσες μέσω της δραστηριότητας του προμετωπιαίου φλοιού(Courtney, Petit, Haxby & Ungerleider, 1998). Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η οπτική μνήμη εργασίας εξαρτάται από βρεγματικές, μετωπιαίες και κροταφικοϊνιακές περιοχές, τουλάχιστον όσον αφορά στη μνήμη για τα χρώματα. Ερευνητές θέλησαν να βρουν το μοτίβο ενεργοποίησης του εγκεφάλου για διάφορα χαρακτηριστικά των ερεθισμάτων(χρώμα, σχήμα ή και τα δυο) για δοκιμασίες οπτικής μνήμης εργασίας. Βρέθηκε ότι ο οπίσθιος βρεγματικός λοβός ενεργοποιούνταν σε σχέση με τα χαρακτηριστικά των ερεθισμάτων αλλά και για την οπτική μνήμη εργασίας, ενώ οι προμετωπιαίες περιοχές ήταν ευαίσθητες στην οπτική μνήμη εργασίας αλλά σχετικά αδρανείς για τα χαρακτηριστικά των ερεθισμάτων. Τέλος, κροταφοϊνιακές περιοχές ήταν ευαίσθητες σε αλλαγές στα χαρακτηριστικά των ερεθισμάτων αλλά όχι στο φόρτο οπτικής μνήμης εργασίας. Ανάλογα με την παρατεταμένη ενεργοποίηση των νευρώνων του προμετωπιαίου λοβού, κατά τις δοκιμασίες οπτικής μνήμης εργασίας, κύτταρα του οπίσθιου βρεγματικού, του κάτω κροταφικού και του έσω κροταφικού λοβού παρουσιάζουν παρατεταμένη ενεργοποίηση αλλά λιγότερο έντονη από αυτή του κροταφικού λοβού(Song & Jiang, 2005).

Οι παραπάνω αναφορές δε θα πρέπει να παρερμηνευθούν και να γίνει κατανοητό ότι ο προμετωπιαίος φλοιός είναι εξειδικευμένος αποκλειστικά και μόνο για τη λειτουργία της μνήμης εργασίας. Μελέτες με fMRI έδειξαν ότι οι ίδιες περιοχές ενεργοποιούνται και σε δοκιμασίες που δεν απαιτούν μνήμη εργασίας(D'Esposito, Ballard, Aguirre & Zarahn, 1998). Γενικά πάντως, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, οι καταστροφές του μετωπιαίου λοβού έχουν συσχετισθεί με διάφορες διαταραχές της μνήμης, συμπεριλαμβανομένων των ελλειμμάτων στη μνήμη εργασίας, την ελεύθερη ανάκληση και τη μνήμη για χρονικές πληροφορίες. Αναφέρεται ότι είναι πιθανό τα ελλείμματά τους να οφείλονται σε διαταραχή στη στρατηγική που σχετίζεται με την οργάνωση και τη παρακολούθηση στην πρόσληψη πληροφοριών και στην ανάκληση. Έτσι, οι ασθενείς με βλάβη στον μετωπιαίο λοβό είναι λιγότερο πιθανό να χρησιμοποιήσουν χρήσιμες στρατηγικές για τη μνήμη όπως η υποκειμενική οργάνωση ή η κατηγοριοποίηση σε ομάδες. Οι μετωπιαίοι λοβοί εμπλέκονται στην οργάνωση κατά τη διάρκεια της μάθησης και οι ασθενείς με βλάβη στη περιοχή παρουσιάζουν διαταραχή στην ικανότητα να βάλουν φωτογραφίες σε ταξινομικές

κατηγορίες. Επιπλέον, προτείνεται ότι τα προβλήματα οργάνωσης κατά την ανάκληση οφείλονται για τα μνημονικά ελλείμματα των ασθενών αυτών. Ασθενείς με μονόπλευρη βλάβη στο ραχιαίο έξω μετωπιαίο λοβό παρουσίασαν διαταραγμένη ανάκληση απόμακρων μνημών για γενικές πληροφορίες λόγω ελλειμμάτων στην στρατηγική ανίχνευσης των μνημών(Mangels, Gershberg, Shimamura & Knight, 1996). Και άλλοι ερευνητές παρέχουν ευρήματα που υποστηρίζουν την άποψη ότι περιοχές του μετωπιαίου φλοιού παίζουν ρόλο και στην ανάκληση πληροφοριών. Βρέθηκε ότι ο αριστερός κάτω προμετωπιαίος φλοιός είναι σημαντικός για την ανάκληση συσχετιζόμενων πληροφοριών όπως φάνηκε από μελέτη απεικόνισης αλλαγών στην αιματική ροή περιοχών κατά τη δοκιμασία ανάκλησης συσχετιζόμενων λέξεων. Ο δεξιός προμετωπιαίος φλοιός φαίνεται να σχετίζεται με την ανάκληση μη συσχετιζόμενων πληροφοριών και ιδιαίτερα η περιοχή της κάτω μετωπιαίας έλικας(Badgaiyan, Schacter & Alpert, 2002). Επιπλέον, μελέτες νευροαπεικόνισης για την μνήμη αναγνώρισης επεισοδίων έδειξαν ενεργοποίηση σχετική με την ανάκληση στον δεξί πρόσθιο και στον δεξί ραχιαίο-έξω προμετωπιαίο φλοιό. Θεωρητικά, αυτά τα ευρήματα μπορεί να αντανακλούν διαδικασίες σχετικές με την επιτυχία της ανάκλησης, τις ενέργειες ή την απόπειρα για ανάκληση. Η απόπειρα για ανάκληση μπορεί να περιλαμβάνει την εκκίνηση αναζήτησης για ανάκληση ή αξιολόγηση των πληροφοριών που ανακλήθηκαν, όπως σχολιάζεται από τους ερευνητές. Επιπλέον, οι διαδικασίες ανάκλησης φαίνεται να εξαρτώνται και από το συγκεκριμένο κάθε φορά πλαίσιο, όπως φάνηκε για παράδειγμα από την αλλαγή των οδηγιών σε μια δοκιμασία ανάκλησης. Το ζήτημα ωστόσο παραμένει συγκεχυμένο, για το τί αντανακλά κάθε φορά η ενεργοποίηση περιοχών(Schacter & Buckner, 1998, Wagner, Desmond, Glover & Gabrieli, 1998).

Τέλος, αναφέρεται ότι οι προμετωπιαίοι λοβοί πιθανώς σχετίζονται και με την άδηλη συναισθηματική μνήμη και μάθηση. Τα δεδομένα αυτά προκύπτουν από παρατηρήσεις ασθενών με βλάβη στους μετωπιαίους λοβούς, οι οποίοι αν και παρουσιάζουν σχετικά φυσιολογική νοημοσύνη, παρουσιάζουν δυσκολία στην επιλογή σωστών αποφάσεων όπως φαίνεται από την επιλογή ακατάλληλων φίλων και ασύνετων πράξεων. Τέτοιου είδους πράξεις προτείνεται ότι σχετίζονται με έλλειψη κρίσεως και προκύπτουν από την ανικανότητα αυτών των ατόμων να χρησιμοποιούν συναισθηματική μνήμη για την πρόβλεψη του αποτελέσματος των επιλογών τους. Ασθενείς με βλάβες σε περιοχές όπως τους κοιλιακούς έσω μετωπιαίους λοβούς, έχουν φτωχή επίδοση σε δοκιμασίες που μετρούν τη συναισθηματική μνήμη όπως το

Iowa Gambling Task. Η άδηλη μνήμη που βασίζεται στο συναίσθημα φαίνεται να εμπλέκει τα υποφλοιώδη συστήματα για το συναίσθημα και τις συνδέσεις τους με τον προμετωπιαίο φλοιό μέσω των κοιλιακών έσω μετωπιαίων λοβών. Τα κυκλώματα αυτά φαίνεται να είναι ανεξάρτητα από αυτά που εξυπηρετούν τη δηλωτική μνήμη επεισοδίων όπως φαίνεται από μελέτες αμνησιακών. Για παράδειγμα, ασθενείς με πρόδρομη αμνησία, έχουν φυσιολογικές επιδόσεις σε δοκιμασίες που αξιολογούν τη συναισθηματική μνήμη, όπως το Iowa Gambling Task(Turnbull & Evans, 2006).

Α.9. Το προσαγώγιο

Ο πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου αποτελεί μέρος του μεταιχμιακού συστήματος του εγκεφάλου. Έχει κυρίως συσχετισθεί με το συναίσθημα αλλά και με γνωσιακές καταστάσεις, και φαίνεται να παίζει ρόλο στην ανίχνευση λαθών από τον εγκέφαλο και στην προσοχή, επεξεργάζοντας τόσο γνωσιακές όσο και συναισθηματικές πληροφορίες(Bush, Luu & Posner, 2000).

Ο φλοιός του πρόσθιου προσαγώγιου κείται στην έσω επιφάνεια των μετωπιαίων λοβών και περιλαμβάνει υποπεριοχές που παίζουν ρόλο σε γνωσιακές, κινητικές και συναισθηματικές καταστάσεις. Οι γνωσιακές λειτουργίες περιλαμβάνουν την προσοχή για δράση – επιλογή στόχου, την ανίχνευση λαθών, τη πρόβλεψη, τη μνήμη εργασίας και την αξιολόγηση ανταμοιβής. Ο φλοιός του πρόσθιου ραχιαίου προσαγώγιου είναι μια περιοχή που εξυπηρετεί γνωσιακές λειτουργίες και τον κινητικό έλεγχο αν και φαίνεται να υπάρχει ετερογένεια στις λειτουργίες των πληθυσμών νευρώνων που υπάρχουν στην περιοχή όπως έχουν δείξει μελέτες απεικόνισης σε ανθρώπους(Bush et al, 2002).

Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο φλοιός του ρυγχαίου πρόσθιου προσαγώγιου εμπλέκεται εκλεκτικά στη μνήμη για επώδυνα ερεθίσματα. Έχει βρεθεί ότι χορήγηση χολινεργικών αγωνιστών στη περιοχή ενισχύει την ανάμνηση για δοκιμασίες ανασταλτικής αποφυγής ενώ η χορήγηση στο γειτονικό φλοιό του ουραίου πρόσθιου προσαγώγιου δεν έχει καμία δράση. Επιπλέον αναφέρεται ότι οι καταστροφές του φλοιού του ρυγχαίου πρόσθιου προσαγώγιου πριν από την πειραματική διαδικασία διαταράσσουν την απόκτηση κλασικής εξάρτησης για επιβλαβή ερεθίσματα ενώ η

καταστροφή του μετά την απόκτηση της κλασικής εξάρτησης διαταράσσει την ανάκληση της. Τα παραπάνω ισχύουν αποκλειστικά για επώδυνα ερεθίσματα και η καταστροφή της περιοχής δεν επηρεάζει την ανάκληση σε δοκιμασίες που απαιτούν μνήμη εργασίας που δεν περιλαμβάνουν επώδυνα ερεθίσματα(Malin & McGaugh, 2006).

Επίσης, σε μελέτες απεικόνισης έχει βρεθεί ότι κατά την ανάκληση μνημών επεισοδίων ενεργοποιείται ο ραχιαίος και ο κοιλιακός προμετωπιαίος φλοιός, το πρόσθιο προσαγώγιο και ο έσω κροταφικός λοβός. Ωστόσο επισημαίνεται ότι αυτή η ενεργοποίηση μπορεί να αντανακλά περισσότερο την αυξημένη προσοχή παρά τις μνημονικές διαδικασίες καθαυτές. Άλλοι ερευνητές βρήκαν την ίδια ενεργοποίηση περιοχών του προμετωπιαίου φλοιού για γνωσιακές λειτουργίες όπως η μνήμη επεισοδίων, η σημασιολογική μνήμη και η μνήμη εργασίας(Fleck, Daselaar, Dobbins & Cabeza, 2006). Από την άλλη, αναφέρεται ότι η καταστροφή του φλοιού του προσαγωγίου δε φαίνεται να παίζει ρόλο στη μνήμη επεισοδίων, όπως φάνηκε σε πείραμα με μακάκους(Parker & Gaffan, 1997). Επίσης, έχει βρεθεί ότι η διαταραγμένη ανάκληση αντικειμένων σε ασθενείς με σχιζοφρένεια σχετίζεται με υπερενεργοποίηση του πρόσθιου προσαγωγίου. Γενικά, μελέτες νευροαπεικόνισης δείχνουν ότι κατά την ανάκληση πληροφοριών σημασιολογικής μνήμης σε δοκιμασίες κατηγοριοποίησης και παραγωγής λέξεων, ενεργοποιείται και ο φλοιός του πρόσθιου προσαγώγιου μεταξύ άλλων(Assaf et al, 2006).

Έρευνες με χρήση απεικονιστικών μεθόδων βρήκαν ότι ο οπίσθιος βρεγματικός φλοιός, ο ραχιαίος έξω προμετωπιαίος και ο φλοιός του πρόσθιου προσαγώγιου ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια δοκιμασιών χωρικής μνήμης, τόσο για οπτικές όσο και για απτικές πληροφορίες, πράγμα που δείχνει ότι λειτουργούν ανεξάρτητα από την ποιότητα του ερεθίσματος για την μνήμη εργασίας. Έτσι, προτείνεται ότι η μνήμη εργασίας εξαρτάται από ένα ευρύ νευρωνικό δίκτυο στο οποίο φαίνεται να συμμετέχει και ο φλοιός του πρόσθιου προσαγώγιου(Ricciardi, Bonino, Gentili, Sani, Pietrini & Vecchi, 2005).

Ο φλοιός του οπίσθιου προσαγώγιου είναι μια περιοχή που προβάλει στην παραϊπποκάμπεια περιοχή και έχει αμφίδρομες συνδέσεις με τον προμετωπιαίο φλοιό και τους πρόσθιους πυρήνες του θαλάμου. Έτσι φαίνεται να επεξεργάζεται πληροφορίες που παρεμβάλλονται μεταξύ αυτών των περιοχών, οι οποίες συμμετέχουν στις λειτουργίες του ιπποκάμπου. Φαίνεται επίσης ότι παίζει ρόλο και στο συναισθηματικό σκέλος των πληροφοριών που αφορούν τη μνήμη στα αρχικά

στάδια της επεξεργασίας τους και στην ανάκληση πληροφοριών για δοκιμασίες ανασταλτικής αποφυγής μαζί με περιοχές όπως ο πρόσθιος βρεγματικός και ο ενδορινικός φλοιός. Ερευνητές βρήκαν ότι οι αγωνιστές των A_1 και ανταγωνιστές των A_{2A} υποδοχέων της αδενοσίνης στον οπίσθιο φλοιό του προσαγωγίου διαταράσσουν την ανάκληση σε επίμυες σε μια δοκιμασία ανασταλτικής αποφυγής(Pereira, Rossato, Sarkis, Cammarota, Bonan & Izquierdo, 2005). Επίσης, βρέθηκε ότι η ισχυρή διέγερση των $GABA_A$ υποδοχέων του ρυγχαίου τμήματος του φλοιού του οπίσθιου προσαγώγιου επίμυων, ακριβώς μετά την εκπαίδευση σε μια δοκιμασία ανασταλτικής αποφυγής, διαταράσσει τόσο τη βραχύχρονη όσο και τη μακρόχρονη μνήμη(Souza et al, 2002). Τέλος, σύμφωνα με τις μελέτες μεταανάλυσης τα δεδομένα από προηγούμενες έρευνες με PET και fMRI υποδεικνύουν ότι ο φλοιός του οπίσθιου προσαγώγιου επιτελεί διαφορετικές λειτουργίες. Συγκεκριμένα, το ουραίο τμήμα του φαίνεται να σχετίζεται κυρίως με την ανάκληση μνημών επεισοδίων και η ενεργοποίηση του ρυγχαίου τμήματος με την αίσθηση του πόνου(Nielsen, Balslev & Hansen, 2005).

Α.10. Ο θάλαμος

Οι πρόσθιοι πυρήνες του θαλάμου θεωρούνται μέρος του κλασικού κυκλώματος Papez και έχει υποστηριχθεί ότι το νευρωνικό υπόστρωμα της χωρικής μνήμης πιθανότατα να σχετίζεται κυρίως με το κύκλωμα αυτό(Shibata & Naito, 2005). Οι επιστήμονες πρώτη φορά ενέπλεξαν τον ραχιαίο-έσω θάλαμο στην αμνησία μετά τη παρατήρηση ότι ασθενείς με σύνδρομο Korsakoff(βλ. μέρος Γ.3.) είχαν βλάβες στην περιοχή, παρόλο που η έκταση της βλάβης μπορεί να μην περιορίζεται στη περιοχή. Αργότερα παρατηρήθηκε ότι το σύνδρομο μπορεί να εμφανιστεί και σε ασθενείς χωρίς βλάβη στον ραχιαίο-έσω θάλαμο και ότι άτομα με βλάβη στη περιοχή δεν εμφάνιζαν το σύνδρομο. Στο σύνδρομο Korsakoff φαίνεται να εμπλέκεται το κύκλωμα μεταξύ περιοχών του έσω κροταφικού λοβού, του μαστιοθαλαμικού δεματίου και του πρόσθιου πυρήνα του θαλάμου και όχι του ραχιαίου-έσω θαλάμου(Ridley, Maclean, Young & Baker, 2002).

Οι πρόσθιοι πυρήνες και ο έξω ραχιαίος πυρήνας του θαλάμου παρέχουν μεγάλο αριθμό συνδέσεων στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου και τον μετωπιαίο φλοιό. Αυτές οι προβολές πιθανώς παρέχουν χωρικές πληροφορίες σε αυτές τις περιοχές που εμπλέκονται σε γνωσιακές καταστάσεις και συμπεριφορές που σχετίζονται με το χώρο. Επιπλέον, οι περιοχές αυτές στέλνουν και πληροφορίες στους προαναφερθέντες πυρήνες του θαλάμου(Shibata & Naito, 2005).

Περιπτώσεις ασθενών αλλά και μελέτες με πειραματόζωα παρέχουν δεδομένα για το ρόλο των διάφορων πυρήνων του θαλάμου στη μνήμη, αλλά και στοιχεία για την κατασκευή θεωρητικών μοντέλων για τη λειτουργία της ανθρώπινης μνήμης. Για παράδειγμα έχει βρεθεί ότι σε επίμυες, η αποσύνδεση των πρόσθιων πυρήνων του θαλάμου από τις εισερχόμενες πληροφορίες που παρέχονται από τον ιππόκαμπο προκαλεί ελλείμματα στη χωρική μνήμη. Οι συνδέσεις από τον ιππόκαμπο στους πρόσθιους πυρήνες του θαλάμου περιλαμβάνουν και τις έμμεσες οδούς μέσω των μαστίων που ξεκινάνε από το υπόθεμα του ιπποκάμπου. Έτσι, φαίνεται ότι οι πρόσθιοι πυρήνες του θαλάμου παίζουν σημαντικό ρόλο στη χωρική μνήμη και η καταστροφή τους προκαλεί ανάλογα ελλείμματα στη χωρική μνήμη με αυτά που προκαλεί η καταστροφή του ιπποκάμπου(Warburton, Baird, Morgan, Muir & Aggleton, 2000). Ανάλογα ευρήματα παρατηρήθηκαν σε μακάκους, όπου η καταστροφή του πρόσθιου θαλάμου προκαλεί αναλόγου βαθμού μνημονικά ελλείμματα με αυτά που προκαλούνται από καταστροφή της οδού από το υπόθεμα στα μαστία, της οποίας ο ρόλος είναι να στέλνει προβολές από τον ιππόκαμπο στον πρόσθιο θάλαμο(Ridley, Maclean, Young & Baker, 2002). Άλλες έρευνες αναφέρουν ότι οι πρόσθιοι πυρήνες του θαλάμου είναι σημαντικοί για τη μνήμη επεισοδίων όπως φάνηκε από μελέτες καταστροφών σε μακάκους πιθήκους(Parker & Gaffan, 1997).

Παλαιότερες έρευνες έδειξαν ότι σε πιθήκους ρέζους η καταστροφή του ραχιαίου-έσω πυρήνα του θαλάμου προκαλεί ελλείμματα στη χωρική μνήμη ανάλογη με αυτή που προκαλείται από βλάβη του ραχιαίου-έξω προμετωπιαίου φλοιού. Ο συγκεκριμένος πυρήνας στα πρωτεύοντα έχει αμφίδρομες συνδέσεις με όλες τις υποπεριοχές του προμετωπιαίου φλοιού στην στιβάδα κοκκιοκυττάρων(Isseroff, Rosvold, Galkin & Goldman-Rakic, 1982). Από την άλλη, άλλες έρευνες έδειξαν ότι καταστροφές στον έσω θάλαμο πιθήκων προκαλούν διαταραχές στην μνήμη οπτικής αναγνώρισης. Στο συγκεκριμένο πείραμα οι τομές έγιναν στην έσω μοίρα του έσω και του πρόσθιου πυρήνα του θαλάμου και δεν προκάλεσαν διαταραχές στην επίδοση των πιθήκων σε άλλες δοκιμασίες, μεταξύ άλλων και σε δοκιμασίες χωρικής

μνήμης(Aggleton & Mishkin, 1983). Και πάλι όσον αφορά τα πρωτεύοντα, σε νεώτερες έρευνες αναφέρεται ότι η καταστροφή του πρόσθιου και του ραχιαίου-έσω θαλάμου μπορεί να προκαλέσει μετρίου βαθμού αμνησία. ενώ αναφέρεται ότι πίθηκοι που είχαν υποστεί βλάβες και στους δυο αυτούς πυρήνες του θαλάμου παρουσίαζαν σοβαρά ελλείμματα στην ανάκληση καθώς και στην εκμάθηση νέων πληροφοριών σε οπτικοχωρικές δοκιμασίες. Από την άλλη, πίθηκοι με βλάβες είτε στον ένα, είτε στον άλλο πυρήνα του θαλάμου, δεν παρουσίασαν διαταραχή στην επίδοση σε κάποια από τις συνιστώσες αυτών των δοκιμασιών. Για παράδειγμα, η καταστροφή μόνο του ραχιαίου-έσω θαλάμου που λαμβάνει πληροφορίες από τον μετωπιαίο και τον κροταφικό λοβό προκαλεί πιο ήπιες διαταραχές σε διαφόρων ειδών δοκιμασίες. Οι ερευνητές προτείνουν ότι τόσο ο ραχιαίος-έσω, όσο και ο πρόσθιος θάλαμος εμπλέκονται στην επεξεργασία πληροφοριών που προέρχονται από τον ιππόκαμπο και ότι εκτεταμένη αμνησία μπορεί να επέλθει και από καταστροφή στα κυκλώματα που μεταφέρουν πληροφορίες από τον κροταφικό λοβό, είτε στους πυρήνες της μιας, είτε της άλλης περιοχής(Ridley, Maclean, Young & Baker, 2002).

Όσον αφορά τον άνθρωπο, είναι γνωστό ότι τόσο η αμφίπλευρη βλάβη στον έσω κροταφικό λοβό, όσο και στον έσω διεγκέφαλο μπορεί να προκαλέσει καθολική αμνησία. Νευροπαθολογικές έρευνες υποδηλώνουν ότι βλάβη στον ραχιαίο-έσω πυρήνα, στον πρόσθιο πυρήνα του θαλάμου ή τους θαλαμικούς πυρήνες της μέσης γραμμής μπορεί να είναι υπεύθυνη για τη διεγκεφαλική αμνησία. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι ο ιππόκαμπος και η αμυγδαλή προβάλουν σε γειτονικές και με κοινά χαρακτηριστικά περιοχές του έσω θαλάμου. Έτσι, προτείνεται ότι ο έσω κροταφικός λοβός και οι έσω περιοχές του θαλάμου αποτελούν τμήματα ενός νευροανατομικού κυκλώματος απαραίτητου για τη μνήμη(Aggleton & Mishkin, 1983). Σε συνάφεια με τα παραπάνω, οι Speedie και Heilman(1982) είχαν περιγράψει την περίπτωση ενός ασθενή με εκλεκτική βλάβη στην περιοχή του ραχιαίου-έσω θαλαμικού πυρήνα ο οποίος παρουσίαζε πρόδρομη αμνησία για λεκτικές πληροφορίες.

Υπάρχουν διαφορετικές απόψεις για το αν διαταραχές στον θάλαμο συνοδεύονται από πρόδρομη αμνησία και το αν είναι σημαντικής μορφής. Έτσι, κάποιοι αναφέρουν ότι η διαταραχή στον θάλαμο μπορεί να μη συνοδεύεται από σημαντική πρόδρομη αμνησία ενώ άλλοι υποστηρίζουν ότι παρουσιάζεται σημαντική αμνησία τέτοιας μορφής μετά από τοπικές βλάβες στη περιοχή. Γενικά, υποστηρίζεται ότι για να επέλθει σοβαρή πρόδρομη αμνησία πρέπει να υπάρχει συνδυασμένη διαταραχή στο θάλαμο και τα μαστία, όπως υποδεικνύουν μελέτες με πειραματόζωα. Ωστόσο,

συνδυασμένες βλάβες στον έσω θάλαμο και τα μαστία είναι πολύ σπάνιες στον άνθρωπο και έτσι δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις περί του θέματος, τουλάχιστον όσον αφορά τον άνθρωπο. Οι Kapur et al(1996) παραθέτουν, όπως ισχυρίζονται, τη πρώτη περίπτωση τέτοιου ασθενούς ο οποίος παρουσίαζε σοβαρή πρόδρομη αμνησία αλλά σχετικά φυσιολογική απόδοση σε δοκιμασίες ανάδρομης μνήμης. Υποστηρίζουν ότι η ανάδρομη αμνησία δεν οφείλεται αποκλειστικά σε πρωτογενείς βλάβες δομών του διεγκεφάλου, και ιδιαίτερα του θαλάμου, αλλά σε παθολογία σε περιοχές του φλοιού ή σε αλληλεπίδραση μεταξύ βλαβών στον φλοιό και υποφλοιικών περιοχών(Kapur, Thompson, Cook, Lang & Brice, 1996). Από άλλους ερευνητές αναφέρεται η περίπτωση ενός ασθενή με μονόπλευρη καταστροφή του ραχιαίου έσω θαλαμικού πυρήνα ο οποίος παρουσίαζε διαταραχές στη λεκτική μνήμη ενώ είχε μεταξύ άλλων άθικτη μνήμη εργασίας και μνήμη αναγνώρισης προσώπων. Αυτή η παρατήρηση έρχεται σε αντίθεση με την άποψη ότι η διεγκεφαλική αμνησία χαρακτηρίζεται από ελλείμματα στην αρχική επεξεργασία και κωδικοποίηση των πληροφοριών αλλά και τις ανάκλησής τους, όπου τελικά παρατηρείται σοβαρή πρόδρομη αμνησία για τη μνήμη επεισοδίων με ανέπαφο δείκτη νοημοσύνης, ικανότητα εκμάθησης κινητικών δεξιοτήτων, αντιληπτικών λειτουργιών και βραχύχρονη μνήμη. Η πρόδρομη αμνησία φαίνεται να προκαλείται από βλάβη σε ένα εκτεταμένο σύστημα αμφίδρομων συνδέσεων μεταξύ του ιπποκάμπου, των μαστίων και του πρόσθιου πυρήνα του θαλάμου μέσω της ψαλίδας. Ωστόσο αυτή η άποψη επικρίνεται λόγω έλλειψης εμπειρικών αποδείξεων(Edelstyn, Ellis, Jenkinson & Sawyer, 2002). Άλλος ασθενής, που παρουσίαζε αμφίπλευρη βλάβη στον πρόσθιο και έσω θάλαμο, εμφάνιζε ελλείμματα στην ανάκληση και την αναγνώριση, με τα πρώτα να είναι σοβαρότερα απ' ότι τα δεύτερα, και γενικά απέδιδε σε χειρότερο βαθμό σε δοκιμασίες που απαιτούσαν λεκτική μνήμη απ' ότι σε δοκιμασίες που απαιτούσαν μη λεκτική μνήμη. Οι ερευνητές αναφέρουν ότι οι παρατηρήσεις αυτές έρχονται σε συμφωνία με τα μοντέλα που προτείνουν ότι ο πρόσθιος-έσω θάλαμος είναι σημαντικός και για τη μνήμη αναγνώρισης που σχετίζεται με τη μνήμη αλλά και για τη μνήμη αναγνώρισης που σχετίζεται με την οικειότητα(Kishiyama et al, 2005).

Συνοψίζοντας τα δεδομένα και κλείνοντας, οι Aggleton και Brown το 1999 πρότειναν ένα μοντέλο όσον αφορά την προσθεκτεινόμενη μνήμη. Προτείνουν ότι ένα εκτεταμένο κύκλωμα που αποτελείται από τον ιππόκαμπο, τη ψαλίδα, τα μαστία, τον πρόσθιο θαλαμικό πυρήνα και τον οπισθοσπλήνιο φλοιό είναι σημαντικό για την ελεύθερη ανάκληση και την αναγνώριση συσχετιζόμενων πληροφοριών, ενώ το

σύστημα που αποτελείται από τον περιρινικό φλοιό, τον ραχιαίο έσω θαλαμικό πυρήνα και τον προμετωπιαίο φλοιό σχετίζεται με την εξοικείωση στην οποία στηρίζονται κάποιες μορφές αναγνώρισης. Οι ίδιοι ερευνητές προτείνουν ότι ο ραχιαίος-έσω θαλαμικός πυρήνας είναι σημαντικός για την αναγνώριση οικειότητας και ότι καθοδηγείται από εισερχόμενες πληροφορίες από τον κροταφικό λοβό. Μελέτες περιπτώσεων υποδεικνύουν ότι ο ραχιαίος-έξω θάλαμος αποτελεί μέρος ενός εκτεταμένου δικτύου του ιπποκάμπου που είναι απαραίτητο για την ανάμνηση και τη συνειδητή ανάκληση πολύπλοκων συσχετισμών, και όχι τόσο για τον εντοπισμό νέων ερεθισμάτων, όπως ο ραχιαίος έσω πυρήνας του θαλάμου(Edelstyn, Hunter & Ellis, 2006).

Α.11. Τα μαστία και ο υπερμαστιακός πυρήνας

Οι νευροανατομικές παρατηρήσεις σε ασθενείς με σύνδρομο Korsakoff(το οποίο χαρακτηρίζεται μεταξύ άλλων και από μνημονικά ελλείμματα, σύγχυση όσον αφορά το χώρο και το χρόνο και μυθοπλασία, βλ. μέρος Γ.3.) οδήγησαν τους επιστήμονες στο να μελετήσουν τη σχέση των μαστίων με τη μνήμη. Παλαιότερες έρευνες έδειξαν ότι η καταστροφή των μαστίων σε επίμυες προκαλεί διαταραχές στην αποθήκευση αλλά και στην ανάκληση πληροφοριών χωρικής μνήμης. Έτσι, κάποιοι ερευνητές υπέθεσαν ότι η εκφύλιση των μαστίων είναι υπέυθυνη για τη σύγχυση όσον αφορά το χώρο που παρατηρείται σε ασθενείς με το σύνδρομο Korsakoff(Rosenstock, Field & Greene, 1977). Ωστόσο, το σύνδρομο αποτελεί αντικείμενο αντικρουόμενων απόψεων, και τώρα πια επικρατεί η άποψη ότι εμφανίζεται μετά από συνδυασμένη βλάβη στα μαστία και σε πυρήνες του θαλάμου(Santin, Rubio, Begega & Arias, 1999) και γενικά σε άλλες δομές του διεγκεφάλου(Conejo, González-Pardo, Vallejo & Arias, 2004). Γενικά πάντως αναφέρεται ότι τα μαστία και το μαστιοθαλαμικό δεμάτιο αποτελούν τμήματα ενός κλασικού νευρωνικού κυκλώματος που σχετίζεται με τις σοβαρές διαταραχές μνήμης που συνοδεύουν το σύνδρομο(Radyushkin, Anokhin, Meyer, Jiang, Alvarez-Bolado & Gruss, 2005).

Τα μαστία αποτελούν μια ομάδα πυρήνων που εντοπίζονται στο ουραίο άκρο του υποθαλάμου(Radyushkin, Anokhin, Meyer, Jiang, Alvarez-Bolado & Gruss, 2005),

κοιλιακά του υπερμαστιακού πυρήνα και οπίσθια του προμαστιακού πυρήνα(Santin, Rubio, Begega & Arias, 1999). Οι μεγαλύτεροι από τους πυρήνες τους είναι ο έσω και ο έξω πυρήνας των μαστίων(Conejo, González-Pardo, Vallejo & Arias, 2004). Συνδέονται στενά με τον ιπποκάμπειο σχηματισμό κυρίως μέσω του πρόσθιου πυρήνα του θαλάμου, αλλά υπάρχουν και προσαγωγές ίνες από τον ιππόκαμπο στον υπερμαστιακό πυρήνα και στον έσω πυρήνα των μαστίων. Επίσης, στέλνονται απαγωγές ίνες απευθείας από τον ιπποκάμπειο σχηματισμό μέσω του υποθέματος, διαμέσου της ψαλίδας(Santin, Rubio, Begega & Arias, 1999, Vann & Aggleton, 2003, Conejo, González-Pardo, Vallejo & Arias, 2004). Οι πληροφορίες εξέρχονται προς τον πρόσθιο πυρήνα του θαλάμου μέσω του μαστιοθαλαμικού δεματίου και προτείνεται ότι αυτές οι συνδέσεις σχηματίζουν ένα κύκλωμα το οποίο συνδέει τον κροταφικό λοβό και τις δομές του διεγκεφάλου που εμπλέκονται στη μνήμη(Vann & Aggleton, 2003). Μάλιστα έχει προταθεί από τους Squire και συν ότι το μνημονικό σύστημα του κροταφικού λοβού-διεγκεφάλου παίζει σημαντικό ρόλο στη χωρική μνήμη(Santin, Rubio, Begega & Arias, 1999).

Γενικά, ο ρόλος των μαστίων στη μνήμη παραμένει αντικείμενο αντικρουόμενων απόψεων και πολλές φορές θεωρούνται ως προέκταση του μνημονικού συστήματος του ιπποκάμπου(Radyushkin, Anokhin, Meyer, Jiang, Alvarez-Bolado & Gruss, 2005). Όντως, υπάρχουν ευρήματα μελετών που υποστηρίζουν ότι καταστροφές στα μαστία ή στο μαστιοθαλαμικό δεμάτιο σε επίμυες προκαλούν διαταραχές σε δοκιμασίες που είναι ευαίσθητες σε βλάβες του ιπποκάμπου(Vann, 2005). Ωστόσο, η άποψη αυτή αντικρούεται από μελέτες σε ασθενείς με βλάβη στα μαστία. Οι Hildebrandt et al(2001) υποστηρίζουν ότι παίζουν ρόλο στην ανθρώπινη μνήμη, αλλά όχι παρόμοιο με αυτόν του ιπποκάμπου, όπως συνήθως προτείνεται σε μοντέλα της ανθρώπινης μνήμης. Περιγράφουν την περίπτωση ενός ασθενή με βλάβη στα μαστία ο οποίος παρουσίαζε μέτρια διαταραγμένες εκτελεστικές λειτουργίες, σχεδόν ανέπαφη ικανότητα μάθησης και αναγνώρισης, αλλά σοβαρά διαταραγμένη ελεύθερη και καθυστερημένη ανάκληση(Hildebrandt, Muller, Bussmann-Mork, Goebel & Eilers, 2001). Το γεγονός ότι μετά από καταστροφές των μαστίων ή του μαστιοθαλαμικού δεματίου δεν παρατηρείται καθολική αμνησία αλλά ελλείμματα κυρίως στη χωρική μνήμη ήταν γνωστό και από παλαιότερες έρευνες(Rosenstock, Field & Greene, 1977).

Γενικά, μια σωρεία δεδομένων και παρατηρήσεων ανάγουν συμπεράσματα ότι σε ανθρώπους, πρωτεύοντα και τρωκτικά η καταστροφή των μαστίων προκαλεί

διαταραχές στη μνήμη, παρόλο που ο ρόλος τους στις μνημονικές διαδικασίες δεν είναι ξεκάθαρος. Για παράδειγμα, διάφορα πειράματα έχουν δείξει ότι η ηλεκτρολυτική καταστροφή των μαστίων σε επίμυες προκαλεί ελλείμματα στη χωρική μνήμη εργασίας αλλά όχι στη δηλωτική χωρική μνήμη, και ότι γενικά εμπλέκονται στην επεξεργασία χωρικών πληροφοριών στη μνήμη εργασίας. Υποστηρίζεται πως τα μαστία παίζουν σημαντικό ρόλο σε μνημονικές δοκιμασίες που απαιτούν απάντηση με καθυστέρηση και γενικά σε δοκιμασίες που απαιτούν μνήμη για χωρικές πληροφορίες. Επιπλέον, πειραματόζωα με βλάβη στα μαστία παρουσιάζουν πρόδρομη αμνησία και θεωρείται ότι όχι μόνο τα μαστία, αλλά και οι συνδέσεις τους με άλλες περιοχές, παίζουν σημαντικό ρόλο στην μάθηση που αφορά πληροφορίες για το χώρο. Προτείνεται ότι οι προβολές από το υπόθεμα στα μαστία παίζουν σημαντικό ρόλο στη χωρική μνήμη εργασίας σε επίμυες ενώ έχει βρεθεί ότι αμφίπλευρες τομές του μαστιοθαλαμικού δεματίου προκαλούν σοβαρά, αλλά όχι μόνιμα ελλείμματα σε δοκιμασίες που επίσης απαιτούν χωρική μνήμη. Τα μαστία επίσης συμμετέχουν στην οδό που εμπλέκει και τον έσω προμετωπιαίο φλοιό που από κάποιους υποστηρίζεται ότι και αυτός είναι σημαντικός για τη χωρική μνήμη(Santin, Rubio, Begega & Arias, 1999). Οι παραπάνω απόψεις υποστηρίζονται και από ερευνητικούς σχεδιασμούς άλλων επιστημόνων. Για παράδειγμα ερευνητές βρήκαν ότι γενετικά τροποποιημένοι μύες που παρουσίαζαν εκφύλιση των έσω και των περισσότερων έξω πυρήνων των μαστίων και του μαστιοθαλαμικού δεματίου εμφάνιζαν διαταραχές στη χωρική μνήμη εργασίας και όχι στη χωρική μνήμη αναφοράς. Οι ερευνητές υποθέτουν ότι τα μαστία και το μαστιοθαλαμικό δεμάτιο καθορίζουν τις πληροφορίες χωρικής μνήμης που λαμβάνονται από τον ιππόκαμπο και μεταδίδονται σε λοιπά κυκλώματα μνήμης εργασίας. Αντίθετα, αναφέρουν ότι η καταστροφή των μαστίων δεν προκαλεί απαραίτητα διαταραχές στη μνήμη για μη χωρικές πληροφορίες(Radyushkin, Anokhin, Meyer, Jiang, Alvarez-Bolado & Gruss, 2005). Τα δεδομένα που αφορούν την άποψη ότι τα μαστία συμμετέχουν στη χωρική μνήμη εργασίας υποστηρίζονται και από μελέτες με δείκτες μεταβολικής δραστηριότητας, όπως φάνηκε από μελέτες σε επίμυες και των δυο φύλων(Conejo, González-Pardo, Vallejo & Arias, 2004). Υπάρχει και η άποψη ότι αυτό που προκαλείται μετά από βλάβες στα μαστία είναι διαταραχή στην αρχική επεξεργασία και καταγραφή των αισθητηριακών δεδομένων σε δοκιμασίες όπου απαιτείται η απόκτηση νέων χωρικών πληροφοριών, ενώ η καταστροφή του μαστιοθαλαμικού δεματίου προκαλεί ανάλογα αποτελέσματα(Vann & Aggleton, 2003).

Το γεγονός ότι τα μαστία διαθέτουν δυο κύριους πυρήνες με διαφορετικές ηλεκτροφυσιολογικές και ανατομικές ιδιότητες έκανε τους ερευνητές να υποθέσουν ότι πιθανώς να εμπλέκονται με διαφορετικό τρόπο στη μνήμη(Conejo, González-Pardo, Vallejo & Arias, 2004, Vann, 2005). Μελέτες έδειξαν ότι κυρίως ο έσω πυρήνας εμπλέκεται στη χωρική μνήμη εργασίας και ότι τα κύτταρά του εκφορτίζονται συγχρονισμένα με τον θήτα ρυθμό του ιπποκάμπου. Θεωρείται ότι αυτή η νευρωνική δραστηριότητα καθορίζεται από τον ιππόκαμπο και ότι παίζει ρόλο στη χωρική μνήμη εργασίας. Ο ίδιος ρυθμός παρατηρείται σε μικρό μόνο αριθμό κυττάρων του έξω πυρήνα των μαστίων. Οι νευρώνες του τελευταίου είναι ευαίσθητοι και ενεργοποιούνται ανάλογα με τη θέση της κεφαλής των πειραματόζωων και δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις για την εμπλοκή τους στη χωρική μνήμη(Conejo, González-Pardo, Vallejo & Arias, 2004). Από την άλλη, ερευνητές που προκάλεσαν αμφίπλευρες καταστροφές στον έξω πυρήνα των μαστίων παρατήρησαν ότι προκλήθηκαν διαταραχές στη χωρική μνήμη, αν και ηπιότερα και όχι τόσο μόνιμα όσο αυτές που παρατηρούνται μετά από καθολική καταστροφή τους. Φαίνεται ότι ο εναπομένων πυρήνας συμμετείχε στην χωρική μάθηση και ότι και οι δυο πυρήνες συμμετέχουν στη χωρική μνήμη, αλλά με ποσοτικά διαφορετικό τρόπο ο καθένας(Vann, 2005). Γενικά η συμμετοχή των μαστίων στη χωρική μνήμη και τη μνήμη εργασίας αποτελεί ακόμα αντικείμενο συζήτησης(Radyushkin, Anokhin, Meyer, Jiang, Alvarez-Bolado & Gruss, 2005).

Ο υπερμαστιακός πυρήνας είναι ένας μικρός πυρήνας που υπέρκειται ενδιάμεσα στα μαστία, συνδέεται με το σύστημα διαφράγματος-ιπποκάμπου και εμπλέκεται στην ρύθμιση των ρυθμών θήτα του ιπποκάμπου. Αυτό έχει οδηγήσει τους επιστήμονες να υποθέσουν ότι μπορεί να σχετίζεται με συμπεριφορές που σχετίζονται με τον ιππόκαμπο(Pan & McNaughton, 2002, Vann & Aggleton, 2003). Επίσης, έχει ισχυρές συνδέσεις με τον ιππόκαμπο και το διάφραγμα και τα ευρήματα για το ρόλο του στη χωρική μνήμη είναι αντικρουόμενα. Για παράδειγμα πειράματα με επίμυες στους οποίους είχε απενεργοποιηθεί με αναστρέψιμο τρόπο ο συγκεκριμένος πυρήνας έδειξαν ότι εμπλέκεται τόσο στη μνήμη αναφοράς όσο και στη χωρική μνήμη εργασίας(Shahidi, Motamedi & Naghdi, 2004). Από την άλλη μεριά αναφέρεται ότι καταστροφές του δεν προκαλούν σημαντικές αλλαγές στη χωρική μνήμη(Pan & McNaughton, 2002, Shahidi, Motamedi & Naghdi, 2004).

Όσον αφορά το ρόλο που παίζει στη λειτουργία του ιπποκάμπου, έχει βρεθεί ότι η διέγερση του συγκεκριμένου πυρήνα μετά από έγχυση γλουταμινικού οξέος στην

περιοχή, προκαλεί αύξηση στο πλάτος των δυναμικών που προκαλεί η διατιτραίνουσα οδός στην οδοντωτή έλικα. Έτσι, φαίνεται ότι ο πυρήνας επηρεάζει τη δραστηριότητα νευρώνων του ιπποκάμπειου σχηματισμού(Carre & Harley, 1991). Επίσης, διέγερση του έξω υπερμαστιακού πυρήνα προκαλεί αύξηση του πληθυσμού των δυναμικών και την επαγωγή της LTP στις συνάψεις τις διατιτραίνουσας οδού με την οδοντωτή έλικα του ιπποκάμπου. Ωστόσο, ο ρόλος του αυτός δεν πρέπει να είναι σημαντικός όσον αφορά στη χωρική μνήμη γιατί μετά από νευροτοξικές καταστροφές του πυρήνα δεν προκαλούνται σημαντικά ελλείμματα σε αυτή(Shahidi, Motamedi & Naghdi, 2004).

Επιπλέον, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ο υπερμαστιακός πυρήνας μπορεί να καθορίζει τη συχνότητα του ρυθμού θήτα του ιπποκάμπου που επίσης έχει αναφερθεί ότι είναι σημαντικός για τη μάθηση και τη μνήμη. Ωστόσο, όσον αφορά και αυτό το πεδίο, τα ευρήματα είναι αντιφατικά. Πειράματα με επίμυες έδειξαν ότι η συστηματική χορήγηση χλωροδιαζεποξείδης ή η έκθεση σε κρύο νερό μείωσαν την συχνότητα θήτα του ιπποκάμπου και την εκμάθηση χωρικών πληροφοριών. Από την άλλη η έγχυση χλωροδιαζεποξείδης απευθείας στον πυρήνα προκάλεσε μέτρια μείωση της συχνότητας θήτα και διατάραξε σε μέτριο βαθμό την χωρική μνήμη. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι ναι μεν ο υπερμαστιακός πυρήνας επηρεάζει τη συχνότητα των θήτα ρυθμών, ωστόσο, άλλοι πυρήνες φαίνεται να την επηρεάζουν περισσότερο(Pan & McNaughton, 1997).

Α.12. Ο πυρήνας του διαφράγματος και η διαγώνιος ζώνη του Broca

Ο σχηματισμός που αποτελείται από το έσω διάφραγμα και τη διαγώνιο ζώνη του Broca παρουσιάζει νευρώνες που αποτελούν τη προβολή από το διάφραγμα στον ιππόκαμπο. Οι νευρώνες αυτοί είναι κυρίως χολινεργικοί και GABAεργικοί και οι ίνες της περιοχής στοχεύουν νευρώνες της οδοντωτής έλικας(Deller & Frotscher, 1997). Αναφέρεται μάλιστα ότι από τον σχηματισμό αυτό παρέχεται η μόνη γνωστή χολινεργική προβολή στον ιππόκαμπο και οι περιοχές αυτές συνδέονται με τον ιππόκαμπο μέσω της οδού παρυφής – ψαλίδας(Smith & Pang, 2005). Οι δυο αυτές

περιοχές αποτελούν μέρος του χολινεργικού συστήματος του κοιλιακού τελικού εγκεφάλου το οποίο έχει συγκεντρώσει το ενδιαφέρον των ερευνητών διότι εκφυλίζεται στη νόσο Alzheimer. Μέσω της παρυφής-ψαλίδας επιτυγχάνεται η ισχυρή σύνδεση μεταξύ του ιπποκάμπου και της περιοχής του διαφράγματος(Colom, 2006) ενώ αναφέρεται ότι προβάλει σε όλες τις περιοχές του ιπποκάμπειου σχηματισμού και αποτελεί κομβικό σημείο για τη ρύθμιση της φυσιολογίας και της λειτουργίας του ιπποκάμπου από υποφλοιικές περιοχές(Sabolek, Bunce & Chrobak, 2005). Οι εισερχόμενες πληροφορίες που παρέχουν στον ιππόκαμπο είναι σημαντικές για τη χωρική μάθηση και μνήμη, και έχει φανεί ότι προσωρινή απενεργοποίηση της περιοχής του μέσου διαφράγματος προκαλεί σημαντικές διαταραχές στη μνήμη και απώλεια στον ρυθμό θήτα του ιπποκάμπου, που όπως έχει αναφερθεί φαίνεται να είναι σημαντικός για το σχηματισμό μνημών(Smith & Pang, 2005).

Αρκετές ήταν οι μελέτες που προσπάθησαν να διευκρινίσουν το ρόλο του σχηματισμού έσω διάφραγμα-κάθετο σκέλος της διαγωνίου ζώνης του Broca στη μνήμη. Γενικά αναφέρεται ότι η καταστροφή της οδού παρυφή ιπποκάμπου-ψαλίδα προκαλεί ελλείμματα στη χωρική μνήμη ανάλογα με αυτά που παρατηρούνται μετά από άμεση βλάβη στον ιππόκαμπο(Smith & Pang, 2005) αλλά και ότι παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε παλαιότερες έρευνες όπου η καταστροφή στο έσω διάφραγμα προκαλούσε παρόμοιες διαταραχές με αυτές του ιπποκάμπου, σε διάφορες εκφάνσεις της μνήμης(Kirby & Rawlins, 2003, Shahidi, Motamedi & Naghdi, 2004). Ωστόσο, δεν είναι ξεκάθαρο αν τα ελλείμματα προκαλούνται από διαταραχή στη χολινεργική νευροδιαβίβαση που παρέχεται στον ιππόκαμπο. Έτσι, χρησιμοποιήθηκαν πιο εκλεκτικές μέθοδοι για τη καταστροφή των χολινεργικών προβολών από τον σχηματισμό έσω διαφράγματος-διαγωνίου ζώνης στον ιππόκαμπο.

Τα ευρήματα τέτοιων μελετών ωστόσο είναι αντιφατικά, καθώς κάποιοι ερευνητές βρήκαν ότι η έγχυση 192 IgG-saporin(νευροτοξική ουσία που προκαλεί εκλεκτικές καταστροφές σε χολινεργικούς νευρώνες) στο διάφραγμα αποστερεί τον ιππόκαμπο από χολινεργικές προβολές και διαταράσσει την επίδοση σε δοκιμασίες που απαιτούν χωρική μνήμη(Cassel, Gaurivaud, Lazarus, Bertrand, Galani & Jeltsch, 2002), ενώ άλλοι δε βρήκαν διαταραχές στη χωρική μνήμη εργασίας χρησιμοποιώντας την ίδια τεχνική. Έτσι έχει υποστηριχθεί ότι η εκλεκτική καταστροφή χολινεργικών νευρώνων στο διάφραγμα δεν αρκεί για να προκαλέσει ελλείμματα στη χωρική μνήμη εργασίας σε επίμυες(Chappell, McMahan, Chiba & Gallagher, 1998). Αυτό υποστηρίζεται και από άλλους ερευνητές, οι οποίοι μολονότι βρήκαν ότι η έγχυση της ίδιας

νευροτοξίνης στο έσω διάφραγμα προκάλεσε την καταστροφή χολινεργικών νευρώνων και απώλεια ακετυλοχολινεστεράσης στον ιππόκαμπο, δεν προκάλεσε διαταραχές στη χωρική μνήμη εργασίας. Οι ερευνητές αναφέρουν ότι πιθανώς η ασυμφωνία μεταξύ των ευρημάτων οφείλεται σε παραμέτρους όπως η δόση που χρησιμοποιήθηκε στα πειράματα, όπου οι μεγάλες δόσεις μπορεί να προκάλεσαν καταστροφή στα χολινεργικά συστήματα και άλλων περιοχών του εγκεφάλου, αλλά και ο χρόνος διεξαγωγής των δοκιμασιών μνήμης(Kirby & Rawlins, 2003). Ανάλογα ευρήματα βρήκαν και άλλοι ερευνητές για τη χωρική μνήμη εργασίας χρησιμοποιώντας επίσης την ίδια τεχνική. Ωστόσο, αναφέρουν ότι οι εισερχόμενες χολινεργικές ίνες στον ιππόκαμπο από τον βασικό τελικό εγκέφαλο είναι ιδιαίτερα σημαντικές για τη μάθηση και τη μνήμη. Παρατήρησαν όμως ότι οι διαταραχές στη μνήμη εργασίας στον υδάτινο λαβύρινθο κατά Morris δεν μπορούν να αποκαλυφθούν αν δεν υπάρχει 90 % απώλεια στην ακετυλοτρανσφεράση της χολίνης στον ιππόκαμπο και χρήση καταλληλότερων δοκιμασιών για την αξιολόγηση των ελλειμμάτων(Frielingsdorf, Thal & Pizzo, 2006). Τέλος, άλλοι ερευνητές που χρησιμοποίησαν την ίδια μέθοδο παρατήρησαν μόνο μερικά ελλείμματα στη χολινεργική νευροδιαβίβαση του ιπποκάμπου. Επιπλέον παρατηρήθηκε ότι παρέμενε χολινεργική διαβίβαση στη περιοχή και μάλιστα υπήρχε αύξησή της όταν οι επίμυες εξετάζονταν σε δοκιμασίες αυθόρμητης αλλαγής συμπεριφοράς. Ωστόσο, οι επίμυες που είχαν υποστεί την έγχυση παρουσίαζαν μειωμένη επίδοση στη συγκεκριμένη δοκιμασία η οποία επίσης παρουσιάζεται και σε επίμυες με καταστροφή στον ιππόκαμπο. Και αυτοί οι ερευνητές προτείνουν ότι υπάρχει ένα όριο στην έλλειψη ακετυλοχολίνης πέρα από το οποίο τα ελλείμματα στη μάθηση και τη μνήμη είναι ορατά(Chang & Gold, 2004).

Μελέτες με έγχυση χολινεργικών αγωνιστών στην περιοχή έχουν καταλήξει επίσης σε αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά στο ρόλο της χολινεργικής νευροδιαβίβασης από τον σχηματισμό έσω διαφράγματος-διαγωνίου ζώνης στις μνημονικές λειτουργίες. Ωστόσο, κάτι τέτοιο φαίνεται να προέκυψε από διαφορές σε μεταβλητές όπως η δόση της ουσίας, η ηλικία του ζώου κ.α. Για παράδειγμα αναφέρεται ότι ενώ νεαροί επίμυες παρουσιάζουν διαταραχή στην χωρική μνήμη μετά από έγχυση στο διάφραγμα χολινεργικών αγωνιστών, ηλικιωμένοι επίμυες παρουσιάζουν βελτίωση στην απόδοσή τους σε δοκιμασίες που απαιτούν χωρική μνήμη. Ερευνητές χορήγησαν τακρίνη(αναστολέας της ακετυλοχολινεστεράσης) στο διάφραγμα επίμυων και βρέθηκε ότι αυξήθηκαν τα λάθη σε δοκιμασίες ακτινωτού

λαβυρίνθου με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι σε διαταραγμένους γνωσιακά επίμυες παρόμοιες συνθήκες είχαν ευοδωτικά αποτελέσματα, προτείνοντας έτσι φαρμακολογική χρήση των ουσιών αυτών σε άτομα με διαταραχές μνήμης(Sabolek, Bunce & Chrobak, 2005). Σε παλαιότερες παρόμοιες μελέτες δε διαπιστώθηκε βελτίωση στις επιδόσεις γηραιών επίμυων μετά τη χορήγηση τακρίνης στο διάφραγμα(Sabolek, Bunce, Giuliana & Chrobak, 2004).

Πιο αποδεκτή φαίνεται να είναι η άποψη ότι ούτε η εκλεκτική καταστροφή χολινεργικών, ούτε και GABAεργικών νευρώνων του σχηματισμού δεν μπορεί να προκαλέσει ελλείμματα στη μνήμη. Το γεγονός ότι η εκλεκτική καταστροφή των GABAεργικών προβολών δεν μπορεί να προκαλέσει μνημονικά ελλείμματα ανάλογα με αυτά που προκαλεί η μη εκλεκτική καταστροφή του σχηματισμού αποδείχτηκε και από εκλεκτικές καταστροφές των GABAεργικών νευρώνων(Pang, Nocera, Secor & Yoder, 2001). Τελικώς, αναφέρεται ότι η καταστροφή χολινεργικών ή GABAεργικών νευρώνων χωριστά δεν προκαλεί διαταραχές στη μνήμη, αλλά η καταστροφή και των δυο πληθυσμών νευρώνων προκαλεί μνημονικά ελλείμματα ανάλογα με αυτά που παρατηρούνται μετά από καταστροφή του ιπποκάμπου(Smith & Pang, 2005). Αυτό πιθανώς οφείλεται στο γεγονός ότι αυτοί οι χολινεργικοί και GABAεργικοί νευρώνες που προβάλλουν στον ιππόκαμπο είναι σημαντικοί και ρυθμίζουν την διέγερση των κύριων κυττάρων και των διάμεσων νευρώνων του(Thinschmidt, Frazier, King, Meyer & Papke, 2005). Επίσης, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, αναφέρεται ότι το διάφραγμα περιλαμβάνει βηματοδότες για τη θήτα νευρωνική δραστηριότητα του ιπποκάμπου, και γενική καταστροφή του, ή άλλων δομών που την επηρεάζουν, προκαλούν ελλείμματα στη χωρική και τη μη χωρική μνήμη εργασίας. Έτσι, φαίνεται ότι οι διαταραχές στη μνήμη που παρατηρούνται μετά από καταστροφή του έσω διαφράγματος-διαγωνίου ζώνης του Broca μπορεί να οφείλονται σε απορύθμιση στον θήτα ρυθμό του ιπποκάμπου(Pan & McNaughton, 1997).

Α.13. Ο βασικός μεγαλοκυτταρικός πυρήνας (πυρήνας του Meynert)

Η προβολή από τον βασικό μεγαλοκυτταρικό πυρήνα(NBM) στον νεοφλοιό αποτελεί ένα από τα κύρια χολινεργικά συστήματα στον τελικό εγκέφαλο των θηλαστικών, μαζί με την προβολή από τον πυρήνα του έσω διαφράγματος και τον πυρήνα του κάθετου σκέλους της διαγωνίου ζώνης του Broca στον ιππόκαμπο μέσω της οδού παρυφής-ψαλίδας. Ο NBM, ένας από τους πυρήνες του βασικού τελικού εγκεφάλου(Bailey, Rudisill, Hoof & Loving, 2003), φαίνεται να είναι για τους επίμυες ο ανάλογος του βασικού πυρήνα του Meynert των πρωτευόντων και επιπλέον προβάλλει και σε άλλες περιοχές όπως η αμυγδαλή και ο θάλαμος(Dekker, Connor & Thal, 1991). Έχει σε κάποιο βαθμό συνδέσεις με τον οσφρητικό βολβό ενώ οι προβολές του προς τον φλοιό σχετίζονται με διαδικασίες όπως η προσοχή(Frielingsdorf, Thal & Pizzo, 2006). Όπως θα αναφερθεί παρακάτω(βλ. μέρος Β.1.), τα χολινεργικά συστήματα παίζουν σημαντικό ρόλο στη μνήμη και η μείωση της χολινεργικής δραστηριότητας στον εγκέφαλο των ασθενών με Alzheimer φαίνεται να είναι υπεύθυνη για τα μνημονικά ελλείμματα που παρουσιάζουν οι ασθενείς αυτοί(Ogawa et al, 2006). Έτσι, η νευροτοξική καταστροφή του πυρήνα αυτού μετά από έγχυση ιβοτενικού ή κισκαλικού οξέος έχει προταθεί ως μοντέλο ζώων για τη νόσο Alzheimer(Chen, Hsieh, Wu & Lin, 2004) αν και δεν προκαλεί όλες τις πτυχές της νόσου(οι κλινικές παρατηρήσεις στους ασθενείς με νόσο Alzheimer θα συζητηθούν σε αλλού βλ. μέρος Γ.4.). Ωστόσο, προκαλεί κένωση της ακετυλοτρανφεράσης της χολίνης αλλά και μείωση της χολινεργικής νευροδιαβίβασης στον μετωπιαίο, στον βρεγματικό και τον κροταφικό φλοιό, και μέτρια μείωση του αριθμού των μουσκαρινικών υποδοχέων στον μετωπιαίο φλοιό, κάτι που φαίνεται να εξαρτάται από το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από τη στιγμή της καταστροφής. Η προκαλούμενη κένωση της ακετυλοτρανσφεράσης της χολίνης συσχετίσθηκε με γνωσιακά ελλείμματα και όσο υψηλότερος ήταν ο βαθμός της κένωσης, τόσο χαμηλότερες ήταν οι επιδόσεις στον υδάτινο λαβύρινθο κατά Morris(Dekker, Connor & Thal, 1991, Bailey, Rudisill, Hoof & Loving, 2003). Παρόμοιες συσχετίσεις έχουν βρεθεί και σε ασθενείς με νόσο Parkinson και Huntigton(Zhang, Ji & Mei, 2000).

Οι καταστροφές του πυρήνα μετά από έγχυση κισκαλικού οξέος διαταράσσουν τη μάθηση σε διάφορες δοκιμασίες αλλά η μη εκλεκτική καταστροφή των χολινεργικών νευρώνων ανήγειρε ερωτήματα σχετικά με το αν τα ελλείμματα προέρχονται από διαταραχές στη χολινεργική ή τη μη-χολινεργική νευροδιαβίβαση. Έτσι χρησιμοποιήθηκε και χρησιμοποιείται η 192 IgG-saporin που είναι εκλεκτικός

καταστροφέας για τους χολινεργικούς νευρώνες(Bailey, Rudisill, Hoof & Loving, 2003).

Έχουν γίνει διάφορα πειράματα σε διαφόρων ειδών πειραματόζωα, όσον αφορά τον NBM. Για παράδειγμα, ερευνητές που δούλεψαν με πιθήκους, βρήκαν ότι η καταστροφή του πυρήνα μετά από έγχυση της νευροτοξίνης ME20.4 IgG-saporin, προκάλεσε ελλείμματα στη μαθησιακή ικανότητα των πειραματόζωων(Fine, Hoyle, Maclean, Levatte, Baker & Ridley, 1997). Σε επίμυες, έχει βρεθεί ότι η αμφίπλευρη καταστροφή του μεγαλοκυτταρικού πυρήνα σε επίμυες μετά από χορήγηση 192 IgG-saporin προκαλεί διαταραχές στην πρώιμη απόκτηση πληροφοριών σε διάφορες δοκιμασίες, αλλά δεν διαταράσσει την μεταγενέστερη χρήση μαθημένων πληροφοριών(Bailey, Rudisill, Hoof & Loving, 2003). Επίσης, διαταραχές στη χωρική μάθηση και μνήμη παρατηρούνται σε μύες που μέσω γενετικής τροποποίησης παρουσιάζουν δυσλειτουργία του χολινεργικού συστήματος του βασικού τελικού εγκεφάλου(Fragkouli et al, 2005). Σε ανθρώπους, ανευρύσματα αρτηριών που μπορούν να προκαλέσουν βλάβη στον πρόσθιο τελικό εγκέφαλο συνδέονται με αμνησία και διαταραχές στις εκτελεστικές λειτουργίες(Baxter & Chiba, 1999). Άλλοι ερευνητές βρήκαν μέσω ηλεκτρικού ερεθισμού του βασικού μεγαλοκυτταρικού πυρήνα επίμυων ότι είναι πιο σημαντικός για την απόκτηση μνημών για δοκιμασίες με αποστρεφόμενα ερεθίσματα παρά για την εδραίωση ή την ανάκλησή τους. Οι καταστροφές των χολινεργικών προβολών του NBM στον φλοιό έχουν συσχετισθεί με ελλείμματα στην απόδοση σε δοκιμασίες στις οποίες χρειάζεται προσοχή ενώ αλλαγές στη χολινεργική του λειτουργία πριν από την εκπαίδευση σε διάφορες δοκιμασίες έχει δειχθεί ότι επηρεάζει αρνητικά την απόκτηση και ανάκληση σε διάφορες δοκιμασίες, τόσο σε επίμυες όσο και σε πρωτεύοντα. Γενικά, προτείνεται ότι οι χολινεργικές προβολές του ρυθμίζουν τη δραστηριότητα του φλοιού και επιφέρουν συναπτική πλαστικότητα(Montero-Pastor, Vale-Martínez, Guillazo-Blanch & Martí-Nicolovius, 2004).

Όσον αφορά τις έρευνες που δεν βρίσκουν γνωσιακές διαταραχές μετά από χορήγηση 192 IgG-saporin, προτείνεται ότι για να επέλθουν γνωσιακές διαταραχές πρέπει να υπάρχει εκτεταμένη καταστροφή των χολινεργικών νευρώνων του βασικού τελικού εγκεφάλου που να αγγίζει και να ξεπερνάει τα όρια του 95 %. Αναφέρονται πολλές μελέτες για τις αρνητικές επιπτώσεις της καταστροφής του NBM στη μνήμη και τη μάθηση ενώ υπάρχουν και κάποιες που δεν βρίσκουν διαταραχές μετά την

καταστροφή του. Για μια σύντομη ανασκόπηση του ρόλου του βασικού τελικού εγκεφάλου στις γνωσιακές λειτουργίες βλ. Baxter & Chiba, 1999.

Όπως και στη νόσο Alzheimer, ανάλογες αλλά ηπιότερες αλλαγές στους χολινεργικούς νευρώνες του βασικού τελικού εγκεφάλου, και συσχέτιση των αλλαγών αυτών με γνωσιακές διαταραχές, παρατηρούνται και κατά το φυσιολογικό γήρας(Baxter & Chiba, 1999). Όσον αφορά το ρόλο του πυρήνα αυτού στις γνωσιακές διαταραχές που παρατηρούνται κατά το γήρας, έρευνες με επίμυες διάφορων ηλικιών έδειξαν ότι οι νευρώνες του NBM παρουσιάζουν λειτουργικές αλλαγές με το πέρασμα της ηλικίας οι οποίες διαταράσσουν την ικανότητά τους να ανταποκρίνονται στην ακετυλοχολίνη αλλά και σε εξωγενώς χορηγούμενα χολινεργικά φάρμακα(Zhang, Ji & Mei, 2000).

Συνοψίζοντας, τα αποτελέσματα διάφορων ερευνών φαίνονται αντικρουόμενα. Άλλοι ερευνητές αναφέρουν ότι μετά από καταστροφή του NBM προκαλείται διαταραχή στη μνήμη εργασίας ενώ άλλοι στη δηλωτική μνήμη / μνήμη αναφοράς. Παρόλα αυτά, τα προβλήματα στη μνήμη φαίνεται να οφείλονται σε διαταραχές άλλων λειτουργιών όπως η προσοχή, η κινητοποίηση και η κινητική συμπεριφορά και γενικά μετά από καταστροφή του NBM παρατηρούνται ελλείμματα στη παθητική αποφυγή, καθυστέρηση στην εκδήλωση συμπεριφοράς και διαταραχές στη χρονική και δηλωτική μνήμη, καθώς και στη μνήμη εργασίας(Dekker, Connor & Thal, 1991).

Α.14. Τα βασικά γάγγλια – το ραβδωτό

Η δραστηριότητα των νευρώνων του ραβδωτού(που αποτελείται από τον κερκοφόρο πυρήνα και το κέλυφος) υποστηρίζεται ότι σχετίζεται με την πρόσληψη και επαναπρόσληψη διαδικαστικών μνημών, και το κύκλωμα από τον φλοιό στα βασικά γάγγλια φαίνεται να είναι μείζονος σημασίας για την απόκτηση συνηθειών(Barnes, Kubota, Hu, Jin & Graybiel, 2005). Το έσω ραβδωτό λαμβάνει εισερχόμενες πληροφορίες από τον έσω προμετωπιαίο φλοιό και εμπλέκεται σε δράσεις όπως η μάθηση και η επιλογή στρατηγικής(Adams, Kesner & Ragozzino, 2001). Έχει βρεθεί ότι καταστροφή στο ραχιαίο τμήμα της δομής κερκοφόρου πυρήνα-κελύφους προκαλεί ελλείμματα στην επίδοση σε διάφορες δοκιμασίες που

αφορούν τη μάθηση, μεταξύ άλλων και τις δοκιμασίες ακτινωτού λαβυρίνθου και υδάτινου λαβυρίνθου κατά Morris(Adams, Kesner & Ragozzino, 2001). Σύμφωνα με την θεωρία των White & McDonald για τα μνημονικά συστήματα στον επίμυ, το ραχιαίο ραβδωτό αποτελεί ένα μνημονικό σύστημα το οποίο συμβάλλει στην αποθήκευση συσχετίσεων ερεθισμάτων-αντίδρασης. Οι ιδιότητες ενισχυτών και η συναισθηματική αντίδραση σε αυτούς δεν σχετίζονται με τη μάθηση που λαμβάνει χώρα σε αυτό το σύστημα(White & McDonald, 2002).

Αυτή η άποψη υποστηρίζεται και από τα πειραματικά δεδομένα. Έτσι, αναφέρεται ότι η λειτουργία του ραβδωτού στη μνήμη φαίνεται να είναι συγκεντρωτική και να υποστηρίζει την απόκτηση συσχετίσεων μεταξύ ερεθισμάτων και αντιδράσεων(Palencia & Ragozzino, 2004). Ωστόσο, παρατηρούνται διαφορές στα ελλείμματα που προκαλούνται από καταστροφή των υποπεριοχών του ραβδωτού και οι έρευνες δείχνουν ότι δε σχετίζονται με τον ίδιο τρόπο στη μάθηση και τη μνήμη. Για παράδειγμα αναφέρεται ότι το έσω ραβδωτό μπορεί να είναι σημαντικό για τη μάθηση που εξαρτάται από τον ιππόκαμπο ενώ το ραχιαίο έσω ραβδωτό μπορεί να είναι σημαντικό για τη πρόκληση αντιδράσεων βασισμένων στις πληροφορίες που προέρχονται από την αμυγδαλή. Ερευνητές βρήκαν ότι η καταστροφή του ραχιαίου έξω ραβδωτού επίμυων διατάραξε την ικανότητα απομνημόνευσης σε δοκιμασίες που απαιτούν μάθηση ερεθίσματος – αντίδρασης. Από την άλλη το ραχιαίο έσω ραβδωτό δε σχετίζεται με τέτοιου είδους μάθηση(Featherstone & McDonald, 2004) αν και υπάρχουν και αντίθετα αποτελέσματα, ότι δηλαδή οι καταστροφές του έσω αλλά όχι του έξω κερκοφόρου πυρήνα-κελύφους προκαλούν διαταραχές στη μάθηση(Adams, Kesner & Ragozzino, 2001).

Από άλλους αναφέρεται ότι γενικά το ραχιαίο ραβδωτό έχει συσχετισθεί με το σχηματισμό μνημών που αφορούν συνδέσεις ερεθίσματος – απόκρισης χωρίς όμως να έχει διευκρινιστεί ο ρόλος του στη μάθηση και τη μνήμη(Featherstone & McDonald, 2004). Το ραχιαίο ραβδωτό θεωρείται ιδιαίτερα σημαντικό για τη μάθηση όσον αφορά την αντίδραση σε κάποιο ερέθισμα και ερευνητές βρήκαν ότι καταστροφές του ραχιαίου έξω ραβδωτού προκάλεσαν διαταραχή στη μνήμη σε δοκιμασίες τέτοιου είδους σε επίμυες. Τα ελλείμματα αυτά φαίνεται ότι οφείλονται σε διαταραχή της ικανότητας των πειραματόζωων να δημιουργήσουν συσχετισμούς ερεθισμάτων και αντιδράσεων(Featherstone & McDonald, 2005). Επίσης, ευρήματα από έρευνες υποστηρίζουν την άποψη ότι το ραχιαίο-έσω ραβδωτό μπορεί να μεσολαβεί σε διαδικασίες λήψης αποφάσεων οι οποίες ολοκληρώνουν γνωσιακές πληροφορίες με

συμπεριφορές που προέρχονται από εμπειρίες βασιζόμενες σε παρατηρήσεις ερεθίσματος-αντίδρασης, λόγω των συνδέσεών του με μεταιχμιακές περιοχές και περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού. Καταστροφές του έξω ραβδωτού διαταράσσουν τη μάθηση συσχετίσεων σε απλές συνθήκες ερεθίσματος-αντίδρασης ενώ η καταστροφή του έσω ραβδωτού διαταράσσει την απόδοση σε χωρικές δοκιμασίες. Ωστόσο δεν είναι ξεκάθαρο αν τα ελλείμματα αυτά οφείλονται σε διαταραχές στη μάθηση ή στη κινητοποίηση των πειραματόζωων(Devan, McDonald & White, 1999). Η καταγραφή της δραστηριότητας νευρώνων στο ραχιαίο έξω ραβδωτό κατά τη διάρκεια απόκτησης τέτοιων συσχετίσεων(π.χ. ηχητικός τόνος-αντίδραση), συνηγορεί υπέρ αυτής της άποψης. Φάνηκε, ότι η συγχρονισμένη πυροδότηση των νευρώνων του ραχιαίου έξω ραβδωτού παραμένει σταθερή για εβδομάδες. Από την άλλη το ραχιαίο-έσω ραβδωτό δε φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη μνήμη τέτοιου τύπου αλλά φαίνεται να υποστηρίζει τη μάθηση όταν χρειάζεται εναλλαγή στρατηγικών σχεδιασμών. Η καταστροφή ή η προσωρινή απενεργοποίηση του προκαλεί διαταραχή στην μάθηση αποστροφικών ερεθισμάτων και στην απάντηση προς αυτά. Γενικά αναφέρεται ότι στα θηλαστικά το ραχιαίο-έσω ραβδωτό είναι μια περιοχή του εγκεφάλου που έχει δειχθεί ότι είναι πολύ σημαντική για την ευελιξία στην αλλαγή συμπεριφοράς. Μελέτες σε επίμυες βρήκαν ότι η ενεργοποίηση των NMDA υποδοχέων στο ραχιαίο-έσω ραβδωτό είναι μείζονος σημασίας για την εκμάθηση εναλλακτικών προτύπων συμπεριφοράς σε συγκεκριμένες δοκιμασίες(Palencia & Ragozzino, 2004).

Υπάρχουν ωστόσο και διαφορετικές απόψεις από τις παραπάνω, όσον αφορά στο διαχωρισμό των ρόλων των υποπεριοχών του ραβδωτού. Ερευνητές προκάλεσαν χημική καταστροφή με κινολινικό οξύ του έσω ή έξω κερκοφόρου πυρήνα-κελύφους(ραβδωτό) επίμυων και εξέτασαν τις επιδόσεις τους σε μια δοκιμασία που είχε μαθευτεί προγενέστερα και αφορούσε την αντίδραση σε ηχητικά ερεθίσματα. Η καταστροφή τόσο της μιας όσο και της άλλης περιοχής προκάλεσε ελλείμματα στην επίδοση των πειραματόζωων γεγονός που υποδεικνύει τη σημασία των περιοχών για τη απομνημόνευση τέτοιων αντιδράσεων(Adams, Kesner & Ragozzino, 2001).

Όσον αφορά στον άνθρωπο, νευρολογικές διαταραχές όπως η νόσος Parkinson και Huntington σχετίζονται με βλάβες στο πρόσθιο τμήμα του ραβδωτού. Η διαταραχή αυτή προκαλεί ελλείμματα στη μνήμη των ασθενών όπως φαίνεται από τις χαμηλές επιδόσεις σε δοκιμασίες ελεύθερης ανάκλησης. Οι ασθενείς ωστόσο παρουσιάζουν σχεδόν φυσιολογικές επιδόσεις σε δοκιμασίες αναγνώρισης αντικειμένων, και έτσι

φαίνεται ότι τα ελλείμματά τους αφορούν περισσότερο την ανάκληση. Ωστόσο, ερευνητές βρήκαν ότι οι παρατηρήσεις αυτές δεν ισχύουν για όλους τους ασθενείς με αυτές τις ανατομικές αλλοιώσεις(Zizak et al, 2005).

Α.15. Η παρεγκεφαλίδα

Το νευρικό σύστημα μπορεί να δημιουργήσει μακρόχρονες κινητικές μνήμες, όπως για παράδειγμα την εκμάθηση κολύμβησης, ποδηλάτου, οδήγησης κτλ, που ποτέ δεν ξεχνιούνται. Αυτού του είδους η μνήμη εδράζεται κατά κύριο λόγο στη παρεγκεφαλίδα, όπως έχουν δείξει μελέτες με κλασική εξάρτηση της αντίδρασης της νηκτικής μεμβράνης των ματιών(Krakauer & Shadmehr, 2006). Τέτοιου είδους πειράματα έχουν γίνει σε κουνέλια και έχουν φανεί χρήσιμες για τη μελέτη τέτοιων αντιδράσεων και το πώς αυτές λαμβάνουν χώρα. Έχουν μελετηθεί καταστροφές στον φλοιό της παρεγκεφαλίδας, στους πυρήνες της ή στην κάτω ελαία, χωρίς ωστόσο να είναι πλήρως κατανοητό το πώς αποθηκεύονται τέτοιου είδους κινητικές μνήμες στα κυκλώματα της περιοχής(Attwell, Cooke & Yeo, 2002).

Η παρεγκεφαλίδα δέχεται και οργανώνει μεγάλο αριθμό προσαγωγών ινών και στέλνει πληροφορίες σε διάφορες περιοχές στόχους. Το γεγονός ότι κάθε περιοχή του φλοιού της παρουσιάζει ανατομική και φυσιολογική ομοιότητα καταδεικνύει ότι στη παρεγκεφαλίδα λαμβάνει χώρα επεξεργασία πληροφοριών παρόμοιου τύπου(Yeo & Hesslow, 1998). Αναφέρεται ότι το σύστημα πυρήνα ελαίας-παρεγκεφαλίδας είναι αποφασιστικής σημασίας για τη κινητική μάθηση(De Zeeuw & Yeo, 2005).

Έχει βρεθεί σε μελέτες νευροαπεικόνισης ότι κατά τη διάρκεια απόκτησης εξαρτημένων αντιδράσεων νηκτικής μεμβράνης, η παρεγκεφαλίδα παρουσιάζει υψηλή ενεργοποίηση(Bracha, Zhao, Irwin & Bloedel, 2000). Επίσης, ο Thompson και οι συνεργάτες του βρήκαν ότι η κλασική εξάρτηση για την αντίδραση της νηκτικής μεμβράνης στα κουνέλια, εξαρτάται από την παρεγκεφαλίδα. Βρέθηκε ότι μονόπλευρη καταστροφή στην παρεγκεφαλίδα κατάργησε την εξαρτημένη αντίδραση της νηκτικής μεμβράνης ομόπλευρα της βλάβης ενώ η εξαρτημένη αντίδραση στην ετερόπλευρη μεριά της βλάβης παρέμεινε ανέπαφη. Επίσης, η βλάβη παρεμπόδισε την επαναπόκτηση της εξαρτημένης αντίδρασης(Yeo & Hesslow, 1998). Επιπλέον,

παρατηρήσεις ασθενών με βλάβη στην παρεγκεφαλίδα έδειξαν ότι οι τελευταίοι δεν μπορούσαν να αποκτήσουν μέσω κλασικής εξάρτησης την αντίδραση της νηκτικής μεμβράνης. Ωστόσο, κατάφεραν να διατηρήσουν αντιδράσεις εξάρτησης που είχαν αποκτηθεί για φυσιολογικά ερεθίσματα κατά την παιδική τους ηλικία. Το αντανακλαστικό που μελετήθηκε ήταν η αντίδραση της νηκτικής μεμβράνης για κιναισθητικές πληροφορίες, όπως όταν το χέρι του υποκειμένου πλησιάζει το πρόσωπό του. Αυτό το αντανακλαστικό δεν μπόρεσε να αποσβεσθεί στους ασθενείς, γεγονός που υποδηλώνει ότι η απόκτηση νέων και η εξάλειψη παλαιών μαθημένων εξαρτημένων αντιδράσεων εξαρτάται από τα ίδια κυκλώματα στην παρεγκεφαλίδα. Έτσι, ασθενείς με βλάβη στην παρεγκεφαλίδα μπορούν να ανακαλέσουν εξαρτημένες αντιδράσεις που αποκτήθηκαν πριν την παθολογία τους. Αυτό υποδηλώνει ότι τα κυκλώματα στην παρεγκεφαλίδα δεν είναι απαραίτητα για τη μακρόχρονη αποθήκευση τέτοιων αντιδράσεων αλλά μόνο για την απόκτησή τους(Bracha, Zhao, Irwin & Bloedel, 2000).

Τα δεδομένα από διάφορες έρευνες είναι συγκεχυμένα όσον αφορά τη σημασία του φλοιού της παρεγκεφαλίδας και των πυρήνων της στην απόκτηση και την αποθήκευση τέτοιων μνημών και κάποιοι υποστηρίζουν ότι η αποθήκευση τέτοιου είδους μνημών λαμβάνει χώρα στη μια ή στην άλλη περιοχή της(Thompson & Raymond, 2002). Για παράδειγμα, έχει βρεθεί ότι η χορήγηση του αγωνιστή των $GABA_A$ υποδοχέων μουσκιμόλη στο φλοιό της παρεγκεφαλίδας στην περιοχή HIV, που απενεργοποίησε τις περιοχές που ευθύνονται για το ανοιγόκλεισμα των ματιών πριν από την διαδικασία εξάρτησης, παρεμπόδισε τη διαδικασία εξάρτησης. Από την άλλη μεριά, απενεργοποίηση περιοχών που σχετίζονται με το ανοιγόκλεισμα των ματιών στους πυρήνες της παρεγκεφαλίδας δεν παρεμπόδισε την διαδικασία. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι ο φλοιός της παρεγκεφαλίδας παίζει πιο σημαντικό ρόλο στις διαδικασίες κλασικής εξάρτησης για την αντίδραση της νηκτικής μεμβράνης(Attwell, Cooke & Yeo, 2002). Γενικά αναφέρεται ότι σε συγκεκριμένες δοκιμασίες ο φλοιός της παρεγκεφαλίδας παίζει σημαντικό ρόλο στην αρχική αποθήκευση κινητικών μνημών αλλά με το πέρασμα του χρόνου μπορεί να αποθηκεύονται σε άλλες περιοχές(Krakauer & Shadmehr, 2006).

Από την άλλη, διάφορες μελέτες έδειξαν τη σημασία του έξω εμβόλιμου πυρήνα της παρεγκεφαλίδας στις διαδικασίες εξαρτημένης μάθησης(Kalat, 1995/2003, σελ. 477). Έχει βρεθεί ότι η απενεργοποίηση του εμβόλιμου πυρήνα της παρεγκεφαλίδας αποτρέπει την απόκτηση τέτοιων αντιδράσεων και η μάθηση αν λάβει χώρα δεν

αποθηκεύεται. Η κύρια έξοδος πληροφοριών από την παρεγκεφαλίδα, το άνω παρεγκεφαλιδικό σκέλος, δε φαίνεται να επηρεάζει την απόκτηση τέτοιων αντιδράσεων, αφού η απενεργοποίησή του δεν έχει καμία επίδραση σε αυτές τις διαδικασίες(Thompson & Raymond, 2002). Επιπλέον, ερευνητές βρήκαν ότι πειραματόζωα που εκπαιδεύτηκαν σε δοκιμασία αντίδρασης νηκτικής μεμβράνης παρουσίασαν αυξημένο αριθμό συνάψεων ανά νευρώνα στον εμβόλιμο πυρήνα της παρεγκεφαλίδας σε σχέση με πειραματόζωα ομάδας ελέγχου. Η αύξηση αφορούσε τις διεγερτικές συνάψεις παρά τις ανασταλτικές. Αυτές οι μορφολογικές αλλαγές υποστηρίζουν την άποψη ότι υπάρχει αποθήκευση μνήμης στον εμβόλιμο πυρήνα(Kleim et al, 2002, Thompson & Raymond, 2002). Άλλες έρευνες υπέδειξαν ότι η καταστροφή του έσω εμβόλιμου πυρήνα εξαλείφει τις αντιδράσεις αυτές, αλλά καταστροφές του οροφιαίου πυρήνα, του οπίσθιου εμβόλιμου και των οδοντωτών πυρήνων δεν είχαν ανάλογες επιπτώσεις(Yeo & Hesslow, 1998). Γενικά, η καταστροφή του εμβόλιμου πυρήνα αποτρέπει την ανάπτυξη τέτοιων αντιδράσεων καθώς και την ανάκληση προηγούμενων σε μύες, επίμυες και κουνέλια(Bao, Chen, Kim & Thompson, 2002).

Υπάρχουν ωστόσο και κάποιοι που υποστηρίζουν ότι και οι δυο περιοχές μπορεί να συμμετέχουν στη μνήμη για την αντίδραση της νηκτικής μεμβράνης, και ότι είναι δυνατό κάθε περιοχή να ρυθμίζει διάφορες συνιστώσες της μάθησης. Αναφέρεται μάλιστα ότι ο φλοιός της παρεγκεφαλίδας και οι πυρήνες της έχουν διακριτούς ρόλους στην εδραίωση των μνημών, στην απαλοιφή τους και στην αποθήκευση(Thompson & Raymond, 2002). Μελέτες με χορήγηση αγωνιστών και ανταγωνιστών των $GABA_A$ υποδοχέων έχουν δείξει ότι διαφορετικές πλευρές των μνημονικών ιχνών για την εξαρτημένη αντίδραση της νηκτικής μεμβράνης αποθηκεύονται στον φλοιό και διαφορετικές στους πυρήνες της παρεγκεφαλίδας(Bao, Chen, Kim & Thompson, 2002). Γενικά φαίνεται ότι η φυσιολογική λειτουργία του φλοιού της παρεγκεφαλίδας, των πυρήνων της και της ελαίας είναι απαραίτητη για την απόκτηση τέτοιων μνημών(Attwell, Cooke & Yeo, 2002).

Είναι πλέον αποδεκτό ότι η παραδοσιακή άποψη που υποστήριζε ότι η παρεγκεφαλίδα εμπλέκεται μόνο στον έλεγχο των κινήσεων απέχει πολύ από την πραγματικότητα. Νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν τη συμμετοχή της σε γνωσιακές και συναισθηματικές συμπεριφορές. Διαταραχές στην ανάπτυξη ή τη λειτουργία της παρεγκεφαλίδας προκαλούν σύνδρομα που χαρακτηρίζονται από γνωσιακές-συναισθηματικές διαταραχές χωρίς να συνοδεύονται απαραίτητα από κινητικές

διαταραχές. Σε τέτοια σύνδρομα, που μπορεί να οφείλονται σε εγκεφαλικό επεισόδιο, σε όγκο, ατροφία της παρεγκεφαλίδας, υποπλασία και άλλες καταστάσεις, παρατηρούνται μεταξύ άλλων και διαταραχές στη μνήμη εργασίας και τη χωρική μνήμη(Schmahmann & Caplan, 2006). Επίσης, αποτελέσματα νεότερων ερευνών προτείνουν ότι η παρεγκεφαλίδα παίζει ρόλο στη λεκτική μνήμη εργασίας όπως φάνηκε από τις επιδόσεις ασθενών με βλάβη στην περιοχή σε σχετικές δοκιμασίες. Μελέτες νευροαπεικόνισης που δείχνουν ενεργοποίηση της περιοχής σε δοκιμασίες μέτρησης λεκτικής μνήμης εργασίας υποστηρίζουν περαιτέρω την άποψη αυτή. Παρόλα αυτά, ο ρόλος της όσον αφορά τη λεκτική μνήμη εργασίας μπορεί να είναι πιο γενικός. Για παράδειγμα, μπορεί να εμπλέκεται στη διατήρηση της προσοχής, στη μετατόπιση της ή την προετοιμασία απόκρισης(Ravizza, McCormick, Schlerf, Justus, Ivry & Fiez, 2006).

Α.16. Πού αποθηκεύονται οι αναμνήσεις;

Παρόλο που παραπάνω έγινε εκτενής αναφορά στις πιο σημαντικές περιοχές που εμπλέκονται στη μνήμη, και έγιναν κάποιες νύξεις επί του θέματος, ίσως να μην έγινε κατανοητό το πού αποθηκεύονται οι αναμνήσεις. Είναι πλέον αποδεκτό ότι η μακρόχρονη μνήμη αποθηκεύεται ως ένα προϊόν επεξεργασίας πληροφοριών στις ίδιες περιοχές του νεοφλοιού που ειδικεύονται για συγκεκριμένες πληροφορίες(Squire, Stark & Clark, 2004). Ωστόσο, πρέπει να επισημανθεί ότι δεν υπάρχει ένας συγκεκριμένος τόπος στον εγκέφαλο όπου αποθηκεύονται όλες οι πληροφορίες. Τα νεώτερα δεδομένα συνηγορούν στο ότι οι μνήμη κατανέμεται ευρέως στον εγκέφαλο και ότι διαφορετικές περιοχές αποθηκεύουν πληροφορίες για συγκεκριμένα χαρακτηριστικά ενός πράγματος ή γεγονότος. Οι πληροφορίες αποθηκεύονται στα ίδια συστήματα από τα οποία προσλαμβάνονται και τυγχάνουν επεξεργασίας ώστε να αποθηκευτούν, και ανάλογα με το είδος της πληροφορίας μπορεί να είναι περιοχές του οπτικού συστήματος, του ακουστικού κτλ και κάθε είδος πληροφορίας π.χ. χρώμα, ύψος κτλ, αποθηκεύεται σε διαφορετικές περιοχές, όπου η καθεμία έχει διαφορετική βαρύτητα και συμβολή(Squire & Kandel, 2000, σελ. 10, 72-73). Για παράδειγμα, η ανώτερη οπτική περιοχή ΤΕ, κοιλιακά της έσω κροταφικής

περιοχής, φαίνεται να είναι ο τόπος αποθήκευσης μακρόχρονης οπτικής μνήμης(Squire, Stark & Clark, 2004). Η πεποίθηση ότι δεν υπάρχει ένα μόνο κέντρο αποθήκευσης της μνήμης και ότι η μνήμη αποθηκεύεται με διεσπαρμένο τρόπο στον φλοιό προκλήθηκε αρχικά από τη δημοσίευση των απόψεων του D.Hebb το 1949 στο βιβλίο του "Organization of Behaviour"(Milner, Squire & Kandel, 1998).

Επίσης, εξειδίκευση όσον αφορά τα χαρακτηριστικά της μνήμης εμφανίζουν και τα δυο ημισφαίρια. Για παράδειγμα, ασθενείς με βλάβες που περιλαμβάνουν τον πρόσθιο κροταφικό ή τον βασικό μετωπιαίο φλοιό παρουσιάζουν ανάδρομη αμνησία και όταν το αριστερό ημισφαίριο έχει πληγεί σοβαρότερα παρουσιάζεται μεγαλύτερη διαταραχή στο σύστημα γνώσεων του ατόμου(σημασιολογική μνήμη)(Markowitsch, 1995). Επίσης, μονόπλευρες βλάβες σε μετωπιαίες περιοχές προκαλούν συνήθως ελλείμματα σε ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ερεθισμάτων, όπου βλάβη στα αριστερά διαταράσσει τη λεκτική μνήμη ενώ βλάβη στα δεξιά τη μη λεκτική(Brewer, Zhao, Desmond, Glover & Gabrieli, 1998). Μελέτες λειτουργικής απεικόνισης υπέδειξαν ότι η αύξηση στη δραστηριότητα του δεξιού ημισφαιρίου σχετίζεται με χωρικές αναμνήσεις, ενώ οι αναμνήσεις λέξεων, αντικειμένων ή ανθρώπων αφορά εντονότερη δραστηριότητα του ιπποκάμπου στο αριστερό ημισφαίριο(Kandel, Kupfermann & Iversen, 2006, σελ. 1648). Από την άλλη, συνειρμικές περιοχές του μετωπιαίου λοβού εξειδικεύονται στη μακροχρόνια αποθήκευση επεισοδιακής μνήμης και οι ασθενείς με βλάβη στους μετωπιαίους λοβούς παρουσιάζουν το χαρακτηριστικό σύμπτωμα της «αμνησίας πηγής», δηλαδή ξεχνούν το πώς απέκτησαν μια πληροφορία(Kandel, Kupfermann & Iversen, 2006, σελ. 1654).

Έτσι, επικρατεί η άποψη ότι οι δομές που είναι απαραίτητες για την κωδικοποίηση / αρχική πρόσληψη και αποθήκευση πληροφοριών είναι επίσης απαραίτητες και για την ανάκλησή τους, τουλάχιστον για κάποιο χρονικό διάστημα, και ότι η μνήμη επεισοδίων και η σημασιολογική μνήμη(που μαζί συνιστούν τη δηλωτική μνήμη) αποθηκεύονται σε περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού. Γενικά, η αποθήκευση μπορεί να λαμβάνει χώρα σε διακριτά συστήματα, σε κυκλώματα που βασίζονται στα χαρακτηριστικά ενός ερεθίσματος ή ακόμα σε πιο γενικά και διεσπαρμένα νευρωνικά κυκλώματα. Υπάρχουν ερευνητές που θέτουν το ερώτημα του αν η ανάδρομη αμνησία είναι αποτέλεσμα αποσύνδεσης περιοχών που είναι σημαντικές για την αποθήκευση μνημών(Markowitsch, 1995) και κυριαρχεί η άποψη ότι η μακρόχρονη μνήμη αποθηκεύεται μέσω της αύξησης των συνδέσεων μεταξύ διάφορων περιοχών του φλοιού(Squire & Kandel, 2000, σελ. 106). Για την συνεχή αντικατάσταση

νευρικών στοιχείων στον φλοιό που αντανακλά την αποθήκευση της μακρόχρονης μνήμης χρησιμοποιείται ο όρος «νευροποίηση», ο οποίος αναφέρεται στην ανάπτυξη μιας τοπογραφίας μέσω δημιουργίας νέων συνάψεων στον φλοιό, ως αποτέλεσμα συσσώρευσης νέων μακρόχρονων μνημών και τροποποίησης των παλαιότερων(Lopez, Jobe & Helgason, 2006).

Πρέπει να σημειωθεί ότι οι μνήμες δε σχηματίζονται τη στιγμή της μάθησης αλλά παίρνει κάποιο χρόνο ώστε να σχηματιστούν στη σταθερή τους μορφή. Η διαδικασία εδραίωσης των μνημών λαμβάνει χώρα σε βήματα ένα από τα οποία εξαρτάται από τον κροταφικό λοβό. Μέχρι να ολοκληρωθεί η διαδικασία επεξεργασίας οι μνήμες είναι ευπαθείς στη διάσπαση, την αποδιοργάνωση και τη λήθη(Squire & Kandel, 2000, σελ. 102). Υπό αυτή την άποψη ο ιππόκαμπος συνεργάζεται με τον νεοφλοιό ώστε να επιτρέψει στη μνήμη να κωδικοποιηθεί και μετά να είναι προσβάσιμη. Από μια σταδιακή διαδικασία αναδιοργάνωσης, οι συνδέσεις μεταξύ των περιοχών του φλοιού γίνονται όλο και πιο ισχυρές, ώσπου τελικά η μνήμη να μπορεί να είναι προσβάσιμη ανεξάρτητα του ιπποκάμπου. Αντίθετα από τον ιππόκαμπο, υπάρχει η πιθανότητα ο περιρινικός και ο παραϊπποκάμπειος φλοιός να μην έχουν μόνο προσωρινό ρόλο στην μνήμη όπως έχει ήδη αναφερθεί παραπάνω(Squire, Stark & Clark, 2004). Η σταδιακή ανεξαρτητοποίηση της μνήμης από τον ιππόκαμπο θεωρείται ότι εξυπηρετεί την ανακάλυψη γενικών κανόνων από το άτομο αλλά και την τελική σχηματοποίηση των δομών της γνώσης. Αν η διαδικασία γινότανε γρήγορα οι νέες πληροφορίες θα εμπλέκονταν με τις προηγούμενες και θα τις εξάλειφαν. Έτσι, είναι απαραίτητο οι νέες γνώσεις να ενσωματωθούν σε ένα υπάρχον σύστημα γνώσης στον νεοφλοιό με σταδιακό τρόπο, ώστε να αποφευχθεί η απώλεια παλαιότερων πληροφοριών. Εκτός από την σύνδεση των διεσπαρμένων μνημών που βρίσκονται στον φλοιό, ο ρόλος του ιπποκάμπου είναι να ενεργοποιεί ξανά τις περιοχές αυτές. Αυτό γίνεται ώστε σταδιακά να ενδυναμωθούν οι ασθενείς συνδέσεις μεταξύ τους όπου τελικά, η συνολική αναπαράσταση του αρχικού γεγονότος μπορεί να ενεργοποιηθεί στον φλοιό εν απουσία του ιπποκάμπου(Wiltgen, Brown, Talton & Silva, 2004). Συνοψίζοντας, οι πληροφορίες από διάφορες περιοχές του φλοιού συσχετίζονται γρήγορα και προσωρινά από τον ιππόκαμπο μέσω μηχανισμών πλαστικότητας, και οι δομές του έσω κροταφικού λοβού εμπλέκονται σε μια σταδιακή διαδικασία αναδιοργάνωσης και σταθεροποίησης των αναπαραστάσεων που υπάρχουν στον φλοιό, όπου η σύνδεση διαφορετικών περιοχών συγκροτεί τα χαρακτηριστικά ενός συγκεκριμένου γεγονότος(Milner, Squire & Kandel, 1998). Ο

ιππόκαμπος ενεργοποιεί τον φλοιό μέσω των οξέων κυμάτων της CA3 περιοχής, που λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια του ύπνου και των περιόδων ηρεμίας. Τα οξέα κύματα αυτά βοηθούν στην ενδυνάμωση των συνδέσεων μεταξύ των περιοχών του φλοιού όπου τελικώς, με το πέρασμα του χρόνου, οι αναμνήσεις μπορούν να ανακληθούν ανεξάρτητα του ιπποκάμπου(Wiltgen, Brown, Talton & Silva, 2004). Έτσι, ο ιπποκάμπειος σχηματισμός λειτουργεί σαν «ευρετήριο μνήμης» πιο πρόσφατων γεγονότων, όπου η ενεργοποίηση σε διάφορες περιοχές του νεοφλοιού οργανώνεται σε ένα σχέδιο. Οι πληροφορίες από αυτό το σχέδιο ενεργοποίησης κωδικοποιούνται από τον ιπποκάμπειο σχηματισμό βασιζόμενες στο πλαίσιο χώρου-χρόνου ώστε να σχηματισθεί η μνήμη με τη μορφή που είναι(Ono, Nishijo, Eifuku, Kobayashi & Tamura, 1996, σελ. 188). Είναι πιθανό, περιοχές όπως ο προμετωπιαίος φλοιός, να οργανώνουν την ενθύμηση και την ανάκληση διεσπαρμένων αναμνήσεων από τον φλοιό, όταν ο ιππόκαμπος δεν εμπλέκεται πλέον στη διαδικασία. Σε μελέτες με πειραματόζωα έχει δειχθεί ότι ο ιππόκαμπος παρουσιάζει αυξημένη ενεργοποίηση κατά την ανάκληση πιο πρόσφατων χωρικών μνημών ενώ για τις παλαιότερες χωρικές μνήμες ενεργοποιείται περισσότερο ο προμετωπιαίος φλοιός(Wiltgen, Brown, Talton & Silva, 2004). Ωστόσο αξίζει να σημειωθεί ότι η άποψη που υποστηρίζει ότι οι πληροφορίες αποθηκεύονται πρώτα στον ιπποκάμπειο σχηματισμό και μετά μεταφέρονται στον φλοιό θεωρείται λανθασμένη. Η μνήμη αποθηκεύεται εξ αρχής στο φλοιό αλλά το μνημονικό σύστημα του έσω κροταφικού λοβού αποθηκεύει κάποιες πλευρές των πληροφοριών για κάποιο χρονικό διάστημα. Πιθανώς, μετά από ένα γεγονός ο έσω κροταφικός λοβός να αποθηκεύει συνδέσεις με περιοχές του φλοιού που συνολικά αποθηκεύουν την αναπαράσταση του γεγονότος(Squire & Kandel, 2000, σελ. 105).

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, υπάρχουν υποθέσεις ότι οι περιοχές του πρόσθιου-έξω προμετωπιαίου και των κροταφικών πόλων που συνδέονται μέσω του κοιλιακού τμήματος του αγκιστροειδούς δεματίου είναι απαραίτητες για την ανάκληση δηλωτικής μακρόχρονης μνήμης, και σε τέτοια φαινόμενα πιθανώς να εμπλέκεται και ο έσω ραχιαίος θάλαμος ο οποίος είναι αμφίδρομα συνδεδεμένος με τις περιοχές αυτές(Markowitsch, 1995). Επίσης, άλλες περιοχές του μετωπιαίου φλοιού, συμπεριλαμβανομένου του πρόσθιου προσαγώγιου και προ-μεταιχμιακών φλοιών, αλλά και ο κροταφικός λοβός, παρουσιάζουν αυξημένη δραστηριότητα κατά την ανάκληση παλαιών μνημών, ενώ απενεργοποίηση ή καταστροφή των περιοχών αυτών προκαλεί συγκεκριμένα ελλείμματα στην παλαιότερη μνήμη. Για παράδειγμα, σε

αμνησιακούς οι μνήμες που σχηματίστηκαν χρονικά κοντά στην έναρξη της αμνησίας είναι πιο διαταραγμένες από τις πιο απόμακρες. Γενικά οι παρατηρήσεις σε ασθενείς με βλάβες στον έσω κροταφικό λοβό έδειξε ότι η περιοχή αυτή είναι απαραίτητη για την απόκτηση και ανάκληση νέων δηλωτικών μνημών, αλλά δεν εμπλέκεται στις λειτουργίες των παλαιότερων μνημών. Επιπλέον, υπάρχει η παρατήρηση ότι όταν υπάρχει βλάβη στον νεοφλοιό συχνά διαταράσσονται οι παλαιότερες μνήμες, κάτι που υποδεικνύει ότι ο νεοφλοιός λειτουργεί ως «σύστημα αποθήκευσης μνημών»(Wiltgen, Brown, Talton & Silva, 2004).

Από την άλλη, βλάβες αυτών των περιοχών δεν προκαλούν ελλείμματα στη μάθηση κινητικών δεξιοτήτων. Δεδομένα από παρατηρήσεις σε ασθενείς(βλ. Η.Μ., μέρος Γ.1.) οδήγησαν στην υπόθεση ότι η αποθήκευση μνημών που αφορούν κινητικές δεξιότητες αφορούν διαφορετικές ανατομικά περιοχές από αυτές που σχετίζονται με την αποθήκευση δηλωτικών μνημών. Για παράδειγμα, βλάβες σε περιοχές του εγκεφάλου απαραίτητες για εκούσια κίνηση, όπως η παρεγκεφαλίδα, συγκεκριμένοι πυρήνες του στελέχους και κινητικών περιοχών του φλοιού, διαταράσσουν την απόκτηση κινητικών δεξιοτήτων(Roland, Gulyás & Seitz, 1991, σελ. 95).

Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι οι μνημονικές διεργασίες αρχίζουν και τελειώνουν με την αντίληψη. Έτσι, αυτό που αποθηκεύεται δεν είναι κάποιο ακατέργαστο ερέθισμα αλλά το άθροισμα βοηθητικών δραστηριοτήτων που επάγονται από ερεθίσματα και ανευρίσκονται στον εγκεφαλικό φλοιό. Αυτό που ανακαλείται λειτουργεί έτσι ώστε να καθοδηγεί και να διαμορφώνει τις φλοιικές δραστηριότητες που προκαλούνται από ένα ερέθισμα το οποίο πρόκειται να γίνει αντιληπτό, και τα πειραματικά ευρήματα υποδηλώνουν ότι η αποθήκευση και η ανάκληση λαμβάνουν χώρα σε πρωτογενείς αισθητηριακούς φλοιούς και εξαρτώνται από τις επιδράσεις της προηγούμενης μάθησης(Freeman, 1991, σελ. 35).

Μέρος Β΄

Η νευροχημεία της μνήμης

Διάφορες ενδογενείς ουσίες εμπλέκονται στις μνημονικές διεργασίες, μεταξύ αυτών κλασικοί νευροδιαβιβαστές, νευροπεπτίδια, ορμόνες και νευροστεροειδή, άλλες με πρωταρχικό και άλλες με δευτερεύοντα ρόλο. Παρακάτω θα αναλυθούν οι κυριότερες νευροχημικές ουσίες που επηρεάζουν τη μνήμη, ενώ θα αναφερθούν και οι συνέπειες του στρες και των φυσιολογικών αντιδράσεων που αυτό έχει στη μνήμη.

Β.1. Η ακετυλοχολίνη

Η ακετυλοχολίνη(Ach) είναι ένας νευροδιαβιβαστής με ευρεία κατανομή στον ιππόκαμπο και φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική λειτουργία της μάθησης και της μνήμης, αλλά και σε παθολογικές καταστάσεις των λειτουργιών αυτών, όπως η απώλεια μνήμης κατά τα γηρατειά και η νόσος Alzheimer(βλ. μέρος Γ.4.)(Grön, Brandenburg, Wunderlich & Riepe, 2006). Η ικανότητα των αγωνιστών των μουσκαρινικών υποδοχέων της Ach να επάγουν την έκφραση της πρωτεΐνης Fos στον ιππόκαμπο και τον φλοιό, οδήγησε στη διατύπωση της υπόθεσης ότι η Ach παίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της ηλεκτροφυσιολογικής ενεργοποίησης των περιοχών αυτών(Wirtshafter, 2005). Επιπλέον, αγωνιστές των νικοτινικών υποδοχέων της Ach βελτιώνουν τις γνωσιακές διεργασίες, τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους, για μακρό χρονικό διάστημα(για ανασκόπηση του θέματος βλ. Buccafusco, Letchworth, Bencherif & Lippiello, 2005). Από την άλλη, η χορήγηση σκοπολαμίνης, που είναι ανταγωνιστής των μουσκαρινικών υποδοχέων της Ach, προκαλεί γενικά γνωσιακές διαταραχές, μεταξύ άλλων και στη μνήμη. Αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης, του ενζύμου που διασπά την Ach, μπορούν να βελτιώσουν τα επαγόμενα από σκοπολαμίνη ελλείμματα της χωρικής μνήμης, σε επίμυες(Janas et al, 2005).

Γενικά έχει καταδειχθεί ότι ο ιππόκαμπειος σχηματισμός δέχεται μεγάλο αριθμό νευρικών ινών από το χολινεργικό σύστημα του τελικού εγκεφάλου και ότι αυτές

παίζουν σημαντικό ρόλο στη νευρογένεση που λαμβάνει χώρα στη περιοχή αυτή. Έχει αποδειχθεί ότι σε επίμυες η εκλεκτική καταστροφή των χολινεργικών συστημάτων του τελικού εγκεφάλου αναστέλλει τη νευρογένεση, ενώ η χορήγηση φυσοστιγμίνης, ενός αγωνιστή της Ach που αναστέλλει την ακετυλοχολινεστεράση, την αυξάνει. Οι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η σωστή λειτουργία του ιπποκάμπου, και κατά συνέπεια διάφορες εκφάνσεις της μάθησης και της μνήμης που σχετίζονται με αυτόν, εξαρτώνται από τη νευρογένεση που επάγεται μέσω χολινεργικών συστημάτων(Mohapel, Leanza, Kokaia & Lindvall, 2005).

Φαίνεται ότι η Ach μέσω των δράσεών της σε διαφορετικές περιοχές ρυθμίζει τη μάθηση και τη μνήμη για διαφόρου τύπου δοκιμασίες. Εκτός από τον ιππόκαμπο που ήδη αναφέρθηκε, μεταξύ άλλων περιοχών δρα και στο ραβδωτό. Η απευθείας χορήγηση ανταγωνιστών της ακετυλοχολίνης στον ιππόκαμπο ή το ραβδωτό προκαλεί διαταραχές μνήμης, οι οποίες αντιστρέφονται μετά από χορήγηση αγωνιστών της. Επίσης, οι νευροτοξικές βλάβες που ανταγωνίζονται τις λειτουργίες της Ach στον ιππόκαμπο και το ραβδωτό, διαταράσσουν τις διαδικασίες μάθησης και μνήμης. Ο βαθμός αύξησης της Ach στις περιοχές αυτές είναι ανάλογος της λειτουργίας μνημονικών διαδικασιών. Ερευνητές βρήκαν σε επίμυες ότι η συγκέντρωση Ach στον ιππόκαμπο και το ραβδωτό αυξήθηκε κατά την επίλυση μιας διαδικασίας που απαιτούσε μνημονικές διεργασίες. Σε ένα λαβύρινθο σε σχήμα Τ, το πειραματόζωο έπρεπε να μάθει να βρίσκει την τροφή βάση περιβαλλοντικών χαρακτηριστικών. Σε αυτή τη φάση παρουσιαζόταν αύξηση της συγκέντρωσης Ach στις παραπάνω περιοχές. Αυτό συνέβαινε και όταν τα πειραματόζωα άλλαζαν στρατηγική εξερεύνησης και έψαχναν την τροφή βάση συνήθειας στην αριστερή ή τη δεξιά πλευρά του λαβυρίνθου. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν επιπρόσθετα ότι η Ach παίζει σημαντικό ρόλο στη μάθηση και τη μνήμη(Pych, Chang, Colon-Rivera & Gold, 2005). Χολινεργικές προβολές από τμήμα του δικτυωτού ενεργοποιητικού σχηματισμού στο στέλεχος φέρονται και στον προμετωπιαίο φλοιό, περιοχή που όπως αναφέρθηκε, είναι σημαντική για τη μνήμη εργασίας(Vander, Sherman, Luciano & Τσακόπουλος, 2001, σελ. 503).

Έχει καταδειχθεί ότι η νικοτίνη(αγωνιστής των νικοτινικών υποδοχέων της Ach) έχει ευεργετικές επιδράσεις σε νευροτροφικούς παράγοντες όπως ο αυξητικός παράγοντας των νευρώνων(NGF) και αυξάνει την έκφραση των νικοτινικών υποδοχέων σε διάφορες περιοχές που εμπλέκονται στη μάθηση και τη μνήμη(Hernandez & Terry, 2005). Αντίθετα, η αποχή από το κάπνισμα σε

εξαρτημένους καπνιστές μειώνει την απόδοση σε δοκιμασίες που απαιτούν μνήμη εργασίας. Μελέτες με λειτουργική μαγνητική τομογραφία έδειξαν ότι η νευρωνική δραστηριότητα στον ραχιαίο-έξω προμετωπιαίο φλοιό ήταν μειωμένη στους απέχοντες από το κάπνισμα, κατά τις δοκιμασίες μνήμης εργασίας(Xu et al, 2005).

Ιδιαίτερα όσον αφορά τους νικοτινικούς υποδοχείς, οι νεώτερες έρευνες εστιάζονται πλέον σε επίπεδο υπομονάδων των υποδοχέων. Για παράδειγμα, οι α7 νικοτινικοί υποδοχείς έχουν βρεθεί σε περιοχές όπως ο ιππόκαμπος και ο φλοιός, που θεωρούνται σημαντικές για τις γνωσιακές λειτουργίες. Η χορήγηση αγωνιστών των α7 νικοτινικών υποδοχέων ευοδώνει τις γνωσιακές λειτουργίες σε μύες, επίμυες, πιθήκους και κουνέλια(Kem, 2000) και γενικά αναφέρεται ότι η ενεργοποίηση των α7 υπομονάδων στον ιππόκαμπο είναι μείζονος σημασίας για το σχηματισμό μνημών(Chen, Yamada, Nabeshima & Sokabe, 2006). Από την άλλη, η χρόνια χορήγηση άτυπων νευροληπτικών, όπως η ρισπεριδόνη, σε επίμυες, σχετίζεται με χρονοεξαρτώμενες και επίμονες αρνητικές επιδράσεις στους α7 νικοτινικούς υποδοχείς. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι οι αλλαγές στην έκφραση των α7 νικοτινικών υποδοχέων στον ιππόκαμπο και τον μετωπιαίο φλοιό είναι σημαντικές για τα γνωσιακά ελλείμματα σχιζοφρενών, όπως έδειξαν και μεταθανάτιες μελέτες(Terry, Gearhart, Mahadik, Warsi, Davis & Waller, 2005). Επίσης, έχει βρεθεί ότι η χρόνια απευαισθητοποίηση των α7 νικοτινικών υποδοχέων λόγω χρόνιας χρήσης νικοτίνης προκαλεί επαγωγή της LTP στον ιππόκαμπο. Η νικοτίνη απευαισθητοποιεί γρήγορα τους α7 υποδοχείς και οι ευοδωτικές δράσεις της στη μνήμη φαίνονται να ασκούνται μέσω αυτής της απευαισθητοποίησης(Fujii, Ji & Sumikawa, 2000). Επιπλέον, αναφέρεται ότι η χορήγηση αγωνιστών των α7 νικοτινικών υποδοχέων φαίνεται να ασκεί νευροπροστατευτικές δράσεις σε νευρικούς ιστούς εκτεθειμένους σε β-αμυλοειδές. Αναφέρεται μάλιστα ότι οι συγκεκριμένοι υποδοχείς δεν σταματούν να εκφράζονται καθώς εξελίσσεται η νόσος Alzheimer και αυτό τους κάνει πιθανό στόχο φαρμακευτικών σκευασμάτων για τη βελτίωση γνωσιακών λειτουργιών στους ασθενείς(Kem, 2000). Ωστόσο, άλλες έρευνες αναφέρουν ότι υπάρχουν ενδείξεις για ισχυρή αλληλεπίδραση μεταξύ β-αμυλοειδούς και νικοτινικών υποδοχέων της Ach, και ιδιαίτερα με αυτούς που περιλαμβάνουν την α7 υπομονάδα. Μάλιστα, το β-αμυλοειδές φαίνεται να είναι εκλεκτικά τοξικό για κύτταρα που έχουν υψηλά επίπεδα α7 υπομονάδων των νικοτινικών υποδοχέων. Σε επίμυες βρέθηκε ότι η χορήγηση β-αμυλοειδούς σχετίζεται με δυσλειτουργία των α7 υπομονάδων και με ελλείμματα στην LTP και τις γνωσιακές λειτουργίες, και ιδιαίτερα στη χωρική μάθηση και μνήμη.

Αναφέρεται ότι η διατάραξη της LTP λόγω χορήγησης β-αμυλοειδούς σε επίμυες προκύπτει από τις δυσλειτουργίες που προκαλεί στις α7 υπομονάδες των νικοτινικών υποδοχέων της Ach το β-αμυλοειδές(Chen, Yamada, Nabeshima & Sokabe, 2006).

Παρόμοια δεδομένα αναφέρονται και από άλλους ερευνητές όπου σε ασθενείς με νόσο Alzheimer βρέθηκε στατιστικά σημαντική μικρότερη έκφραση πρωτεϊνών για τους νικοτινικούς υποδοχείς α4 και α7, οι οποίοι υπάρχουν σε φλοιικούς διάμεσους νευρώνες από όπου είναι πιθανό να ρυθμίζουν την επεξεργασία πληροφοριών στον φλοιό. Τα γνωσιακά ελλείμματα που παρατηρούνται στη νόσο πιθανώς να οφείλονται και στη μείωση των υποδοχέων αυτών(Burghaus et al, 2000).

Όσον αφορά τους α4β2 νικοτινικούς υποδοχείς, έχει βρεθεί ότι ανευρίσκονται στον κοιλιακό ιππόκαμπο και ότι η έγχυση ανταγωνιστών αυτών των νικοτινικών υποδοχέων στη περιοχή διαταράσσει τη χωρική μνήμη επίμυων. Επίσης, βρέθηκε ότι η χρόνια αναστολή των συγκεκριμένων υποδοχέων προκαλεί σημαντικά ελλείμματα στη χωρική μνήμη επίμυων, ενώ η νικοτίνη μετρίαζει τις διαταραχές αυτές. Τα ευρύματα αυτά δίνουν στοιχεία για την ταυτότητα των νικοτινικών υποδοχέων στους οποίους ευθύνεται η ευοδωτική δράση της νικοτίνης(Arthur & Levin, 2002).

Σε άλλα πειράματα βρέθηκε ότι αν χορηγηθούν χωριστά ανταγωνιστές των α7 και των α4β2 νικοτινικών υποδοχέων στον ραχιαίο ιππόκαμπο, διαταράσσουν τη μνήμη εργασίας σε επίμυες. Και οι δυο αυτές υπομονάδες ανευρίσκονται στον ιππόκαμπο και φαίνεται να παίζουν ρόλο στην απελευθέρωση Ach και να σχετίζονται με τις μνημονικές διεργασίες. Η ταυτόχρονη χορήγηση όμως ανταγωνιστών για τους α7 και τους α4β2 υποδοχείς μετρίασε τα μνημονικά ελλείμματα στη μνήμη εργασίας όταν χορηγήθηκαν στην αμυγδαλή, κάτι που δείχνει ότι πιθανώς οι υποδοχείς αυτοί μπορεί να λειτουργούν με αντίθετο τρόπο στη λειτουργία της μνήμης εργασίας(Nott & Levin, 2006). Ανάλογα ευρύματα βρέθηκαν και από ερευνητές που χορήγησαν ανταγωνιστές των α4β2(διϋδρο-β-ερυθροδίνη-DHβE) και των α7(μεθυλικακονιτίνη-MLA) νικοτινικών υποδοχέων στον κοιλιακό ιππόκαμπο και παρατήρησαν ότι προκαλούν ελλείμματα στη μνήμη εργασίας σε επίμυες. Ευρήματα τέτοια μπορεί να έχουν κλινική χρησιμότητα σε νευρολογικές νόσους όπως η Alzheimer, αλλά και σε ψυχιατρικές διαταραχές όπως η σχιζοφρένεια και η διαταραχή ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητας(Levin, Bradley, Addy & Sigurani, 2002). Άλλες έρευνες με επίμυες έδειξαν ότι η χορήγηση στον κοιλιακό ιππόκαμπο του ανταγωνιστή των α7 υποδοχέων της νικοτίνης MLA προκαλεί ελλείμματα στη μνήμη εργασίας με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι ενώ η χρόνια

χορήγηση νικοτίνης μετά από τη χορήγηση ανταγωνιστών των α4β2 νικοτινικών υποδοχέων αναστρέφει τα προκαλούμενα ελλείμματα, μετά από χορήγηση της δεν παρατηρήθηκε τόσο αποτελεσματική αναστροφή των δράσεων της MLA(Bettany & Levin, 2001). Τέλος, έχει καταδειχθεί ότι οι υπομονάδες α7 και α4β2, τουλάχιστον στους επίμυες, είναι ιδιαίτερα σημαντικές στη ρύθμιση του μεγέθους της GABAεργικής αναστολής σε διάφορους νευρώνες της CA1 στοιβάδας του ιπποκάμπου από την Ach(Alkondon & Albuquerque, 2001).

Από την άλλη, μύες οι οποίοι έχουν τροποποιηθεί γενετικά ώστε να μην εκφράζουν τους M_2 μουσκαρινικούς υποδοχείς παρουσιάζουν ελλείμματα στη μνήμη εργασίας όπως φάνηκε από συμπεριφορικές δοκιμασίες. Γενικά τα πειράματα με χορήγηση αγωνιστών των μουσκαρινικών υποδοχέων της Ach έχουν δείξει ότι οι υποδοχείς αυτοί στον ιππόκαμπο είναι σημαντικοί για τη μάθηση και τη μνήμη. Ωστόσο, το γεγονός ότι δεν υπάρχουν ακόμα ουσίες που να δρουν απευθείας σε κάποιο υπότυπο μουσκαρινικού υποδοχέα καθιστά δύσκολο να καθοριστεί ποιοι από αυτούς εμπλέκονται περισσότερο σε αυτές τις γνωσιακές λειτουργίες. Είναι γνωστό πάντως ότι οι M_2 εκφράζονται προσυναπτικά και μετασυναπτικά στον ιππόκαμπο και σε άλλες περιοχές που θεωρούνται σημαντικές για τη μάθηση(Seeger et al, 2004). Γενικά πάντως, σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκαν ανταγωνιστές μουσκαρινικών υποδοχέων, νικοτινικών υποδοχέων ή συνδυασμός και των δυο, φάνηκε ότι και οι δυο τύποι υποδοχέων της ακετυλοχολίνης αλληλεπιδρούν ώστε να ρυθμίζουν τη μνήμη εργασίας(Green et al, 2005).

Έχει βρεθεί ότι στους ηλικιωμένους, η μείωση της χολινεργικής νευροδιαβίβασης παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση γνωσιακών ελλειμμάτων(Kalat, 1995/2003, σελ. 504). Ερευνητές εξέτασαν αν μπορούν να βελτιώσουν τη μάθηση και τη μνήμη σε ηλικιωμένους επίμυες, αποκαθιστώντας τα ελλείμματα στη χολινεργική νευροδιαβίβαση. Χορηγώντας το ένζυμο ακετυλοτρανσφεράση της χολίνης, που συμμετέχει στη βιοσύνθεση ακετυλοχολίνης, παρατήρησαν αναστροφή στα γνωσιακά ελλείμματα των πειραματόζωων(Fu, Huang & Sun, 2005). Η χορήγηση αγωνιστών της Ach, όπως η φυσοστιγμίνη, βελτιώνει την μνημονική ικανότητα ηλικιωμένων και ατόμων με ασθενή μνήμη, αλλά έχει έντονες ανεπιθύμητες ενέργειες(Kalat, 1995/2003, σελ. 504).

Γενικά έχει αναφερθεί ότι με διαφορετικά είδη μνήμης και στρατηγικές μάθησης σχετίζονται διαφορετικά πρότυπα απελευθέρωσης Ach σε περιοχές σημαντικές για τη μνήμη(Pires, Pereira, Oliveira-Silva, Franco & Ribeiro, 2005) ενώ διαφορετικοί

υπότυποι υποδοχέων φαίνεται να εμπλέκονται με μεγαλύτερο ή μικρότερο τρόπο σε αυτή τη σημαντική γνωσιακή λειτουργία.

Συνοψίζοντας, τα δεδομένα από μελέτες με πειραματόζωα και οι παρατηρήσεις ασθενών με εκφυλιστικές ασθένειες όπως η νόσος Alzheimer, έχουν δείξει ότι η Ach είναι ένας πολύ σημαντικός παράγοντας στη νευροχημεία της μνήμης. Σε μοντέλα αμνησίας με πειραματόζωα χρησιμοποιούνται ανταγωνιστές μουσκαρινικών υποδοχέων για την επαγωγή μνημονικών ελλειμμάτων ενώ η χορήγηση αγωνιστών των νικοτινικών υποδοχέων ευοδώνει τη μνημονική ικανότητα τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα. Επίσης, διάφορες σημαντικές περιοχές που αφορούν στη μνήμη έχουν ως κύριο νευροδιαβιβαστή την Ach, ενώ σε άλλες, επίσης σημαντικές για τη μνήμη περιοχές, ανευρίσκεται μεγάλος αριθμός υποδοχέων της. Παρόλο που τα ευρήματα όσον αφορά στους μουσκαρινικούς υποδοχείς είναι περιορισμένα λόγω τεχνικών δυσκολιών, φαίνεται να εμπλέκονται και οι δυο τύποι υποδοχείς στη λειτουργία της μνήμης και η Ach φαίνεται να επάγει διάφορες φυσιολογικές διεργασίες όπως είναι η νευρογένεση.

Β.2. Η ντοπαμίνη

Η ντοπαμίνη εμπλέκεται σε διάφορες εκφάνσεις της ανθρώπινης συμπεριφοράς όπως οι γνωσιακές λειτουργίες, ο κινητικός συντονισμός, η ανταμοιβή, η σεξουαλική συμπεριφορά, αλλά και σε διαταραχές όπως η εξάρτηση από ουσίες, η σχιζοφρένεια, η νόσος Parkinson και η διαταραχή ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητας(ΔΕΠΥ)(Browman et al, 2005). Τα πειράματα των Brozoski και των συναδέλφων του σε πιθήκους το 1979, αποτέλεσαν τη πρώτη μελέτη που κατέδειξε το σημαντικό ρόλο της ντοπαμίνης στη μνήμη εργασίας(Williams & Castner, 2005). Οι μελέτες με πρωτεύοντα συνεχίστηκαν και καταδείχθηκε ότι η σωστή λειτουργία των ντοπαμινεργικών συστημάτων παίζει σημαντικό ρόλο για την ορθή λειτουργία της μνήμης εργασίας. Έτσι, αποδείχθηκε ότι η κένωση ντοπαμίνης στο προμετωπιαίο φλοιό μετά από έγχυση 6-υδροξυντοπαμίνης ή η χορήγηση ανταγωνιστών ντοπαμίνης προκαλεί διαταραχές στη μνήμη εργασίας, ενώ η χορήγηση χαμηλών δόσεων αγωνιστών της έχει ευοδωτική δράση. Σε ανθρώπους

ουσίες όπως η μεθυλφαινιδάτη, η αμφεταμίνη, η βρωμοκρυπτίνη και η περγολίδη βελτιώνουν τη μνήμη εργασίας. Παρόλο που αυτές οι ουσίες μπορεί να μη δρουν αγωνιστικά αποκλειστικά στα ντοπαμινεργικά συστήματα αλλά να επηρεάζουν και άλλα, είναι σαφές ότι η χορήγησή τους μπορεί να βελτιώσει την μνήμη εργασίας. Ερευνητές χορήγησαν d-αμφεταμίνη σε σχιζοφρενείς που λάμβαναν άτυπα αντιψυχωσικά και σε υγιείς εθελοντές με ελλείμματα σε παρόμοιες εκφάνσεις γνωσιακών λειτουργιών με αυτά που παρουσίαζαν οι σχιζοφρενείς. Και οι δυο ομάδες παρουσίασαν αυξημένη επίδοση όσον αφορά τη χωρική μνήμη, τη δοκιμασία Stroop και τη παραγωγή λέξεων(Barch & Carter, 2005). Γενικά αναφέρεται ότι οι αγωνιστές ντοπαμινεργικών υποδοχέων βελτιώνουν την απόδοση νεαρών, υγιών εθελοντών σε δοκιμασίες που απαιτείται οπτική μνήμη(Kalat, 1995/2003, σελ. 504).

Μελέτες λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας με νεαρούς υγιείς εθελοντές, έδειξαν ότι η χορήγηση της περγολίδης, ενός μεικτού αγωνιστή για τις οικογένειες D_1 και D_2 υποδοχέων της ντοπαμίνης, προκάλεσε διαφορές μεταξύ ομάδων στην απόκριση στο φάρμακο, με βελτίωση σε άτομα με ταχείες αντιδράσεις και διαταραχές σε υποκείμενα με αργές αντιδράσεις όσον αφορά την απόκριση στις δοκιμασίες. Έδειξαν επίσης ότι υπήρξε υψηλή ενεργοποίηση περιοχών λόγω περγολίδης, σε δοκιμασίες που απαιτούσαν χωρική αντίληψη, και μειωμένη σε δοκιμασίες αναγνώρισης αντικειμένων, σε περιοχές ανάλογες της δοκιμασίας. Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι η ντοπαμίνη έχει διαφορετικές επιδράσεις σε διαφορετικές συνιστώσες της μνήμης εργασίας, πιθανώς λόγω των επιδράσεων της σε διαφορετικούς υποδοχείς(Gibbs & D'Esposito, 2006). Γενικά, αναφέρεται ότι η ενεργοποίηση των D_1 υποδοχέων της ντοπαμίνης είναι σημαντική για τη μνήμη εργασίας όσον αφορά χωρικές σχέσεις. Από τα ευρήματα αυτά σε πειραματόζωα υποτίθεται ότι η ενεργοποίηση αυτή μπορεί να έχει και ευεργετικές και επιζήμιες επιδράσεις στην απόδοση των πειραματόζωων σε δοκιμασίες που απαιτείται μνήμη εργασίας. Έχει προταθεί ότι το μεσο-προμετωπιαίο ντοπαμινεργικό σύστημα μπορεί να συμβάλλει στη μνήμη αναγνώρισης σε ποντικούς. Ερευνητές έδειξαν ότι η χορήγηση μεγάλης δόσης ενός εκλεκτικού αγωνιστή των D_1 υποδοχέων διευκόλυνε την ανάκληση πληροφοριών και τις μνημονικές διαδικασίες χρονικής διαδοχής γεγονότων μετά από μακρό χρονικό διάστημα, ενώ πολύ υψηλές και χαμηλές δόσεις διατάραξαν την μνήμη αναγνώρισης μετά από σύντομο χρονικό διάστημα. Το γεγονός ότι δεν προκλήθηκαν κινητικές διαταραχές στα πειραματόζωα υποδηλώνει ότι οι υποδοχείς D_1 θα πρέπει να σχετίζονται με γνωσιακές λειτουργίες(Hotte,

Naudon & Jay, 2005). Οι επιδράσεις της διέγερσης υποδοχέων από τη ντοπαμίνη συνίστανται στη ρύθμιση των νευρώνων του προμετωπιαίου φλοιού οι οποίοι κωδικοποιούν πληροφορίες της μνήμης εργασίας. Η ρύθμιση αυτή ακολουθεί τον κανόνα του ανάστροφου U μέσω της διέγερσης των D_1 υποδοχέων, όπου η μνήμη εργασίας στον προμετωπιαίο φλοιό διαταράσσεται είτε από πολύ υψηλά, είτε από πολύ χαμηλά επίπεδα ντοπαμίνης. Ωστόσο, δεν υπάρχει κάποιο γενικά αποδεκτό μοντέλο που να εξηγεί το πώς και γιατί υπάρχει αυτής της μορφής η ρύθμιση. Ωστόσο, γίνονται κάποιες προσπάθειες, βλ. Tanaka, Ebi & Yamashita, 2006, Yamashita & Tanaka, 2005).

Άλλοι ερευνητές αναφέρουν ότι και οι υποδοχείς D_4 φαίνεται να παίζουν ρόλο στις γνωσιακές καταστάσεις. Οι συγκεκριμένοι υποδοχείς έχουν σχετιστεί με τη σχιζοφρένεια και τη ΔΕΠΥ, και μπορεί να συμβάλλουν και στην αντίδραση σε νέα περιβάλλοντα. Σε μοντέλα επίμυων για ΔΕΠΥ καταδείχθηκε ότι η χορήγηση εκλεκτικού αγωνιστή των D_4 υποδοχέων της ντοπαμίνης βελτιώνει την απόδοσή τους σε γνωσιακά έργα. Επιπλέον, καταδείχθηκε και ευόδωση της μνήμης εργασίας για τη κοινωνική ιεραρχία σε φυσιολογικούς επίμυες(Browman et al, 2005). Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι στις γνωσιακές λειτουργίες εμπλέκονται και οι συγκεκριμένου τύπου υποδοχείς εκτός των D_1 που αναφέρθηκαν παραπάνω.

Έχει ήδη αναφερθεί(βλ. μέρος Α.14.) ότι τα βασικά γάγγλια, των οποίων ο κύριος νευροδιαβιβαστής είναι η ντοπαμίνη, εκτός από τη συμμετοχή τους σε κινητικές εκδηλώσεις, παίζουν ρόλο και στις γνωσιακές λειτουργίες. Οι προαναφερθείσες λειτουργίες επιτυγχάνονται μέσω παράλληλων κυκλικών συνδέσεων με περιοχές του φλοιού, του ραβδωτού και του υποθαλάμου. Οι D_1 και D_2 υποδοχείς της ντοπαμίνης στον προμετωπιαίο φλοιό και οι D_2 στο ραβδωτό πειραματόζωων, βρέθηκε να έχουν θεμελιώδη ρόλο στη λειτουργία της μνήμης εργασίας. Στους ανθρώπους οι D_2 υποδοχείς στο ραβδωτό σχετίζονται με τη χωρική μνήμη εργασίας και λιγότερο οι D_1 υποδοχείς. Ερευνητές βρήκαν μέσω μελέτης με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων(PET), ότι σε υγιείς γυναίκες ηλικίας 58 ως 90 χρονών, η πυκνότητα D_2 υποδοχέων στο ραβδωτό σχετίστηκε θετικά με την πολύ καλή επίδοση σε δοκιμασίες οπτικοχωρικής απόδοσης, που απαιτούσαν χωρική μνήμη εργασίας. Ωστόσο, σε άλλες δοκιμασίες, άτομα με υψηλή πυκνότητα D_2 υποδοχέων είχαν δυσχερέστερη επίδοση από άτομα με χαμηλή πυκνότητα. Επίσης βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και του αριθμού υποδοχέων αλλά και αρνητική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και της απόδοσης σε δοκιμασίες χωρικής μνήμης εργασίας. Ωστόσο, οι ερευνητές

αναφέρουν ότι το ραδιενεργό πρόσδεμα που χρησιμοποίησαν μπορεί να μην αντανακλά την ακριβή πυκνότητα D_2 υποδοχέων, και η μικρότερη πρόσδεση στο ραβδωτό να αντανακλά μείωση του διαθέσιμου αριθμού υποδοχέων πιθανώς λόγω αυξημένης ποσότητας ντοπαμίνης(Reeves et al, 2005).

Όσον αφορά στον ιππόκαμπο και τη ντοπαμίνη, αυτός δέχεται ντοπαμινεργικές προβολές από το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο(VTA) του μέσου εγκεφάλου το οποίο εμπλέκεται στη ρύθμιση των ρυθμών νευρωνικής δραστηριότητας του αλλά και του φλοιού, σε επίμυες. Το VTA αποτελείται κυρίως από ντοπαμινεργικούς νευρώνες και συνδέεται ανατομικά με τον ιπποκάμπειο σχηματισμό όπου η δράση της ντοπαμίνης εμπλέκεται στη συναπτική πλαστικότητα του ιππόκαμπου. Η ντοπαμίνη στο ραχιαίο και το κοιλιακό υπόθεμα του ιπποκάμπου εμπλέκεται στη μνήμη, όπως έχει αποδειχθεί από διάφορες έρευνες. Έχει βρεθεί ότι ηλεκτρικός ερεθισμός του VTA προκαλεί δυναμικά στην οδοντωτή έλικα του ραχιαίου ιπποκάμπειου σχηματισμού και αυξάνει το εύρος των δυναμικών που προκαλούνται από τη διατιτραίνουσα οδό(Orzel-Gryglewska, Jurkowlaniec & Trojniar, 2006).

Η ντοπαμίνη παίζει σημαντικό ρόλο και σε άλλες εκφάνσεις της μάθησης όπως η ανταμοιβή, η προσοχή και ο φόβος(Hotte, Naudon & Jay, 2005). Μέσω της δράσης της στα κυκλώματα που αφορούν τις συμπεριφορές εξαρτημένης μάθησης συμβάλλει στην απόκτηση τέτοιων αντιδράσεων και γενικά της συναισθηματικής μνήμης. Το VTA στέλνει ντοπαμινεργικές ίνες και στην αμυγδαλή, τον έσω προμετωπιαίο φλοιό και τον επικλινή πυρήνα, περιοχές του μεσομεταιχμιακού ντοπαμινεργικού συστήματος που συμβάλλουν στην απόκτηση εξαρτημένων αντιδράσεων φόβου. Έχει βρεθεί ότι η τυροσίνη, πρόδρομος ουσία στη βιοσύνθεση της ντοπαμίνης, ευοδώνει την ανάπτυξη αντιδράσεων εξαρτημένης μάθησης στους επίμυες, όπως και η αμφεταμίνη, που είναι ένας αγωνιστής της ντοπαμίνης. Η τελευταία επιπλέον επιβραδύνει την απόσβεση τέτοιων αντιδράσεων. Ιδιαίτερα οι υποδοχείς D_1 και D_2, έχουν εξεταστεί και φαίνεται να παίζουν ρόλο στην συναισθηματική μάθηση, όπου οι ανταγωνιστές των D_1 υποδοχέων αναστέλλουν την εξαρτημένη μάθηση ενώ οι αγωνιστές τους την ευοδώνουν. Αντίθετα αποτελέσματα βρέθηκαν για τους D_2 υποδοχείς, όπου η χορήγηση ανταγωνιστών τους προκαλούν μεγαλύτερη ως υπερβολική αντίδραση φόβου μέσω κλασικής εξάρτησης ενώ οι αγωνιστές τους τη μπλοκάρουν. Αυτό πιθανώς συμβαίνει μέσω της μείωσης της τονικής δραστηριότητας των ντοπαμινεργικών νευρώνων στο VTA λόγω διέγερσης από τους D_2 υποδοχείς της ντοπαμίνης. Έτσι, η ντοπαμίνη φαίνεται να δρα διεγερτικά ως προς την κλασική

εξάρτηση μέσω των D_1 υποδοχέων, ενώ ανασταλτικά μέσω της διέγερσης των D_2 υποδοχέων που βρίσκονται στα κυτταρικά σώματα ντοπαμινεργικών νευρώνων(Pezze & Feldon, 2004).

Η πυκνότητα του μεταφορέα της ντοπαμίνης θεωρείται ότι αποτελεί έναν από τους πιο αξιόπιστους δείκτες της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας. Με αυτό το σκεπτικό, ερευνητές βρήκαν ότι η πυκνότητα του μεταφορέα ήταν μειωμένη στο ραβδωτό σε σχέση με την ηλικία και μαζί ανάλογη εξασθένιση της μνήμης επεισοδίων αλλά και των εκτελεστικών λειτουργιών, μεταξύ άλλων και της οπτικής μνήμης εργασίας. Τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η ντοπαμίνη και η λειτουργία του μεταφορέα της παίζουν σημαντικό ρόλο στις γνωσιακές λειτουργίες. Επιπλέον, η μείωση της πυκνότητας του μεταφορέα με το πέρασμα της ηλικίας φαίνεται να σχετίζεται με τις γνωσιακές δυσλειτουργίες που παρατηρούνται στους ηλικιωμένους και μπορεί να συμβάλλει και σε άλλες διαταραχές των γνωσιακών λειτουργιών(Erixon-Lindroth et al, 2005).

Συνοψίζοντας, οι λειτουργίες της χωρικής μνήμης εργασίας σχετίζονται κυρίως με τους D_1 υποδοχείς της ντοπαμίνης που βρίσκονται στον προμετωπιαίο φλοιό. Έλλειψη ντοπαμίνης στην περιοχή αυτή, όπως συμβαίνει κατά το γήρας, ή υπερβολική διαθεσιμότητα της, για παράδειγμα λόγω οξέος στρες, προκαλούν ελλείμματα στη μνήμη εργασίας. Κατ' αυτό τον τρόπο, η λειτουργία της ντοπαμίνης στον προμετωπιαίο φλοιό και τη μνήμη εργασίας περιγράφεται ως σχέση «αντίστροφου U»(Williams & Castner, 2005). Από την άλλη, νέα πειραματικά ευρήματα εμπλέκουν και άλλους υποδοχείς της ντοπαμίνης σε διάφορες συνιστώσες της μνήμης.

Β.3. Η νορεπινεφρίνη

Το νοραδρενεργικό σύστημα επιδρά μεταξύ άλλων και στη λειτουργία του έσω προμετωπιαίου φλοιού, που σχετίζεται με λειτουργίες όπως η προσοχή, η εγρήγορση και η μνήμη εργασίας. Η νοραδρενεργικές προβολές από τον υπομέλα τόπο και άλλες περιοχές της γέφυρας και του προμήκη μυελού, νευρώνουν όλο σχεδόν τον εγκέφαλο και επηρεάζουν τη λειτουργία του, ενώ η νορεπινεφρίνη(NE) έχει κυρίως ρυθμιστικό ρόλο και κάνει πιο αποτελεσματική τη συναπτική διαβίβαση(Lapiz & Morilak, 2006).

Οι α_1 αδρενεργικοί υποδοχείς κατανέμονται ευρέως στο κεντρικό νευρικό σύστημα των τρωκτικών. Όσον αφορά τους ανθρώπους, παρουσιάζεται διαφορετική κατανομή κατά περιοχές σε σχέση με τους επίμυες, όπως για παράδειγμα στον ιππόκαμπο. Τουλάχιστον όσον αφορά τα τρωκτικά, οι συγκεκριμένοι υποδοχείς ρυθμίζουν τη δραστηριότητα πολλών νευρώνων, μεταξύ των οποίων και διάμεσων νευρώνων, και επηρεάζουν την LTP και τη μνήμη. Η λειτουργία και η κατανομή των υποδοχέων αυτών στους ανθρώπους φαίνεται να είναι διαφορετική και χρειάζεται περαιτέρω μελέτη του θέματος ώστε να μην υπάρχει εσφαλμένη γενίκευση αποτελεσμάτων από τον επίμυ στον άνθρωπο(Szot, White, Greenup, Leverenz, Peskind & Raskind, 2005).

Έχει καταδειχθεί ότι η αυξημένη νοραδρενεργική δραστηριότητα βελτιώνει την απόδοση σε δοκιμασίες που εξετάζουν την προσοχή, τη μάθηση και τη μνήμη ενώ η μειωμένη διαταράσσει τις λειτουργίες αυτές. Μελέτες σε επίμυες με χορήγηση αγωνιστών και ανταγωνιστών των α_2 αδρενεργικών αυτοϋποδοχέων έδειξαν ότι η δράση της είναι μείζονος σημασίας για τη λειτουργία του έσω προμετωπιαίου φλοιού και τις σχετιζόμενες με αυτόν γνωσιακές λειτουργίες. Ο αγωνιστής των α_2 υποδοχέων κλονιδίνη βρέθηκε ότι δεν είχε καμία επίδραση ενώ ο ανταγωνιστής ατιπαμεζόλη βελτίωσε την απόδοση σε δοκιμασίες που απαιτούσαν αυξημένη προσοχή(Lapiz & Morilak, 2006). Σε ηλικιωμένους επίμυες έχει βρεθεί ότι υπάρχει μειωμένη ανακύκλιση ΝΕ, γεγονός που μπορεί να συμβάλλει στα ελλείμματα της λειτουργίας του προμετωπιαίου φλοιού που σχετίζονται με το πέρας της ηλικίας. Η συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου είναι πολύ ευαίσθητη στα επίπεδα ΝΕ, όπου μέτρια επίπεδα ενεργοποιούν τους α_{2A} αδρενεργικούς υποδοχείς βελτιώνοντας τη λειτουργία της, και υψηλότερα ενεργοποιούν τους α_1 υποδοχείς διαταράσσοντάς τη. Σε πίθηκους, η αναστολή της λειτουργίας των υποδοχέων β_1 και β_2 με προπρανολόλη, δεν βρέθηκε να επηρεάζει τη λειτουργία της μνήμης εργασίας. Αυτό πιθανώς συνέβη επειδή οι υποδοχείς αυτοί έχουν αντίθετες δράσεις. Ωστόσο, ερευνητές που χρησιμοποίησαν βεταξολόλη, έναν εκλεκτικό ανταγωνιστή των β_1 υποδοχέων, βρήκαν ότι σε πιθήκους και επίμυες η χορήγησή της βελτιώνει την απόδοση σε δοκιμασίες χωρικής μνήμης εργασίας. Έτσι, φαίνεται ότι η ενδογενής ενεργοποίηση των β_1 υποδοχέων παίζει ρόλο στη διαταραχή των γνωσιακών λειτουργιών που ασκούνται από τον προμετωπιαίο φλοιό(Ramos, Colgan, Nou, Ovadia, Wilson & Arnsten, 2005).

Φαίνεται ότι η ΝΕ επηρεάζει επίσης τη λειτουργία του ιππόκαμπου μέσω της ευρείας κατανομής υποδοχέων εισερχόμενων αδρενεργικών πληροφοριών που είναι και από τις πυκνότερες στο ΚΝΣ. Κυρίως αναφέρεται ότι η ενεργοποίηση

αδρενεργικών συστημάτων είναι σημαντική για την εδραίωση μνημών συναισθηματικά φορτισμένων γεγονότων και αυτό γιατί ενεργοποιείται κατά την διάρκεια τέτοιων γεγονότων. Ωστόσο, ερευνητές βρήκαν ότι οι επίμυες στους οποίους εξαλείφθηκε γενετικά η επινεφρίνη και η νορεπινεφρίνη δεν παρουσίασαν ελλείμματα στην εδραίωση συναισθηματικών μνημών αλλά αναφέρουν ότι τα αδρενεργικά συστήματα φαίνονται να είναι απαραίτητα για την ανάκληση μεσοπρόθεσμων συνειρμικών και χωρικών μνημών. Η ΝΕ φάνηκε ότι επιδρά στην ανάκληση μέσω ενεργοποίησης β_1 αδρενεργικών υποδοχέων του ιππόκαμπου(Murchison, Zhang, Zhang, Ouyang, Lee & Thomas, 2004). Από την άλλη, η απευθείας χορήγηση αγωνιστών και ανταγωνιστών της ΝΕ στο βασικό έξω αμυγδαλικό πυρήνα σε πειραματόζωα πριν τις διαδικασίες μάθησης μέσω κλασικής εξάρτησης, ευοδώνουν και διαταράσσουν αντίστοιχα, την διατήρηση φοβικών εξαρτημένων αντιδράσεων στη μνήμη(Berlau & McGaugh, 2006).

Η νορεπινεφρίνη φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο σε κάποιες μορφές κοινωνικής μνήμης, της ικανότητας να αναγνωρίζει κάποιος τα οικεία πρόσωπα. Η ικανότητα αυτή είναι εμφανώς διαταραγμένη στη νόσο του Alzheimer και η διαταραχή στα συστήματα αυτά φαίνεται να ασκεί ουσιαστική επίδραση σε αυτές τις πτυχές της νόσου. Σε πειραματόζωα η καταστροφή νοραδρενεργικών προβολών προς τον οσφρητικό βολβό διαταράσσει τη μητρική συμπεριφορά των θηλυκών ποντικών και η φαρμακολογική κένωση της ΝΕ μειώνει την ικανότητα των ενήλικων να αναγνωρίζουν ένα οικείο ανήλικο. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν και μελέτες με γενετικά τροποποιημένους μύες, στους οποίους λείπει το ένζυμο β-υδροξυλάση της ντοπαμίνης, το οποίο μετατρέπει τη ντοπαμίνη σε νορεπινεφρίνη. Τα πειραματόζωα αυτά παρουσιάζουν καθολική απώλεια νοραδρενεργικής λειτουργίας και εμφανίζουν μειωμένες ικανότητες κοινωνικής διάκρισης και γενικά κοινωνικής μνήμης(Marino, Bourdélat-Parks, Liles & Weishenker, 2005).

Αλλαγές στους νοραδρενεργικούς νευρώνες παρουσιάζονται σε σχέση με την ηλικία και σε ηλικιωμένους πιθήκους, τρωκτικά και ανθρώπους. Έχουν αναφερθεί αλλαγές στα επίπεδα ΝΕ σε περιοχές του εγκεφάλου, στην ανακύκληση ΝΕ και στην αλληλεπίδρασή της με τους υποδοχείς. Ωστόσο οι αλλαγές λόγω γήρατος δεν επέρχονται με τον ίδιο ρυθμό σε όλα τα υποκείμενα και σε όλα τα συστήματα. Ηλικιωμένοι επίμυες παρουσιάζουν νεοφοβία, αποφυγή για νέα εύγευστα ερεθίσματα, σε παρόμοιο βαθμό με νεαρούς που έχει κενωθεί τεχνητά η ΝΕ του τελικού εγκεφάλου. Η διαταραγμένη πρόσληψη και διατήρηση δεδομένων στη μνήμη

ηλικιωμένων επίμυων έχει συσχετισθεί με μειωμένη δραστηριότητα ΝΕ στο φλοιό του προσαγωγίου, όπως υπολογίστηκε από τα μειωμένα επίπεδα του μεταβολίτη της ΝΕ 3-μεθοξυ-4-υδροξυ-φαινυλογλυκόλη(MHPG). Τα αποτελέσματα τέτοιων ερευνών υποδηλώνουν ότι η σχετιζόμενη με το γήρας μείωση στη νοραδρενεργική νευροδιαβίβαση στο φλοιό σχετίζεται με φαινόμενα νεοφοβίας και με ελλείμματα στη χωρική μάθηση και τις μνημονικές λειτουργίες(Collier, Greene, Felten, Stevens & Collier, 2004).

Β.4. Το γλουταμινικό οξύ

Τόσο οι ιοντοτροπικοί όσο και οι μεταβολοτροπικοί υποδοχείς των διεγερτικών αμινοξέων έχουν βρεθεί να επηρεάζουν τη μνήμη και τη μάθηση(Maciejak et al, 2003). Το γλουταμινικό οξύ και ιδιαίτερα οι NMDA υποδοχείς του έχουν συσχετισθεί με τη λειτουργία της μνήμης. Ερευνητές αναφέρουν ότι ο αποκλεισμός των υποδοχέων NMDA στο ενδιάμεσο και έσω κοιλιακό ραβδωτό πριν και μετά την εκπαίδευση παρεμποδίζει την οπτική αποτύπωση σε κοτόπουλα, και μετά την εκπαίδευση σε ένα ερέθισμα για αποτύπωση αυξάνεται η πυκνότητα του αριθμού των NMDA υποδοχέων σε αυτή τη περιοχή στο αριστερό εγκεφαλικό ημισφαίριο. Το μέγεθος των αλλαγών αυτών φαίνεται να σχετίζεται με την ισχύ της μάθησης. Αντίθετα, κοτόπουλα που εκπαιδεύτηκαν αλλά δεν έμαθαν το έργο, παρουσίασαν ανάλογο αριθμό NMDA υποδοχέων με αυτά που δεν εκπαιδεύτηκαν καθόλου. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η αύξηση στον αριθμό των υποδοχέων αυτών σχετίζεται με τη μάθηση με θετικό τρόπο(Meredith, McCabe, Kendrick & Horn, 2004). Αντίθετα, το γήρας επηρεάζει αρνητικά την έκφραση, κατανομή και λειτουργία των NMDA υποδοχέων του γλουταμινικού σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου συμπεριλαμβανομένου του ιππόκαμπου. Το γεγονός αυτό φαίνεται να σχετίζεται με τις γνωσιακές δυσλειτουργίες που παρατηρούνται σε ηλικιωμένους. Σε γηραιούς επίμυες, έχει συσχετισθεί ο αριθμός των NR2B υπομονάδων του NMDA συμπλόκου στον ιππόκαμπο με την απόδοση σε δοκιμασίες χωρικής μάθησης. Μελέτες έδειξαν ότι νεαροί ενήλικοι επίμυες παρουσιάζουν αύξηση των υποδοχέων αυτών, εξαρτώμενη από δραστηριότητα, ενώ οι γηραιοί δεν εμφάνισαν παρόμοιες

αντιδράσεις και παρουσίασαν και ελλείμματα στην λειτουργικότητα των υποδοχέων(Clayton, Grosshans & Browning, 2002). Επίσης, ουσίες κατάχρησης όπως το γ-υδροβουτυρικό οξύ(GHB) που προκαλούν προβλήματα μνήμης, ασκούν τις αμνησιακές τους επιδράσεις μέσω του γλουταμινικού οξέος. Σε επίμυες που έχουν λάβει την ουσία για λίγες ημέρες, παρατηρείται μείωση στην πυκνότητα NMDA υποδοχέων στον φλοιό με συναφή ελλείμματα στη χωρική μνήμη και μάθηση(Sircar & Basak, 2004).

Διαφορετικές υπομονάδες των συγκεκριμένων υποδοχέων έχουν διαφορετικές λειτουργίες. Το γεγονός ότι παρουσιάζεται διαφορετική έκφραση υπομονάδων των υποδοχέων γλουταμινικού σε διαφορετικές περιοχές του ιππόκαμπου επίμυων, υποδηλώνει ότι κάθε ένας συνδυασμός ασκεί διαφορετικές επιδράσεις στη μνήμη και ερμηνεύει τις λειτουργικές διαφορές που παρατηρούνται στις περιοχές του ιππόκαμπου από τις δράσεις του γλουταμινικού οξέος(Coultrap, Nixon, Alvestad, Valenzuela & Browning, 2005). Έτσι, χορήγηση μη εκλεκτικών ανταγωνιστών των υποδοχέων mGluR παρεμποδίζει την LTP στην οδοντωτή έλικα σε επίμυες ενώ αντίθετα αποτελέσματα παρατηρούνται μετά από χορήγηση αγωνιστών. Επιπλέον, απευθείας χορήγηση στον ιππόκαμπο εκλεκτικών ανταγωνιστών των mGluR1 ή των mGluR5 υποδοχέων πριν από διαδικασία εκμάθησης, παρεμπόδισε τη μάθηση εξαρτημένης αντίδρασης φόβου. Βρέθηκε επίσης ότι η άμεση χορήγηση στον ιππόκαμπο, αγωνιστών των mGluR1 και mGluR5 υποδοχέων μείωσε, ενώ η χορήγηση ανταγωνιστών των mGluR1 αύξησε την εξαρτημένη φοβική αντίδραση προς κάποιο ερέθισμα. Αγωνιστές και ανταγωνιστές των mGluR5 υποδοχέων δε φάνηκε να έχουν κάποια επίδραση στη κλασική φοβική εξάρτηση. Έχοντας αυτά τα δεδομένα, ερευνητές προτείνουν ότι η υπερενεργοποίηση της γλουταμινεργικής νευροδιαβίβασης μπορεί να αναστείλει τη παγίωση μνημών, εάν λαμβάνει χώρα σε κάποια κρίσιμη χρονική περίοδο για το σχηματισμό της. Από την άλλη φάνηκε ότι είναι απαραίτητα συγκεκριμένα επίπεδα γλουταμινεργικού οξέος για τη φυσιολογική λειτουργία της μνήμης. Γενικά φάνηκε ότι οι υποδοχείς του γλουταμινικού στην οδοντωτή έλικα του ιππόκαμπου παίζουν σημαντικό ρόλο στην παγίωση μνημών(Maciejak et al, 2003).

Νεότερα δεδομένα εμπλέκουν και τους AMPA υποδοχείς του γλουταμινικού στη λειτουργία της μνήμης. Αναφέρεται ότι ουσίες που διεγείρουν εκλεκτικά τους AMPA υποδοχείς στον εγκέφαλο, επισπεύδουν την κωδικοποίηση της μνήμης και επιδρούν θετικά σε μοντέλα ζώων για γνωσιακές διαταραχές. Μετά από χορήγηση αμπακινών

σε επίμυες, αυξήθηκε η βραχύχρονη μνήμη ενώ θετικά ευρήματα αναφέρονται και για τη μακρόχρονη μνήμη, και ιδιαίτερα τη συναισθηματική. Γενικά αναφέρεται ότι αυτές παίζουν ρόλο στην παγίωση μνημών και όχι σε άλλες παραμέτρους. Θετικά είναι τα ευρήματα και από κλινικές παρατηρήσεις σε ηλικιωμένα άτομα όπου βρέθηκε βελτίωση στην δοκιμασία ελεύθερης ανάκλησης συλλαβών χωρίς νόημα(Lynch, 2004).

Β.5. Η σεροτονίνη(5-ΗΤ)

Η σεροτονίνη(5-ΗΤ) είναι γνωστό ότι σχετίζεται με το άγχος, τη διάθεση και τις διαταραχές τους. Τα τελευταία χρόνια, οι ερευνητές εστίασαν το ενδιαφέρον τους στο ρόλο της σεροτονίνης σε ανώτερες νοητικές λειτουργίες όπως η μνήμη(Mitchell & Neumaier, 2005). Διάφορα δεδομένα υποστηρίζουν τη συμμετοχή των υποδοχέων της 5-ΗΤ στη μάθηση και τη μνήμη(Pérez-Garcia, Gonzalez-Espinosa & Meneses, 2006).

Ιδιαίτερα οι 5-HT_6 υποδοχείς φαίνεται να επηρεάζουν τη μακροπρόθεσμη μνήμη και διάφορα φάρμακα που δρουν ανταγωνιστικά σε αυτούς ευοδώνουν τη μνήμη. Οι υποδοχείς αυτοί παρουσιάζουν ευρεία κατανομή στο ραβδωτό, τον επικλινή πυρήνα, τα οσφρητικά φύματα και τον φλοιό ενήλικων ζώων, ενώ μέτρια έκφραση τους έχει διαπιστωθεί στην αμυγδαλή, τον υποθάλαμο, τον θάλαμο, την παρεγκεφαλίδα και τον ιππόκαμπο. Οι 5-HT_6 υποδοχείς αλληλεπιδρούν με χολινεργικά συστήματα. Διάφορες ενδείξεις υποστηρίζουν ότι η απελευθέρωση ακετυλοχολίνης ρυθμίζεται από την αναστολή των υποδοχέων αυτών και έχει φανεί ότι οι αμνησιακές επιδράσεις αντιχολινεργικών παραγόντων αντιστρέφονται μετά από χορήγηση ανταγωνιστών των 5-HT_6 υποδοχέων. Γενικά αναφέρεται ότι τέτοιοι αγωνιστές είναι αποτελεσματικοί στην αποθήκευση δεδομένων, συμπεριλαμβανομένης της συναισθηματικής και χωρικής μνήμης. Επιπλέον οι υποδοχείς αυτοί φαίνεται να αλληλεπιδρούν και με ντοπαμινεργικά συστήματα, συστήματα διεγερτικών αμινοξέων, GABAεργικά και μονοαμινεργικά συστήματα(Mitchell & Neumaier, 2005). Η χορήγηση ενός αναλόγου της τρυπταμίνης, ανταγωνιστή των υποδοχέων 5-HT_6, ανέστειλε τη δυσλειτουργία στη κοινωνική αναγνώριση και την οπτικο-χωρική μνήμη που προκλήθηκε από χορήγηση σκοπολαμίνης. Επιπλέον σε ώριμους επίμυες

ενδυνάμωσε την ικανότητα μακροπρόθεσμης μνήμης όπως φάνηκε από δοκιμασίες αναγνώρισης νέων αντικειμένων. Αυτή η ενδυνάμωση αναστάλθηκε μετά τη χορήγηση σκοπολαμίνης. Ωστόσο ανιχνεύθηκαν διαφορές μεταξύ των επιδράσεων των ανταγωνιστών των 5-HT_6 υποδοχέων σε νεαρούς και ώριμους επίμυες, κάτι που υποδηλώνει ότι ίσως η παγίωση της μνήμης να γίνεται μέσω διαφορετικών συστημάτων στις διαφορετικές ηλικίες. Οι 5-HT_6 υποδοχείς διεγείρουν την παραγωγή κυκλικού AMP και γενικά φαίνεται να ρυθμίσουν διάφορα συστήματα νευροδιαβιβαστών, όπως ήδη αναφέρθηκε. Γενικά τα δεδομένα σχετικών μελετών υποστηρίζουν ότι οι υποδοχείς αυτοί ρυθμίζουν χολινεργικά συστήματα και η αναστολή τους διεγείρει την απελευθέρωση Ach στον ιππόκαμπο(Mitchell, Hoplight, Lear & Neumaier, 2006). Από την άλλη μεριά, πολυμορφισμοί στη δραστηριότητα των 5-HT_6 υποδοχέων σχετίζονται με σύνδρομα που επηρεάζουν αρνητικά τις γνωσιακές λειτουργίες όπως η σχιζοφρένεια και η άνοια(Mitchell & Neumaier, 2005).

Οι 5-HT_7 υποδοχείς φαίνεται επίσης να συμμετέχουν στο σχηματισμό μακροχρόνιων μνημών, όπως φαίνεται από μοριακές αλλαγές όπως τη σύνθεση mRNA, και τις αλλαγές στην έκφραση των υποδοχέων, αλλά και από παρατηρούμενες δομικές αλλαγές όσον αφορά την πλαστικότητα διάφορων περιοχών. Ερευνητές βρήκαν ότι επίμυες που εκπαιδεύτηκαν σε συγκεκριμένες δοκιμασίες παρουσίασαν αύξηση στην έκφραση mRNA των 5-HT_7 υποδοχέων της σεροτονίνης στον προμετωπιαίο φλοιό και τον ιππόκαμπο σε σχέση με ομάδα ελέγχου. Εκλεκτικοί αγωνιστές για τους υποδοχείς αυτούς ενδυνάμωσαν την μνημονική παγίωση, ενώ η φαρμακολογική τους διέγερση ανέστειλε τη μειορύθμιση και την αμνησία που προκλήθηκε τεχνητά από σκοπολαμίνη ή διζοκιλπίνη(Pérez-Garcia, Gonzalez-Espinosa & Meneses, 2006).

Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι σε επίμυες που έχει χορηγηθεί 3,4-μεθυλενοξυμεθαμφεταμίνη(MDMA) παρουσιάζεται μειωμένη απελευθέρωση Ach στον προμετωπιαίο φλοιό. Το MDMA είναι γνωστός νευροτοξικός παράγοντας για τις σεροτονινεργικές απολήξεις και ένα φάρμακο κατάχρησης, δημοφιλές μεταξύ των νέων. Οι χρήστες παρουσιάζουν ψυχολογικές και γνωσιακές διαταραχές, μεταξύ άλλων κατάθλιψη, άγχος, αυξομειώσεις της διάθεσης και δυσλειτουργίες στη μνήμη. Φαίνεται λοιπόν ότι η μειωμένη απελευθέρωση Ach λόγω MDMA στον προμετωπιαίο φλοιό, οδηγεί σε δυσλειτουργίες στη μνήμη, πράγμα που με τη σειρά του υποδηλώνει ότι η 5-HT επηρεάζει τη λειτουργία αυτή έμμεσα, μέσω της δράσης της στα χολινεργικά συστήματα. Ωστόσο, βρέθηκε ότι η απόκριση σε φυσικά

ερεθίσματα προκαλεί φυσιολογική απελευθέρωση Ach στον προμετωπιαίο φλοιό επίμυων που προηγουμένως τους είχε χορηγηθεί MDMA(Nair & Gudelsky, 2006).

B.6. Το GABA

Διάφορες μελέτες έχουν καταδείξει την εμπλοκή του GABA και των διάφορων υποδοχέων του σε διάφορες συνιστώσες της μνήμης. Όταν χορηγούνται αγωνιστές του GABA στις πλάγιες κοιλίες, στον πρόσθιο τελικό εγκέφαλο, στον ιππόκαμπο ή στην αμυγδαλή, διαταράσσεται η μνημονική απόδοση, ενώ η μουσκιμόλη, ένας αγωνιστής των $GABA_A$ υποδοχέων έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για την πρόκληση αμνησιακών δράσεων σε τρωκτικά. Αυτή φαίνεται να επιδρά αρνητικά ανάλογα με τη χορηγούμενη δόση και όσο αυτή αυξάνεται επηρεάζει διάφορες μνημονικές λειτουργίες(Ramirez, Buzzetti & Savage, 2005). Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι η εξάρτηση στη ζολπιδέμη, έναν αγωνιστή των $GABA_A$ υποδοχέων που χορηγείται σε ασθενείς για την αντιμετώπιση της αϋπνίας, προκαλεί δυσλειτουργίες στη μνήμη εργασίας, μέσω δράσεών της σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου(Liappas, Papageorgiou & Rabavilas, 2005).

Επίσης, έχει βρεθεί ότι οι ανταγωνιστές των $GABA_B$ υποδοχέων μπορούν να βελτιώσουν τη μακρόχρονη μνήμη όταν χορηγηθούν απευθείας στον ιππόκαμπο. Η δράση τους γίνεται μέσω μείωσης της δραστηριότητας πρωτεϊνών που λειτουργούν ως αναστολείς σχηματισμού νέων μνημών(Helm et al, 2005).

Σε άλλες βιβλιογραφικές πηγές αναφέρεται ότι το GABA, έχει τόσο ανασταλτικές όσο και διεγερτικές επιδράσεις στη μνήμη εργασίας, κάτι που φαίνεται να εξαρτάται από τη διαθεσιμότητά του η οποία καθορίζει σε ποιο τύπο GABA υποδοχέα δρα. Οι χαμηλές δόσεις διαταράσσουν τη μνήμη εργασίας δρώντας στο σύμπλεγμα $GABA_C$ υποδοχέων, ενώ οι υψηλότερες την ευοδώνουν δρώντας στο σύμπλεγμα $GABA_A$. Τα αποτελέσματα αυτά καταδείχθηκαν όταν σε νεαρά κοτόπουλα χορηγήθηκε μπικουκουλίνη, ένας εκλεκτικός ανταγωνιστής του $GABA_A$ συμπλέγματος, και η μνήμη εργασίας διαταράχθηκε με δοσοεξαρτώμενο τρόπο ανάλογα με το χρόνο χορήγησης. Οι εκλεκτικοί ανταγωνιστές του $GABA_C$ συμπλέγματος την ευόδωσαν ασθενώς σε παρόμοιες συνθήκες. Μέσω παρατήρησης στις αλλαγές στην καμπύλη

δόσης-αποτελέσματος του GABA, εξήχθη το συμπέρασμα ότι διαφορετικά επίπεδα GABA επηρεάζουν διαφορετικά συμπλέγματα υποδοχέων και ότι τα διαφορετικά αυτά επίπεδα επηρεάζουν ανάλογα τη διαμόρφωση της μνήμης εργασίας ανάλογα με τη χρονική στιγμή στην οποία διεκπεραιώνεται η διαδικασία της μάθησης(Gibbs & Johnston, 2005).

Τα GABAεργικά συστήματα φαίνεται επίσης να επηρεάζουν τη παγίωση της μνήμης για φοβικές αντιδράσεις ρυθμίζοντας την απελευθέρωση NE στην αμυγδαλή. Χορήγηση GABAεργικών αγωνιστών στην αμυγδαλή πειραματόζωων διαταράσσει τη παγίωση της μνήμης, ενώ η χορήγηση ανταγωνιστών τη βελτιώνει. Αν όμως χορηγηθεί στη βασική έξω αμυγδαλή ένας ανταγωνιστής των β αδρενεργικών υποδοχέων, οι δράσεις των GABAεργικών φαρμάκων εμποδίζονται, γεγονός που υποδεικνεύει πως η δράση του GABA επέρχεται έμμεσα μέσω απελευθέρωσης NE. Έμμεση είναι η συμμετοχή του GABA και στην απόσβεση εξαρτημένων φοβικών αντιδράσεων(Berlau & McGaugh, 2006).

Ενδείξεις υπάρχουν και για την αλληλεπίδραση GABA - γλυκόζης και των επιδράσεων της τελευταίας στη μνήμη. Διακυμάνσεις στα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τη μνήμη, όπου αντικρουόμενα αποτελέσματα αναφέρουν ότι μέτριες αυξήσεις ευοδώνουν τη μνήμη ενώ σύμφωνα με άλλα ευρήματα οι αυξήσεις αυτές μπορούν να προκαλέσουν και ελλείμματα. Για παράδειγμα αναφέρεται ότι οι άνθρωποι με διαβήτη παρουσιάζουν ελλείμματα στη μνήμη, ενώ παρόμοια ευρήματα παρατηρούνται και σε μοντέλα διαβήτη με πειραματόζωα. Αν αναστραφεί η υπεργλυκαιμία τα ελλείμματα αναστρέφονται ενώ η χορήγηση γλυκόζης στον άνθρωπο μπορεί να διαταράξει τη λειτουργία της μνήμης. Η υπεργλυκαιμία φαίνεται να ασκεί αρνητικές επιδράσεις στη μνήμη επηρεάζοντας τη GABAεργική νευροδιαβίβαση, είτε σε επίπεδο $GABA_A$ υποδοχέων, είτε αυξάνοντας τα συναπτικά επίπεδα του GABA. Η δεύτερη εκδοχή φαίνεται πιο πιθανή, όπως διαπιστώθηκε από τα αποτελέσματα πειραμάτων του Erickson και των συνεργατών του, οι οποίοι υποστηρίζουν ότι η υπεργλυκαιμία ασκεί αρνητικές επιδράσεις στη μνήμη αυξάνοντας τα επίπεδα του GABA(Erickson, Watts & Parent, 2006). Άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η γλυκόζη επηρεάζει τη μνήμη με δοσοεξαρτώμενο τρόπο και μέσω της επιρροής της και σε άλλα συστήματα νευροδιαβιβαστών. Μέτριες αυξήσεις στη συγκέντρωσής της στο αίμα ευοδώνουν τη μνήμη ενώ υπερβολικές αυξήσεις τη διαταράσσουν. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ευεργετικές επιδράσεις της γλυκόζης ασκούνται μέσω αύξησης της σύνθεσης ή της

απελευθέρωσης Ach στον εγκέφαλο, συμπεριλαμβανομένου του ιππόκαμπου. Αντίθετα, οι δυσλειτουργίες στη μνήμη μέσω γλυκόζης ασκούνται από την αύξηση της δραστηριότητας του GABA. Όπως ήδη αναφέρθηκε η πειραματικά επαγόμενη υπεργλυκαιμία αυξάνει τα επίπεδα του GABA στον εγκέφαλο. Οι δράσεις αυτές φαίνεται να προκύπτουν από τον γλυκολυτικό μεταβολισμό της κατά τον οποίο παράγονται μόρια πυροσταφυλικού οξέος που είναι απαραίτητα για την παραγωγή προϊόντων που συμμετέχουν στη δημιουργία GABA. Επίσης, το πυροσταφυλικό οξύ συμβάλλει και στη δημιουργία Ach. Ερευνητές βρήκαν ότι η χορήγηση πυροστοφαλικού οξέος στον ιππόκαμπο αναστέλλει τα μνημονικά ελλείμματα που προκύπτουν από τη χορήγηση μουσκιμόλης στο διάφραγμα(Krebs & Parent, 2005).

Β.7. Νευροπεπτίδια

Διάφορα νευροπεπτίδια εμπλέκονται στις μνημονικές διεργασίες. Τέτοια είναι η αργινίνο-αγγειοπιεσίνη(AVP), η ωκυτοκίνη, η αγγειοτασίνη ΙΙ, η ινσουλίνη, διάφοροι αυξητικοί παράγοντες, η ορμόνη συγκέντρωσης μελανίνης, η ισταμίνη, η μπομπεσίνη και το εκλυτικό πεπτίδιο της γαστρίνης(GRP), το γλυκαγονοειδές πεπτίδιο-1(GLP-1), η χολοκυστοκινίνη(CCK) και ο εκλυτικός παράγοντας της κορτικοτροπίνης(CRF). Τα περισσότερα από αυτά επηρεάζουν χολινεργικά συστήματα των οποίων η λειτουργία όπως αναφέρθηκε είναι μείζονος σημασίας για τις μνημονικές διεργασίες(Gulpinar & Yegen, 2004). Οι εγκεφαλίνες και οι ενδορφίνες, οπιοειδή πεπτίδια, επίσης επηρεάζουν τη μάθηση και τη μνήμη και οι δράσεις τους καταδεικνύονται ιδιαίτερα σε καταστάσεις που η μάθηση περιλαμβάνει επίπονα ερεθίσματα. Κάτω από τέτοιες συνθήκες η μάθηση αναστέλλεται και αυτό ίσως να οφείλεται στη μείωση των συναισθηματικών πλευρών της εμπειρίας(π.χ. φόβος, νευρικότητα) μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο το κίνητρο για μάθηση(Vander, Sherman, Luciano & Τσακόπουλος, 2001, σελ. 504). Πειραματικά ευρήματα υποστηρίζουν ότι η χορήγηση μορφίνης προκαλεί διαταραχές στην εκμάθηση απλών αντιδράσεων αποφυγής αν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της πειραματικής διαδικασίας, ενώ οι επιδράσεις αυτές εμποδίζονται από τη χορήγηση ναλοξόνης. Επιπλέον η ναλοξόνη μπορεί να βελτιώσει την επίδοση ηλικιωμένων επίμυων στη δοκιμασία του υδάτινου λαβυρίνθου κατά

Morris. Επίσης, αγωνιστές των κ υποδοχέων μπορούν να αναστρέψουν τα μνημονικά ελλείμματα που προκαλούνται από τη χορήγηση σκοπολαμίνης, ενώ οι πρώην ηρωινομανείς που βρίσκονται σε αποχή, παρουσιάζουν ελλείμματα στη βραχύχρονη μνήμη(Bodnar & Klein, 2005).

Ο ραχιαίος ιππόκαμπος έχει επίσης υποδοχείς και άλλων ουσιών. Συστήματα υποδοχέων όπως αυτών της γαστρίνης φαίνεται να παίζουν κάποιο ρόλο στο σχηματισμό συναισθηματικών μνημών, αλλά ο ρόλος αυτός δεν πρέπει να είναι πρωταρχικής σημασίας όπως φάνηκε από μελέτες σε επίμυες(Venturella et al, 2005).

Η αγγειοπιεσίνη που παράγεται σε καταστάσεις έντασης από τη νευροϋπόφυση, είναι ένα πεπτίδιο το οποίο έχει σχέση με το ισοζύγιο νερού και την πίεση του αίματος. Στο κεντρικό νευρικό σύστημα δρα ως νευροδιαβιβαστής ή ως νευροτροποποιητής και επηρεάζει και τις διεργασίες μάθησης. Αυτό φαίνεται να επιτυγχάνεται μέσω της δράσης της σε άλλα συστήματα νευροδιαβιβαστών, όπως της νορεπινεφρίνης και της ακετυλοχολίνης, αλλά και μέσω άλλων μηχανισμών. Ωστόσο, είναι δύσκολο να μελετηθούν οι επιδράσεις της, λόγω του γεγονότος ότι έχει χρόνο ημιζωής μικρότερο του ενός λεπτού. Υπάρχουν δεδομένα που υποδεικνύουν ότι η ευόδωση των μνημονικών διεργασιών μπορεί να λαμβάνουν χώρα μέσω ενός ενεργού μεταβολίτη της αγγειοπιεσίνης. Ο Mishima και συν(2003) μελέτησαν την επίδραση ενός αναλόγου του μεταβολίτη αυτού στη χωρική μάθηση σε επίμυες. Βρήκαν ότι η χορήγηση ακόμα και μικρών δόσεων βελτίωνε την απόδοση των επίμυων στη δοκιμασία ακτινωτού λαβυρίνθου και ότι ανέστειλε τις αρνητικές δράσεις που είχε η χορήγηση σκοπολαμίνης, η χορήγηση αντιμουσκαρινικών και αναστολέων πρωτεϊνικών κινασών. Επιπλέον, έχει καταδειχθεί ότι μύες στους οποίους είχαν εξαλειφθεί οι υποδοχείς $V1_A$ αγγειοπιεσίνης παρουσιάζουν διαταραχές στη χωρική μάθηση σε σχέση με τους άγριου τύπου μύες. Χορήγηση ανταγωνιστών των υποδοχέων αυτών, έχουν επίσης αρνητικές επιπτώσεις στη χωρική μάθηση(Egashira et al, 2004).

Ωστόσο, τα περισσότερο καλά μελετημένα νευροπεπτίδια που επηρεάζουν τη μνήμη είναι η γαλανίνη, το νευροπεπτίδιο Υ και η χολοκυστοκινίνη, στα οποία θα αναφερθούμε εκτενέστερα παρακάτω.

α. Γαλανίνη

Η γαλανίνη είναι ένα νευροπεπτίδιο που αποτελείται από 29/30 αμινοξέα και παρουσιάζει διαφορετική κατανομή μεταξύ ζωικών ειδών(Zheng, Kuteeva, Xia, Bartfai, Hökfelt & Xu, 2005). Κατανέμεται ευρύτατα στο νευρικό σύστημα των θηλαστικών και έχει βρεθεί σε περιοχές που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες(Robinson, 2004). Έχει βρεθεί ότι αναστέλλει την απελευθέρωση γλουταμινικού οξέος, νορεπινεφρίνης, σεροτονίνης και ακετυλοχολίνης αλλά και την ενεργοποίηση ενδοκυττάριων μηχανισμών δεύτερων αγγελιοφόρων γενικά στον εγκέφαλο(Kinney, Starosta & Crawley, 2003). Ιδιαίτερα σημαντικό είναι το γεγονός ότι αναστέλλει την απελευθέρωση Ach, νορεπινεφρίνης, σεροτονίνης και γλουταμινικού οξέος σε περιοχές του εγκεφάλου που θεωρούνται σημαντικές για τη μάθηση και τη μνήμη(Rustay et al, 2005).

Πράγματι, σε πειραματικές μελέτες έχει βρεθεί ότι η χορήγηση γαλανίνης στις πλάγιες κοιλίες ή τον ιππόκαμπο προκαλεί ελλείμματα στην εκμάθηση δεδομένων ή στη λειτουργία της μνήμης εργασίας(Kinney, Starosta & Crawley, 2003). Ενδοεγκεφαλική χορήγηση γαλανίνης σε τρωκτικά διαταράσσει τη μάθηση και τη μνήμη σε δοκιμασίες που απαιτούν χωρική, συναισθηματική και μνήμη εργασίας ενώ δραστικές δόσεις της ουσίας διαταράσσουν την πρόσληψη και αποθήκευση πληροφοριών και τη μνήμη εργασίας. Ανταγωνιστές των υποδοχέων γαλανίνης αναστρέφουν μερικώς τις προκαλούμενες από γαλανίνη διαταραχές στις γνωσιακές λειτουργίες(Rustay et al, 2005). Νευροχημικές και συμπεριφορικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η γαλανίνη διαταράσσει τη μάθηση μέσω ανασταλτικών δράσεων στους χολινεργικούς νευρώνες της διαφραγματοϊπποκάμπειας οδού που περιέχει γαλανίνη(Elvander & Ögren, 2005). Οι χολινεργικοί νευρώνες στη διαφραγματοϊπποκάμπεια οδό εμπλέκονται σε λειτουργίες του ιππόκαμπου όπως η χωρική μάθηση και μνήμη(Elvander et al, 2004).Οι Elvander και Ögren μελέτησαν αν υπάρχουν υποδοχείς γαλανίνης στους νευρώνες της περιοχής και τα αποτελέσματα της έρευνάς τους έδειξαν ότι η γαλανίνη έχει διαφορετικές δράσεις στα κυτταρικά σώματα και στις απολήξεις της περιοχής(Elvander & Ögren, 2005). Άλλοι ερευνητές προσπάθησαν να εξακριβώσουν από τι καθορίζονται οι επιδράσεις της γαλανίνης στις γνωσιακές λειτουργίες. Αρχικά βρήκαν ότι ο αποκλεισμός της διαβίβασης μέσω μουσκαρινικών υποδοχέων στο διάφραγμα από σκοπολαμίνη αύξησε την απελευθέρωση Ach στον ιππόκαμπο, κάτι που δείχνει ότι η Ach δρα ανασταλτικά

στην περαιτέρω απελευθέρωσή της στη περιοχή του διαφράγματος. Η αύξηση όμως στην απελευθέρωση Ach παρατηρήθηκε μαζί με διαταραχές στη χωρική μνήμη. Όταν χορηγήθηκε γαλανίνη στο έσω διάφραγμα αυξήθηκε η απελευθέρωση Ach στον ιππόκαμπο και ευοδώθηκε η χωρική μάθηση, υποδηλώνοντας ότι η γαλανίνη στο διάφραγμα δεν αναστέλλει αλλά διεγείρει τους διαφραγματοϊπποκάμπειους νευρώνες. Επιπλέον, συνδυασμός διέγερσης γαλανίνης και αποκλεισμού μουσκαρινικών υποδοχέων στη περιοχή του διαφράγματος είχε ως αποτέλεσμα υπερβολική απελευθέρωση Ach στον ιππόκαμπο και διαταραχή στην χωρική μάθηση. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι το επίπεδο της δραστηριότητας μουσκαρινικών υποδοχέων στη περιοχή του διαφράγματος καθορίζει τις επιδράσεις της γαλανίνης στις γνωσιακές λειτουργίες που εξαρτώνται από τον ιππόκαμπο(Elvander et al, 2004). Από την άλλη, αναφέρεται από ερευνητές ότι η δράση της γαλανίνης ασκείται κυρίως μέσω αναστολής σημάτων δεύτερων αγγελιοφόρων. Αρχικά, βρέθηκε ότι η χορήγηση γαλανίνης σε επίμυες μετά από την εκμάθηση πληροφοριών για τον υδάτινο λαβύρινθο κατά Morris προκάλεσε ελλείμματα στην ανάκληση των πληροφοριών, γεγονός που δείχνει ότι εμπλέκεται αρνητικά στις διαδικασίες αποθήκευσης στη μακρόχρονη μνήμη. Η χορήγηση όμως ενεργοποιητών της αδενυλικής κυκλάσης παρεμπόδισε τις αρνητικές επιδράσεις της γαλανίνης, κάτι που καταδεικνύει τις επιδράσεις της γαλανίνης σε επίπεδο δεύτερων αγγελιοφόρων(Kinney, Starosta & Crawley, 2003). Τέλος, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι βρέθηκε πως η χορήγηση γαλανίνης έχει διαφορετικές επιδράσεις στην απόδοση στη δοκιμασία του υδάτινου λαβυρίνθου κατά Morris ακόμα και μεταξύ διαφορετικών ειδών επίμυων(Gleason, Dreiling & Crawley, 1999). Αυτό μπορεί να εξηγηθεί μέσω της διαφορετικότητας στην κατανομή της μεταξύ διαφορετικών ζωικών ειδών, όπως ήδη αναφέρθηκε.

Πολλές είναι οι μελέτες που έχουν δείξει ότι η γαλανίνη συμμετέχει στις διεργασίες της μάθησης και της μνήμης μέσω των δράσεών της στα χολινεργικά συστήματα. Μελέτες ανοσοϊστοχημείας έδειξαν ότι σε ανθρώπους η γαλανίνη και η Ach συνυπάρχουν σε περιοχές του βασικού πρόσθιου εγκεφάλου, όπως ο βασικός πυρήνας του Meynert. Εκεί, η γαλανίνη δρα μεταβάλλοντας τη λειτουργία της Ach(Chan-Palay, 1988). Επίσης, έχει βρεθεί ότι η γαλανίνη αναστέλλει τα αργά διεγερτικά μετασυναπτικά δυναμικά που προκαλεί η Ach στους πυραμιδικούς CA1 νευρώνες του κοιλιακού ιππόκαμπου επίμυων. Η ίδια δε φαίνεται να επηρεάζει τις δράσεις της Ach στα συγκεκριμένα κύτταρα αλλά να τα επηρεάζει έμμεσα μέσω ελέγχου της απελευθέρωσής της(Dutar, Lamour & Nicoll, 1989). Επιπλέον,

αναφέρεται ότι δρα ως ανασταλτικός ρυθμιστής στην απελευθέρωση Ach στη διαφραγματοϊπποκάμπεια οδό επίμυων. Κυτταρικά σώματα, απολήξειςκαι υποδοχείς για τη γαλανίνη εντοπίζονται σε περιοχές σημαντικές για τη μάθηση και τη μνήμη όπως το έσω διάφραγμα, τη διαγώνιο ζώνη του Broca, τον ιππόκαμπο και τον φλοιό των ημισφαιρίων(Gleason, Dreiling & Crawley, 1999). Επίσης έχει βρεθεί ότι επηρεάζει αρνητικά τις συναπτικές διεργασίες στην CA1 περιοχή που είναι υπεύθυνες για τη μάθηση και τη μνήμη όπως διαπιστώθηκε από μελέτες σε φέτες ιπποκάμπου μυών, αλλά και ότι αναστέλλει την επαγόμενη από τους NMDA υποδοχείς του γλουταμινικού LTP, ενώ η δράση της δε φαίνεται να ασκείται μέσω άμεσης επίδρασης πάνω στον υποδοχέα(Coumis & Davies, 2002).

Αναφέρεται ότι το σύμπλεγμα που αποτελείται από το διάφραγμα και τη διαγώνιο ζώνη του Broca παρέχει τις περισσότερες από τις χολινεργικές εννευρώσεις στον ιπποκάμπειο σχηματισμό. Σε πιθήκους έχει βρεθεί ότι η γαλανίνη αναστέλλει την απελευθέρωση Ach στον κοιλιακό ιππόκαμπο αλλά και την αποτελεσματικότητα της διέγερσης των μουσκαρινικών υποδοχέων. Αυτή της η δράση φαίνεται να ασκείται μέσω της ισχυρής της πρόσδεσης στην οδοντωτή έλικα(Fisone, Bartfai, Nilsson & Hökfelt, 1991).

Υπάρχουν γενετικά τροποποιημένοι μύες που υπερεκφράζουν γαλανίνη και προσφέρονται ως πειραματικό μοντέλο για τη νόσο του Alzheimer. Σε αυτούς τους μύες παρουσιάζονται ελλείμματα στη μνήμη όπως διαπιστώνεται από αδυναμία εκτέλεσης διαφόρων δοκιμασιών. Οι μύες με γενετικά ελλείμματα στους GAL-R1 υποδοχείς, παρουσιάζουν φυσιολογική επίδοση στις περισσότερες δοκιμασίες αλλά μικρά ελλείμματα στη κλασική εξάρτηση. Τέτοια ευρήματα υποδηλώνουν ότι οι συγκεκριμένοι υποδοχείς πρέπει να παίζουν ρόλο στο σχηματισμό τέτοιου είδους μνημών, ενώ άλλοι τύποι υποδοχέων να εμπλέκονται στη χωρική και κοινωνική μνήμη(Rustay et al, 2005). Γενικά υπάρχουν υποθέσεις ότι η υπερέκφρασή της γαλανίνης μπορεί να συμβάλλει στην απώλεια μνήμης που παρατηρείται στη νόσο του Alzheimer, ενώ ανταγωνιστές των υποδοχέων της μπορεί να έχουν θεραπευτική δράση στη νόσο(Gleason, Dreiling & Crawley, 1999). Μελέτες έχουν δείξει ότι η γαλανίνη υπερεκφράζεται στο βασικό πρόσθιο εγκέφαλο ασθενών με νόσο Alzheimer, και όπως φαίνεται σχετίζεται με τις γνωσιακές δυσλειτουργίες που παρατηρούνται σε αυτή(Kinney, Starosta & Crawley, 2003). Έτσι, διάφορες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στο ρόλο της στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες σε σχέση με το γήρας. Έχει βρεθεί ότι σε γηραιούς επίμυες αυξάνεται η πρόσδεση γαλανίνης σε

διάφορες περιοχές του εγκεφάλου, μεταξύ άλλων και στην ραχιαία οδοντωτή έλικα, όπου η αύξηση αυτή έχει συσχετιστεί με τα γνωσιακά ελλείμματα. Γενικά αναφέρεται ότι σχετίζεται με την άνοια και ιδιαίτερα με τη νόσο Alzheimer όπου η συγκέντρωσή της αυξάνεται σε χολινεργικούς νευρώνες του βασικού πρόσθιου εγκεφάλου και γενικά του τελικού εγκεφάλου και του φλοιού. Επιπλέον, η αυξημένη συγκέντρωσή της στην οδοντωτή έλικα αναστέλλει τη συναπτική πλαστικότητα και φαίνεται να ευθύνεται για τα γνωσιακά ελλείμματα λόγω γήρατος και άνοιας τύπου Alzheimer(Zheng, Kuteeva, Xia, Bartfai, Hökfelt & Xu, 2005). Τα χολινεργικά συστήματα του βασικού πρόσθιου εγκεφάλου παρέχουν τη κύρια χολινεργική νεύρωση στον ιππόκαμπο και όπως αναφέρθηκε βρέθηκε ότι μεγάλος αριθμός χολινεργικών κυττάρων του βασικού πρόσθιου εγκεφάλου εκφράζουν και δείκτες για τη γαλανίνη. Σε μεταθανάτιες μελέτες με ασθενείς με νόσο Alzheimer βρέθηκε ότι υπήρχε αυξημένη συγκέντρωση γαλανίνης. Σε μοντέλα πειραματόζωων για τη νόσο Alzheimer η χορήγηση Ach βελτιώνει την απόδοση των πειραματόζωων σε δοκιμασίες βραχύχρονης μνήμης, αλλά η χορήγηση γαλανίνης εμποδίζει αυτή τη βελτίωση(Robinson, 2004). Για αναλυτικότερη επισκόπηση της σχέσεως μεταξύ γαλανίνης και γνωσιακών λειτουργιών βλ. Robinson, 2004.

β. Το νευροπεπτίδιο Υ

Το νευροπεπτίδιο Υ(NPY) σχετίζεται με διάφορες φυσιολογικές αλλά και παθολογικές καταστάσεις όπως η πρόσληψη τροφής, οι κιρκάδιοι ρυθμοί, το άγχος, η κατάθλιψη και η επιληψία(Madsen, Greisen, Nielsen, Bolwig & Mikkelsen, 2000) και δρα ως ισχυρό ορεξιογόνο σε μύες και επίμυες(Flood & Morley, 1989). Ανευρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στον ιππόκαμπο και την αμυγδαλή και αναφέρεται ότι ο υψηλότερος αριθμός θέσεων δέσμευσής του βρίσκεται στον ιππόκαμπο. Σε επίμυες βρέθηκε ότι η εξωγενής χορήγηση NPY στη τρίτη κοιλία αύξησε την ικανότητα απομνημόνευσης. Η χορήγησή του μετά την εκμάθηση κάποιων διαδικασιών επέδρασε στη μνημονική ικανότητα με τρόπο ανάστροφου U και με τρόπο που εξαρτάται από το χρόνο χορήγησης της ουσίας. Τέλος στη συγκεκριμένη μελέτη βρέθηκε ότι το NPY ανέστρεψε την αμνησία που προκλήθηκε φαρμακολογικά από χορήγηση ανισομυκίνης(ένας αναστολέας της πρωτεϊνοσύνθεσης) και σκοπολαμίνης,

ενώ η χορήγηση πριν από τη δοκιμασία βελτίωσε την ανάκληση αλλά όχι την απόκτηση μνημών(Flood, Hernandez & Morley, 1987). Η αναστροφή των μνημονικών ελλειμμάτων μετά από χορήγηση σκοπολαμίνης και η διαφορετική επίδραση του NPY ανάλογα με το χρόνο χορήγησης αναφέρεται και από άλλους ερευνητές(Kaga, Fujimiya & Inui, 2001).

Έχει βρεθεί ότι στους επίμυες, η οδοντωτή έλικα περιέχει διαφορετικής φύσεως διάμεσους νευρώνες οι οποίοι παίζουν ρόλο στην αρχική επεξεργασία και καταγραφή των πληροφοριών στη περιοχή του κροταφικού λοβού. Ανάμεσα σε αυτούς είναι και νευρώνες που παρουσιάζουν ανοσοδραστικότητα στο NPY, και συχνά περιέχουν και σωματοστατίνη. Αναφέρεται ότι στη νόσο του Alzheimer υπάρχει μείωση μεταξύ άλλων και αυτών των πληθυσμών νευρώνων. Αυτό συμφωνεί με την παρατήρηση ότι υπάρχει μείωση στις ραχιαίες περιοχές της οδοντωτής έλικας σε ηλικιωμένους επίμυες σε σχέση με τους νεαρούς αλλά και λειτουργική και δομική διαφοροποίηση των νευρώνων αυτών. Ωστόσο οι αλλαγές αυτές δε φαίνεται να συσχετίζονται με την πρόκληση ελλειμμάτων στη χωρική μνήμη όπως φάνηκε από μελέτες με τη δοκιμασία του υδάτινου λαβυρίνθου κατά Morris(Cadiacio, Milner, Gallagher & Pierce, 2003).

Η δράση του NPY εκτός από το γεγονός ότι εξαρτάται από το χρόνο χορήγησης, φαίνεται να εξαρτάται και από την περιοχή στην οποία αυτό χορηγείται. Οι Flood και συν.(1989) αναφέρουν ότι η μνημονική επίδοση επίμυων βελτιώθηκε όταν χορηγήθηκε στο ρυγχαίο τμήμα του ιπποκάμπου και στο διάφραγμα, διαταράχθηκε όταν χορηγήθηκε στο ουραίο τμήμα του ιπποκάμπου και στην αμυγδαλή και δεν είχε καθόλου επιδράσεις στον κερκοφόρο πυρήνα και στο θάλαμο. Επίσης, αναφέρεται ότι δεν είχε καμία επίδραση στη μνήμη όταν χορηγήθηκε μετά από 24 ώρες. Επιπλέον, όταν χορηγήθηκαν αντισώματα για το NPY στο ρυγχαίο τμήμα του ιπποκάμπου και στο διάφραγμα διαταράχθηκε η συγκράτηση ενώ υπήρξε βελτίωση όταν χορηγήθηκαν στο ουραίο τμήμα του ιπποκάμπου και στην αμυγδαλή. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι το NPY έχει συγκεκριμένες δράσεις σε διαφορετικές ανατομικά περιοχές όπου δρα ως ρυθμιστής της επεξεργασίας των μνημών. Από την άλλη μεριά, αναφέρεται ότι γενετικά τροποποιημένοι μύες οι οποίοι υπερεκφράζουν το NPY στον ιππόκαμπο, παρουσιάζουν μεταξύ άλλων και δυσλειτουργία στην απόκτηση πληροφοριών χωρικής μνήμης, όπως φάνηκε από την αργή επίδοση στον υδάτινο λαβύρινθο κατά Morris(Thorsell et al, 2000). Αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι η δράση του όπως αναφέρθηκε ακολουθεί τον κανόνα του ανάστροφου U.

Γενικά, οι ευεργετικές επιδράσεις στη μνήμη φαίνεται να ασκούνται μέσω του ρυγχαίου τμήματος του ιπποκάμπου και της αμυγδαλής, και οι επιδράσεις του NPY στη διατήρηση της μνήμης φαίνεται να λαμβάνουν χώρα μέσω της δράσης του στους προσυναπτικούς Y_2 υποδοχείς(Flood & Morley, 1989). Η ενεργοποίηση των υποδοχέων Y_2 από το NPY διευκολύνει τη μάθηση και τη μνήμη και η δράση του σε προσυναπτικούς Y_2 υποδοχείς αναστέλλει τη διεγερτική γλουταμινεργική νευροδιαβίβαση στις περιοχές CA1 και CA3 στον ιππόκαμπο(Kaga, Fujimiya & Inui, 2001).

γ. Χολοκυστοκινίνη

Η CCK είναι ένα από τα πιο συχνά απαντώμενα νευροπεπτίδια στο ΚΝΣ ενώ στον εγκεφαλικό φλοιό η συγκέντρωσή της είναι μεγαλύτερη από αυτή κάθε άλλου πεπτιδίου(Schneider, Stöhr & Pietrowsky, 2005). Διάφορα πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι σχετίζεται με τη μνήμη. Σε πειραματόζωα παρουσιάζεται παρεμπόδιση στην εξάλειψη μαθημένων ικανοτήτων παθητικής αποφυγής μετά την υποδόρια χορήγηση CCK, ενώ η χορήγηση ανταγωνιστών των CCK_A υποδοχέων έχει αμνησιακές επιδράσεις σε επίμυες όσον αφορά την αναγνώριση των κοινωνικών ιεραρχιών. Η χορήγηση ανταγωνιστή των CCK_B υποδοχέων προκαλεί ευόδωση της κοινωνικής αναγνώρισης. Αν και δεν έχουν μελετηθεί εκτενώς οι μηχανισμοί με τους οποίους η CCK επηρεάζει τη μνήμη, οι ανοσοδραστικοί νευρώνες για αυτή που βρίσκονται στον ιππόκαμπο φαίνεται να παίζουν κάποιοι ρόλο λόγω της ιδιαίτερης σημασίας της περιοχής στη μνήμη(Crawley & Corwin, 1994). Έχει βρεθεί ότι οι μορφές CCK-8S και Boc-CCK-4 έχουν ευεργετικές επιδράσεις στη μνήμη μετά από περιφερική χορήγησή τους και μάλιστα μετά τις πειραματικές δοκιμασίες(Gerhardt, Voits, Fink & Huston, 1994). Γενικά προτείνεται ότι οι δράσεις στη μνήμη εξαρτώνται από τον υποδοχέα ο οποίος κυρίως διεγείρεται, αλλά και από τη μορφή της CCK που χρησιμοποιείται σε κάθε πείραμα. Γενικά αναφέρεται ότι η διέγερση των CCK_A υποδοχέων μπορεί να βελτιώσει τη μάθηση και τη μνήμη, ενώ των CCK_B μπορεί να προκαλέσει διαταραχές. Προτείνεται ότι μεταξύ των διαφορετικών συστημάτων και των διαφορετικών τους επιδράσεων στη λειτουργία της μνήμης, υπάρχει μια ενδογενής ισορροπία. Αντίθετα με αυτά που αναφέρθηκαν παραπάνω,

υπάρχουν ενδείξεις ότι η χορήγηση CCK_B αγωνιστών μπορεί να βελτιώσει τη χωρική μνήμη εργασίας. Σε ανθρώπους, έχει βρεθεί ότι διαφορετικά είδη μνήμης επηρεάζονται σε διαφορετικό βαθμό από τη χολοκυστοκινίνη, όπως φάνηκε από δοκιμασίες ελεγχόμενης ανάκλησης και αυτόματης εξοικείωσης. Η CCK φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά τόσο την αποθήκευση όσο και την ανάκληση λεκτικού υλικού στην ελεγχόμενη ανάκληση(Schneider, Stöhr & Pietrowsky, 2005).

Επίσης, είναι πιθανό η CCK να ασκεί τις επιδράσεις της στη μνήμη δρώντας ρυθμιστικά στο σύστημα των ενδογενών οπιοειδών αλλά και σε άλλα συστήματα. Για παράδειγμα, έχει βρεθεί ότι επηρεάζει και τη λειτουργία ντοπαμινεργικών συστημάτων και τις συμπεριφορές που σχετίζονται με αυτή, συμπεριλαμβανομένης της μνήμης(Gerhardt, Voits, Fink & Huston, 1994).

Τέλος είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι μειωμένα επίπεδα CCK στον προμετωπιαίο φλοιό, την αμυγδαλή και τον ιππόκαμπο σχετίζονται με ελλείμματα στη μάθηση και τη μνήμη. Μειωμένα επίπεδα ανοσοδραστικότητας παρουσιάζονται στον εγκέφαλο ασθενών με Alzheimer. Επίσης, η μείωση στα επίπεδά της λόγω γήρατος μπορεί να είναι υπεύθυνη για τις διαταραχές στη μάθηση και τη μνήμη που παρατηρούνται σε ηλικιωμένους ανθρώπους και τρωκτικά. Έχει βρεθεί ότι η χρόνια χορήγηση CCK-8S σε γηραιούς επίμυες βελτιώνει την διατήρηση χωρικών μνημών(Hebb, Poulin, Roach, Zacharko & Drolet, 2005).

B.8. Στρες και μνήμη

Το στρες ακολουθείται από μια σειρά φυσιολογικών αντιδράσεων. Κύριο ρόλο στην απόκριση σε στρεσσογόνες καταστάσεις παίζει ο άξονας που απαρτίζεται από τον υποθάλαμο, την υπόφυση και τον φλοιό των επινεφριδίων(HPA). Εν συντομία, ο υποθάλαμος επεξεργάζεται πληροφορίες από ερεθίσματα, φυσικά ή ψυχολογικά, και απελευθερώνει την εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης(CRF) από τον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου, σε απάντηση στο στρες. Η CRH προκαλεί την έκκριση της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης από την αδενοϋπόφυση, η οποία με τη σειρά της διεγείρει το φλοιό των επινεφριδίων ώστε να παράγουν γλυκοκορτικοειδή και ανδρογόνα(Butcher & Lord, 2004). Οι γνωσιακές λειτουργίες επίσης αλλάζουν για να ανταποκριθούν στη στρεσσογόνο κατάσταση και με αυτό τον

τρόπο οι άχρηστες πληροφορίες αγνοούνται, ενώ οι χρήσιμες συγκρατούνται και μπορούν να ανακληθούν σε παρόμοιες μελλοντικές καταστάσεις(Joëls et al, 2004).

Ο ιππόκαμπος είναι μια περιοχή με υψηλή πυκνότητα υποδοχέων κορτικοστεροειδών και συμμετέχει στο τερματισμό των αποκρίσεων στους στρεσσογόνους παράγοντες, αποτελώντας μέρος του μηχανισμού ενός αρνητικού ανατροφοδοτικού ελέγχου για την δράση των ορμονών αυτών. Ευρήματα από εμπειρικές μελέτες υποδεικνύουν ότι το στρες μπορεί να επηρεάσει την μνήμη που σχετίζεται με τη λειτουργία του ιπποκάμπου(Kim, Koo, Lee & Han, 2005). Αυτό γίνεται μέσω της δράσης των ορμονών που παράγονται από τον φλοιό των επινεφριδίων, όπου δρουν σε δομές του μεταιχμιακού συστήματος και τον μετωπιαίο φλοιό, συμβάλλοντας σε γνωσιακές διαταραχές(Sauro, Jorgensen & Pedlow, 2003). Αναφέρεται ότι σε πειραματόζωα, η απότομη συγκέντρωση γλυκοκορτικοειδών στη κυκλοφορία μπορεί να ενδυναμώσει τη διαδικασία αποθήκευσης πληροφοριών. Στους ανθρώπους, τα πράγματα είναι πιο περίπλοκα, όπου από κάποιους ερευνητές αναφέρεται ότι το στρες πριν από τις διαδικασίες εκμάθησης μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα, ενώ από κάποιους άλλους αναφέρεται το αντίθετο. Παρόλα αυτά, αναφέρεται ότι κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες το στρες και τα γλυκοκορτικοειδή παρεμποδίζουν τη λειτουργία της μνήμης. Κατ' αυτόν τον τρόπο φαίνεται ότι το στρες και τα γλυκοκορτικοειδή δεν επηρεάζουν την απόκτηση αναμνήσεων αλλά την ανάκληση ήδη αποθηκευμένων πληροφοριών. Σε δοκιμασία αναγνώρισης λέξεων, τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης στο αίμα λόγω ενός στρεσσογόνου παράγοντα, συσχετίστηκαν με την χαμηλή απόδοση, όπου άτομα με υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης έκαναν περισσότερα λάθη στις δοκιμασίες. Οι ερευνητές συμπεραίνουν ότι συγκεκριμένα είδη μνήμης επηρεάζονται από τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης, ενώ άλλα δεν επηρεάζονται από αυτά(Domes, Heinrichs, Rimmele, Reichwald & Hautzinger, 2004). Σε υγιείς εθελοντές, φάνηκε ότι το άμεσο στρες επηρεάζει την μνήμη για ουδέτερες συναισθηματικά λέξεις ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά όσον αφορά τη μνήμη εργασίας και τη μνήμη για θετικά και αρνητικά συναισθηματικά φορτισμένες λέξεις σε σχέση με την απόδοση μιας ομάδας ελέγχου. Στα άτομα της πειραματικής ομάδας παρουσιάστηκαν αυξημένα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών στη κυκλοφορία(Smeets, Jelicic & Merckelbach, 2005). Κατ' αυτό τον τρόπο, πειραματικά ευρήματα υποστηρίζουν την άποψη ότι το συναίσθημα και οι συναφείς ενδοκρινικές και φυσιολογικές μεταβολές / αντιδράσεις που αυτό

συνεπάγεται, μπορούν να επηρεάσουν και την ανάκληση μνημών(Gisquet-Verrier, Botreau, Venero & Sandi, 2004).

Σε μελέτες μετα-ανάλυσης έρευνες αναφέρεται ότι τα δεδομένα των περισσότερων παρελθουσών ερευνών υποδεικνύουν ότι τόσο οι ψυχολογικοί όσο και οι φυσικοί στρεσσογόνοι παράγοντες μπορούν, μέσω του άξονα HPA, να επηρεάσουν τη λειτουργία της δηλωτικής μνήμης, και στα ζώα, και στους ανθρώπους. Επιπλέον, οι βλάβες που μπορεί να προκαλούνται στον ιππόκαμπο λόγω χρόνιου στρες, μπορεί να μειώνουν την αποτελεσματικότητα του αρνητικού ανατροφοδοτικού ελέγχου, οδηγώντας σε μεγαλύτερη απορύθμιση του άξονα, και σε περαιτέρω διαταραχή στη λειτουργία της μνήμης(Sauro, Jorgensen & Pedlow, 2003).

Οι βλαβερές συνέπειες του χρόνιου στρες και της μακροχρόνιας έκθεσης σε γλυκοκορτικοειδή, έχουν καταδειχθεί σε μελέτες με πειραματόζωα. Ερευνητές εξέθεσαν επίμυες σε χρόνιο απρόβλεπτο στρες, με συνέπεια μια συνεχή έκθεση του εγκεφάλου τους σε υψηλά επίπεδα κορτικοστερόνης(το αντίστοιχο της κορτιζόλης για τους επίμυες και τα περισσότερα τρωκτικά). Μετά από 3 βδομάδες παρατηρήθηκε αύξηση της γλουταμινεργικής νευροδιαβίβασης στην οδοντωτή έλικα, πιθανώς λόγω κάποιας ρύθμισης των υπομονάδων των υποδοχέων, ελάττωση της νευρογένεσης στη συγκεκριμένη περιοχή, όπως και καταστολή της συναπτικής πλαστικότητας στην οδοντωτή έλικα και την περιοχή CA1 του ιπποκάμπειου σχηματισμού. Τα τελευταία μπορεί να προκαλέσουν ελλείμματα στη μνήμη. Γενικά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η παρατεταμένη έκθεση σε υψηλά επίπεδα γλυκοκορτικοειδών, μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στη δομή και τη λειτουργία περιοχών του εγκεφάλου(Joëls et al, 2004). Τα γλυκοκορτικοειδή αλληλεπιδρούν με τους υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών και εμπλέκονται σε μνημονικές διεργασίες. Σε πειραματόζωα η χορήγηση ανταγωνιστών του συγκεκριμένου υποδοχέα, στον βασικό έξω πυρήνα της αμυγδαλής και στον κοιλιακό ιππόκαμπο επηρέασε αρνητικά εξαρτημένες αντιδράσεις φόβου που υπό φυσιολογικές συνθήκες θα έπρεπε να διατηρηθούν μακροπρόθεσμα(Donley, Schulkin & Rosen, 2005).

Το χρόνιο στρες και οι φυσιολογικές συνέπειες που το ακολουθούν επηρεάζει τη δομή και τη λειτουργία των νευρώνων, οδηγώντας σε ατροφία των δενδριτών στους κύριους νευρώνες του ιπποκάμπου και τους κύριους νευρώνες της αμυγδαλής. Η παβλοβιανή κλασική εξαρτημένη μάθηση έχει αποδειχθεί ότι εξαρτάται από την αμυγδαλή και ιδιαίτερα από τον έξω πυρήνα της. Καταστροφή ή απενεργοποίηση του πυρήνα αυτού παρεμποδίζει την διεργασία αυτού του τύπου μάθησης(βλ. μέρος Α.7.).

Η δράση των γλυκοκορτικοειδών στους υποδοχείς που βρίσκονται στην αμυγδαλή ρυθμίζει τη συναπτική πλαστικότητα στον έξω πυρήνα της αμυγδαλής, που λαμβάνει χώρα και κατά την κλασική εξαρτημένη μάθηση. Αυτό μπορεί να συμβαίνει μέσω εμπλοκής των γλυκοκορτικοειδών στη λειτουργία άλλων νευροδιαβιβασών, όπως του γλουταμινικού οξέος, της σεροτονίνης και του GABA(Johnson, Farb, Morrisson, McEwen & Ledoux, 2005). Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι η δεξαμεθαζόνη, ένας εκλεκτικός αγωνιστής υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών, μπορεί να ρυθμίσει τη συναπτική πλαστικότητα στον ιππόκαμπο πειραματόζωων. Σε επίμυες, μετά από μια ώρα από τη χορήγηση της ουσίας αυτής, προκλήθηκε γρήγορη αύξηση της πυκνότητας και αλλαγή της μορφολογίας των δενδριτικών ακανθών στους πυραμιδικούς νευρώνες στη στιβάδα CA1 του ιπποκάμπου(Komatsuzaki, 2005).

Ωστόσο, τα αποτελέσματα των ερευνών για τις δράσεις των γλυκοκορτικοειδών στη μνήμη, είναι αντικρουόμενα. Σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει η χρονική στιγμή κατά την οποία επέρχεται αύξηση στην κυκλοφορία των γλυκοκορτικοειδών, πριν τη διαδικασία προς μάθηση ή πριν την ανάκληση, όπως και η περίοδος της ημέρας. Έτσι έρευνες κατά τις οποίες χορηγήθηκε εξωγενώς κορτιζόλη πριν από την ανάκληση ενός συγκεκριμένου έργου έδειξαν μείωση στην απόδοση των εξεταζόμενων, ενώ η χορήγηση πριν την εκμάθηση παρουσιάζει είτε αντικρουόμενα αποτελέσματα με αύξηση, ή μείωση της μνημονικής ικανότητας, ή καθόλου επίδραση. Επίσης, οι έρευνες στις οποίες χορηγούνταν κορτιζόλη το πρωί έδειξαν ότι υπήρχε εξασθένιση στη μνημονική ικανότητα, ενώ σε αυτές που χορηγούνταν κορτιζόλη το απόγευμα(στην περίπτωση που η πειραματική διαδικασία λάμβανε χώρα απόγευμα) βρέθηκε μικρή, αλλά σημαντική βελτίωση στη μνήμη(Het, Ramlow & Wolf, 2005). Έτσι, στρεσσογόνοι παράγοντες όπως ο περιορισμός στην κίνηση σε επίμυες έχουν αμνησιακή επίδραση όταν λάβουν χώρα λίγο πριν ή λίγο μετά την δοκιμασία που πρέπει να απομνημονευθεί. Τα επίπεδα των κορτικοειδών παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο. Ανάλογα, μέτρια επίπεδα κορτικοστερόνης στους επίμυες μπορεί να επιδράσουν θετικά στην αποθήκευση δεδομένων ενώ τα υπερβολικά να έχουν αρνητικά αποτελέσματα(Klenerová et al, 2003).

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι η διαταραχή στη μακρόχρονη μνήμη λόγω της δράσης των γλυκοκορτικοειδών οφείλεται σε αλληλεπίδραση με τους D_2 υποδοχείς της ντοπαμίνης. Σε επίμυες που εκπαιδεύτηκαν σε μια δοκιμασία αποφυγής από ένα επώδυνο ερέθισμα, η χορήγηση κορτικοστερόνης πριν από τη διαδικασία ανάκλησης της μαθημένης δοκιμασίας προκάλεσε διαταραχή στη μνήμη, με τις μικρότερες

δόσεις να είναι πιο αποτελεσματικές από τις μεγαλύτερες. Ωστόσο, όταν χορηγήθηκε ένας αναστολέας των D_2 υποδοχέων της ντοπαμίνης(σουλπιρίδη) πριν από τη χορήγηση κορτικοστερόνης, η ανασταλτική στην ανάκληση πληροφοριών δράση της κορτικοστερόνης μετριάσθηκε. Κάτι ανάλογο δεν παρατηρήθηκε μετά από χορήγηση ανταγωνιστή των D_1 υποδοχέων. Αυτό δείχνει ότι υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ D_2 υποδοχέων και γλυκοκορτικοειδών κατά τη διαδικασία της ανάκλησης, τουλάχιστον όσον αφορά τους επίμυες(Pakdel & Rashidy-Pour, 2006).

Από την άλλη αναφέρεται ότι η ευόδωση του σχηματισμού νέων μακροπρόθεσμων μνημών που παρατηρήθηκε σε μοντέλα με πειραματόζωα αλλά και σε ανθρώπους οφείλεται στην αλληλεπίδραση νοραδρενεργικών συστημάτων και συστημάτων γλυκοκορτικοειδών στον βασικό έξω πυρήνα της αμυγδαλής, αλλά και στα νοραδρενεργικά συστήματα του στελέχους που προβάλλουν σε αυτή. Οι αναφορές αυτές εστιάζονται στον ρόλο των γλυκοκορτικοειδών στην συναισθηματική εγρήγορση και τις συναφείς μνημονικές διεργασίες. Αναφέρεται επίσης ότι η διαταραχή στην ανάκληση και την μνήμη εργασίας λόγω υψηλών επιπέδων γλυκοκορτικοειδών είναι επίσης αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης των δυο προαναφερόμενων συστημάτων σε συναισθηματικό επίπεδο(Roozendaal, Okuda, De Quervain & McGaugh, 2005).

Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι το στρες μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία της μνήμης. Ιδιαίτερα όσον αφορά τους εσωτερικούς στρεσσογόνους παράγοντες, γίνεται κατανοητό ότι η συναισθηματική κατάσταση ενός ατόμου επηρεάζει και τη λειτουργία της μνήμης(Sauro, Jorgensen & Pedlow, 2003). Συνοψίζοντας, μελέτες σε ανθρώπους υποδηλώνουν ότι η μνήμη εργασίας είναι πιο ευαίσθητη στις επιδράσεις γλυκοκορτικοειδών από τη δηλωτική μνήμη. Η μνήμη εργασίας και η σημασιολογική και χωρική μνήμη, επηρεάζονται επίσης αρνητικά από τα αυξημένα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών, αν και κάποια επίπεδα είναι απαραίτητα για τη κανονική απόδοση σε διάφορες δοκιμασίες και για τη δομική ακεραιότητα της οδοντωτής έλικας(Dubrovsky, 2005).

Β.9. Ορμόνες και μνήμη

Οι ορμόνες του φύλου έχουν εξεταστεί περισσότερο όσον αφορά τις επιδράσεις τους στις μνημονικές διεργασίες και γι' αυτό παρακάτω θα παρουσιαστούν κατά κύριο λόγο αυτές. Ευρήματα από μοντέλα με πειραματόζωα αλλά και το γεγονός ότι υποδοχείς των ορμονών του φύλου έχουν βρεθεί σε περιοχές σημαντικές για τη μνήμη, συμπεριλαμβανομένου του ιππόκαμπου, της αμυγδαλής και του προμετωπιαίου φλοιού(Beer et al, 2006), οδήγησε στην περαιτέρω εξέταση του θέματος.

Έχει καταδειχθεί ότι η μείωση παραγωγής οιστρογόνων κατά την εμμηνόπαυση στις γυναίκες συνδέεται με διάφορες αλλαγές σε φυσιολογικές διεργασίες. Είναι δύσκολο και δεν έχει ξεκαθαριστεί ακόμα εάν προκαλεί αλλαγές και στις γνωσιακές λειτουργίες και διάφορες μελέτες είτε δείχνουν ότι η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνα τις βελτιώνει, είτε ότι δεν έχει καμία επίδραση σε αυτές. Επιπλέον, δεν είναι εύκολο να καθοριστεί αν οι γνωσιακές δυσλειτουργίες που προκύπτουν οφείλονται σε μειωμένα επίπεδα οιστρογόνων ή σε άλλες αλλαγές που σχετίζονται με τη πάροδο της ηλικίας. Μελέτες με μοντέλα εμμηνόπαυσης σε πρωτεύοντα υποδηλώνουν ότι υπάρχει διαταραχή στις γνωσιακές λειτουργίες, την προσοχή και τη μνήμη μεταξύ άλλων, και ότι η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνα μπορεί να τα ανατρέψει. Αναφέρεται ότι η θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα επηρεάζει τις λειτουργίες αυτές μέσω χολινεργικών συστημάτων, που όπως αναφέρθηκε συμβάλλουν ουσιαστικά στη λειτουργία της μνήμης. Τα οιστρογόνα αυξάνουν την ικανότητα πρόσδεσης του κυστιδικού μεταφορέα της ακετυλοχολίνης που βρίσκεται στις χολινεργικές απολήξεις και έχουν ευεργετικά αποτελέσματα στις χολινεργικές δενδριτικές άκανθες στον ιππόκαμπο και τη πυκνότητα χολινεργικών ινών στον φλοιό. Ωστόσο, οι μελέτες έγιναν κυρίως σε νεαρούς θηλυκούς πιθήκους που τους είχαν αφαιρεθεί οι ωοθήκες, αν και προσδοκάται ότι τα ευεργετικά αποτελέσματα αναμένονται να παρατηρηθούν και στις μελέτες πιθήκων μέσης ηλικίας(Tinkler & Voytko, 2005). Σε γυναίκες που βρίσκονται στη γόνιμη περίοδο, αγωνιστές της εκλυτικής ορμόνης της γοναδοτροπίνης που μειώνουν τη λειτουργία των ωοθηκών, προκαλούν ελλείμματα στη λεκτική μνήμη τα οποία αναστρέφονται με χορήγηση οιστρογόνων(Birzniece et al, 2005).

Μελέτες έχουν δείξει ότι ο ιππόκαμπος των ενήλικων εκδηλώνει δομική και λειτουργική πλαστικότητα κατά την έκθεση σε διαφορετικά επίπεδα οιστρογόνων. Επίμυες που υπέστησαν χειρουργική εκτομή των ωοθηκών παρουσίασαν σημαντική

απώλεια στη πυκνότητα των δενδριτικών ακανθών στα πυραμιδικά κύτταρα της CA1 περιοχής σε σύγκριση με επίμυες που είχαν άθικτες ωοθήκες. Η εξωγενής χορήγηση οιστραδιόλης προλαμβάνει την απώλεια αυτή και επίσης αυξάνει την ικανότητα πρόσδεσης του γλουταμινικού οξέος στους NMDA υποδοχείς της περιοχής. Δηλαδή η οιστραδιόλη αυξάνει την ευαισθησία των CA1 πυραμιδικών κυττάρων σε εισερχόμενες πληροφορίες μέσω NMDA υποδοχέων δημιουργώντας νέες δενδριτικές άκανθες που έχουν κυρίως NMDA υποδοχείς του γλουταμινικού. Ωστόσο, ο μηχανισμός κατά τον οποίο λαμβάνουν χώρα οι διεργασίες αυτές παραμένει άγνωστος. Πιθανό είναι να συμβαίνει μέσω των ευνοϊκών επιδράσεων στα χολινεργικά συστήματα ή μέσω μείωσης της GABAεργικής αναστολής στον ιππόκαμπο(Birzniece et al, 2005, Daniel, Hulst & Lee, 2005). Η πρώτη εκδοχή φαίνεται πιο πιθανή και υποστηρίζεται από πειραματικά ευρήματα. Έχει βρεθεί ότι χορήγηση ανταγωνιστών των M2 μουσκαρινικών υποδοχέων της ακετυλοχολίνης απευθείας στον ιππόκαμπο παρεμποδίζει τις επιδράσεις της οιστραδιόλης και αναστέλλει την ευόδωση της μνήμης εργασίας που παρατηρείται μετά από χορήγησή της σε δοκιμασίες υδάτινου λαβυρίνθου. Έτσι, φαίνεται ότι η ακετυλοχολίνη δρα στους M2 μουσκαρινικούς υποδοχείς στον ιππόκαμπο μετά από διέγερση λόγω οιστραδιόλης. Φυσικό επακόλουθο είναι οι προαναφερθείσες βιολογικές αλλά και συμπεριφορικές επιδράσεις(Daniel, Hulst & Lee, 2005).

Όσον αφορά τα ανδρογόνα, ερευνητές βρήκαν ότι το mRNA των υποδοχέων τους στον ιππόκαμπο, τόσο ανδρών, όσο και γυναικών, έχει αντίστοιχη πυκνότητα με αυτή του ιστού του προστάτη, ο οποίος παρουσιάζει πολύ υψηλή συγκέντρωση(Beyenburg et al, 2000). Επιπλέον, αναφέρεται ότι η τεστοστερόνη, εκτός των σημαντικών νευροπροστατευτικών ρόλων της κατά το γήρας, επηρεάζει και τη νευρωνική δραστηριότητα που είναι απαραίτητη για τη μάθηση και τη μνήμη. Πολλές ενδείξεις υπάρχουν για το γεγονός ότι η εξωγενώς χορηγούμενη τεστοστερόνη λειτουργεί ευοδωτικά στη μνήμη, χωρίς όμως να είναι απολύτως κατανοητές οι δράσεις της στο ΚΝΣ. Πιθανώς να δρα μεταξύ άλλων ως τροποποιητής στην παραγωγή και απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών και να επιφέρει συναπτικές αλλαγές που αυξάνουν τη λειτουργικότητά της, εφόσον όμως υπάρχουν στα κύτταρα συγκεκριμένοι υποδοχείς. Έχει βρεθεί ότι η εκτομή των γονάδων προκαλεί μείωση της Ach στον ιππόκαμπο και τον φλοιό του πρόσθιου προσαγώγιου αλλά όχι σε άλλες περιοχές, και ότι προκαλεί εναλλαγές αύξησης και μείωσης της ντοπαμίνης στον φλοιό του προσαγωγίου στους επίμυες. Η τεστοστερόνη αυξάνει επιπλέον και τη πυροδότηση

σεροτονινεργικών νευρώνων σε αρσενικούς επίμυες. Η τεστοστερόνη μπορεί να μετατραπεί σε οιστραδιόλη από το ένζυμο αρωματάση το οποίο ανευρίσκεται στον ιππόκαμπο και την αμυγδαλή. Επίσης, μπορεί να μεταβολιστεί σε δεϋδροτεστοστερόνη και να συνδεθεί με υποδοχείς ανδρογόνων. Οι επιδράσεις της στον οργανισμό μπορεί να ασκούνται και με τις δυο μορφές της: ως τεστοστερόνη και ως οιστραδιόλη, αφού οι δυο τύποι υποδοχέων ανευρίσκονται τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Η τεστοστερόνη τροποποιεί την φυσιολογία και την λειτουργία του ιπποκάμπου όπως φαίνεται και από μελέτες με πειραματόζωα. Ανάλογα με την αφαίρεση ωοθηκών σε θηλυκά πειραματόζωα, έχει βρεθεί σε τρωκτικά η αποστέρηση τεστοστερόνης λόγω γοναδοεκτομής προκαλεί ελλείμματα στη μνήμη που εξαρτάται από τον ιππόκαμπο, ενώ η χορήγηση της επαναφέρει σε φυσιολογικά επίπεδα την επίδοση(Janowsky, 2006). Η εκτομή των γονάδων προκαλεί 40 % μείωση στη πυκνότητα των συνάψεων στην CA1 περιοχή σε αρσενικούς επίμυες και πίθηκους, ενώ η θεραπεία με ανδρογόνα επαναφέρει τον αρχικό αριθμό συνάψεων(Beer et al, 2006).

Σε γηραιούς ανθρώπους, και των δυο φύλων, υπάρχει θετική σχέση μεταξύ της μνημονικής ικανότητας και της βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης. Επιπλέον η χορήγηση τεστοστερόνης αυξάνει μεταξύ άλλων τη χωρική μνήμη και τη μνήμη εργασίας σε υγιείς άνδρες προχωρημένης ηλικίας(Janowsky, 2006). Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι η αποστέρηση τεστοστερόνης ως θεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο στον προστάτη, προκαλεί ελλείμματα σε δοκιμασίες αξιολόγησης της μακρόχρονης μνήμης αλλά και της επεξεργασίας πληροφοριών. Η χορήγηση οιστρογόνων ανάστρεψε την κακή επίδοση στα τεστ, τόσο αυτών των ανθρώπων, όσο και υγιών, γηραιών εθελοντών. Οι επιδράσεις των ορμονών του φύλου είναι ιδιαίτερα σημαντικές κατά τη προχωρημένη ηλικία, γιατί μειώνεται ο ρυθμός παραγωγής τεστοστερόνης, γεγονός που μπορεί μεταξύ άλλων παραγόντων να ευθύνεται και για τα γνωσιακά ελλείμματα που παρατηρούνται σε προχωρημένες ηλικίες(Beer et al, 2006).

Β.10.Στεροειδή και νευροστεροειδή

Διάφορα νευροστεροειδή μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργία της μνήμης, δρώντας ως αγωνιστές ή ανταγωνιστές σε διάφορα νευροδιαβιβαστικά συστήματα και έχοντας ευεργετικές ή βλαβερές επιδράσεις, ανάλογα με τις φυσιολογικές τους ιδιότητες.

Για παράδειγμα η αλλοτετραϋδροπρογεστερόνη(THP), που έχει παρόμοιες δράσεις με τις βενζοδιαζεπίνες στο σύμπλεγμα $GABA_A$ υποδοχέων, βρέθηκε ότι δυσχεραίνει την απόκτηση μνημών σε επίμυες, αν χορηγηθεί σε συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου(στον βασικό μεγαλοκυτταρικό πυρήνα) πριν τη δοκιμασία πρόσληψης δεδομένων. Η THP γενικά αναφέρεται ότι αναστέλλει τη μάθηση στη δοκιμασία υδάτινου λαβυρίνθου κατά Morris ενώ από άλλους ερευνητές αναφέρεται ότι η THP αλλά και η θειική δεϋδροεπιανδροστερόνη(DHEAS) έχουν ευεργετική δράση στη χωρική μνήμη, τη μνήμη εργασίας και τη μακρόχρονη μνήμη, παρόλο που έχουν αντίθετες επιδράσεις στο σύμπλεγμα $GABA_A$ υποδοχέων. Από την άλλη, η έγχυση θειικής προγεστερόνης(PS) στις κοιλίες μυών, βρέθηκε να βελτιώνει τη μνήμη, πιθανώς αυξάνοντας την απελευθέρωση Ach στον ιππόκαμπο. Ιδιαίτερα η DHEAS έχει ευεργετικές δράσεις σε γηραιούς επίμυες, και σε επίμυες που τους έχουν χορηγηθεί ανταγωνιστές NMDA και μουσκαρινικών υποδοχέων. Έχει καταδειχθεί ότι αυτή δρα μέσω σ1 υποδοχέων, ενώ η πρεγνανολόνη ως αντίστροφος αγωνιστής(Dubrovsky, 2005).

Νευροστεροειδή όπως η αλλοπρεγνανολόνη, που ασκούν αγωνιστικές δράσεις στο σύμπλεγμα $GABA_A$ υποδοχέων, μπορούν να αναστείλουν μέσω αυτής της δράσης τη νευρωνική δραστηριότητα στην CA1 περιοχή και σε περιοχές της οδοντωτής έλικας στον ιππόκαμπο. Γενικά η άμεση χορήγηση νευροστεροειδών που έχουν ενισχυτικές δράσεις στο συγκεκριμένο σύμπλεγμα διαταράσσουν τη μάθηση και τη μνήμη. Έχει βρεθεί ότι μετά την ενδοφλέβια χορήγηση αλλοπρεγνανολόνης σε επίμυες προκλήθηκε μεγάλο έλλειμμα στη χωρική μάθηση. Από την άλλη, στεροειδή που δρουν ως ανταγωνιστές του συμπλέγματος ευοδώνουν τη μάθηση και τη μνήμη. Παραδείγματα τέτοιων νευροστεροειδών είναι η θειική πρεγνανολόνη και θειική δεϋδροεπιανδροστερόνη(Birzniece et al, 2005). Εκτός από τις ανταγωνιστικές τους δράσεις στο σύμπλεγμα $GABA_A$, αναφέρεται ότι τα τρία τελευταία νευροστεροειδή είναι και αγωνιστές στους NMDA υποδοχείς του γλουταμινικού(Monnet & Maurice, 2006). Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι τα νευροστεροειδή αυτά επηρεάζουν τη μνήμη μέσω των δράσεών τους στα χολινεργικά συστήματα. Για μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας βλ. George, Vallée, Le Moal & Mayo, 2006.

Μέρος Γ΄

Συνοπτική παρουσίαση κάποιων διαταραχών της μνήμης

Οι μελέτες παθολογικών περιπτώσεων και διαταραχών στη μνήμη, αποκάλυψαν χρήσιμες πληροφορίες για τη δομή και την οργάνωση της μνήμης σε φυσιολογικό επίπεδο(Shimamura & Squire, 1986). Διαταραχές μνήμης εμφανίζονται σε ποικίλες νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές όπως στη νόσο Alzheimer, τη σχιζοφρένεια, την κατάθλιψη, τις επιληπτικές διαταραχές κ.α. «Οργανική αμνησία» μπορεί να προέλθει από καταστροφές στους έσω κροταφικούς λοβούς, τον διεγκέφαλο της μέσης γραμμής ή τον κοιλιακό τελικό εγκέφαλο και χαρακτηρίζεται από ελλείμματα στη δηλωτική μνήμη. Τα σύνδρομα που αφορούν στη μνήμη μπορούν να διακριθούν σε αυτά που σχετίζονται με την άμεση μνήμη, τη μνήμη επεισοδίων και αυτά που σχετίζονται κυρίως με ελλείμματα στη σημασιολογική μνήμη, διαταραχές στη μάθηση και μνήμη ικανοτήτων, μεταξύ άλλων(Mayes, 1995).

Ένας άλλος διαχωρισμός όσον αφορά την αμνησία είναι αυτός μεταξύ πρόδρομης και ανάδρομης αμνησίας. Η πρόδρομη αμνησία αποτελεί ένα έλλειμμα στην απόκτηση νέας γνώσης, δηλαδή δηλωτικής μνήμης, η οποία είναι προσβάσιμη ως λεκτική αναφορά ή μπορεί να γίνει κατανοητή με άλλες δηλωτικές υποδείξεις. Η ανάδρομη αμνησία αναφέρεται στην ανικανότητα ενός υποκειμένου να δείξει ενδείξεις πρόσβασης σε προηγούμενες εμπειρίες σε χρονικό πλαίσιο το οποίο μπορεί να επεκτείνεται από λίγο έως πολύ πριν τη στιγμή της αμνησιακής προσβολής(McClelland, 1985, σελ. 6). Ωστόσο, όπως θα γίνει κατανοητό και από τις επόμενες αναφορές, δε θα πρέπει να θεωρείται ότι οι αμνησιακοί ασθενείς παρουσιάζουν καθολικά ελλείμματα. Μπορεί τα ελλείμματα να αφορούν μόνο πρόδρομη ή ανάδρομη αμνησία, ενώ η διαδικαστική τους μνήμη να παραμένει ανέπαφη(Vander, Sherman, Luciano & Τσακόπουλος, 2001, σελ. 502).

Παρακάτω, θα γίνει μια σύντομη αναφορά σε μια περίπτωση κλασική πλέον για το χώρο των νευροεπιστημών, του ασθενή Η.Μ. Η περίπτωσή του αφορά την αμνησία μετά από βλάβη στον έσω κροταφικό λοβό και έχει προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες για τη λειτουργία των περιοχών αυτών όσον αφορά στη μνήμη, αλλά και στο διαχωρισμό της μνήμης σε δηλωτική και άδηλη. Επίσης, θα παρατεθούν

κάποια στοιχεία για τη διεγκεφαλική αμνησία καθώς και για το σύνδρομο Korsakoff το οποίο αποτελεί μια διαταραχή τέτοιου τύπου που εμφανίζεται κυρίως σε χρόνιους αλκοολικούς. Επιπλέον, μικρή αναφορά θα γίνει και για τη νόσο Alzheimer, κυρίως όσον αφορά τα μνημονικά ελλείμματα και τις κλινικές παρατηρήσεις που παρέχουν πληροφορίες για τη λειτουργία συγκεκριμένων νευροδιαβιβαστών και νευροανατομικών περιοχών όσον αφορά τη μνήμη, καθώς και για το σύνδρομο της παροδικής σφαιρικής αμνησίας.

Γ.1. Αμνησία μετά από βλάβη στον έσω κροταφικό λοβό - Η περίπτωση του ασθενή Η.Μ.

Η περίπτωση του συγκεκριμένου ασθενή έχει μείνει κλασική πλέον στην ιστορία της νευρολογίας, αλλά και της ιατρικής γενικότερα, παρέχοντας σημαντικές πληροφορίες για τη λειτουργία συγκεκριμένων περιοχών του εγκεφάλου, όσον αφορά στη μνήμη.

Ο Η.Μ., ένας 29χρονος χειριστής μηχανημάτων υπέφερε από επιληπτικές κρίσεις από μικρή ηλικία. Καθώς περνούσαν τα χρόνια οι κρίσεις αυξάνονταν σε ένταση και αριθμό, ώστε τον ανάγκασαν να σταματήσει τη δουλειά του. Για την αντιμετώπιση των κρίσεων, το 1953, υπεβλήθη σε χειρουργική επέμβαση όπου του αφαιρέθηκε αμφίπλευρα ο έσω κροταφικός λοβός, σε μήκος 8 εκατοστών προς τα πίσω, από το μέσο των άκρων των κροταφικών λοβών, όπου τα κροταφικά κέρατα αποτελούσαν τις πλάγιες άκρες της επέμβασης(Scoville & Milner, 1957). Η επέμβαση περιλάμβανε αφαίρεση δομών όπως ο πρόσθιος ιππόκαμπος, η ιπποκάμπεια έλικα, η αμυγδαλή και το άγκιστρο(Lackner, 1974). Νεώτερες μελέτες απεικόνισης έδειξαν ότι οι βλάβες στον Η.Μ. ήταν συμμετρικές αμφίπλευρα και ότι συμπεριλάμβαναν τον έσω κροταφικό πολικό φλοιό, το μεγαλύτερο μέρος του αμυγδαλοειδούς συμπλέγματος, τον περισσότερο ή σχεδόν όλο ενδορινικό φλοιό και σχεδόν το μισό από τη ρυγχαία και ουραία προέκταση του ενδοκοιλιακού τμήματος του ιπποκάμπειου σχηματισμού(οδοντωτή έλικα, ιππόκαμπος και σύμπλεγμα του υποθέματος). Ο παραϊπποκάμπειος φλοιός ήταν σε μεγάλο βαθμό άθικτος όπως επίσης και τα ουραία 2 εκατοστά από το σώμα του ιπποκάμπου, αν και σε μεγάλο βαθμό είχε παρουσιασθεί

ατροφία. Η παρεγκεφαλίδα παρουσίαζε σημαντική ατροφία και οι μαστιακοί πυρήνες ήταν συρρικνωμένοι(Corkin, Amaral, González, Johnson & Hyman, 1997).

Μετά την επέμβαση οι κρίσεις του ασθενή ελαττώθηκαν και ήταν λιγότερο σοβαρές. Ωστόσο, η ψυχολογική εξέταση που ακολούθησε το 1955 έκανε εμφανές το έλλειμμα του ασθενή όσον αφορά στη μνήμη. Ο ασθενής θεωρούσε πως η χρονολογία ήταν 1953 και ότι αυτός ήταν 27 χρονών(δηλαδή η ηλικία του κατά την επέμβαση). Με δυσκολία αποδέχθηκε ότι είχε υποστεί χειρουργική επέμβαση, ενώ ο δείκτης νοημοσύνης του ανέβηκε από 104 σε 112, πιθανώς λόγω της ελάττωσης των επιληπτικών κρίσεων. Δεν είχε ελλείμματα σε άλλες γνωσιακές λειτουργίες - στην αντίληψη, την αφηρημένη σκέψη, την επαγωγική σκέψη και την κινητοποίηση. Εμφάνιζε μερική αναδρομική αμνησία για γεγονότα που συνέβησαν τρία χρόνια πριν την επέμβαση, ενώ οι παλαιότερες αναμνήσεις του παρέμειναν ανέπαφες. Το σημαντικότερο όμως έλλειμμα του Η.Μ. ήταν η σοβαρότατη, καθολική πρόδρομη αμνησία για γεγονότα που συνέβησαν καθ' όλο το διάστημα μετά την επέμβαση. Ξεχνούσε γεγονότα της καθημερινής του ζωής, και αν κατάφερνε να συγκρατήσει για παράδειγμα έναν αριθμό τριών ψηφίων για κάποια λεπτά, μόλις μετατοπιζότανε η προσοχή του σε κάποιο άλλο ερέθισμα, ξεχνούσε καθολικά τον προηγούμενο αριθμό(Scoville & Milner, 1957). Δεν μπορούσε να μάθει τους διαδρόμους τους του νοσοκομείου στο οποίο βρισκόταν ή να αναγνωρίσει το προσωπικό του νοσοκομείου(Milner, Squire & Kandel, 1998). Δώδεκα με δεκατρία χρόνια μετά την επέμβαση δε μπορούσε ακόμα να αναγνωρίσει τους γείτονές του ή μέλη της οικογένειάς του που γνώρισε μετά από την επέμβαση. Παρόλο που έδινε σωστά την ημερομηνία γέννησής του, πάντα υποτιμούσε την ηλικία του και προσπαθούσε να μαντέψει όσον αφορά στη δεδομένη ημερομηνία. Γενικά η κατάστασή του παρέμεινε ανάλογη στην επαναληπτική εξέταση της Milner μετά από 14 χρόνια. Συχνά ο Η.Μ. περιέγραφε την κατάστασή του «σαν να ξυπνάς από ένα όνειρο». Δεν μπορούσε να περιγράψει μια εργασία που του είχε ανατεθεί σε κάποιο κέντρο έξι μήνες αφότου την είχε ξεκινήσει, και γενικά δεν μπορούσε να περιγράψει τη φύση της εργασίας, τον τόπο στην οποία αυτή λάμβανε χώρα και τη διαδρομή που ακολουθούσε όταν κάποιος τον πήγαινε με αυτοκίνητο κάθε μέρα σε αυτή. Από την άλλη, μπορούσε να ζωγραφίσει ένα σχεδιάγραμμα του σπιτιού που έμενε τα τελευταία 8 χρόνια και φαινόταν εξοικειωμένος με την τοπογραφία της άμεσης γειτονιάς του, 2-3 τετράγωνα από το σπίτι του, αν και μετά από αυτό το όριο χανόταν(Milner, Corkin & Teuber, 1968). Διάβαζε περιοδικά και εφημερίδες αλλά ξεχνούσε το περιεχόμενό τους μετά

από 15 λεπτά και έλυνε δύσκολα σταυρόλεξα, αν και μετά τα ξεχνούσε. Δεν μπορούσε να βρει το δρόμο για το σπίτι του από ένα κοντινό κατάστημα και γι' αυτό αποθαρρυνόταν από το να βγαίνει έξω από το σπίτι χωρίς συνοδεία. Επίσης, δεν είχε σεξουαλικές σχέσεις και δε φαινόταν ότι τις είχε ανάγκη(Scoville, 1968). Μπορούσε να ανακαλέσει πολύ απλά οπτικά και απτικά ερεθίσματα μόνο αν οι πληροφορίες αφορούσαν το περιορισμένο χρονικό διάστημα της άμεσης μνήμης(Milner, Corkin & Teuber, 1968). Ακόμα και σήμερα, σε λιγότερο από μια ώρα μετά το φαγητό δεν μπορεί να θυμηθεί τί έχει φάει αλλά και το αν έφαγε, δεν μπορεί να αναγνωρίσει άτομα που του έχουν παρουσιασθεί πολλές φορές, όπως τη Brenda Milner που τον εξετάζει εδώ και 40 χρόνια, και δεν μπορεί να αναγνωρίσει τον εαυτό του σε φωτογραφία γιατί δεν έχει μνήμη για τις αλλαγές στην εμφάνισή του με το πέρασμα των χρόνων(Squire & Kandel, 2000, σελ. 12).

Παρά τη σοβαρή διαταραχή στη μακρόχρονη μνήμη του, η βραχύχρονη μνήμη του βρέθηκε να είναι ανέπαφη, όπως φάνηκε από διάφορες μετρήσεις. Επίσης, ο Η.Μ. παρουσίαζε επιβράδυνση όσον αφορά την αυθόρμητη δραστηριότητά του, κάτι το οποίο φαινόταν από το πιο μακρό διάστημα αντίδρασης σε ακουστικά και οπτικά ερεθίσματα και την ομιλία του κατά το διάλογο(Lackner, 1974). Τέλος, παλαιότερες εξετάσεις στον Η.Μ. έδειξαν ότι παρουσίαζε διαταραγμένη επίδοση όσον αφορά στην άμεση ανάκληση της τοποθεσίας αντικειμένων στο χώρο. Σε διάφορες σειρές με αντικείμενα(πολλά ή λίγα) ο Η.Μ. φαινόταν να απαντάει περισσότερο στην τύχη(Smith, 1988).

Σήμερα, θεωρείται ότι ο Η.Μ. πάσχει από μνημονικό έλλειμμα που αφορά την πρόσληψη ή αποθήκευση των νέων πληροφοριών για δηλωτική ανάκληση. Από την άλλη, η παραγωγή γλώσσας, η κατανόηση της και η ικανότητά του να ανακαλεί εμπειρίες που αποθηκεύτηκαν από τη στιγμή της γέννησής του ως την ηλικία μεταξύ 12-16 ετών πιστεύεται ότι παρέμειναν άθικτες. Ωστόσο, βρέθηκε ότι ο Η.Μ. έχει ελλείμματα στην αποθήκευση ανεξάρτητα από την ανάκληση και παραγωγή λεκτικού υλικού(MacKay, Burke & Stewart, 1998). Ενώ υπήρχαν εκτεταμένες καταστροφές σε διάφορες δομές του έσω κροταφικού λοβού, η σοβαρή πρόδρομη αμνησία του Η.Μ. φαίνεται να οφείλεται σε καταστροφή κάποιας περιοχής διαφορετικής του ιπποκάμπου. Εφόσον του είχαν αφαιρεθεί σχεδόν ολόκληροι οι έσω κροταφικοί λοβοί, τα μνημονικά του ελλείμματα μπορεί να οφειλόταν στην απώλεια κάποιων άλλων δομών, όπως της αμυγδαλής και του φλοιού γύρω από τον ιππόκαμπο(Squire & Kandel, 2000, σελ. 95). Σήμερα, έχει πλέον αποσαφηνιστεί ότι τα σοβαρά ελλείμματα

του Η.Μ. οφειλόταν στην αφαίρεση όχι μόνο του ιπποκάμπου αλλά και του περιρινικού και του ενδορινικού φλοιού(Milner, Squire & Kandel, 1998).

Παλαιότερα υπήρχε η άποψη ότι τα μνημονικά ελλείμματα του Η.Μ. οφείλονται σε διαταραχές που αφορούν στη παραγωγή και κατανόηση της γλώσσας. Ωστόσο, τα αποτελέσματα νεώτερων ερευνών δεν έδειξαν διαφορές στην απόδοση όσον αφορά στην ομιλία του Η.Μ. σε σχέση με άτομα ίδιας ηλικίας και ανάλογου μορφωτικού επιπέδου. Έτσι, καταρρίφθηκε η παραπάνω άποψη κάποιων ερευνητών. Επίσης, οι συγγραφείς της παραπάνω έρευνας αναφέρουν ότι τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν για την εξαγωγή των προηγούμενων, λανθασμένων συμπερασμάτων δεν ήταν έγκυρα και απόλυτα αξιόπιστα(Skotko, Andrews & Einstein, 2005). Ωστόσο, κατά τη πρόδρομη αμνησία από την οποία υπέφερε κυρίως ο Η.Μ., διαταράσσεται και η γλωσσική μάθηση. Έτσι, αναφέρεται ότι ο Η.Μ. φαίνεται να μην έχει μάθει λέξεις που εισήχθησαν στην αγγλική γλώσσα μετά την επέμβασή του και ότι τα μοντέρνα αγγλικά του φαίνονται σχεδόν σα μια διαφορετική γλώσσα(Carlson, 1998, σελ. 459-460).

Παρόλο που ο Η.Μ. δε μπορούσε να μάθει νέες πληροφορίες που αφορούν γεγονότα, η Milner το 1962, έδειξε ότι ο Η.Μ. έχει την ικανότητα σχηματισμού άδηλης διαδικαστικής μνήμης και μνήμης μηχανικών εργασιών, όπως το να ζωγραφίζει το περίγραμμα ενός αστεριού καθώς έβλεπε αυτό και το χέρι του μέσα από ένα καθρέφτη. Ενώ στην αρχή έκανε λάθη όπως και τα φυσιολογικά υποκείμενα, με την πάροδο των ημερών παρουσίασε διατήρηση και ενίσχυση της ικανότητας να ζωγραφίζει το άστρο. Οι εξετάσεις τέτοιων ικανοτήτων υπέδειξαν ότι υπάρχουν περισσότερα από ένα είδη μνήμης, που λειτουργούν ανεξάρτητα από τον κροταφικό λοβό(Milner, Squire & Kandel, 1998). Οι ικανότητες αυτές που παρουσίαζε ο Η.Μ., αλλά και γενικότερα οι ασθενείς με αμφοτερόπλευρη βλάβη περιορισμένη στους κροταφικούς λοβούς, τείνουν να έχουν αντανακλαστικό χαρακτήρα χωρίς να είναι απαραίτητη η συνειδητή αντίληψη, και αφορούν κυρίως κινητικές ή αντιληπτικές δεξιότητες(Kandel, Kupfermann & Iversen, 2006, σελ. 1646). Επιπλέον, ο Η.Μ. μπόρεσε να σχηματίσει κλασική εξαρτημένη αντίδραση ανοιγοκλείσματος των βλεφάρων, κάτι που υποστηρίζει τα δεδομένα ότι αυτού του είδους η μάθηση είναι ανεξάρτητη από τις δομές του έσω κροταφικού λοβού(Woodruff-Pak, 1993).

Οι παραπάνω παρατηρήσεις έδειξαν ότι ο έσω κροταφικός λοβός παίζει σημαντικό ρόλο για την ανάπτυξη, αλλά όχι για την αποθήκευση και την ανάκληση της μακρόχρονης δηλωτικής μνήμης, που όπως αναφέρθηκε περιλαμβάνει τη

σημασιολογική και τη μνήμη επεισοδίων, ενώ όσον αφορά την άδηλη μνήμη συμμετέχουν άλλες περιοχές(βλ. μέρος Α').

Ωστόσο, αν και έχουν γίνει μερικές παλαιότερες αναφορές επί του θέματος, μεταγενέστερες έρευνες αναφέρουν ότι ο Η.Μ. ανέπτυξε κάποιου βαθμού σημασιολογική μνήμη. Για παράδειγμα, αναφέρεται ότι η μητέρα του ασθενή παρατήρησε κάποια ήπια βελτίωση στη κατάσταση του Η.Μ. μετά από 12-13 χρόνια από την επέμβαση και ότι ο ασθενής μπορούσε να ανακαλέσει κάποια αξιοπρόσεκτα δημόσια γεγονότα. Αναφέρεται ότι μια μέρα του 1968, κοιτάζοντας ένα κέρμα του μισού δολαρίου, είπε πως το πρόσωπο πάνω στο κέρμα είναι του προέδρου Kennedy και ότι δολοφονήθηκε, χωρίς όμως να μπορεί να πει κάτι περισσότερο για το γεγονός, όπως για παράδειγμα την ταυτότητα του πιθανού δολοφόνου ή τον διάδοχό του. Με τον ίδιο τρόπο μπορούσε να θυμηθεί και άλλα ανάλογα γεγονότα, όπως το θάνατο του Πάπα Ιωάννη λίγο μετά το γεγονός, και αναγνώριζε το όνομα ενός από τους αστροναύτες, αν και οι ικανότητές του σε αυτά τα πεδία παρουσίαζαν διακυμάνσεις μεγάλου βαθμού(Milner, Corkin & Teuber, 1968). Επίσης, φάνηκε ότι μπορεί να σχηματίσει κάποιου είδους μνήμη και για κάποια σταθερά χαρακτηριστικά του περιβάλλοντός του, όπως τη διαμόρφωση των επίπλων στο σπίτι της μητέρας του όπου έμενε(Lackner, 1974). Σήμερα, έχει πλέον αποδειχθεί ότι ο Η.Μ. είναι σε θέση να αναγνωρίζει αρκετά πρόσωπα που έγιναν διάσημα μετά τη χειρουργική του επέμβαση. Ερευνητές αναφέρουν ότι η ικανότητά του αυτή διαχωρίζεται από την απλή μνήμη συνηθειών και την αντιληπτική μνήμη και τα αποτελέσματα των παρατηρήσεών τους έδειξαν ότι ο Η.Μ. μπόρεσε να ανακαλέσει περισσότερο από το $^{1}/_{3}$ των επιθέτων κάποιων διάσημων ατόμων, όταν τα μικρά τους ονόματα δόθηκαν ως ερεθίσματα ανάκλησης. Επιπλέον, μπόρεσε να διαχωρίσει τα σωστά μικρά ονόματα κάποιων τέτοιων ατόμων από άλλα μη σχετικά, και η ικανότητά του αυτή διαχωρίστηκε σαφώς από την απλή αντιληπτική μάθηση. Επίσης, μπόρεσε να δώσει μοναδικές πληροφορίες που καθιστούσαν αναγνωρίσιμα 12 υποκείμενα που έγιναν διάσημα μετά την εγχείρησή του. Για παράδειγμα μπορούσε να πει ότι η Margaret Thatcher ήταν μια Βρετανίδα πολιτικός και ότι ο Ronald Reagan ήταν πρόεδρος των Ηνωμένων Πολιτειών. Οι συγκεκριμένοι ερευνητές αναφέρουν ότι κάποιου βαθμού δηλωτική, σημασιολογική μνήμη, μπορεί να αποκτηθεί μέσω περιοχών εκτός του ιπποκάμπου, όπως η οπίσθια παραϊπποκάμπια έλικα και ο κροταφικός νεοφλοιός. Αυτές οι περιοχές, που ήταν ανέπαφες στον Η.Μ., ίσως να υποστηρίζουν την αργή απόκτηση σημασιολογικής μνήμης όπως φάνηκε από τα ευρήματα αυτά(Ο'Kane,

Kensinger & Corkin, 2004). Και άλλες παρατηρήσεις στον Η.Μ., σε ασθενείς με αμνησία λόγω εγκεφαλίτιδας από τον ιό του έρπητα οι οποίοι είχαν μεγάλες βλάβες στον έσω κροταφικό λοβό και στον πρόσθιο-πλάγιο κροταφικό φλοιό, και σε αμνησιακούς ασθενείς με βλάβη στον ιπποκάμπειο σχηματισμό, έχουν επιβεβαιώσει τις υποθέσεις αυτές. Οι ασθενείς με βλάβη στον ιπποκάμπειο σχηματισμό απέδιδαν φυσιολογικά σε δοκιμασίες σημασιολογικής μνήμης, ενώ οι ασθενείς με εγκεφαλίτιδα είχαν μέτρια επίδοση. Ο Η.Μ., είχε επίδοση κατώτερη της φυσιολογικής, αλλά καλύτερη από τους ασθενείς με εγκεφαλίτιδα. Μέσω των αποτελεσμάτων της συγκεκριμένης έρευνας, οι συγγραφείς προτείνουν ότι τα ελλείμματα στη σημασιολογική μνήμη είναι ανάλογα της βλάβης στη φλοιϊκή περιοχή πλάγια του έσω κροταφικού λοβού(Schmolck, Kensinger, Corkin & Squire, 2002). Άλλοι ερευνητές αναφέρουν ότι ο Η.Μ. μπορεί να αποκτήσει νέες σημασιολογικές γνώσεις, τουλάχιστον προσωρινά, όταν υπάρχει η δυνατότητα σύνδεσής τους με νοητικές αναπαραστάσεις που έχουν εδραιωθεί πριν από την εγχείρηση(Skotko et al, 2004). Γενικά, διάφοροι ερευνητές διαπίστωσαν την ύπαρξη δηλωτικής μνήμης σε αμνησιακούς ασθενείς(Hamann & Squire, 1995) και υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον για το γεγονός αν μπορούν να αποκτηθούν και να ανακληθούν δηλωτικές μνήμες παρά την εκτεταμένη βλάβη σε δομές του έσω κροταφικού λοβού(Skotko et al, 2004). Για παράδειγμα, ερευνητές μελέτησαν αμνησιακούς ασθενείς όσον αφορά την απόκτηση νέων σημασιολογικών μνημών. Βρήκαν ότι ένας ασθενής με το ψευδώνυμο SS, ο οποίος παρουσίαζε εκτεταμένη καταστροφή στον έσω κροταφικό λοβό, συμπεριλαμβανομένου του ιπποκάμπου και των γύρω φλοιικών περιοχών, απέτυχε να αποκτήσει νέες πληροφορίες όσον αφορά λεξιλόγιο για διάσημα πρόσωπα τα οποία έγιναν διάσημα κατά την έναρξη της αμνησίας. Από την άλλη, ο ασθενής με το ψευδώνυμο PS που παρουσίαζε εκλεκτικές καταστροφές στον ιππόκαμπο, μπόρεσε να αποκτήσει κάποιου βαθμού οικειότητα για νέο λεξιλόγιο και διάσημα πρόσωπα παρόλο που αντιμετώπιζε κάποιου βαθμού διαταραχές στη σκόπιμη ανάκληση των νέων αυτών σημασιολογικών μνημών. Τα δεδομένα αυτά καταδεικνύουν ότι οι φλοιικές περιοχές γύρω από τον ιππόκαμπο - ο ενδορινικός, ο περιρινικός και ο παραϊπποκάμπειος φλοιός - παίζουν σημαντικό ρόλο στη μάθηση νέων σημασιολογικών μνημών(Verfaellie, Koseff & Alexander, 2000).

Γενικά, τα ευρήματα από διάφορες μελέτες πάνω στον Η.Μ και η σύγκρισή του με άλλους αμνησιακούς ασθενείς υποστηρίζουν την άποψη ότι η καταστροφή του ιπποκάμπειου σχηματισμού και των γειτονικών φλοιών μπορεί να προκαλέσει

σφαιρική και διαρκή αμνησία, και να αυξήσει την αμνησία που παρατηρείται μετά από εκλεκτική καταστροφή του ιπποκάμπου(Corkin, Amaral, González, Johnson & Hyman, 1997). Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η συνεισφορά του ασθενή Η.Μ. στην επιστημονική γνώση είναι μεγάλη και η κατάσταση του επέδρασε καταλυτικά στη διαμόρφωση θεωριών για την μνήμη αλλά και στις θεωρίες ψυχολογίας γενικότερα(MacKay, Burke & Stewart, 1998).

Γ.2. Η διεγκεφαλική αμνησία

Τόσο η βλάβη στον έσω κροταφικό λοβό, όσο και σε περιοχές του διεγκεφάλου, μπορούν να προκαλέσουν αμνησία. Για παράδειγμα, αναφέρονται περιπτώσεις ασθενών οι οποίοι εμφάνιζαν πρόδρομη αμνησία μετά από αμφίπλευρη καταστροφή στον θάλαμο(Winocur, Oxbury, Roberts, Agnetti & Davis, 1984). Ωστόσο, υπάρχουν διαφορές σε αυτούς τους δυο τύπους αμνησίας, κυρίως όσον αφορά τα στάδια επεξεργασίας των πληροφοριών. Έτσι, κατά τη διεγκεφαλική αμνησία τα μνημονικά ελλείμματα οφείλονται στις διαταραχές στα αρχικά στάδια της απομνημόνευσης, στο σημείο όπου οι πληροφορίες κωδικοποιούνται(Winocur, 1986, σελ. 123-124). Πιο συγκεκριμένα, μετά από βλάβη στον θάλαμο, φαίνεται να παρουσιάζονται ελλείμματα στις διαδικασίες απόκτησης ή κωδικοποίησης των δεδομένων(Winocur, Oxbury, Roberts, Agnetti & Davis, 1984). Ωστόσο, δεν είναι ξεκάθαρο το ποιες ακριβώς μνημονικές διαδικασίες διαταράσσονται. Η διαταραχή μπορεί να περιλαμβάνει ελλείμματα σε κάποιο από τα διάφορα στάδια της επεξεργασίας πληροφοριών που συνήθως διαχωρίζονται σε αυτά της αντίληψης, της κωδικοποίησης, της παγίωσης, της αποθήκευσης και της ανάκλησης. Όπως αναφέρθηκε, υπάρχει η τάση η διεγκεφαλική αμνησία να σχετίζεται με τα αρχικά στάδια των μνημονικών διαδικασιών, παρά με αυτά της παγίωσης ή της ανάκλησης. Εκτός από την επιτυχία σε κάποιο από αυτά τα στάδια, η απομνημόνευση πληροφοριών εξαρτάται και από την ικανότητα του ατόμου να συγκεντρώνεται, να επικεντρώνει την προσοχή του σε συγκεκριμένα ερεθίσματα και να βρίσκεται σε ένα κατάλληλο επίπεδο εγρήγορσης. Ασθενείς με βλάβες στον θάλαμο εκδηλώνουν διακυμάνσεις στο επίπεδο προσοχής, διαταραχές εγρήγορσης κι ετοιμότητας,

καταστάσεις αμέλειας και οπτικοκινητικά συμπτώματα. Επίσης, καταστροφές τόσο στον ραχιαίο έσω όσο και στον προσκεφαλικό πυρήνα του θαλάμου έχουν συσχετισθεί με μηχανισμούς που εμπλέκονται σε διαταραχές της προσοχής και αμέλειας. Τέλος, η διακοπή των οδών από τον θάλαμο στον βρεγματικό λοβό έχουν επίσης συσχετισθεί με αμέλεια. Τα δεδομένα αυτά οδηγούν σε υποθέσεις ότι η καταστροφή πυρήνων και ινών μπορεί να μην επηρεάζει μόνο τη μνήμη καθεαυτή, αλλά να διαταράζει επίσης κάποιες διεργασίες απαραίτητες για την επεξεργασία της μνήμης(Markowitsch, 1988).

Γενικά, η ανατομική βάση της διεγκεφαλικής αμνησίας παραμένει ασαφής, αν και έχει συσχετισθεί περισσότερο με πρόσθια έμφρακτα. Οι καταστροφές μπορεί να είναι μικρές και εκλεκτικά εντοπισμένες, για παράδειγμα σε περιοχές που σχετίζονται με τον ιππόκαμπο(π.χ. μαστιοθαλαμικό δεμάτιο) ή σε περιοχές που σχετίζονται με την αμυγδαλή. Ωστόσο, ο διεγκέφαλος περιλαμβάνει πολλούς πυρήνες και προβολές σε περιορισμένο χώρο, και έτσι καταστροφές στην περιοχή μπορεί μεν να προκαλούν διαταραχές στη μνήμη, δεν είναι όμως ξεκάθαρο το ποια περιοχή ευθύνεται γι' αυτές(Graff-Radford, Tranel, Van Hoesen & Brandt, 1992, σελ. 143-144). Έτσι, σε σύγκριση με τους ασθενείς που παρουσιάζουν αμνησία λόγω βλαβών του έσω κροταφικού λοβού, η βλάβη στον διεγκέφαλο μπορεί να είναι πιο εκτεταμένη και διαφοροποιημένη, λόγω της ετερογένειας στις πιθανές της αιτίες, τις συνδέσεις μεταξύ των δομών του διεγκεφάλου, τον αριθμό και τα χαρακτηριστικά των πυρήνων του θαλάμου και του υποθαλάμου και λόγω της μοναδικής θέσης του διεγκεφάλου ανάμεσα σε φυλογενετικά αρχαιότερες δομές του στελέχους και του «νεαρότερου» τελικού εγκεφάλου. Έτσι, η διεγκεφαλική αμνησία αναφέρεται ως λιγότερο «καθαρόαιμη». Διαταραχές στη κυκλοφορία του αίματος, κολλοειδείς κύστεις στην τρίτη κοιλία, όγκοι ή ατροφίες των συστημάτων είναι συνηθισμένοι λόγοι για την εμφάνιση διεγκεφαλικών καταστροφών ενώ αναφέρονται και περιπτώσεις εκφυλισμού του θαλάμου λόγω γενετικής ευπάθειας ή λόγω κάποιας χειρουργικής επέμβασης(Markowitsch & Pritzel, 1985).

Το σύνδρομο Korsakoff, που θα αναλυθεί αμέσως μετά, είναι αντιπροσωπευτικό της παθολογίας του διεγκεφάλου(Markowitsch, 1988). Αλλού βέβαια αναφέρεται ότι διεγκεφαλική αμνησία προκύπτει από παθολογία Wernicke-Korsakoff, και σε αυτή ανευρίσκεται εκτεταμένη απώλεια απόμακρης μνήμης με ανέπαφη τη μνήμη πρόωρων αναμνήσεων(Kopelman, Stanhope & Kingsley, 1999). Όπως θα αναφερθεί παρακάτω, οι βλάβες σε περιοχές του διεγκεφάλου όπως τα μαστία έχουν συσχετισθεί

με το σύνδρομο˙ ωστόσο, αναφέρεται ότι οι καλύτερα μελετημένες περιπτώσεις διεγκεφαλικής αμνησίας αφορούν βλάβες στον ραχιαίο έσω πυρήνα του θαλάμου. Από την άλλη, υπάρχουν περιπτώσεις που εμφανίζεται αμνησία μετά από βλάβη στα μαστία, αλλά όχι μετά από βλάβη στο ραχιαίο έσω πυρήνα του θαλάμου, καθώς και το αντίθετο(Zola-Morgan, 1986, σελ. 317-328).

Γ.3. Το αμνησιακό σύνδρομο Korsakoff

Το σύνδρομο Korsakoff είναι μια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από πρόδρομη και ανάδρομη αμνησία, χρονική σύγχυση, αποπροσανατολισμό στο χώρο, μυθοπλασία και περιορισμένη συναίσθηση των δυσλειτουργιών, με διατηρούμενη όμως ευφυΐα(Rosenstock, Field & Greene, 1977, Inagaki et al, 2003). Οι επιστήμονες πρώτη φορά ενέπλεξαν τον έσω-ραχιαίο θάλαμο στην φυσιολογική μνήμη και την αμνησία μετά τη παρατήρηση ότι ασθενείς με το σύνδρομο είχαν βλάβες στην περιοχή, παρόλο που η έκταση της βλάβης μπορεί να μην περιορίζεται μόνο εκεί. Ωστόσο, αργότερα φάνηκε ότι το σύνδρομο μπορεί να εμφανιστεί και σε ασθενείς χωρίς βλάβη στην περιοχή, ενώ άλλοι ασθενείς με βλάβη στον έσω-ραχιαίο θάλαμο δεν εμφάνιζαν το σύνδρομο. Στο Korsakoff φαίνεται να εμπλέκεται το κύκλωμα μεταξύ περιοχών του έσω κροταφικού λοβού, του μαστιοθαλαμικού δεματίου και του πρόσθιου πυρήνα του θαλάμου και όχι του ραχιαίου-έσω θαλάμου(Ridley, Maclean, Young & Baker, 2002). Η υπόθεση αυτή σχηματίστηκε μετά από παρατηρήσεις ότι μόνο οι αμνησιακοί αλκοολικοί ασθενείς με εγκεφαλοπάθεια Wernicke παρουσίαζαν απώλεια νευρώνων στους πρόσθιους πυρήνες του θαλάμου, παρόλο που νευροανατομικές αλλοιώσεις στον υποθαλαμικό μαστιακό πυρήνα και στον έσω–ραχιαίο πυρήνα του θαλάμου βρέθηκαν τόσο σε αμνησιακούς όσο και σε μη αμνησιακούς αλκοολικούς με εγκεφαλοπάθεια. Αυτό έρχεται σε συμφωνία με προηγούμενες ενδείξεις του ότι το σύνδρομο Korsakoff εμφανίζεται μετά από εκφυλισμό συγκεκριμένων θαλαμικών περιοχών(Harding, Halliday, Caine & Kril, 2000).

Το σύνδρομο αποτελεί μια νευρολογική διαταραχή και παρουσιάζεται κυρίως σε χρόνιους αλκοολικούς, ενώ είναι δυνατόν να παραμείνει ακόμα και μετά την

αποτοξίνωση(Knight & Longmore, 1994, σελ. 41). Οφείλεται σε ανεπάρκεια βιταμινών της Β σειράς και ιδιαίτερα της Β1(θειαμίνης), λόγω διατροφής μικρής θρεπτικής αξίας(Ποταμιανός, 1991, σελ. 106, Hartman, 1995, σελ. 242), κατάσταση που προκαλεί συμμετρική καταστροφή εγκεφαλικού ιστού στον μεσεγκέφαλο, κατά μήκος των τοιχωμάτων της τρίτης και τέταρτης κοιλίας(Shimamura & Squire, 1986, Ποταμιανός, 1991, σελ. 106, Hartman, 1995, σελ. 242), και πιο συγκεκριμένα επιλεκτική αμφοτερόπλευρη νέκρωση των μαστιο-θαλαμικών οδών(Yonoeka et al., 2004). Η θειαμίνη είναι απαραίτητη στον εγκέφαλο για το μεταβολισμό της γλυκόζης και η παρατεταμένη έλλειψή της προκαλεί γενική απώλεια ή συρρίκνωση νευρώνων σε ολόκληρο τον εγκέφαλο(Kalat, 1995/2003, σελ. 481). Η συγκεκριμένη κατάσταση μπορεί να προκληθεί και από άλλες αιτίες έλλειψης θειαμίνης, όπως λόγω ψυχογενούς ανορεξίας(anorexia nervosa) αλλά σαφώς οι αλκοολικοί αποτελούν την ομάδα που αντιμετωπίζει τον μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης του συνδρόμου(Hartman, 1995, σελ.243-244). Υπάρχουν υποθέσεις ότι το σύνδρομο εμφανίζεται με τη συνεργική δράση του γήρατος και της χρόνιας κατάχρησης αλκοόλης(Pitkin & Savage, 2004), ενώ σε λίγες περιπτώσεις αναφέρονται και ασθενείς όπου το σύνδρομο οφείλεται σε οργανικά αίτια, όπως ρήξη εγκεφαλικών αρτηριών, τραυματισμός της κεφαλής και εγκεφαλικά έμφρακτα(Inagaki et al, 2003).

Πιο σωστά, ονομάζεται σύνδρομο Wernicke-Korsakoff, και αν και φαίνεται ότι μόνο ένα μικρό ποσοστό των αλκοολικών το εκδηλώνει, ο αριθμός των ασθενών αυξάνεται μετά από διάγνωση της διαταραχής κατά την αυτοψία. Η εξέλιξη του συνδρόμου λαμβάνει χώρα σε δύο στάδια. Η οξεία φάση, που ονομάζεται «εγκεφαλοπάθεια Wernicke», χαρακτηρίζεται από δυσκολίες σε ανώτερες νοητικές λειτουργίες και τη συνείδηση, πολυνευροπάθεια στα άνω και κάτω άκρα, κατάσταση σύγχυσης, απάθεια και αδυναμία συγκράτησης αυθόρμητης ομιλίας(Hartman, 1995, σελ. 243). Κατά τη φάση αυτή εμφανίζεται η λεγόμενη «τριάδα του Wernicke» δηλαδή οφθαλμοπληγία, αταξικό βάδισμα και σύγχυση(Moriyama, Muramatsu, Kato & Kashima, 2004). Η χορήγηση θειαμίνης μπορεί να βελτιώσει την κατάσταση ενώ αν δεν αντιμετωπιστεί μπορεί να αποβεί θανατηφόρος. Η δεύτερη φάση του συνδρόμου αναφέρεται με το όνομα «σύνδρομο Korsakoff» και υπογραμμίζει τα χρόνια υπολειμματικά συμπτώματα τις εγκεφαλοπάθειας Wernicke, κυρίως τη μυθοπλασία και τη σοβαρή πρόδρομη αμνησία, δηλαδή την ανικανότητα εκμάθησης νέων πληροφοριών από τη χρονική στιγμή της εμφάνισης του συνδρόμου(Hartman, 1995, σελ. 243-244).

Τα μνημονικά ελλείμματα που σχετίζονται με το σύνδρομο περιλαμβάνουν σοβαρή πρόδρομη αμνησία(διαταραχή στην ικανότητα μάθησης) και σοβαρή ανάδρομη αμνησία(διαταραχή στην ανάκληση παλαιότερων αναμνήσεων). Όσον αφορά το τελευταίο, αφορά αρκετές δεκαετίες και συνήθως είναι πιο σοβαρό για πιο πρόσφατες χρονικές περιόδους – 1 ή 2 δεκαετίες πριν την έναρξη της διαταραχής(Shimamura & Squire, 1986). Όσον αφορά την πρόδρομη αμνησία, σε αυτού του τύπου το αμνησιακό σύνδρομο, οι νέες πληροφορίες δείχνουν να εγχαράζονται με σωστό τρόπο, αλλά δεν μπορούν να παραμείνουν στη μνήμη για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από κάποια λεπτά. Το τρίτο χαρακτηριστικό του συνδρόμου είναι η μυθοπλασία, αλλά αναφέρεται ότι δεν είναι ούτε ειδικό, ούτε σταθερό χαρακτηριστικό(Victor & Ropper, 2001/2003, σελ. 506). Έχουν παρατηρηθεί παράλληλες αλλαγές στη σοβαρότητα της ανάδρομης και της πρόδρομης αμνησίας και έτσι έχει προταθεί ότι και οι δυο προκαλούνται από τον ίδιο παθολογικό μηχανισμό(Numata, Hongwei, Ueno, Ohmori, 2005). Όπως και οι ασθενείς με βλάβη στο μετωπιαίο λοβό, οι ασθενείς με το σύνδρομο Korsakoff δυσκολεύονται ιδιαίτερα να ανακαλέσουν τη χρονική σειρά των γεγονότων και κάνουν χονδροειδή λάθη ακόμα και σε απλές ερωτήσεις(Kalat, 1995/2003, σελ. 482).

Μελέτες με πειραματόζωα-μοντέλα του συνδρόμου, έχουν δείξει ότι η χρόνια κατανάλωση αλκοόλης μειώνει τη δραστηριότητα της ακετυλοχολινεστεράσης στον ιππόκαμπο. Το ίδιο παρατηρήθηκε και σε μοντέλα του συνδρόμου στα οποία χρησιμοποιήθηκε κένωση θειαμίνης. Οι επίμυες με το σύνδρομο παρουσίαζαν διαταραχές στον υδάτινο λαβύρινθο κατά Morris και γενικά παρουσίαζαν ανάδρομη αμνησία(Pires, Pereira, Oliveira-Silva, Franco & Ribeiro, 2005). Γενικά, με το σύνδρομο έχουν συσχετισθεί διαταραχές σε νοραδρενεργικά, σεροτονινεργικά και χολινεργικά συστήματα. Αναφέρονται μάλιστα περιπτώσεις ασθενών όπου η χορήγηση αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης βελτιώνουν τη μνήμη σε σύνδρομο Korsakoff προκαλούμενο από εγκεφαλίτιδα(Numata, Hongwei, Ueno, Ohmori, 2005).

Γ.4. Η νόσος Alzheimer

Η γεροντική άνοια, επίσης γνωστή ως νόσος Alzheimer, είναι μια χρόνια και προοδευτικά επιδεινούμενη διανοητική διαταραχή κατά την οποία έχει διαπιστωθεί εκφύλιση των νευρώνων του εγκεφαλικού φλοιού(Chen, Hsieh, Wu & Lin, 2004). Περίπου 5 % όλων των ανθρώπων πάνω από 70 ετών και σχεδόν οι μισοί από όλους όσους είναι στην ηλικία των 85 εμφανίζουν την διαταραχή. Τα πιο συχνά συμπτώματα είναι η επιδείνωση των νοητικών λειτουργιών, η προοδευτική απώλεια της μνήμης, η διαταραγμένη ικανότητα για μάθηση και οι διαταραχές στη γλώσσα και τις οπτικοχωρικές δεξιότητες, ενώ η νόσος καταλήγει τελικά στο θάνατο. Μπορεί αυτά τα συμπτώματα να συνοδεύονται από διαταραχές στο συναίσθημα, όπως κατάθλιψη, άγχος, ευερεθιστότητα, και διαταραχές στη συμπεριφορά(ελλείμματα στη προσοχή, δυσφασία, δυσγραφία και δυσαριθμησία) μεταξύ άλλων(Chen, Hsieh, Wu & Lin, 2004, Webber et al, 2005). Λιγότερο σημαντικά προβλήματα μπορεί να υπάρχουν στην αντίληψη και την κρίση, ενώ τα παραπάνω προβλήματα, που συνεχώς επιδεινώνονται οδηγούν σε άνοια όταν ο ασθενής δεν μπορεί πλέον να ζει ανεξάρτητα. Μνημονικά προβλήματα παρατηρούνται ασφαλώς γενικά στους ηλικιωμένους, αλλά αυτά της νόσου Alzheimer είναι πιο έντονα από αυτά που παρουσιάζουν οι υγιείς συνομήλικοι του ασθενή(Mesulam, 1999). Οι ασθενείς με τη νόσο παρουσιάζουν διαταραγμένη λειτουργία σε τμήμα της ενεργού μνήμης όπου επιτελείται η επικέντρωση της προσοχής, πράγμα που φαίνεται πως ευθύνεται για τα γενικότερα μνημονικά ελλείμματα που παρατηρούνται στη νόσο(Vander, Sherman, Luciano, Τσακόπουλος, 2001, σελ. 502). Η απώλεια της πρόσφατης μνήμης είναι μια από τις πρώτες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου και όσο εξελίσσεται η ασθένεια οι ασθενείς υποφέρουν από ολοένα και αυξανόμενη απώλεια μνήμης αλλά και άλλες γνωσιακές διαταραχές(Oddo & LaFerla, 2006). Αξίζει να σημειωθεί ότι η κλινική διάγνωση στα αρχικά στάδια της νόσου είναι δύσκολη και δεν μπορεί να είναι απόλυτη. Υπάρχουν, τόσο θετικές όσο και αρνητικές λανθασμένες διαγνώσεις και επισημαίνεται η χρησιμότητα μεταθανάτιας εξέτασης για την εξακρίβωση της νόσου(Braak, Braak, Bohl & Reintjes, 1996). Έχει επίσης προταθεί ως διαγνωστικό εργαλείο η χρήση τομογραφιών PET, όπου δείκτες μεταβολικής δραστηριότητας γλυκόζης μπορούν να καταδείξουν από πολύ νωρίς δυσλειτουργίες σε περιοχές του φλοιού, ακόμα και πριν από την τεκμηρίωση με νευροψυχολογικές εξετάσεις(Demetriades, 2002).

Η νόσος εμφανίζεται με δυο βασικές μορφές, αυτή της πρόωρης έναρξης και η σποραδική μορφή. Προσβάλλει τουλάχιστον 15 εκατομμύρια ανθρώπους, 4 από τα οποία στις Ηνωμένες Πολιτείες. Δύο έως επτά τοις εκατό από το συνολικό αριθμό ασθενών πάσχουν από την μορφή της πρόωρης έναρξης που προσβάλει άτομα περίπου 30 ετών και φαίνεται να σχετίζεται με σπάνιες γενετικές ανωμαλίες στα χρωμοσώματα 1, 14 και 21(Foster, 2002). Άλλοι ερευνητές αναφέρουν ότι η οικογενειακή μορφή της νόσου αφορά λιγότερο από το 1 % των περιπτώσεων(Hama & Saido, 2005). Η πλειοψηφία των ασθενών με νόσο Alzheimer εμφανίζει τα συμπτώματα μετά την ηλικία των 65 ετών και υποφέρει από τη σποραδική μορφή της νόσου(Foster, 2002) και όσο αυξάνεται ο μέσος όρος ηλικίας, αυξάνεται και ο αριθμός περιπτώσεων ασθενών με τη νόσο, ενώ η πλειοψηφία των περιπτώσεων εμφανίζεται ως αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης μεταξύ γονιδίων και περιβάλλοντος(Hill et al, 2005).

Κύρια χαρακτηριστικά της νόσου είναι η παρουσία γεροντικών πλακών, που περιέχουν το πεπτίδιο β-αμυλοειδές, και νευροϊνιδιακών κόμβων οι οποίοι εντοπίζονται στα σώματα των νευρώνων και αποτελούνται από υπερφωσφορυλιωμένες πρωτεΐνες ταού(Delatour, Guégan, Volk & Dhenain, 2006). Η εναπόθεση των γεροντικών πλακών εντοπίζεται εξωκυττάρια σε περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού, ενώ οι νευροϊνιδιακοί κόμβοι ενδοκυττάρια στους πυραμιδικούς νευρώνες του εγκεφάλου(Schliebs, 2005). Υποστηρίζεται ότι η υπερπαραγωγή του β-αμυλοειδούς μπορεί να ευθύνεται για τη νόσο του Alzheimer αλλά είναι επίσης πιθανό τα αίτια της νόσου να έχουν και γενετική βάση, χωρίς όμως να υπάρχουν αδιαμφισβήτητα δεδομένα(Kalat, 1995/2003, σελ. 483-484). Οι νευροπαθολογικές αυτές αλλαγές δε σχετίζονται με κανένα τρόπο με το φυσιολογικό γήρας και υποδηλώνουν την έναρξη της νόσου. Σε κάποιες περιπτώσεις, παρατηρείται πρόωρη ανάπτυξη των αλλαγών στο εσωτερικό των νευρώνων γεγονός που υποδεικνύει ότι η προχωρημένη ηλικία δεν αποτελεί αναγκαία προϋπόθεση για την εξέλιξη των αλλαγών αυτών. Ωστόσο, οι αλλαγές και οι συναφείς καταστροφές αυξάνονται όσο αυξάνεται η ηλικία. Έτσι οι Braak et al αναφέρουν ότι η νόσος είναι «νόσος σχετική με το γήρας και όχι εξαρτώμενη από το γήρας»(Braak, Braak, Bohl & Reintjes, 1996).

Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου Alzheimer έχουν προταθεί πολλοί, όπως η ηλικία, το φύλο, η έλλειψη μόρφωσης, ο υποσιτισμός, ο τραυματισμός της κεφαλής και η παρατεταμένη έκθεση σε αλουμίνιο. Ωστόσο, δίνεται έμφαση στους γενετικούς παράγοντες εμφάνισης της νόσου και πιστεύεται ότι

υπάρχει ισχυρή σχέση μεταξύ της σποραδικής μορφής της νόσου και συγκεκριμένου αλληλόμορφου ενός γονιδίου στο χρωμόσωμα 19(που ονομάζεται γονίδιο APO) που κωδικοποιεί την απολιποπρωτεΐνη Ε. Από την άλλη, δε συμφωνούν όλοι οι ερευνητές με την απλή αναγωγή της νόσου σε γενετικούς παράγοντες(Foster, 2002). Πιο πιθανό είναι η νόσος να εμφανίζεται ως αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Έχουν ερευνηθεί παράγοντες όπως τα ισχαιμικά καρδιακά νοσήματα, η παχυσαρκία, η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης που δεν εξαρτάται από ινσουλίνη. Από την άλλη υπάρχουν και συσχετίσεις με παράγοντες όπως η ευφυΐα κατά την παιδική ηλικία, το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, η χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση, το επάγγελμα και οι διατροφικές συνήθειες σε όλη τη διάρκεια ζωής του ατόμου(Whalley, Dick & McNeil, 2006). Εκτεταμένες έρευνες έχουν γίνει και για το αλουμίνιο, που είναι ισχυρό νευροτοξικό στοιχείο. Φαίνεται ότι όταν ανευρίσκεται στο νερό που καταναλώνεται αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου Alzheimer(για μια ανασκόπηση των σχετικών ερευνών βλ. Flaten, 2001). Αναφέρεται μάλιστα ότι επηρεάζει άμεσα τη συσσώρευση και εναπόθεση γεροντικών πλακών(Kawahara, Muramoto, Kobayashi, Mori & Kuroda, 1994). Επίσης, δεδομένα υπάρχουν για την ινσουλίνη η οποία συμβάλει στη φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου ενώ ανωμαλίες στην περιφερική ινσουλίνη σχετίζονται με κινδύνους απώλειας μνήμης και εμφάνιση νευροεκφυλιστικών ασθενειών όπως η νόσος Alzheimer(Watson & Craft, 2006). Το γεγονός ότι η νόσος εμφανίζεται συχνότερα σε γυναίκες και ύπαρξη ευρημάτων που υποδεικνύουν ότι γυναίκες που έπαιρναν οιστρογόνα είχαν λιγότερες πιθανότητες να εμφανίσουν τη νόσο, οδήγησαν τους επιστήμονες στην εξέταση του ρόλου των οιστρογόνων στην εμφάνιση της νόσου. Ερευνητές αναφέρουν ότι πολυμορφισμοί στους υποδοχείς οιστρογόνων ERα και ERβ σχετίζονται με αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης της νόσου(Lambert et al, 2001). Για την αιτιολογία της σποραδικής μορφής της νόσου έχουν επίσης προταθεί και νευροπεπτίδια όπως η σωματοστατίνη, της οποίας τα επίπεδα μειώνονται όσο αυξάνεται η ηλικία. Η σωματοστατίνη, φαίνεται να ρυθμίζει τη συσσώρευση του β-αμυλοειδούς μέσω της ρύθμισης της δραστηριότητας της νεπριλυσίνης, η οποία καταβολίζει το β-αμυλοειδές(Hama & Saido, 2005). Ο ιός του έρπητα τύπου 1 έχει επίσης συσχετισθεί με την παθογένεση της νόσου, και οι περιοχές που επηρεάζονται από εγκεφαλίτιδα λόγω του ιού αυτού είναι οι ίδιες που επηρεάζονται στα αρχικά στάδια της νόσου(Hill et al, 2005). Άλλη υπόθεση όσον αφορά την παθογένεια της νόσου είναι ότι τα

πεπτίδια του β-αμυλοειδούς συσσωρεύονται σε πλάκες στον εγκέφαλο και βλάπτουν ή σκοτώνουν τον νευρώνα με το να σχηματίζουν δίαυλους ιόντων(Kagan, Hirakura, Azimov, Azimova & Lin, 2002). Συνοψίζοντας, υπάρχουν υποθέσεις για να εξηγηθεί η παθογένεση της νόσου Alzheimer συμπεριλαμβανομένων της εναπόθεσης αμυλοειδούς, της φοσφωρυλίωσης πρωτεϊνών tau, του οξειδωτικού στρες, της απορύθμισης ιόντων μετάλλων και της φλεγμονής. Παρόλο που όλοι οι μηχανισμοί συμβάλλουν στη παθογένεση της νόσου, δεν εξηγούν πλήρως όλες τις φυσιολογικές αλλαγές που λαμβάνουν χώρα κατ' αυτή. Έτσι, υπάρχουν ερευνητές που προτείνουν ως μηχανισμό παθογένεσης της νόσου την απορύθμιση του κύκλου ζωής του κυττάρου σε επιρρεπείς για εκφυλισμό νευρώνες του ιπποκάμπου. Ο μηχανισμός αυτός μαζί με το οξειδωτικό στρες φαίνεται να εξηγεί όλες τις παθολογικές εκφάνσεις της νόσου(Webber et al, 2005).

Οι εγκέφαλοι ασθενών με νόσο Alzheimer χαρακτηρίζονται από εκτεταμένη ατροφία που οδηγεί σε διεύρυνση του κοιλιακού συστήματος και διαπλάτυνση των αυλάκων του φλοιού. Η ατροφία του εγκεφαλικού ιστού δεν είναι μια ομοιογενής διαδικασία και στα αρχικά στάδια της νόσου επηρεάζονται κυρίως περιοχές του έσω κροταφικού λοβού, συμπεριλαμβανομένου του ιπποκάμπειου σχηματισμού. Η ατροφία αυτή σχετίζεται με τη πυκνότητα νευροϊνιδιακών κόμβων και φαίνεται ότι η παρουσία αυτών εμπλέκεται στη διαδικασία της ατροφίας, τουλάχιστον όσον αφορά τις περιοχές του έσω κροταφικού λοβού(Delatour, Guégan, Volk & Dhenain, 2006). Επίσης, στους εγκεφάλους παρουσιάζεται γλοίωση στα αστροκύτταρα, φλεγμονή και γενική απώλεια νευρώνων και συνάψεων. Οι απώλεια νευρώνων και συνάψεων είναι κυρίως εμφανής σε περιοχές όπως τους βρεγματικούς και τους κροταφικούς λοβούς, τον ιππόκαμπο, τον ενδορινικό φλοιό και την αμυγδαλή(Auld, Kornecook, Bastianetto & Quirion, 2002). Ιδιαίτερα όσον αφορά στον ενδορινικό φλοιό, φαίνεται ότι προκαλείται καταστροφή στην περιοχή νωρίς, στα αρχικά στάδια της νόσου, γεγονός που έχει συσχετισθεί με τα μνημονικά ελλείμματα που παρουσιάζουν οι ασθενείς(Eijkenboom, Blokland & Van Der Staay, 2000). Όπως έχει αναφερθεί σε άλλο κεφάλαιο ο ενδορινικός φλοιός είναι μια σημαντική περιοχή που συνδέεται με τον ιππόκαμπο και αποτελεί πηγή ανταλλαγής πληροφοριών φλοιού – ιπποκάμπου. Οι γεροντικές πλάκες, που αναφέρθηκαν παραπάνω, εναποτίθενται στις περιοχές που έχουν υποστεί βλάβη(Kalat, 1995/2003, σελ. 483-484). Όσον αφορά στην αμυγδαλή και τον ιππόκαμπο, ερευνητές βρήκαν συσχετίσεις μεταξύ νευροψυχολογικών εξετάσεων όσον αφορά στη μνήμη και του μεγέθους του αμυγδαλοειδούς

συμπλέγματος και του ιπποκάμπου(όπως φάνηκε από απεικόνιση MRI) σε ασθενείς με νόσο Alzheimer. Οι συγκεκριμένοι ερευνητές δίνουν έμφαση και στο ρόλο της αμυγδαλής σε σχέση με τα μνημονικά ελλείμματα που παρουσιάζουν οι ασθενείς με τη νόσο. Παρόλο που νευροπαθολογικές αλλαγές λαμβάνουν χώρα σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου των ασθενών, η περιοχή με την πιο πρόωρη και σοβαρή παθολογία είναι ο έσω κροταφικός λοβός. Οι διαταραχές στην περιοχή έχουν συσχετισθεί με το βαθμό σοβαρότητας της άνοιας και η πρόωρη εμφάνισή τους μπορεί να οφείλεται για την απώλεια μνήμης που είναι τυπικά από τα πρώτα και σοβαρότερα χαρακτηριστικά της νόσου(Basso et al, 2006). Τέλος, κατά τη νόσο Alzheimer φαίνεται να υπάρχει ελάττωση της νευρωνικής πλαστικότητας, που είναι ζωτικής σημασίας για την ορθή λειτουργία του εγκεφάλου(Mesulam, 1999).

Η απώλεια φλοιικής χολινεργικής εννεύρωσης(Mesulam, 1999) και η δυσλειτουργία του χολινεργικού συστήματος του βασικού τελικού εγκεφάλου είναι επίσης χαρακτηριστικά σημεία της νόσου, τα οποία προτείνεται ότι συμβάλλουν στα γνωσιακά ελλείμματα που παρουσιάζονται στους ασθενείς με τη νόσο. Παρατηρείται αργή και προοδευτική απώλεια των χολινεργικών νευρώνων του βασικού τελικού εγκεφάλου η οποία οδηγεί σε μείωση στον αριθμό χολινεργικών δεικτών, όπως της ακετυλοτρανσφεράσης της χολίνης, την πρόσδεση σε μουσκαρινικούς και νικοτινικούς υποδοχείς της Ach και στα επίπεδα της Ach(Schliebs, 2005). Μάλιστα, ένα από τα αρχικά παθολογικά σημεία που αφορά τη νόσο είναι ο εκφυλισμός των χολινεργικών νευρώνων του βασικού τελικού εγκεφάλου. Επίσης, διάφορες έρευνες αναφέρουν μείωση στη δραστηριότητα της ακετυλοτρανσφεράσης της χολίνης, υψηλής συγγένειας πρόσληψη χολίνης, αυξημένη απελευθέρωση ακετυλοχολίνης και αυξημένη πρόσδεση τόσο στους νικοτινικούς όσο και στους μουσκαρινικούς υποδοχείς της Ach, δείκτες που καταδεικνύουν διαταραχές στη χολινεργική νευροδιαβίβαση. Αυτές οι χολινεργικές δυσλειτουργίες πιθανώς ευθύνονται για τις γνωσιακές δυσλειτουργίες κατά τη νόσο αλλά και για μη γνωσιακές διαταραχές στη συμπεριφορά. Επιπλέον, χολινεργικοί παράγοντες που αυξάνουν τη χολινεργική νευροδιαβίβαση είναι ως τώρα η πιο αποτελεσματική μορφή θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου(Auld, Kornecook, Bastianetto & Quirion, 2002). Γενικά, αναφέρεται ότι υπάρχει μείωση της χολινεργικής λειτουργίας σε σχέση με την ηλικία και έτσι θα πρέπει να ξεκαθαριστεί αν η νόσος τη μειώνει επιπλέον ή αν αντίθετα η μείωση της χολινεργικής λειτουργίας σε σχέση με το γήρας συμβάλει στην αλλαγή του μεταβολισμού της προδρόμου πρωτεΐνης του β-αμυλοειδούς, αυξάνοντας με αυτό

τον τρόπο τον σχηματισμό β-αμυλοειδούς. Η διαταραγμένη χολινεργική διαβίβαση στον φλοιό μπορεί επίσης να συμβάλει στη συσσώρευση πλακών που περιέχουν β-αμυλοειδές επηρεάζοντας την έκφραση και επεξεργασία της προδρόμου πρωτεΐνης του β-αμυλοειδούς. Από την άλλη, χαμηλά επίπεδα β-αμυλοειδούς μπορούν να αναστείλουν τη χολινεργική συναπτική λειτουργία(Schliebs, 2005). Για παράδειγμα, υπάρχουν ενδείξεις ότι το β-αμυλοειδές αναστέλλει τη σύνθεση και απελευθέρωση ακετυλοχολίνης, ότι ρυθμίζει τη χολινεργική ενζυμική δραστηριότητα και τη δραστηριότητα των χολινεργικών νευρώνων του βασικού τελικού εγκεφάλου(για μια ανασκόπηση των δεδομένων όσον αφορά στην ακετυλοχολίνη και τη νόσο Alzheimer βλ. Auld, Kornecook, Bastianetto & Quirion, 2002).

Από τις πρώτες φορές που επισημάνθηκε ότι ο βασικός πυρήνας του Meynert παρουσιάζει απώλεια νευρώνων κατά τη νόσο Alzheimer ήταν το 1981, όταν ο Peter Whitehouse και οι συνάδελφοί του παρουσίασαν τη σύγκριση στον πυρήνα του Meynert ενός ασθενή με τη νόσο, σε σχέση με ένα άτομο ίδιου φύλου και ηλικίας(Whitehouse, Price, Clark, Coyle & DeLong, 1981). Μεταγενέστερες έρευνες έδειξαν ότι αυτή η κύρια πηγή χολινεργικής εννεύρωσης στον εγκεφαλικό φλοιό παρουσιάζει απώλεια νευρώνων κατά 70 % στη νόσο Alzheimer(Arendt, Bigl, Arendt & Tennstedt, 1983). Σήμερα πλέον θεωρείται δεδομένο ότι η μείωση στο μέγεθος και την πυκνότητα των νευρώνων του βασικού πυρήνα του Meynert αποτελεί ένα από τα κύρια νευροανατομικά χαρακτηριστικά της νόσου(Bailey, Rudisill, Hoof & Loving, 2003, Ogawa et al, 2006). Επίσης, όπως έχει αναφερθεί, η οδός από το διάφραγμα στον ιππόκαμπο είναι σημαντική για τη μάθηση κα τη μνήμη. Κατά τη νόσο Alzheimer παρατηρείται εκφυλισμός των χολινεργικών νευρώνων και της οδού παρυφής-ψαλίδας(Thinschmidt, Frazier, King, Meyer & Papke, 2005). Γενικά, το χολινεργικό σύστημα είναι ένα από τα συστήματα που επηρεάζονται πιο σοβαρά κατά τη νόσο Alzheimer, κάτι που οδηγεί σε σοβαρά γνωσιακά προβλήματα. Όσον αφορά τους υποδοχείς Ach, ερευνητές έχουν δείξει ότι σε εγκεφάλους ασθενών με τη νόσο υπάρχει σημαντική μείωση των α4 και α7 νικοτινικών υποδοχέων. Αυτή η μείωση μπορεί να ευθύνεται και για τη μειωμένη πρόσδεση της νικοτίνης που συνοδεύει τη νόσο Alzheimer και για τα σοβαρά γνωσιακά προβλήματα(Burghaus et al, 2000). Αναφέρεται μάλιστα ότι η σημαντική μείωση των νικοτινικών υποδοχέων της Ach σε σχετικές με την ασθένεια περιοχές όπως ο φλοιός και ο ιππόκαμπος αποτελεί ένα από τα κύρια νευροχημικά χαρακτηριστικά της νόσου. Γεγονός είναι μάλιστα ότι μέχρι πρόσφατα, η αποκατάσταση της χολινεργικής νευροδιαβίβασης με

χορήγηση αναστολέων της ακετυλοχολινεστεράσης αποτελούσε τη κύρια θεραπεία για τη νόσο(Oddo & LaFerla, 2006).

Συνοψίζοντας, παρόλο που έχουν γίνει αξιόλογα βήματα στην κατανόηση της αιτιολογίας και αντιμετώπισης της νόσου Alzheimer, δεν είναι πλήρως κατανοητή η φύση της, ούτε υπάρχει μια αποτελεσματική θεραπεία που να διακόπτει την πορεία της. Στο μέλλον, με τη συνεχή συσσώρευση των επιστημονικών δεδομένων, ίσως να βρεθεί και η ακριβής αιτιολογία της νόσου και να υπάρξουν αποτελεσματικότερες θεραπείες που να αντιμετωπίζουν όχι μόνο τα συμπτώματα της νόσου, όπως γίνεται σήμερα, αλλά και την εξέλιξή της.

Γ.5. Η παροδική σφαιρική αμνησία

Η παροδική σφαιρική αμνησία(ΠΣΑ) παρουσιάζεται κυρίως σε άτομα μέσης και προχωρημένης ηλικίας και χαρακτηρίζεται από έντονη διαταραχή στη μνήμη επεισοδίων που διαρκεί λίγες ώρες(Guillery, Desgranges, de la Sayette, Landeau, Eustache & Baron, 2002). Μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε νέους ανθρώπους και είναι μια διαταραχή αρκετά συχνή, με περίπου 10 περιπτώσεις ανά 100 000 άτομα(Tosi & Righetti, 1997), και η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 60 χρόνια(Sander & Sander, 2005).

Η ΠΣΑ χαρακτηρίζεται από ανικανότητα στο σχηματισμό νέων αναμνήσεων(πρόδρομη αμνησία) που διαρκεί λιγότερο από 24 ώρες και δε σχετίζεται με άλλα τοπικά νευρολογικά σημεία ή συμπτώματα. Στους ασθενείς υπάρχει επίσης ανάδρομη αμνησία για μέρες, μήνες ή χρόνια πριν από την προσβολή(Lewis, 1998).
Η αμνησία αφορά γεγονότα του παρόντος και του πρόσφατου παρελθόντος ενώ κατά τη διάρκεια των κρίσεων η αναγνώριση προσώπων και οι κινητικές, αισθητικές και αντανακλαστικές λειτουργίες δεν επηρεάζονται, και δεν υπάρχει διαταραχή του επιπέδου της συνείδησης ή εμφανές σημείο επιληπτικής δραστηριότητας(Victor & Ropper, 2001/2003, σελ. 535-536). Η ξαφνική αυτή εμφάνιση ανάδρομης και πρόδρομης αμνησίας είναι μια τραυματική εμπειρία για τον ασθενή, τους συγγενείς και τους γιατρούς. Κατά την οξεία φάση της ΠΣΑ η ανάδρομη αμνησία μπορεί να επεκτείνεται σε βδομάδες ή μήνες. Πολλοί ασθενείς επαναλαμβάνουν τις ίδιες

ερωτήσεις και φαίνονται μπερδεμένοι και αποπροσανατολισμένοι στο χώρο και στο χρόνο. Όπως αναφέρθηκε, εφόσον υπάρχει απώλεια της αυτοεπίγνωσης και της συνείδησης αποκλείεται η διάγνωση της ΠΣΑ ενώ οι ασθενείς μπορούν να κάνουν πολύπλοκες δραστηριότητες όπως να μαγειρέψουν ή να οδηγήσουν. Πολλοί ασθενείς κατά την προσβολή αναφέρουν μη ειδικά χαρακτηριστικά όπως σκοτοδίνες, ναυτία και πονοκεφάλους. Το αμνησιακό σύνδρομο παρέρχεται αυθόρμητα μέσα σε 24 ώρες, τυπικά μέσα σε λίγες ώρες, με αμνησία για τα γεγονότα που συνέβησαν κατά το κυρίως επεισόδιο. Αν και αναφέρεται ως καλοήθες σύνδρομο, μπορεί να υπάρξει επιμένουσα διαταραχή των γνωσιακών λειτουργιών(Sander & Sander, 2005). Επίσης, μετά το τέλος του επεισοδίου μπορεί να υπάρχει μόνιμο κενό στη μνήμη και για γεγονότα που προηγήθηκαν σε σύντομο χρονικό διάστημα, από ώρες ως μέρες, του επεισοδίου, ενώ υποτροπές των κρίσεων είναι συχνές(Victor & Ropper, 2001/2003, σελ. 535-536).

Αν και έχει περιγραφεί εδώ και περισσότερα από 30 χρόνια, η αιτιολογία του συνδρόμου είναι ακόμα ασαφής. Γεγονότα που μπορούν να την προκαλέσουν είναι η βύθιση σε κρύο νερό, η σεξουαλική επαφή, το φύσημα της μύτης με μύτη και στόμα κλειστά, και το συναισθηματικό στρες. Έχουν προταθεί μηχανισμοί όπως παροδικά ισχαιμικά επεισόδια και στις δυο οπίσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες και η επιληψία. Άλλοι ερευνητές προτείνουν ότι οφείλεται σε γενική διαταραχή της αιματικής ροής από το σώμα στον εγκέφαλο(Lewis, 1998) ενώ αναφέρονται περιστατικά στα οποία η ΠΣΑ σχετίζεται με ημικρανία και φυσική άσκηση(Tosi & Righetti, 1997). Επίσης, έχουν εμπλακεί ψυχολογικές διαταραχές και στοιχεία της προσωπικότητας του ασθενή, χωρίς όμως να υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις. Συχνό φαινόμενο είναι η ΠΣΑ να εμφανισθεί σε περιόδους αυξημένου στρες, υπερκόπωσης και έπειτα από συναισθηματική διέγερση. Μελέτες για φοβογόνους παράγοντες και για χαρακτηριστικά της προσωπικότητας ασθενών με ΠΣΑ έδειξαν ότι πολλοί από τους ασθενείς αυτούς μπορούν να χαρακτηριστούν ως άτομα με φοβίες ως στοιχείο της προσωπικότητας τους. Όλα τα παραπάνω μπορεί να οδηγούν σε μια υποδιάχυση αίματος σε σχετικές με τη μνήμη περιοχές(Sander & Sander, 2005).

Γενικά, θεωρείται ότι κατά τη ΠΣΑ υπάρχει μια παροδική διαταραχή στα συστήματα που υπηρετούν τη πρόσφατη μνήμη και ιδιαίτερα στους έσω κροταφικούς λοβούς ή τον διεγκέφαλο(Lewis, 1998). Παρά τις διαφωνίες όσον αφορά την αιτιολογία της, έχουν βρεθεί παθολογικές αλλαγές που επηρεάζουν τη βασική έσω κροταφική περιοχή, τον ιππόκαμπο και τον παραϊππόκαμπο(Sander & Sander, 2005).

Έρευνες με PET έδειξαν ότι σε ασθενείς με τη διαταραχή παρουσιάστηκαν ήπιες αλλά σημαντικές αλλαγές στη δραστηριότητα της αμυγδαλής, δεξιάς ή αριστερής και στον αριστερό οπίσθιο ιππόκαμπο(Guillery, Desgranges, de la Sayette, Landeau, Eustache & Baron, 2002). Ερευνητές που χρησιμοποίησαν SPECT βρήκαν ότι σε ασθενή κατά την οξεία φάση ΠΣΑ υπάρχει υποδιάχυση στα δεξιά βασικά γάγγλια και τον αριστερό κροταφικό λοβό. Οι ερευνητές αναφέρουν ότι οι διαταραχές στο δεξί ημισφαίριο μπορεί να αντανακλούν τις διαταραχές στην ανάκληση, ενώ οι διαταραχές στον αριστερό κροταφικό λοβό την κωδικοποίηση των δεδομένων στους ασθενείς αυτούς(Warren, Chatterton & Thompson, 2000). Τέλος, ερευνητές αναφέρουν ότι παρατήρησαν σε ασθενή με ΠΣΑ δομικές ανωμαλίες μονόπλευρα στο σώμα του κερκοφόρου πυρήνα. Οι διαταραχές στη περιοχή προκλήθηκαν από οξεία ισχαιμία γεγονός που υποστηρίζει προηγούμενες υποθέσεις ότι η ΠΣΑ προκαλείται λόγω ισχαιμίας(Ravindran, Jain, Ming & Bartlett, 2004). Παρά τις παραπάνω ενδείξεις, οι διάφορες μελέτες δεν έχουν καταφέρει ακόμα να στηρίξουν ικανοποιητικά μια συγκεκριμένη πρόταση όσον αφορά την αιτιολογία της ΠΣΑ και η έρευνα θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι να διευκρινιστούν πλήρως τα αίτια του συνδρόμου.

Βιβλιογραφία

Abe, K. (2001). Modulation of hippocampal long-term potentiation by the amygdala: a synaptic mechanism linking emotion and memory. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 86, 18-22.

Adams, S., Kesner, R.P., & Ragozzino, M.E. (2001). Role of the medial and lateral caudate-putamen in mediating an auditory conditional response association. *Neurobiology of Learning and Memory*, 76, 106-116.

Aggleton, J.P., Kyd, R.J., & Bilkey, D.K. (2004). When is the perirhinal cortex necessary for the performance of spatial memory tasks? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28, 611-624.

Aggleton, J.P., & Mishkin, M. (1983). Visual recognition impairment following medial thalamic lesions in monkeys. *Neuropsychologia*, 21, 189-197.

Aggleton, J.P., Vann, S.D., Oswald, C.J.P., & Good, M. (2000). Identifying cortical inputs to the rat hippocampus that subserve allocentric spatial processes: a simple problem with a complex answer. *Hippocampus*, 10, 466-474.

Akirav, I., & Richter-Levin, G. (1999). Priming stimulation in the basolateral amygdala modulates synaptic plasticity in the rat dentate gyrus. *Neuroscience Letters*, 270, 83-86.

Alkondon, M., & Albuquerque, E.X. (2001). Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 and alpha4beta2 subtypes differentially control GABAergic input to CA1 neurons in rat hippocampus. *Journal of Neurophysiology*, 86, 3043-3055.

Almaguer-Melian, W., Rosillo, J.C., Frey, J.U., & Bergado, J.A. (2006). Subcortical deafferentation impairs behavioral reinforcement of Long-Term Potentiation in the dentate gyrus of freely moving rats. *Neuroscience*, 138, 1083-1088.

Aoki, H., Kimoto, K., Hori, N., & Toyoda, M. (2005). Cell proliferation in the dentate gyrus of rat hippocampus is inhibited by soft diet feeding. *Gerontology*, 51, 369-374.

Arendt, T., Bigl, V., Arendt, A., & Tennstedt, A. (1983). Loss of neurons in the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's disease, paralysis agitans and Korsakoff's disease. *Acta Neuropathologica*, 61, 101-108.

Arthur, D., & Levin, E.D. (2002). Chronic inhibition of α4β2 nicotinic receptors in the ventral hippocampus of rats: impacts on memory and nicotine response. *Psychopharmacology*, 160, 140-145.

Assaf, M., Rivkin, P.R., Kuzu, C.H., Calhoun, V.D., Kraut, M.A., Groth, K.M., Yassa, M.A., Hart Jr, J., & Pearlson, G.D. (2006). Abnormal object recall and anterior cingulate overactivation correlate with formal thought disorder in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 59, 452-459.

Attwell, P.J.E., Cooke, S.F., & Yeo, C.H. (2002). Cerebellar function in consolidation of a motor memory. *Neuron*, 34, 1011-1020.

Auld, D.S., Kornecook, T.J., Bastianetto, S., & Quirion, R. (2002). Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to β-amyloid peptides, cognition, and treatment strategies. *Progress in Neurobiology*, 68, 209-245.

Baddeley, A. (1997). *Human memory – Theory & Practice* (revised ed.). East Sussex: Psychology Press.

Baddeley, A.D. (1999). *Essentials of human memory*. East Sussex: Psychology Press Ltd

Baddeley, A.D. (2004). The psychology of memory. In A.D. Baddeley, M.D. Kopelman & B.A. Wilson (eds), *The essential handbook of memory disorders for clinicians* (pp. 1-14). Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.

Badgaiyan, R.D., Schacter, D.L., & Alpert, N.M. (2002). Retrieval of relational information: a role for the left inferior prefrontal cortex. *Neuroimage*, 17, 393-400.

Bailey, A.M., Rudisill, M.L., Hoof, E.J., & Loving, M.L. (2003). 192 IgG-saporin lesions to the nucleus basalis magnocellularis (nBM) disrupt acquisition of learning set formation. *Brain Research*, 969, 147-159.

Bao, S., Chen, L., Kim, J.J., & Thompson, R.F. (2002). Cerebellar cortical inhibition and classical eyeblink conditioning. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99, 1592-1597.

Barch, D.M., & Carter, C.S. (2005). Amphetamine improves cognitive function in medicated individuals with schizophrenia and in healthy volunteers. *Schizophrenia Research*, 77, 43-58.

Barnes, T.D., Kubota, Y., Hu, D., Jin, D.Z., & Graybiel, A.M. (2005). Activity of striatal neurons reflects dynamic encoding and recoding of procedural memories. *Nature*, 437, 1158-1161.

Bartesaghi, R., Gessi, T., & Sperti, L. (1988). Electrophysiological analysis of the dorsal hippocampal commissure projections to the entorhinal area. *Neuroscience*, 26, 55-67.

Bartesaghi, R., Gessi, T., & Sperti, L. (1989). Electrophysiological analysis of the hippocampal projections to the entorhinal area. *Neuroscience*, 30, 51-62.

Bartesaghi, R., Raffi, M., & Ciani, E. (2006). Effect of early isolation on signal transfer in the entorhinal cortex-dentate-hippocampal system. *Neuroscience*, 137, 875-890.

Bartesaghi, R., Raffi, M., & Severi, (2003). Effects of early isolation on layer II neurons in the entorhinal cortex of the Guinea pig. *Neuroscience*, 120, 721-732.

Basso, M., Yang, J., Warren, L., MacAvoy, M.G., Varma, P., Bronen, R.A., & van

Dyck, C.H. (2006). Volumetry of amygdala and hippocampus and memory performance in Alzheimer's disease. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, in press.

Baxter, M.G., & Chiba, A.A. (1999). Cognitive functions of the basal forebrain. *Current Opinion in Neurobiology*, 9, 178-183.

Beer, T.M., Bland, L.B., Bussiere, J.R., Neiss, M.B., Wersinger, E.M., Garzotto, M., Ryan, C.W., & Janowsky, J.S. (2006). Testosterone loss and estradiol administration modify memory in men. *The Journal of Urology*, 175, 130-135.

Berlau, D.J., & McGaugh, J.L. (2006). Enhancement of extinction memory consolidation: the role of the noradrenergic and GABAergic systems within thw basolateral amygdala. *Neurobiology of Learning and Memory*, in press.

Bernabeu, R., Yang, T., Xie, Y., Mehta, B., Ma, S.Y., & Longo, F.M. (2006). Downregulation of the LAR protein tyrosine phospatase receptor is associated with increased dentate gyrus neurogenesis and an increased number of granule cell layer neurons. *Mollecular and Cellular Neuroscience*, 31, 723-738.

Bettany, J.H., & Levin, E.D. (2001). Ventral hippocampal α7 nicotinic receptor blockade and chronic nicotine effects on memory performance in the radial-arm maze. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 70, 467-474.

Beyenburg, S., Watzka, M., Clusmann, H., Blümcke, I., Bidlingmaier, F., Elger, C.E., Stoffel-Wagner, B. (2000). Androgen receptor mRNA expression in the human hippocampus. *Neuroscience Letters*, 294, 25-28.

Birzniece, V., Bäckström, T., Johansson, I.M., Lindblad, C., Lundgren, P., Löfgren, M., Olsson, T., Ragagnin, G., Taube, M., Turkmen, S., Wahlström, G., Wang, M.D., Wihlbäck, A.C., & Zhu, D. (2005). Neuroactive steroid effects on cognitive functions with a focus on the serotonin and GABA systems. *Brain Research Reviews*, in press.

Bodnar, R.J., & Klein, G.E. (2005). Endogenous opiates and behavior: 2004. *Peptides*, 26, 2629-2711.

Braak, H., Braak, E., Bohl, J., & Reintjes, R. (1996). Age, neurofibrillary changes, Aβ-amyloid and the onset of Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 210, 87-90.

Bracha, V., Zhao, L., Irwin, K.B., & Bloedel, J.R. (2000). The human cerebellum and associative learning: dissociation between the acquisition, retention and extinction of conditioned eyeblinks. *Brain Research*, 860, 87-94.

Braver, T.S., Cohen, J.D., Nystrom, L.E., Jonides, J., Smith, E.E., & Noll, D.C. (1997). A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage*, 5, 49-62.

Brewer, J.B., Zhao, Z., Desmond, J.E., Glover, G.H., & Gabrieli, J.D.E. (1998). Making memories: brain activity that predicts how well visual experience will be remembered. *Science*, 281, 1185-1187.

Browman, K.E., Curzon, P., Pan, J.B., Molesky, A.L., Komater, V.A., Decker, M.W., Brioni, J.D., Moreland, R.B., & Fox, G.B. (2005). A-412997, a selective dopamine D_4 agonist, improves cognitive performance in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 82, 148-155.

Buccafusco, J.J., Letchworth, S.R., Bencherif, M., & Lippiello, P.M. (2005). Long-lasting cognitive improvement with nicotine receptor agonists: mechanisms of pharmacokinetic-pharmacodynamic discordance. *Trends in Pharmacological Sciences*. 7, 352-360.

Buckley, M.J. (2005). The role of the perirhinal cortex and hippocampus in learning, memory, and perception. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 58B, 246-268.

Buckley, M.J., & Gaffan, D. (1998). Perirhinal cortex ablation impairs configural

learning and paired-associate learning equally. *Neuropsychologia*, 36, 535-546.

Buffalo, E.A., Ramus, S.J., Clark, R.E., Teng, E., Squire, L.R., & Zola, S.M. (1999). Dissociation between the effects of damage to perirhinal cortex and area TE. *Learning & Memory*, 6, 572-599.

Burghaus, L., Schütz, U., Krempel, U., de Vos, R.A.I., Jansen Steur, E.N.H., Wevers, A., Lindstrom, J., Schröder, H. (2000). Quantitative assessment of nicotinic acetylcholine receptor proteins in the cerebral cortex of Alzheimer patients. *Molecular Brain Research*, 76, 385-388.

Bush, G., Luu, P., & Posner, M.I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 4, 215-222.

Bush, G., Vogt, B.A., Holmes, J., Dale, A.M., Greve, D., Jenike, M.A., & Rosen, B.R. (2002). Dorsal anterior cingulated cortex: a role in reward-based decision making. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99, 523-528.

Bussey, T.J., & Saksida, L.M. (2005). Object memory and perception in the medial temporal lobe: an alternative approach. *Current Opinion in Neurobiology*, 15, 730-737.

Butcher, S.K., & Lord, J.M. (2004). Stress responses and innate immunity: aging as a contributory factor. *Aging Cell*, 3,151-160.

Cadiacio, C.L., Milner, T.A., Gallagher, M., & Pierce, J.P. (2003). Hilar neuropeptide Y interneuron loss in the aged rat hippocampal formation. *Experimental Neurology*, 183, 147-158.

Carlson, N.R. (1998). *Physiology of Behavior* (6th ed.). Boston: Ally and Bacon.

Carre, G.P., & Harley, C.W. (1991). Population spike facilitation in the dentate gyrus following glutamate to the lateral supramammillary nucleus. *Brain Research*, 568, 307-310.

Cassel, J.C., Gaurivaud, M., Lazarus, C., Bertrand, F., Galani, R., & Jeltsch, H. (2002). Grafts of fetal septal cells after cholinergic immunotoxic denervation of the hippocampus: a functional dissociation between dorsal and ventral implantation sites. *Neuroscience*, 113, 871-882.

Chan, D., Revesz, T., & Rudge, P. (2002). Hippocampal, but not parahippocampal, damage in a case of dense retrograde amnesia: a pathological study. *Neuroscience Letters*, 329, 61-64.

Chan-Palay, V., (1988). Neurons with galanin innervate cholinergic cells in the human basal forebrain and galanin and acetylcholine coexist. *Brain Research Bulletin*, 21, 465-472.

Chang, Q., & Gold, P.E. (2004). Impaired and spared cholinergic functions in the hippocampus after lesions of the medial septum/vertical limb of the diagonal band with 192 IgG-Saporin. *Hippocampus*, 14, 170-179.

Chappell, J., McMahan, R., Chiba, A., & Gallagher, M. (1998). A re-examination of the role of basal forebrain cholinergic neurons in spatial working memory. *Neuropharmacology*, 37, 481-487.

Chen, Y.L., Hsieh, C.L., Wu, P.H.B., & Lin, J.G. (2004). Effect of *Polygala tenuifolia* root on behavioral disorders by lesioning nucleus basalis magnocellularis in rat. *Journal of Ethnopharmacology*, 95, 47-55.

Chen, L., Yamada, K., Nabeshima, T., & Sokabe, M. (2006). α7 Nicotinic acetylcholine receptor as a target to rescue deficit in hippocampal LTP induction in β-amyloid infused rats. *Neuropharmacology*, 50, 254-268.

Cipolotti, L., & Moscovitch, M. (2005). The hippocampus and remote autobiographical memory. *The Lancet Neurology*, 4, 792-793.

Clayton, D.A., Grosshans, D.R., & Browning, M.D. (2002). Aging and surface

expression of hippocampal NMDA receptors. *The Journal of Biological Chemistry*, 277, 14367-14369.

Collier, T.J., Greene, J.G., Felten, D.L., Stevens, S.Y., & Collier, K.S. (2004). Reduced cortical noradrenergic neurotransmission is associated with increased neophobia and impaired spatial memory in aged rats. *Neurobiology of Aging*, 25, 209-221.

Colom, L.V. (2006). Septal networks: revelance to theta rhythm, epilepsy and Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 96, 609-623.

Conejo, N.M., González-Pardo, H., Vallejo, G., & Arias, J.L. (2004). Involvement of the mammillary bodies in spatial working memory revealed by cytochrome oxidase activity. *Brain research*, 1011, 107-114.

Corkin, S., Amaral, D.G., González, R.G., Johnson, K.A., & Hyman, B.T. (1997). H.M.'s medial temporal lobe lesion: findings from magnetic resonance imaging. *The Journal of Neuroscience*, 17, 3964-3979.

Costa, V.C.I., Bueno, J.L.O., & Xavier, G.F. (2005). Dentate gyrus-selective colchicine lesion and performance in temporal and spatial tasks. *Behavioural Brain Research*, 160, 286-303.

Coultrap, S.J., Nixon, K.M., Alvestad, R.M., Valenzuela, C.F., & Browning, M.D. (2005). Differential expression of NMDA receptor subunits and splice variants among the CA1, CA3 and dentate gyrus of the adult rat. *Molecular Brain Research*, 135, 104-111.

Coumis, U., & Davies, C.H. (2002). The effects of galanin on long-term synaptic plasticity in the CA1 area of rodent hipocampus. *Neuroscience*, 112, 173-182.

Courtney, S.M., Petit, L., Haxby, J.V., & Ungerleider, L.G. (1998). The role of prefrontal cortex in working memory: examining the contents of consciousness. *Phil. Trans. R. Soc. Land. B*, 353, 1819-1828.

Crawley, J.N., & Corwin, R.L. (1994). Biological actions of cholecystokinin. *Peptides*, 15, 731-755.

Daniel, J.M., Hulst, J.L., & Lee, C.D. (2005). Role of hippocampal M2 muscarinic receptors in the estrogen-induced enhancement of working memory. *Neuroscience*, 132, 57-64.

Daselaar, S.M., Rombouts, S.A.R.B., Veltman, D.J., Raaijmakers, J.G.W., Lazeron, R.H.C., & Jonker, C. (2001). Parahippocampal activation during successful recognition of words: a self-paced event-related fMRI study. *NeuroImage*, 13, 1113-1120.

Dash, P.K., Hebert, A.E., & Runyan, J.D. (2004). A unified theory for systems and cellular memory consolidation. *Brain Research Reviews*. 45, 30-37.

De Curtis, M., & Paré, D. (2004). The rhinal cortices: a wall of inhibition between the neocortex and the hippocampus. *Progress in Neurobiology*, 74, 101-110.

D'Esposito, M., Ballard, D., Aguirre, G.K., & Zarahn, E. (1998). Human prefrontal cortex is not specific for working memory: a functional MRI study. *Neuroimage*, 8, 274-282.

Dekker, J.A.M., Connor, D.J., & Thal, L.J. (1991). The role of cholinergic projections from the nucleus basalis in memory. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 15, 299-317.

Delatour, B., Guégan, M., Volk, A., & Dhenain, M. (2006). In vivo MRI and histological evaluation of brain atrophy in APP/PS1 transgenic mice. *Neurobiology of Aging*, 27, 835-847.

Deller, T., & Frotscher, M. (1997). Lesion-induced plasticity of central neurons: sprouting of single fibres in the rat hippocampus after unilateral entorhinal cortex lesion. *Progress in Neurobiology*, 53, 687-727.

Demetriades, A.K. (2002). Functional neuroimaging in Alzheimer's type dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 203-204, 247-251.

Devan, B.D., McDonald, R.J., & White, N.M. (1999). Effects of medial and lateral caudate-putamen lesions on place- and cue-guided behaviors in the water maze: relation to thigmotaxis. *Behavioural Brain Research*, 100, 5-14.

De Zeeuw, C.I., & Yeo, C.H. (2005). Time and tide in cerebellar memory formation. *Current opinion in Neurobiology*, 15, 667-674.

Domes, G., Heinrichs, M., Rimmele, U., Reichwald, U., & Hautzinger, M. (2004). Acute stress impairs recognition for positive words – association with stress induced cortisol secretion. *Stress*, 7, 173-181.

Donley, M.P., Schulkin, J., & Rosen, J.B. (2005). Glucocorticoid receptor antagonism in the basolateral amygdala and ventral hippocampus interferes with long-term memory of contextual fear. *Behavioural Brain Research*, 164, 197-205.

Drephal, C., Schubert, M., & Albrecht, D. (2006). Input-specific long-term potentiation in the rat lateral amygdala of horizontal slices. *Neurobiology of Learning and Memory*, 85, 272-282.

Dubnau, J., Chiang, A.C., & Tully, T. (2003). Neural Substrates of memory: from synapse to system. *Journal of Neurobiology(????)*, 54, 238-253.

Dubrovsky, B.O. (2005). Steroids, neuroactive steroids and neurosteroids in psychopathology. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 29, 169-192.

Dutar, P., Lamour, Y., & Nicoll, R.A. (1989). Galanin blocks the slow cholinergic EPSP in CA1 pyramidal neurons from ventral hippocampus. *European Journal of Pharmacology*, 164, 355-360.

Edelstyn, N.M.J., Ellis, S.J., Jenkinson, P., & Sawyer, A. (2002). Contribution of the left dorsomedial thalamus to recognition memory: a neuropsychological case study. *Neurocase*, 8, 442-452.

Edelstyn, N.M.J., Hunter, B., & Ellis, S.J. (2006). Bilateral dorsolateral thalamic lesions disrupts conscious recollection. *Neuropsychologia*, 44, 931-938.

Egashira, N., Tanoue, A., Higashihara, F., Mishima, K., Fukue, Y., Takano, Y, Tsujimoto, G., Iwasaki, K., & Fujiwara, M. (2004). V1a receptor knockout mice exhibit impairment of spatial memory in an eight-arm radial maze. *Neuroscience Letters*, 356, 195-198.

Eichenbaum, H. (1996). Is the rodent hippocampus just for 'place'? *Current Opinion in Neurobiology*, 6, 187-195.

Eichenbaum, H., Cohen, N.J., Otto, T., & Wible, C. (1991). Memory representation in the hippocampus: functional domain and functional organization. In L.R. Squire, N.M. Weinberger, G. Lynch & J.L. McGaugh (Eds), *Memory: Organisation and locus of change* (pp. 163-204). New York: Oxford University Press.

Eijkenboom, M., Blokland, A., & Van Der Staay, F.J. (2000). Modelling cognitive dysfunctions with bilateral injections of ibotenic acid into the rat entorhinal cortex. *Neuroscience*, 101, 27-39.

Elvander, E., & Ögren, S.O. (2005). Medial septal galanin and acetylcholine: influence on hippocampal acetylcholine and spatial learning. *Neuropeptides*, 39, 245-248.

Elvander, E., Schött, P.A., Sandin, J., Bjelke, B., Kehr, J., Yoshitake, T., & Ögren, S.O. (2004). Intraseptal muscarinic ligands and galanin: influence oh hippocampal acetylcholine and cognition. *Neuroscience*, 126, 541-557.

Ennaceur, A., & Aggleton, J.P. (1997). The effects of neurotoxic lesions of the perirhinal cortex combined to fornix transection on object recognition memory in

the rat. *Behavioural Brain Research*, 88, 181-193.

Ennaceur, A., Neave, N., & Aggleton, J.P. (1997). Spontaneous object recognition and object location memory in rats: the effects of lesions in the cingulate cortices, the medial prefrontal cortex, the cingulum bundle and the fornix. *Experimental Brain Research*, 113, 509-519.

Erickson, E.J., Watts, K.D., & Parent, M.B. (2006). Septal co-infusions of glucose with $GABA_B$ agonist impair memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 85, 66-70.

Erixon-Lindroth, N., Farde, L., Wahlin, T.B.R., Sovago, J., Halldin, C., & Bäckman, L. (2005). The role of the striatal dopamine transporter in cognitive aging. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 138, 1-12.

Fanselow, M.S., & LeDoux, J.E. (1999). Why we think plasticity underlying Pavlovian fear conditioning occurs in the basolateral amygdala. *Neuron*, 23, 229-232.

Featherstone, R.E., & McDonald, R.J. (2004). Dorsal striatum and stimulus-response learning: lesions of the dorsolateral, but not dorsomedial, striatum impair acquisition of a stimulus-response-based instrumental discrimination task, while sparing conditioned place preference learning. *Neuroscience*, 124, 23-31.

Featherstone, R.E., & McDonald, R.J. (2005). Lesions of the dorsolateral striatum impair the acquisition of a simplified stimulus-response dependent conditional discrimination task. *Neuroscience*, 136, 387-395.

Ferreira, G., Miranda, M.I., De la Cruz, V., Rodriguez-Ortiz, C.J., & Bermudez-Rattoni, F. (2005). Basolateral amygdala glutamatergic activation enhances taste aversion through NMDA receptor activation in the insular cortex. *European Journal of Neuroscience*, 22, 2596-2604.

Fine, A., Hoyle, C., Maclean, C.J., Levatte, T.L., Baker, H.F., & Ridley, R.M. (1997).

Learning impairments following injection of a selective cholinergic immunotoxin, ME20.4 IgG-saporin, into the basal nucleus of Meynert in monkeys. *Neuroscience*, 81, 331-343.

Fisone, G., Bartfai, T., Nilsson, S., & Hökfelt, T. (1991). Galanin inhibits the potassium-evoked release of acetylcholine and the muscarinic receptor-mediated stimulation of phosphoinositide turnover in slices of monkey hippocampus. *Brain Research*, 568, 279-284.

Flaten, T.P. (2001). Aluminum as a risk factor in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water. *Brain Research Bulletin*, 55, 187-196.

Fleck, M.S., Daselaar, S.M., Dobbins, I.G., & Cabeza, R. (2006). Role of prefrontal and anterior cingulated regions in decision-making processes shared by memory and nonmemory tasks. *Cerebral Cortex*, in press.

Flood, J.F., Baker, M.L., Hernandez, E.N., & Morley, J.E. (1989). Modulation of memory processing by neuropeptide Y varies with brain injection site. *Brain Research*, 503, 73-82.

Flood, J.F., Hernandez, E.N., & Morley, J.E. (1987). Modulation of memory processing by neuropeptide Y. *Brain Research*, 421, 280-290.

Flood, J.F., & Morley, J.E. (1989). Dissociation of the effects of neuropeptide Y on feeding and memory: evidence for pre- and postsynaptic mediation. *Peptides*, 10, 963-966.

Foster, H.D. (2002). Why the preeminent risk factor in sporadic Alzheimer's disease cannot be genetic. *Medical Hypotheses*, 59, 57-61.

Fragkouli, A., Hearn, C., Errington, M., Cooke, S., Grigoriou, M., Bliss, T., Stylianopoulou, F., & Pachnis, V. (2005). Loss of forebrain cholinergic neurons and impairment in spatial learning and memory in LHX7-deficient mice. *European Journal of Neuroscience*, 21, 2923-2938.

Freeman, W.J. (1991). Insights into processes of visual perception from studies in the olfactory system. In L.R. Squire, N.M. Weinberger, G. Lynch & J.L. McGaugh (Eds), *Memory: Organisation and locus of change* (pp. 35-48). New York: Oxford University Press.

Frielingsdorf, H., Thal, L.J., & Pizzo, D.P. (2006). The septohippocampal cholinergic system and spatial working memory in the Morris water maze. *Behavioural Brain Research*, 168, 37-46.

Fu, A.L., Huang, S.J., & Sun, M.J. (2005). Complementary remedy of aged-related learning and memory deficits via exogenous choline acetyltranferase. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 336, 268-273.

Fujii, S., Ji, Z., & Sumikawa, K. (2000). Inactivation of α7 Ach receptors and activation of non-α7 Ach receptors both contribute to long term potentiation induction in the hippocampal CA1 region. *Neuroscience Letters*, 286, 134-138.

Gaffan, D. (1994). Scene-specific memory for objects: a model of episodic memory impairment in monkeys with fornix transection. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 6, 305-320.

Galani, R., Obis, S., Coutureau, E., Jarrard, L., & Cassel, J.C. (2002). A comparison of the effects of fimbria-fornix, hippocampal, or entorhinal cortex lesions on spatial reference and working memory in rats: short versus long postsurgical recovery period. *Neurobiology of Learning and Memory*, 77, 1-16.

Galani, R., Weiss, I., Cassel, J.C., & Kelche, C. (1998). Spatial memory, habituation, and reactions to spatial and nonspatial changes in rats with selective lesions of the hippocampus, the entorhinal cortex or the subiculum. *Behavioural Brain Research*, 96, 1-12.

Geddes, J.W., Brunner, L., Cotman, C.W., & Burzaki, G. (1992). Alternations in [^{3}H]Kainate and *N*-Methyl-D-Aspartate-sensitive L-[^{3}H]- glutamate binding in the

rat hippocampal formation following fimbria-fornix lesions. *Experimental Neurology*, 115, 271-281.

George, O., Vallée, M., Le Moal, M., & Mayo, W. (2006). Neurosteroids and cholinergic systems: implications for sleep and cognitive processes and potential role of age-related changes. *Psychopharmacology*, 165, 402-413.

Gerhardt, P., Voits, M., Fink, H., & Huston, J.P. (1994). Evidence for mnemotropic action of cholecystokinin fragments Boc-CCK-4 and CCK-8S. *Peptides*, 15, 689-697.

Gibbs, M.E., & Johnston, G.A.R. (2005). Opposing roles for $GABA_A$ and $GABA_C$ receptors in short-term memory formation in young chicks. *Neuroscience*, 131, 567-576.

Gibbs, S.E.B., & D'Esposito, M. (2006). A functional magnetic resonance imaging study of the effects of pergolide, a dopamine receptor agonist, on component processes of working memory. *Neuroscience*, 139, 359-371.

Gilbert, P.E., Kesner, R.P., & Lee, I. (2001). Dissociating hippocampal subregions: a double dissociation between dentate gyrus and CA1. *Hippocampus*, 11, 626-636.

Gisquet-Verrier, P., Botreau, F., Venero, C., & Sandi, C. (2004). Exposure to retrieval cues improves retention performance and induces changes in ACTH and corticosterone release. *Psychoneuroendocrinology*, 29, 529-556.

Gleason, T.C., Dreiling, J.L., & Crawley, J.N. (1999). Rat strain differences in response to galanin on the Morris water task. *Neuropeptides*, 33, 265-270.

Gluck, M.A., Myers, C., & Meeter, M. (2005). Cortico-hippocampal interaction and adaptive stimulus representation: a neurocomputational theory of associative learning and memory. *Neural Networks*, 18, 1265-1279.

Graff-Radford, N.R., Tranel, D., Van Hoesen, G.W., & Brandt, J.P. (1992).

Diencephalic amnesia. In G. Vallar, S.F. Cappa & C.W. Wallesch (Eds.), *Neuropsychological disorders associated with subcortical lesions* (pp. 143-168). Oxford: Oxford University Press.

Green, A., Ellis, K.A., Ellis, J., Bartholomeusz, C.F., Ilic, S., Croft, R.J., Phan, K.L., & Nathan, P.J. (2005). Muscarinic and nicotinic receptor modulation of object and spatial *n*-back working memory in humans. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 81, 575-584.

Grön, G., Brandenburg, I., Wunderlich, A.P., & Riepe, M.W. (2006). Inhibition of hippocampal function in mild cognitive impairment: targeting the cholinergic hypothesis. *Neurobiology of Aging*, 27, 78-87.

Guillery, B., Desgranges, B., de la Sayette, V., Landeau, B., Eustache, F., & Baron, J.C. (2002). Transient global amnesia: concomitant episodic memory and positron emission tomography assessment in two additional patients. *Neuroscience Letters*, 325, 62-66.

Gulpinar, M.A., & Yegen, B.C. (2004). The physiology of learning and memory: role of peptides and stress. *Current Protein and Peptide Science*, 5, 457-473.

Hagan, , J.J., Verheijck, E.E., Spigt, M.H., & Ruigt, G.S.F. (1992). Behavioural and electrophysiological studies of entorhinal cortex lesions in the rat. *Physiology & Behaviour*, 51, 255-266.

Hama, E., & Saido, T.C. (2005). Etiology of sporadic Alzheimer's disease: somatostatin, neprilysin, and amyloid β peptide. *Medical Hypotheses*, 65, 498-500.

Hamann, S.B., & Squire, L.R. (1995). On the acquisition of new declarative knowledge in amnesia. *Behavioral Neuroscience*, 109, 1027-1044.

Harding, A., Halliday, G., Caine, D., & Kril, J. (2000). Degeneration of anterior thalamic nuclei differentiates alcoholics with amnesia. *Brain*, 123, 141-154.

Hartman, D.E. (1995). *Neuropsychological Toxicology- Identification and Assessment of Human Neurotoxic Syndromes*. New York: Plenum Press.

Hebb, A.L.O., Poulin, J.F., Roach, S.P., Zacharko, R.M., & Drolet, G. (2005). Cholecystokinin and endogenous opioid peptides: interactive influence on pain, cognition, and emotion. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 29, 1225-1238.

Hebert, A.E., & Dash, P.K. (2004). Plasticity in the enthorhinal cortex suppresses memory for contextual fear. *The Journal of Neuroscience*, 24, 10111-10116.

Helm, K.A., Haberman, R.P., Dean, S.L., Hoyt, E.C., Melcher, T., Lund, P.K., & Gallagher, M. (2005). $GABA_B$ receptor antagonist SGS742 improves spatial memory and reduces protein binding to the cAMP response element (CRE) in the hippocampus. *Neuropharmacology*, 48, 956-964.

Hernandez, C.M., & Terry, A.V. (2005). Repeated nicotine exposure in rats: effects on memory function, cholinergic markers and nerve growth factor. *Neuroscience*, 997-1012.

Het, S., Ramlow, G., & Wolf, O.T. (2005). A meta-analytic review of the effects of acute cortisol administration on human memory. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 771-784

Hildebrandt, H., Muller, S., Bussmann-Mork, B., Goebel, S., & Eilers, N. (2001). Are some memory deficits unique to lesions of the mammilary bodies? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23, 490-501.

Hill, J.M., Gebhardt, B.M., Azcuy, A.M., Matthews, K.E., Lukiw, W.J., Steiner, I., Thompson, H.W., Ball, M.J. (2005). Can a herpes simplex virus type 1 neuroinvasive score be correlated to other risk factors in Alzheimer's disease. *Medical Hypotheses*, 64, 320-327.

Hotte, M., Naudon, L., & Jay, T.M. (2005). Modulation of recognition and temporal order memory retrieval by dopamine D_1 receptor in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, 84, 85-92.

Hudon, C., Allen, K., Potvin, O., Doré, F.Y., & Goulet, S. (2002). Selective impairments in rats on an odor-guided continuous delayed nonmatching-to-sample (cDNMS) task after fornix transection. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 26, 1291-1301.

Hudon, C., Doré, F.Y., & Goulet, S. (2002). Spatial memory and choice behavior in the radial arm maze after fornix transection. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 26, 1113-1123.

Inagaki, T., Shimitzu, Y., Tsubouchi, K., Momose, I., Miyaoka, T., Mizuno, S., Kishi, T., Yamamori, C., & Horiguchi, J. (2003). Korsakoff syndrome following chronic subdural hematoma. *General Hospital Psychiatry*, 25, 364-366.

Ishikawa, K., Kubo, T., Shibanoki, S., Matsumoto, A., & Asai, S. (1996). Involvement of the hippocampal glutamatergic system in short-term memory. In K. Ishikawa, J.L. McGaugh & H. Sakata (Eds), *Brain Processes and memory* (pp. 15-24). Amsterdam: Elsevier Science B.V.

Isseroff, A., Rosvold, H.E., Galkin, T.W., & Goldman-Rakic, P.S. (1982). Spatial memory impairments following damage to the mediodorsal nucleus of the thalamus in rhesus monkeys. *Brain Research*, 232, 97-113.

Janas, A.M., Cunningham, S.C., Duffy, K.B., Devan, B.D., Greig, N.H., Holloway, H.W., Yu, Q.S., Markowska, A.L., Ingram, D.K., Spangler, E.L. (2005). The cholinesterase inhibitor, phenserine, improves Morris water maze performance of scopolamine-treated rats. *Life Sciences*, 76, 1073-1081.

Janowsky, J.S. (2006). Thinking with your gonads: testosterone and cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, 10, 77-82.

Jarrard, L.E. (1995). What does the hippocampus really do? *Behavioural Brain Research*, 71, 1-10.

Joëls, M., Karst, H., Alfarez, D., Heine, V.M., Qin, Y., Van Riel, E., Verkuyl, M., Lucassen, P.J, & Krugers, H.J. (2004). Effects of chronic stress on structure and cell function in rat hippocampus and hypothalamus. *Stress*, 7, 221-231.

Johnson, L.R., Farb, C., Morrisson, J.H., McEwen B.S., & Ledoux, J.E. (2005). Localization of glucocorticoid receptors at postsynaptic membranes in the lateral amygdala. *Neuroscience*, 136, 289-299.

Kaga, T., Fujimiya, M., & Inui, A. (2001). Emerging functions of neuropeptide Y Y_2 receptors in the brain. *Peptides*, 22, 501-506.

Kagan, B.L., Hirakura, Y., Azimov, R., Azimova, R., & Lin, M.G. (2002). The channel hypotheses of Alzheimer's disease: current status. *Peptides*, 23, 1311-1315.

Kalat, J.W. (1995/2003). *Βιολογική Ψυχολογία* (5η έκδοση βελτιωμένη), Τόμος Β'.(μτφ & επιμέλεια ελληνικής έκδοσης: Καστελλάκης, Α.Α. & Χρηστίδης, Δ.Α.). Αθήνα: Εκδόσεις Έλλην.

Kandel, E.R., Kupfermann, I., & Iversen, S. (2006). Μάθηση και μνήμη. Στο E.R. Kandel, J.H. Schwartz & T.M. Jessel (Επ.), *Βασικές Αρχές Νευροεπιστημών* (σελ. 1641-1668, Τόμος 3). Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.

Kapur, N., Thompson, S., Cook, P., Lang, D., & Brice, J. (1996). Anterograde but not retrograde memory loss following combined mammillary body and medial thalamic lesions. *Neuropsychologia*, 34, 1-8.

Kawahara, M., Muramoto, K., Kobayashi, K., Mori, H., & Kuroda, Y. (1994). Aluminum promotes the aggregation of Alzheimer's amyloid β-protein *in vitro*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 198, 531-535.

Kem, W.R. (2000). The brain α7 nicotinic receptor may be an important therapeutic target for the treatment of Alzheimer's disease: studies with DMXBA (GTS-21). *Behavioural Brain Research*, 113, 169-181.

Kensinger, E.A., & Schacter, D.L. (2006). Amygdala activity is associated with the successful encoding of item, but not source, information for positive and negative stimuli. *The Journal of Neuroscience*, 26, 2564-2570.

Kilpatrick, L., & Cahill, L. (2003). Amygdala modulation of parahippocampal and frontal regions during emotionally influenced memory storage. *NeuroImage*, 20, 2091-2099.

Kim, J.J., Koo, J.W, Lee, H.J., & Han, J.S. (2005). Amygdalar inactivation blocks stress-induced impairments in hippocampal long-term potentiation and spatial memory. *The Journal of Neuroscience*, 25, 1532-1539.

Kinney, J.W., Starosta, G., & Crawley, J.N. (2003). Central galanin administration blocks consolidation of spatial learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 80, 42-54.

Kirby, B.P., & Rawlins, J.N.P. (2003). The role of the septo-hippocampal cholinergic projection in T-maze rewarded alternation. *Behavioural Brain Research*, 143, 41-48.

Kishiyama, M.M., Yonelinas, A.P., Kroll, N.E., Lazzara, M.M., Nolan, E.C., Jones, E.G., & Jagust, W.J. (2005). Bilateral thalamic lesions affect recollection- and familiarity- based recognition memory judgments. *Cortex*, 41, 778-788.

Kleim, J.A., Freeman Jr, J.H., Bruneau, R., Nolan, B.C., Cooper, N.R., Zook, A., & Walters, D. (2002). Synapse formation is associated with memory storage in the cerebellum. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99, 13228-13231.

Klenerová, V., Jurčovičová, J., Kaminský, O., Šida, P., Krejči, I., Hliňák, Z., & Hynie, S. (2003). Combined restraint and cold stress in rats: effects on memory processing

in passive avoidance task and on plasma levels of ACTH and corticosterone. *Behavioural Brain Research*, 142, 143-149.

Knight, R.G. & Longmore B. E. (1994). *Clinical Neuropsychology of Alcoholism (Brain damage, behaviour and cognition series).* UK: Lawrence Erlbaum Associates Ltd.

Komatsuzaki, Y., Murakami, G., Tsurugizawa, T., Mukai, H., Tanabe, N., Mitsuhashi, K., Kawata, M., Kimoto, T., Ooishi, Y., & Kawato, S. (2005). Rapid spinogenesis of pyramidal neurons induced by activation of glucocorticoid receptors in adult male rat hippocampus. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 335, 1002-1007.

Kopelman, M.D., Stanhope, N., & Kingsley, D. (1999). Retrograde amnesia in patients with diencephalic, temporal lobe or frontal lesions. *Neuropsychologia*, 37, 939-958.

Krakauer, J.W., & Shadmehr, R. (2006). Consolidation of motor memory. *Trends in Neurosciences*, 29, 58-64.

Krebs, D.L., & Parent, M.B. (2005). Hippocampal infusions of pyruvate reverse the memory-impairing effects of septal muscimol infusions. *European Journal of Pharmacology*, 520, 91-99.

Kupfermann, I. (2003). Γνωστική λειτουργία και φλοιός. Στο E.R. Kandel, J.H. Schwartz & T.M. Jessel(Eds), Νευροεπιστήμη και Συμπεριφορά (3η εκδ) (σ. 367-384).(Μτφ στα ελληνικά από τους Καζλαρής, Α., Καραμανλίδης, Α., Παπαδόπουλος, Γ.Χ.), Ηράκλειο: Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης. (Τίτλος πρωτοτύπου *Essentials of Neural Science and Behaviour* 2nd ed).

Kupfermann, I., & Kandel, E. (2003). Μάθηση και μνήμη. Στο E.R. Kandel, J.H. Schwartz & T.M. Jessel(Eds), Νευροεπιστήμη και Συμπεριφορά (3η εκδ) (σ. 681-698).(Μτφ στα ελληνικά από τους Καζλαρής, Α., Καραμανλίδης, Α., Παπαδόπουλος, Γ.Χ.), Ηράκλειο: Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης. (Τίτλος

πρωτοτύπου *Essentials of Neural Science and Behaviour* 2nd ed).

Lackner, J.R. (1974). Observations on the speech processing capabilities of an amnesic patient: several aspects of H.M.'s language function. *Neuropsychologia*, 12, 199-207.

Lambert, J.C., Harris, J.M., Mann, D., Lemmon, H., Coates, J., Cumming, A., St-Clair, D., & Lendon, C. (2001). Are the estrogen receptors involved in Alzheimer's disease? *Neuroscience Letters*, 306, 193-197.

Lapiz, M.D.S., & Morilak, D.A. (2006). Noradrenergic modulation of cognitive function in rat medial prefrontal cortex as measured by attentional set shifting ability. *Neuroscience*, 137, 1039-1049.

Lee, J., Chai, S.Y., Morris, M.J., Mendelsohn, F.A.O., & Allen, A.M. (2003). Effect of fimbria-fornix lesion on ^{125}I-angiotensin IV (Ang IV) binding in the guinea pig hippocampus. *Brain Research*, 979, 7-14.

Lee, K.S., Lim, B.V., Chang, H.K., Yang, H.Y., Bahn, G.H., Paik, E.K., Park, J.H., Kim, C.J. (2005). *Fitoterapia*, 76, 514-519.

Levin, E.D., Bradley, A., Addy, N., & Sigurani, N. (2002). Hippocampal α7 and α4β2 nicotinic receptors and working memory. *Neuroscience*, 109, 757-765.

Lewis, S.L. (1998). Aetiology of transient global amnesia. *The Lancet*, 352, 397-399.

Liappas, I.A., Papageorgiou, C.C., & Rabavilas, A.D. (2005). Abnormal auditory N400 in a case of zolpidem dependence, during a working memory test. *European Psychiatry*, 21, 135-137.

Lopez, F., Jobe, T.H., & Helgason, C. (2006). A fuzzy theory of cortical computation: neuropoietic engrams, fuzzy hypercubes, and the nature of consciousness. *Medical Hypotheses*, 66, 121-132.

Lynch, G. (2004). AMPA receptor modulators as cognitive enhancers. *Current Opinion in Pharmacology*. 4, 4-11.

Maciejak, P., Taracha, E., Lehner, M., Szyndler, J., Bidzinski, A., Skorzewska, A., Wislowska, A., Zienowicz, M., & Plaznik, A. (2003). Hippocampal mGluR1 and consolidation of contextual fear conditioning. *Brain Research Bulletin*, 62, 39-45.

MacKay, D.G., Burke, D.M., & Stewart, R. (1998). H.M.'s language production deficits: implications for relations between memory, semantic binding, and the hippocampal system. *Journal of Memory and Language*, 38, 28-69.

Madsen, T.M., Greisen, M.H., Nielsen, S.M., Bolwig, T.G., & Mikkelsen, J.D. (2000). Electroconvulsive stimuli enhance both neuropeptide Y receptor Y1 and Y2 messenger RNA expression and levels of binding in the rat hippocampus. *Neuroscience*, 98, 33-39.

Malin, E.L.,& McGaugh, J.L. (2006). Differential involvement of the hippocampus, anterior cingulate cortex, and basolateral amygdala in memory for context and footshock. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103, 1959-1963.

Mangels, J.A., Gershberg, F.B., Shimamura, A.P., & Knight, R.T. (1996). Impaired retrieval from remote memory in patients with frontal lobe damage. *Neuropsychology*, 10, 32-41.

Marino, M.D., Bourdélat-Parks, B.N., Liles, L.C., & Weishenker, D. (2005). Genetic reduction of noradrenergic function alters social memory and reduces aggression in mice. *Behavioural Brain Research*, 161, 197-203.

Markowitsch, H.J. (1988). Diencephalic amnesia: a reorientation towards tracts? *Brain Research Reviews*, 13, 351-370.

Markowitsch, H.J. (1995). Which brain regions are critically involved in the retrieval of old episodic memory? *Brain Research Reviews*, 21, 117-127.

Markowitsch, H.J., & Pritzel, M. (1985). The neuropathology of amnesia. *Progress in Neurobiology*, 25, 189-287.

Mayes, A.R. (1995). Memory and amnesia. *Behavioural Brain Research*, 66, 29-36.

McClelland, J.L. (1985). Distributed models of cognitive process. Applications to learning and memory. In D.S. Olton, E. Gamzu & S. Corkin (Eds.), *Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. 444* (pp. 1-9). New York: The New York Academy of Sciences.

McDonald, R.J., & Hong, N.S. (2004). A dissociation of dorso-lateral striatum and amygdala function on the same stimulus-response habit task. *Neuroscience*, 124, 507-513.

McKenna, J.E., & Melzack, R. (1992). Analgesia produced by lidocaine microinjection into the dentate gyrus. *Pain*, 49, 105-112.

Meredith, R.M., McCabe, B.J., Kendrick, K.M., & Horn, G. (2004). Amino acid neurotransmitter release and learning: a study of visual imprinting. *Neuroscience*, 126, 249-256.

Mesulam, M.M. (1999). Neuroplasticity failure in Alzheimer's disease: bridging the gap between plaques and tangles. *Neuron*, 24, 521-529.

Milner, B., Corkin, S., & Teuber, H.L. (1968). Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14-year follow-up study of H.M. *Neuropsychologia*, 6, 215-234.

Milner, B., Squire, L.R., & Kandel, E.R. (1998). Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron*, 20, 445-468.

Mishima, K., Tsukikawa, H., Miura, I., Inada, K., Abe, K., Matsumoto, Y., Egashira, N., Iwasaki, K., & Fujiwara, M. (2003). Ameliorative effect of NC-1900, a new AVP_{4-9} analog, through vasopressin V_{1A} receptor on scopolamine-induced

impairments of spatial memory in the eight-arm radial maze. *Neuropharmacology*, 44, 541-552.

Mitchell, E.S., Hoplight, B.J., Lear, S.P., & Neumaier, J.F. (2006). BGC20-761, a novel tryptamine analog, enhances memory consolidation and reverses scopolamine-induced memory deficit in social and visuospatial memory tasks through a 5-HT_6 receptor-mediated mechanism. *Neuropharmacology*, 50, 412-420.

Mitchell, E.S., & Neumaier, J.F. (2005). 5-HT_6 receptors: a novel target for cognitive enhancement. *Pharmacology & Therapeutics*, 108, 320-333.

Mohapel, P., Leanza, G., Kokaia, M., & Lindvall, O. (2005). Forebrain acetylcholine regulates adult hippocampal neurogenesis and learning. *Neurobiology of Aging*, 26, 939-946.

Monnet, F.P., & Maurice, T. (2006). The $Sigma_1$ protein as a target for the non-genomic effects of neuro(active)steroids : molecular, physiological, and behavioural aspects. *Journal of Pharmacological Sciences*, 100, 93-118.

Montero-Pastor, A., Vale-Martínez, A., Guillazo-Blanch, G., & Martí-Nicolovius, M. (2004). Effects of electrical stimulation of the nucleus basalis on two-way active avoidance acquisition, retention, and retrieval. *Behavioural Brain Research*, 154, 41-54.

Moriyama, Y., Muramatsu T., Kato, M., & Kashima H.(2004). Repeated clinical episodes of Wernicke-Korsakoff syndrome. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* , l38, 653.

Murchison, C.F., Zhang, X.Y., Zhang, W.P., Ouyang, M., Lee, A., & Thomas, S.A. (2004). A distinct role for norepinephrine in memory retrieval. *Cell,* 117, 131-143.

Murray, E.A., & Bussey, T.J. (1999). Perceptual-mnemonic functions of the perirhinal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 3, 142-151.

Nadel, L., & Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, 7, 217-227.

Nader, K., Majidishad, P., Amorapanth, P., & LeDoux, J.E. (2001). Damage to the lateral and central, but not other, amygdaloid nuclei prevents the acquisition of auditory fear conditioning. *Learning & Memory*, 8, 156-163.

Nair, S.G., & Gudelsky, G.A. (2006). Effect of a serotonin depleting regimen of 3,4-methylenedioxymethemphetamine (MDMA) on the subsequent stimulation of acetylcholine release in the rat prefrontal cortex. *Brain Research Bulletin*, 69, 382-387.

Nielsen, F.A., Balslev, D., & Hansen, L.K. (2005). Mining the posterior cingulate: segregation between memory and pain components. *NeuroImage*, 27, 520-532.

Nott, A., & Levin, E.D. (2006). Dorsal hippocampal α7 and α4β2 nicotinic receptors and memory. *Brain Research*, 1081, 72-78.

Numata, S., Hongwei, S., Ueno, S., & Ohmori, T. (2005). The effect of milnacipran (serotonin noradrenalin inhibitor) on memory in Korsakoff's syndrome after encephalitis. *Letters to the Editor / General Hospital Psychiatry*, 27, 222-226.

Oddo, S., & LaFerla, F.M. (2006). The role of nicotinic acetylcholine receptors in Alzheimer's disease. *Journal of Physiology – Paris*, 99, 172-179.

Ogawa, M., Iida, Y., Nakagawa, M., Kuge, Y., Kawashima, H., Tominaga, A., Ueda, M., Magata, Y., & Saji, H. (2006). Change of central cholinergic receptors following lesions of nucleus basalis magnocellularis in rats: search for an imaging index suitable for the early detection of Alzheimer's disease. *Nuclear Medicine and Biology*, 33, 249-254.

O'Kane, G., Kensinger, E.A., & Corkin, S. (2004). Evidence for semantic learning in profound amnesia: an investigation with patient H.M. *Hippocampus*, 14, 417-425.

Ono, T., Nishijo, H., Eifuku, S., Kobayashi, T., & Tamura, R. (1996). Conjunctive multiple stimuli-encoding in the hippocampal formation of rats and monkeys. In K. Ishikawa, J.L. McGaugh & H. Sakata (Eds), *Brain Processes and memory* (pp. 187-201). Amsterdam: Elsevier Science B.V.

Orzel-Gryglewska, J., Jurkowlaniec, E., & Trojniar, W. (2006). Microinjection of procaine and electrolytic lesion in the ventral tegmental area suppresses hippocampal theta rhythm in urethane-anesthetized rats.

Pakdel, R., & Rashidy-Pour, A. (2006). Glucocorticoid-induced impairment of long-term memory retrieval in rats: an interaction with dopamine D_2 receptors. *Neurobiology of Learning and Memory*, 85, 300-306.

Palencia, C.A., & Ragozzino, M.E. (2004). The influence of NMDA receptors in the dorsomedial striatum on response reversal learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82, 81-89.

Pan, W.X., & McNaughton, N. (1997). The medial supramammillary nucleus, spatial learning and the frequency of hippocampal theta activity. *Brain Research*, 764, 101-108.

Pan, W.X., & McNaughton, N. (2002). The role of the medial supramammillary nucleus in the control of hippocampal theta activity and behaviour in rats. *European Journal of Neuroscience*, 16, 1797-1809.

Pang, K.C.H., Nocera, R., Secor, A.J., & Yoder, R.M. (2001). GABAergic septohippocampal neurons are not necessary for spatial memory. *Hippocampus*, 11, 814-827.

Παπαδόπουλος, Ν.Γ. (2001). *Ψυχολογία – Σύγχρονη Πειραματική* (7η εκδ.). Αθήνα.

Pape, H.C., Driesang, R.B., Heinbockel, T., Laxmi, T.R., Meis, S., Seidenbecher, T., Szinvei, C., Frev, U., & Stork, O. (2001). Cellular processes in the amygdala: gates to emotional memory? *Zoology*, 104, 232-240.

Parker, A., & Gaffan, D. (1997). The effect of anterior thalamic and cingulate cortex lesions on object-in-place memory in monkeys. *Neuropsychologia*, 35, 1093-1102.

Parron, C., Poucet, B., & Save, E. (2006). Cooperation between the hippocampus and the entorhinal cortex in spatial memory: a disconnection study. *Behavioural Brain Research*, 170, 99-109.

Pereira, G.S., Rossato, J.I., Sarkis, J.J.F., Cammarota, M., Bonan, C.D., & Izquierdo, I. (2005). Activation of adenosine receptors in the posterior cingulate cortex impairs memory retrieval in the rat. *Neurobiology of Learning and Memory*, 83, 217-223.

Pérez-Garcia, G., Gonzalez-Espinosa, C., & Meneses, A. (2006). An mRNA expression analysis of stimulation and blockade of 5-HT_7 receptors during memory consolidation. *Behavioural Brain Research*, 169, 83-92.

Pezze, M.A., & Feldon, J. (2004). Mesolimbic dopaminergic pathways in fear conditioning. *Progress in Neurobiology*, 74, 301-320.

Pires, R.G.W., Pereira, S.R.C., Oliveira-Silva, I.F., Franco, G.C., & Ribeiro, A.M. (2005). Cholinergic parameters and the retrieval of learned and re-learned spatial information: a study using a model of Wernicke-Korsakoff syndrome. *Behavioural Brain Research*, 162, 11-21.

Pitkin, S.R., & Savage, L.M. (2004). Age-related vulnerability to diencephalic amnesia produced by thiamine deficiency: the role of time of insult. *Behavioural Brain Research*, 148, 93-105.

Ποταμιανός, Γ.Α. (1991). *"Νόμιμες" ουσίες εξάρτησης - αλκοόλ.* Αθήνα: Εκδόσεις Παπαζήση.

Powell, H.W.R., Guye, M., Parker, G.J.M., Symms, M.R., Boulby, P., Koepp, M.J., Barker, G.J., & Duncan, J.S. (2004). Noninvasive in vivo demonstration of the connections of the human parahippocampal gyrus. *NeuroImage*, 22, 740-747.

Pych, J.C., Chang, Q., Colon-Rivera, C., & Gold, P.E. (2005). Acetylcholine release in hippocampus and striatum during testing on a rewarded spontaneous alternation task. *Neurobiology of Learning and Memory*, 84, 93-101.

Radyushkin, K., Anokhin, K., Meyer, B.I., Jiang, Q., Alvarez-Bolado, G., & Gruss, P. (2005). Genetic ablation of the mammillary bodies in the *Foxb1* mutant mouse leads to selective deficit of spatial working memory. *European Journal of Neuroscience*, 21, 219-229.

Ramirez, D.R., Buzzetti, R.A., & Savage, L.M. (2005). The role of the $GABA_A$ agonist muscimol on memory performance: reward contingencies determine the nature of the deficit. *Neurobiology of Learning and Memory*, 84, 184-191.

Ramos, B.P., Colgan, L., Nou, E., Ovadia, S., Wilson, S.R., & Arnsten, A.F.T. (2005). The Beta-1 adrenergic antagonist, betaxolol, improves working memory performance in rats and monkeys. *Biological Psychiatry*, 58, 894-900.

Ramos, J.M.J., & Vaquero, J.M.M. (2005). The perirhinal cortex of the rat is necessary for spatial memory retention long after but not soon after learning. *Physiology & Behavior*, 86, 118-127.

Ranganath, C., Heller, A., Cohen, M.X., Brozinsky, C.J., & Rissman, J. (2005). Functional connectivity with the hippocampus during successful memory formation. *Hippocampus*, 15, 997-1005.

Ravindran, V., Jain, S., Ming, A., & Bartlett, R.J.V. (2004). Transient global amnesia in a patient with acute unilateral caudate nucleus ischemia. *Journal of Clinical Neuroscience*, 11, 669-672.

Ravizza, S.M., McCormick, C.A., Schlerf, J.E., Justus, T., Ivry, R.B., & Fiez, J.A. (2006). Cerebellar damage produces selective deficits in verbal working memory. *Brain*, 129, 306-320.

Reeves, S.J., Grasby, P.M., Howard, R.J., Bantick, R.A., Asselin, M.C., & Mehta, M.A. (2005). A positron emission tomography (PET) investigation of the role of striatal dopamine (D2) receptor availability in spatial cognition. *NeuroImage*, 28, 216-226.

Ricciardi, E., Bonino, D., Gentili, C., Sani, L., Pietrini, P., & Vecchi, T. (2005). Neural correlates of spatial working memory in humans: a functional magnetic resonance imaging study comparing visual and tactile processes. *Neuroscience*, 139, 339-349.

Ridley, R.M., Maclean, C.J., Young, F.M., & Baker, H.F. (2002). Learning impairments in monkeys with combined but not separate excitotoxic lesions of the anterior and mediodorsal thalamic nuclei. *Brain Research*, 950, 39-51.

Robinson, J.K. (2004). Galanin and cognition. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, 3, 222-242.

Roland, P.E., Gulyás, B., & Seitz, R.J. (1991). In L.R. Squire, N.M. Weinberger, G. Lynch & J.L. McGaugh (Eds), *Memory: Organisation and locus of change* (pp. 95-113). New York: Oxford University Press.

Rolls, E.T. (1996). The representation of space in the primate hippocampus, and its role in memory. In K. Ishikawa, J.L. McGaugh & H. Sakata (Eds), *Brain Processes and memory* (pp. 203-227). Amsterdam: Elsevier Science B.V.

Roozendaal, B., Okuda, S., De Quervain, D.J.F., & McGaugh, J.L. (2005). Glucocorticoids interact with emotion-induced noradrenergic activation in influencing different memory functions. *Neuroscience*, 138, 901-910.

Rosenstock, J., Field, T.D., & Greene, E. (1977). The role of mammillary bodies in spatial memory. *Experimental Neurology*, 55, 340-352.

Rustay, N.R., Wrenn, C.C., Kinney, J.W., Holmes, A., Bailey, K.R., Sullivan, T.L., Harris, A.P., Long, K.C., Saavedra, M.C., Starosta, G., Innerfield, C.E., Yang, R.J.,

Dreiling, J. L., & Crawley, J.N. (2005). Galanin impairs performance on learning and memory tasks: findings from galanin transgenic and GAL-R1 knockout mice. *Neuropeptides*, 39, 239-243.

Sabato, U.C., Aguilar, J.S., Medina, J.H., & de Robertis, E. (1981). Changes in rat hippocampal benzodiazepine receptors and lack of changes in muscarinic receptors after fimbria-fornix lesions. *Neuroscience Letters*, 27, 193-197.

Sabolek, H.R., Bunce, J.G., & Chrobak, J.J. (2005). Intraseptal tacrine-induced disruptions of spatial memory performance. *Behavioural Brain Research*, 158, 1-7.

Sabolek, H.R., Bunce, J.G., Giuliana, D., & Chrobak, J.J. (2004). Within-subject memory decline in middle-aged rats: effects of intraseptal tacrine. *Neurobiology of Aging*, 25, 1221-1229.

Sander, K., & Sander, D. (2005). New insights into transient global amnesia: recent imaging and clinical findings. *The Lancet Neurology*, 4, 437-444.

Santin, L.J., Rubio, S., Begega, A., & Arias, J.L. (1999). Effects of mammillary body lesions on spatial reference and working memory tasks. *Behavioural Brain Research*, 102, 137-150.

Sauro, M.D., Jorgensen, R.S., & Pedlow, C.T. (2003). Stress, glucocorticoids, and memory: a meta-analytic review. *Stress*, 6, 235-245.

Schacter, D.L., & Buckner, R.L. (1998). On the relations among priming, conscious recollection, and intentional retrieval: evidence from neuroimaging research. *Neurobiology of Learning and Memory*, 70, 284-303.

Schafe, G.E., Doyère, V., & LeDoux, J.E. (2005). Tracking the fear engram: the lateral amygdala is an essential locus of fear memory storage. *The Journal of Neuroscience*, 25, 10010-10015.

Schliebs, R. (2005). Basal forebrain cholinergic dysfunction in Alzheimer's disease –

interrelationship with β-amyloid, inflammation and neurotrophin signaling. *Neurochemical Research*, 30, 895-908.

Schmahmann, J.D., & Caplan, D. (2006). Cognition, emotion and the cerebellum. *Brain*, 129, 288-292.

Schmolck, H., Kensinger, E.A., Corkin, S., & Squire, L.R. (2002). Semantic knowledge in patient H.M. and other patients with bilateral medial and lateral temporal lobe lesions. *Hippocampus*, 12, 520-533.

Schneider, R., Stöhr, C., & Pietrowsky, R. (2005). Intranasally administrated Cholecystokinin decreases controlled memory. *Biological Psychology*, 69, 297-314.

Scoville, W.B. (1968). Amnesia after bilateral mesial temporal-lobe excision: introduction to case H.M. *Neuropsychologia*, 6, 211-213.

Scoville, W.H., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 20, 11-21.

Seeger, T., Federova, I., Zheng, F., Miyakawa, T., Koustova, E., Gomeza, J., Basile, A.S., Alzheimer, C., & Wess, J. (2004). M_2 muscarinic acetylcholine receptor knock-out mice show deficits in behavioral flexibility, working memory, and hippocampal plasticity. *The Journal of Neuroscience*, 24, 10117-10127.

Shahidi, S., Motamedi, F., & Naghdi, N. (2004). Effect of reversible inactivation of the supramammillary nucleus on spatial learning and memory in rats. *Brain Research*, 1026, 267-274.

Shaw, C., & Aggleton, J.P. (1993). The effects of fornix and medial prefrontal lesions on delayed non-matching-to-sample by rats. *Behavioural Brain Research*, 54, 91-102.

Shibata, H., & Naito, J. (2005). Organization of anterior cingulate and frontal cortical projections to the anterior and laterodorsal thalamic nuclei in the rat. *Brain Research*, 1059, 93-103.

Shimamura, A.P., & Squire, L.R. (1986). Korsakoff's syndrome: a study of the relation between anterograde amnesia and remote memory impairment. *Behavioral Neuroscience*, 100, 165-170.

Sircar, R., & Basak, A. (2004). Adolescent g-hydroxybutyric acid exposure decreases cortical N-methyl-D-aspartate receptor and impairs spatial learning. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 79, 701-708.

Skotko, B.G., Andrews, E., & Einstein, G. (2005). Language and the medial temporal lobe: evidence from H.M.'s spontaneous discourse. *Journal of Memory and Language*, 53, 397-415.

Skotko, B.G., Kensinger, E.A., Locascio, J.J., Enstein, G., Rubin, D.C., Tupler, L.A., Krendl, A., & Corkin, S. (2004). Puzzling thoughts for H.M.: can new semantic information be anchored to old semantic memories? *Neuropsychology*, 18, 756-769.

Smeets, T., Jelicic, M., & Merckelbach, H. (2005). The effect of acute stress on memory depends on word valence. *International Journal of Psychophysiology*, in press.

Smith, A.P.R., Stephan, K.E., Rugg, M.D., & Dolan, R.J. (2006). Task and content modulate amygdala-hippocampal connectivity in emotional retrieval. *Neuron*, 49, 631-638.

Smith, D.H., Lowenstein, D.H., Gennarelli, T.A., & McIntosh, T.K. (1994). Persistent memory dysfunction is associated with bilateral hippocampal damage following experimental brain injury. *Neuroscience Letters*, 168, 151-154.

Smith, H.R., & Pang, K.C.H. (2005). Orexin-saporin lesions of the medial septum

impair spatial memory. *Neuroscience*, 132, 261-271.

Smith, M.L. (1988). Recall of spatial location by the amnesic patient H.M. *Brain and Cognition*, 7, 178-183.

Song, J.H., & Jiang, Y. (2005). Visual working memory for simple and complex features: an fMRI study. *NeuroImage*, 30, 963-972.

Souza, M.M., Mello e Souza, T., Vinadé, E.R., Rodrigues, C., Choi, H.K., Dedavid e Silva, T.L., Medina, J.H., & Izquierdo, I. (2002). Effects of posttraining treatments in the posterior cingulated cortex on short- and long-term memory for inhibitory avoidance in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, 77, 202-210.

Speedie, L.J., & Heilman, K.M. (1982). Amnestic disturbance following infraction of the left dorsomedial nucleus of the thalamus. *Neuropsychologia*, 20, 597-604.

Squire, L.R., (2004). Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82, 171-177.

Squire, L.R., & Kandel, E.R. (2000). *Memory – From mind to molecules* (2nd ed.). New York: Scientific American Library.

Squire, L.R., Stark, C.E.L., & Clark, R.E. (2004). The medial temporal lobe. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 279, 306.

Steffenach, H.A., Witter, M., Moser, M.B., & Moser, E.I. (2005). Spatial memory in the rat requires the dorsolateral band of the entorhinal cortex. *Neuron*, 45, 301-313.

Sumiyoshi, T., Sumiyoshi, C., Nohara, S., Hagino, H., Hasegawa, S., Kuwayama, N., Endo, S., & Kurachi, M. (2006). Verbal memory deficits in a preadolescent case of the left parahippocampal gyrus associated with a benign tumor. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 30, 733-736.

Suzuki, W.A., & Amaral, D.G. (1990). Cortical inputs to the CA1 field of the monkey

hippocampus originate from the perirhinal and parahippocampal cortex but not from area TE. *Neuroscience Letters*, 115, 43-48.

Szot, P., White, S.S., Greenup, J.L., Leverenz, J.B., Peskind, E.R., & Raskind, M.A. (2005). α_1-Adrenoreceptor in human hippocampus: binding and receptor subtype mRNA expression. *Molecular Brain Research*, 139, 367-371.

Tanaka, S., Ebi, H., & Yamashita, K. (2006). A new mode beyond the inverted-U region of the dopaminergic modulation of the prefrontal cortex. *Neurocomputing*, 69, 1146-1149.

Terry, A.V.Jr., Gearhart, D.A., Mahadik, S.P., Warsi, S., Davis, L.W., & Waller, J.L. (2005). Chronic exposure to typical or atypical antipsychotics in rodents: temporal effects on central α_7 nicotinic acetylcholine receptors. *Neuroscience*, 136, 519-529.

Thinschmidt, J.S., Frazier, C.J., King, M.A., Meyer, E.M., & Papke, R.L. (2005). Medial septal/diagonal band cells express multiple functional nicotinic receptor subtypes that are correlated with firing frequency. *Neuroscience Letters*, 389, 163-168.

Thompson, R., & Raymond, J. (2002). Relative roles of the cerebellar cortex and nuclei. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 978, 119-121.

Thorsell, A., Michalkiewicz, M., Dumont, Y., Quirion, R., Caberlotto, L., Rimondini, R., Mathé, A.A., & Heilig, M. (2000). Behavioral insensitivity to restraint stress, absent fear suppression of behavior and impaired spatial learning in transgenic rats with hippocampal neuropeptide Y overexpression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97, 12852-12857.

Tinkler, G.P., & Voytko, M.L. (2005). Estrogen modulates cognitive and cholinergic processes in surgically menopausal monkeys. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 29, 423-431.

Tosi, L., & Righetti, C.A. (1997). Transient global amnesia and migraine in young

people. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 99, 63-65.

Tulving, E. (1991). Concepts of human memory. In L.R. Squire, N.M. Weinberger, G. Lynch & J.L. McGaugh(Eds.), *Memory: Organisation and locus of change* (pp. 3-32). New York: Oxford University Press.

Tulving, E., & Markowitsch, H.J. (1998). Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. *Hippocampus*, 8, 198-204.

Turnbull, O.H., & Evans, C.E.Y. (2006). Preserved complex emotion-based learning in amnesia. *Neuropsychologia*, 44, 300-306.

Vander, A., Sherman, J, Luciano, D., & Τσακόπουλος, Μ. (2001). *Φυσιολογία του ανθρώπου*. Τόμος Ι. (επιμ. ελ. έκδοσης Γελαδάς, Ν., Τσακόπουλος, Μ.). Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη.(τίτλος πρωτοτύπου *Human Physiology,* 8th ed.).

Vann, S.D. (2005). Transient spatial deficit associated with bilateral lesions of the lateral mammillary nuclei. *European Journal of Neuroscience*, 21, 820-824.

Vann, S.D., & Aggleton, J.P. (2003). Evidence of a spatial encoding deficit in rats with lesions of the mammillary bodies or mammillothalamic tract. *The Journal of Neuroscience*, 23, 3506-3514.

Vazdarjanova, A., & McGaugh, J.L. (1998). Basolateral amygdala is not critical for cognitive memory of contextual fear conditioning. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95, 15003-15007.

Venturella, R., Lessa, D., Luft, T., Roozendaal, B., Schwartsmann, G., & Roesler, R. (2005). Dexamethasone reverses the memory impairment induced by antagonism of hippocampal gastrine-releasing peptide receptors. *Peptides*, 26, 821-825.

Verfaellie, M., Koseff, P., & Alexander, M.P. (2000). Acquisition of novel semantic information in amnesia: effects of lesion location. *Neuropsychologia*, 38, 484-492.

Victor, M. & Ropper, A.H. (2001/2003). *Νευρολογία* (2η έκδοση) Τόμος ΙΙ. (Μτφ στα ελληνικά από τους Βασιλοπούλου, Α., Βάσσος, Ε., Ζούβελου, Β., Μπονάκης, Α., Σπέγγος, Κ. επιμ Βασιλόπουλος, Δ.) Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης. (Τίτλος πρωτοτύπου *principles of Neurology* 7th ed.)

Wagner, A.D., Desmond, J.E., Glover, G.H., & Gabrieli, D.E. (1998). Prefrontal cortex and recognition memory. Functional-MRI evidence for context-dependent retrieval processes. *Brain*, 121, 1985-2002.

Warburton, E.C., Baird, A.L., Morgan, A., Muir, J.L., & Aggleton, J.P. (2000). Disconnecting hippocampal projections to the anterior thalamus produces deficits on tests of spatial memory in rats. *European Journal of Neuroscience*, 12, 1714-1726.

Warren, J.D., Chatterton, B., & Thompson, P.D. (2000). A SPECT study of the anatomy of transient global amnesia. *Journal of Clinical Neuroscience*, 7, 57-59.

Watanabe, S., & Ohno, M. (1996). Pharmacological study on neural mechanisms underlying working memory in the hippocampus of rats. In K. Ishikawa, J.L. McGaugh & H. Sakata (Eds), *Brain Processes and memory* (pp. 3-13). Amsterdam: Elsevier Science B.V.

Watson, G.S., & Craft, S. (2006). Insulin resistance, inflammation, and cognition in Alzheimer's disease: lessons for multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 245, 21-33.

Webber, K.M., Raina, A.K., Marlatt, M.W., Zhu, X., Prat, M.I., Morelli, L., Casadesus, G., Perry, G., & Smith, M.A. (2005). The cell cycle in Alzheimer's disease: a unique target for Neuropharmacology. *Mechanisms of Ageing and Development*, 126, 1019-1025.

Whalley, L.J., Dick, F.D., & McNeil, G. (2006). A life-course approach to the aetiology of late-onset dementias. *The Lancet Neurology*, 5, 87-96.

White, N.M., & McDonald, R.J. (2002). Multiple parallel memory systems in the brain of the rat. *Neurobiology of Learning and Memory*, 77, 125-184.

Whitehouse, P.J., Price, D.L., Clark, A.W., Coyle, J.T., & DeLong, M.R. (1981). Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Annals of Neurology*, 10, 122-126.

Williams, G.V., & Castner, S.A. (2005). Under the curve: critical issues for elucidating D_1 receptor function in working memory. *Neuroscience*, 139, 263-276.

Wiltgen, B.J., Brown, R.A.M., Talton, L.E., & Silva, A.J. (2004). New circuits for old memories: the role of the neocortex in consolidation. *Neuron*, 44, 101-108.

Winocur, G. (1986). Memory localization in the brain. In L.R. Squire & N. Butters (Eds.), *Neuropsychology of Memory* (2nd ed.) (pp.122-133). New York: The Guilford Press.

Winocur, G., Oxbury, S., Roberts, R., Agnetti, V., & Davis, C. (1984). Amnesia in a patient with bilateral lesions to the thalamus. *Neuropsychologia*, 22, 123-143.

Wirtshafter, D. (2005). Cholinergic involvement in the cortical and hippocampal Fos expression induced in the rat by placement in a novel environment. *Brain Research*, 1051, 57-65.

Witter, M.P., & Amaral, D.G. (1991). Entorhinal cortex of the monkey: V. projections to the dentate gyrus, hippocampus, and subicular complex. *The Journal of Comparative Neurology*, 307, 437-459.

Woodruff-Pak, D.S. (1993). Eyeblink classing conditioning in H.M.: delay and trace paradigms. *Behavioral Neuroscience*, 107, 911-925.

Xu, J., Mendrek, A., Cohen, M.S., Monterosso, J., Rodriguez, P., Simon, S.L., Brody, A., Jarvik, M., Domier, C.P., Olmstead, R., Ernst, M., & London, E.D. (2005). Brain activity in cigarette smokers performing a working memory task: effect of

smoking abstinence. *Biological Psychiatry*, 58, 143-150.

Yamashita, K., & Tanaka, S. (2005). Parametric study of dopaminergic neuromodulatory effects in a reduced model of the prefrontal cortex *Neurocomputing*, 65-66, 579-586.

Yeo, C.H., & Hesslow, G. (1998). Cerebellum and conditioned reflexes. *Trends in Cognitive Sciences*, 2, 322-330.

Yoneoka, Y., Takeda, N., Inoue, A., Ybuchi, Y., Kumagai, T., Sugai, T., Takeda, K., & Ueda, K. (2004). Acute Korsakoff syndrome following mammillothalamic tract infarction. *American Journal of Neuroradiology,* 25, 964-968.

Zhang, Y.Q., Ji, Y.P., & Mei, J. (2000). Effects of cholinergic agents on spontaneous activity of nucleus basalis magnocellularis neurons in different age rats. *Neuroscience Letters*, 288, 91-94.

Zheng, K., Kuteeva, E., Xia, S., Bartfai, T., Hökfelt, T., & Xu, Z.Q.D. (2005). Age-related impairments of synaptic plasticity in the lateral perforant path input to the dentate gyrus of galanin overexpressing mice. *Neuropeptides*, 39, 259-267.

Zizak, V.S., Filoteo, J.V., Possin, K.L., Lucas, J.A., Rilling, L.M., Davis, J.D., Peavy, G., Wong, A., & Salmon, D.P. (2005). The ubiquity of memory retrieval deficits in patients with frontal-striatal dysfunction. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 18, 198-205.

Zola-Morgan, S. (1986). Toward an animal model of human amnesia: some critical issues. In L.R. Squire & N. Butters (Eds.), *Neuropsychology of Memory* (2nd ed.) (pp. 316-329). New York: The Guilford Press.

Zola-Morgan, S., Squire, L.R., & Ramus, S.J. (1995). The role of the hippocampus in declarative memory: a reply to Nadel. *Hippocampus*, 5, 235-239.