

# Νευροβιολογία Μνημονικών Λειτουργιών

## Δηλωτική – Βιωματική Μνήμη

Κώστας Παπαθεοδωρόπουλος

*Καθηγητής*

*Εργαστήριο Φυσιολογίας*

\*

2022

# Βιωματική Μνήμη

- Η ικανότητα συγκράτησης και συνειδητής ανάσυρσης μοναδιαίων προσωπικών εμπειριών-συμβάντων ή αλληλουχία συμβάντων (βιωμάτων) που συνέβησαν σε ένα συγκεκριμένο χωροχρονικό πλαίσιο.

Η διεργασία ανάσυρσης συνιστά “*νοητικό ταξίδι στο χρόνο*”.

- Εισαγωγή όρου από Endel Tulving, 1972.

# Χαρακτηριστικά Βιωματικής Μνήμης

1. Κωδικοποίηση-Αποθήκευση **μοναδιαίων**<sup>1</sup> προσωπικών γεγονότων.
2. Πληροφορία αναφερόμενη σε συγκεκρι. **χωροχρονικό πλαίσιο**.
3. **“Ενσυνείδητη”** ανάσυρση – **“Αυτονοητική ενσυνείδηση”**<sup>2</sup>
4. **“Αυτόματη”**<sup>3</sup> αποθήκευση βιωματικής, πιθανώς τυχαίας πληροφοφ.
5. Στοιχεία **“τι”**, **“πού”** και **“πότε”**<sup>4</sup>. (Μνήμη συμβάντων).

<sup>1</sup> Αλλά εύπλαστων.

<sup>2</sup> Όχι πάντα, και αφορά τον άνθρωπο.

<sup>3</sup> Χωρίς πρόθεση.

<sup>4</sup> Συμπεριφορικό κριτήριο, με πειραματική εφαρμογή στα ζώα.

# Η περίπτωση του ασθενούς H.M.

Henry Gustav Molaison (H.M.)



1952: Αμφοτερόπλευρη χειρουργική αφαίρεση μεγάλου τμήματος του Έσω Κροταφικού Λοβού και παρακείμενων περιοχών για αντιμετώπιση φαρμακοανθεκτικής επιληψίας.

(~70% ιππόκαμπος, ενδορινικός φλοιός, τμήμα περιρινικού & παραϊπποκάμπειου φλοιού, αμυγδαλή, συνδέσεις).

☞ Μετέπειτα έρευνα σε άλλα πρωτεύοντα ζώα.

## Παρατηρήσεις επί των μνημονικών ελλειμμάτων & ικανοτήτων του Η.Μ.

[1]. Διατήρηση ικανότητας χρήσης τρέχουσας πληροφορίας (π.χ. συζήτηση).

[2]. Διατήρηση παλαιότερων γενικών γνώσεων (π.χ. σημασία λέξεων).

**[3]. Απόλυτη αδυναμία δημιουργίας νέων βιωματικών μνημών.**

[4]. Μερική αδυναμία ανάκλησης πρότερων βιωματικών μνημών.

(Μερική Οπισθόδρομη Αμνησία).

[5]. Σταδιακή επανάκτηση αισθητικοκινητικών ικανοτήτων.

(Πλήρης Εμπροσθόδρομη Αμνησία).

☞ Ποιος είναι ο (ακριβής) ρόλος του ιπποκάμπου στην μνήμη?

➤ Σύνδεση συγκεκριμένης εγκεφαλικής δομής με συγκεκριμένη μνημονική λειτουργία

❖ Αναγκαιότητα ανάπτυξης ζωικών προτύπων αμνησίας (πίθηκος, αρουραίος και ..άλλα ζώα)

❖ Οι πρώτες ..αποτυχίες και η σημαντικότητα της πειραματικής ...ακρίβειας και λεπτομέρειας.

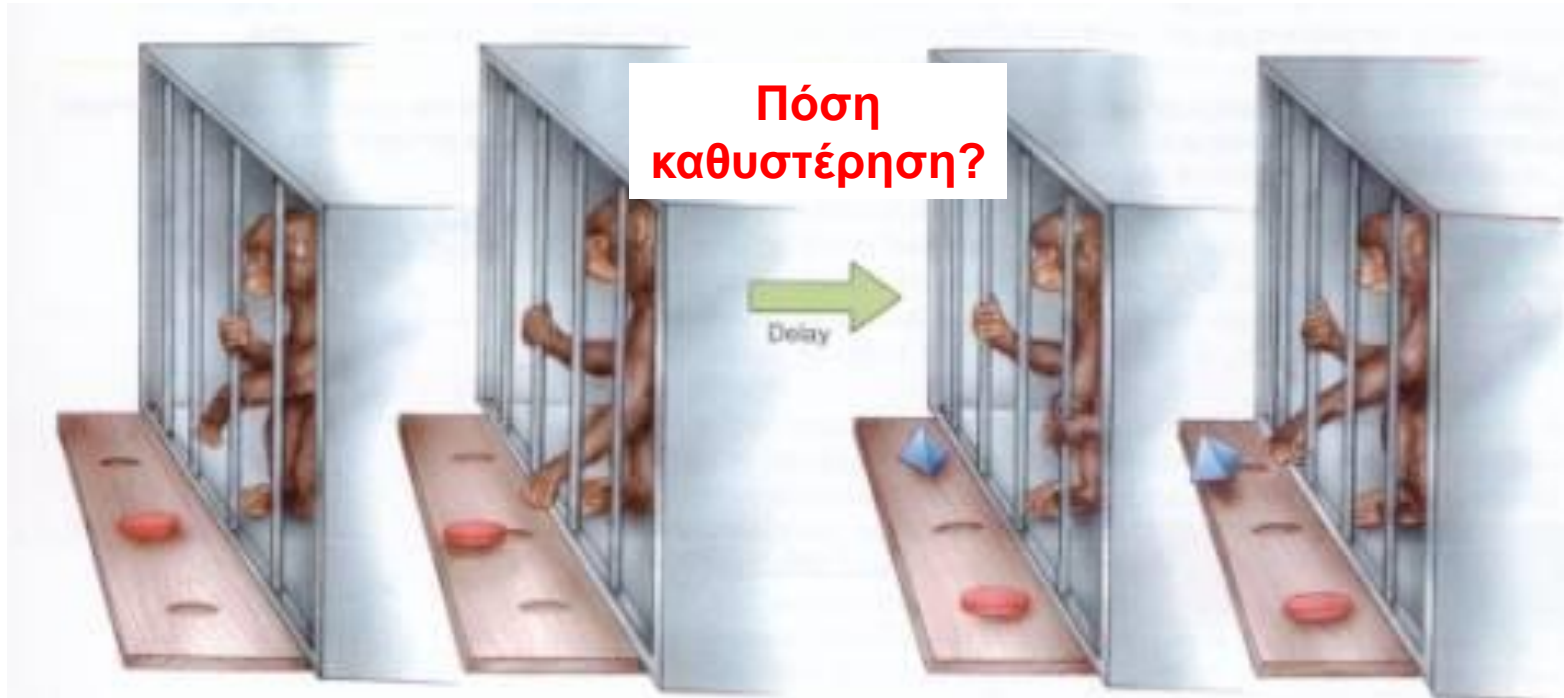
## Και άλλες ..Επισημάνσεις

- ☞ Διαμόρφωση “κατάλληλων” συμπεριφορικών δοκιμασιών.
- ☞ Το συνεχές πρόβλημα της ταξινόμησης.
- ☞ Ακρίβεια καθορισμού εμπλεκόμενων εγκεφαλικών δομών.
- ☞ Ερμηνεία της δραστηριότητας των κυττάρων.
- ☞ Ευτυχώς που υπάρχει και η συναπτική πλαστικότητα!

# Μνήμη Αναγνώρισης

Καθυστερημένη μη αντιστοίχιση προς το δείγμα

\* Ταχεία εκμάθηση – Χρονικές απαιτήσεις



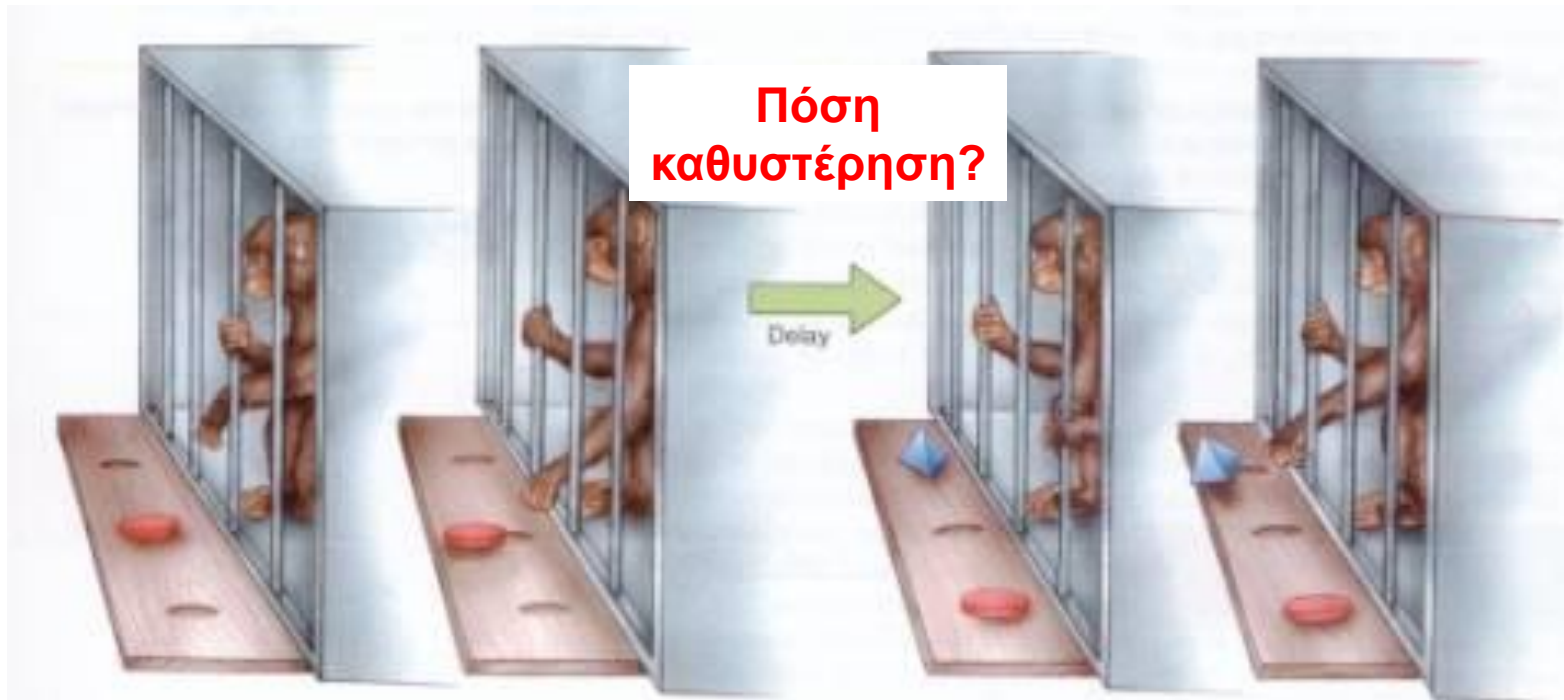
- ☞ Σε κάθε δοκιμασία παρουσιάζεται **νέο** και **μοναδικό** ερέθισμα (αντικείμενο).
- ☞ Το φυστικό κρύβεται κάτω από αυτό το **νέο** αντικείμενο.
- ☞ Το υποκείμενο πρέπει να “θυμάται” (να αναγνωρίζει) ποιο είναι το ..παλιό (οικείο) αντικείμενο και να διαλέξει το νέο.



# Μνήμη Αναγνώρισης

Δοκιμασία μνήμης αναγνώρισης (οικειότητα – ανάσυρση):

## Καθυστερημένη μη αντιστοίχιση προς το δείγμα



- ☞ Σε κάθε δοκιμασία παρουσιάζεται **νέο** και **μοναδικό** ερέθισμα (αντικείμενο).
- ☞ Το φυστικό κρύβεται κάτω από αυτό το **νέο** αντικείμενο.
- ☞ Το υποκείμενο πρέπει να “θυμάται” (να αναγνωρίζει) ποιο είναι το ..παλιό (οικείο) αντικείμενο και να διαλέξει το **νέο**.

Διερευνώντας τις σημαντικές δομές του έσω κροταφικού λοβού στην βιωματική μνήμη, εμφανίζεται η μνημονική λειτουργία της **μνήμης αναγνώρισης.**

Δύο “οδοί” συγκλίνουν στην αναγνώριση:

**οικειότητα και ανάκτηση**

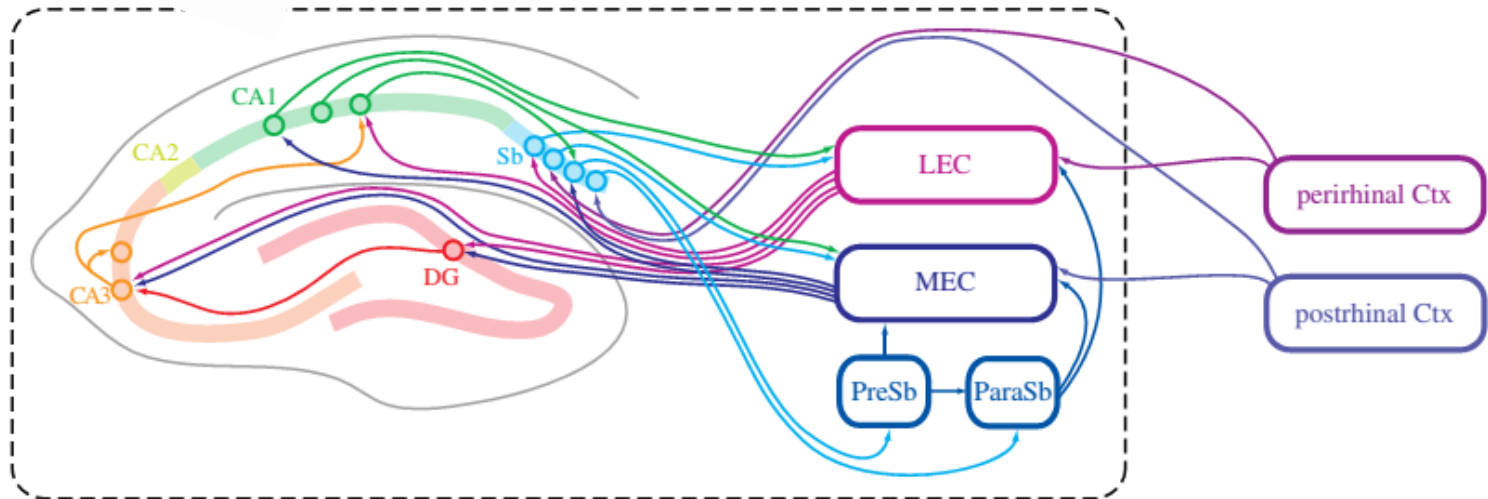
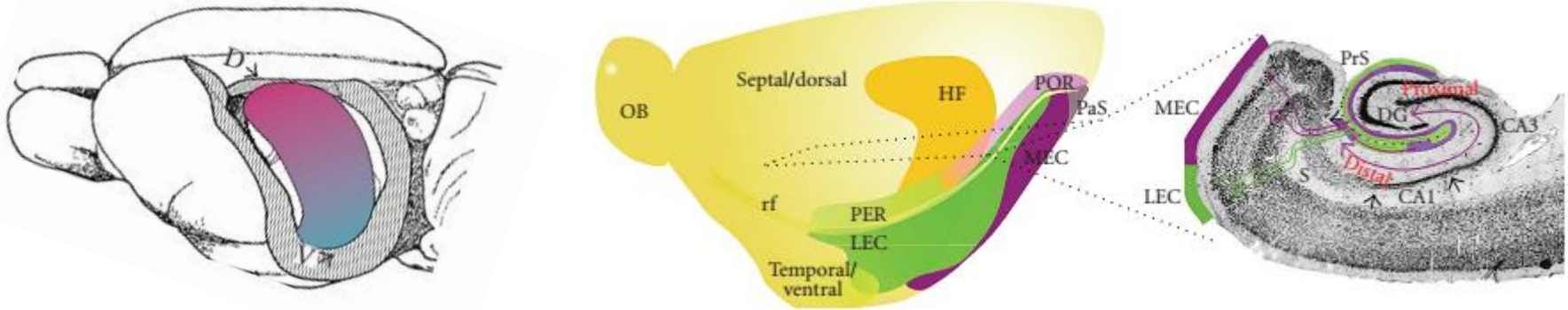
# Βιωματική Μνήμη

[Μνήμη Αναγνώρισης]

Οικειότητα - Ανάκληση

# Μνήμη Αναγνώρισης

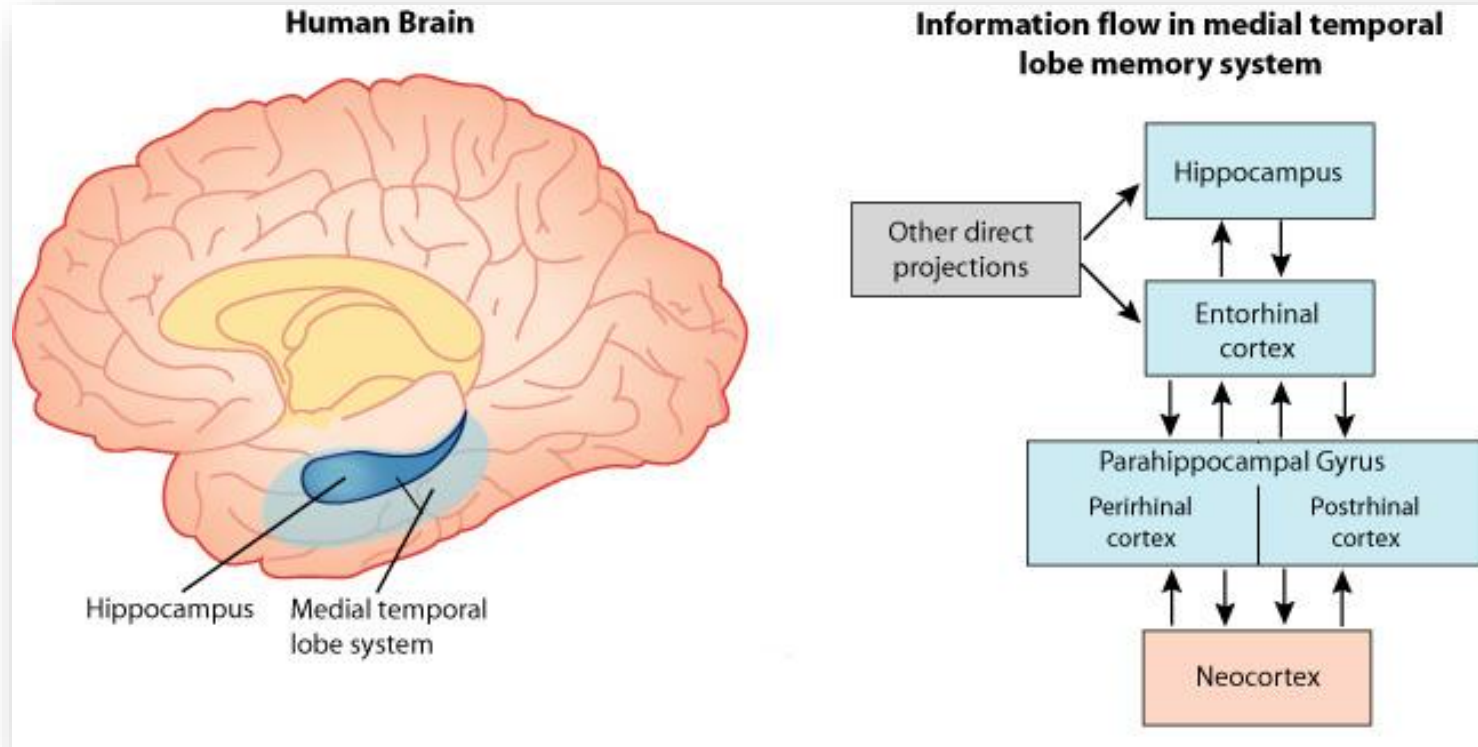
## Ιππόκαμπος και γύρω φλοιϊκές περιοχές



- ☞ Ο **Ιππόκαμπος** είναι απαραίτητος για την **ανάκληση (ανάσυρση)**.
- ☞ **Φλοιϊκές περιοχές** γύρω από τον ιππόκαμπο στηρίζουν την **αίσθηση της οικειότητας**.

# Εγκεφαλικές δομές εμπλεκόμενες στην έκδηλη μνήμη

## Το Μνημονικό Σύστημα του Έσω Κροταφικού Λοβού - Ιπποκάμπου



➡ Είναι η βιωματική μνήμη ..ανθρώπινο χαρακτηριστικό?

# “Βιωματικού τύπου” μνήμη σε άλλα ζωικά είδη



124  
→  
4  
ώρες



“Τι, που, πότε”

Η περίπτωση του H.M., παρόμοιες κλινικές περιπτώσεις καθώς και εκτεταμένος πειραματισμός με άλλα ζωικά είδη κατέδειξαν :

☞ τον σημαντικό ρόλο του ιπποκάμπου και του γύρω φλοιού σε μορφές δηλωτικής (βιωματικής & σημασιολογικής) μνήμης.



# Κύριες Θεωρίες Λειτουργίας Ιπποκάμπου

- **Θεωρία Δηλωτικής Μνήμης**
- **Θεωρία Βιωματικής Μνήμης**

# Κύριες Θεωρίες Λειτουργίας Ιπποκάμπου

- **Θεωρία Δηλωτικής Μνήμης**

Οι 4 προτάσεις της θεωρίας:

## **Ο Ιππόκαμπος:**

1. Έχει ως πρωταρχική λειτουργία την **μνήμη**.
2. Εμπλέκεται επιλεκτικά σε διεργασίες **δηλωτικής** μνήμης.
3. Είναι τμήμα του **μνημονικού συστήματος** του έσω κροταφικού λοβού.
4. Έχει ρόλο **χρονικά περιορισμένο**, στην βραχύχρονη συγκράτηση.

# Βιωματική Μνήμη

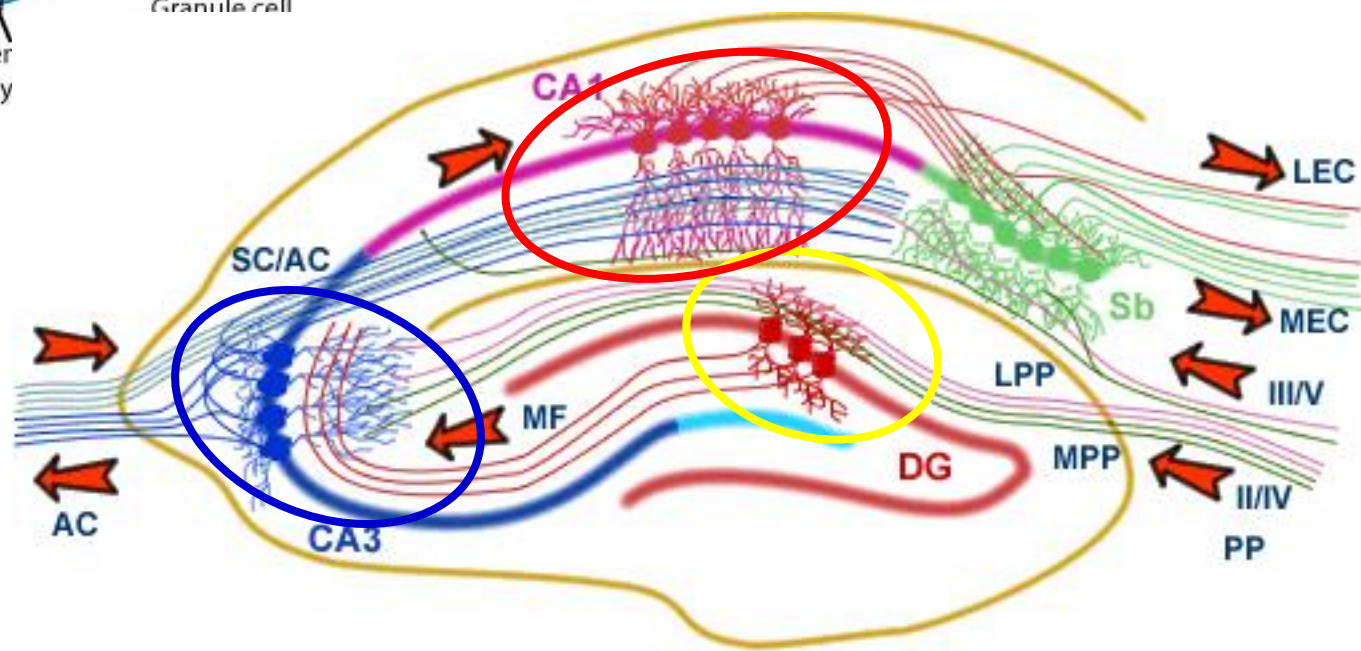
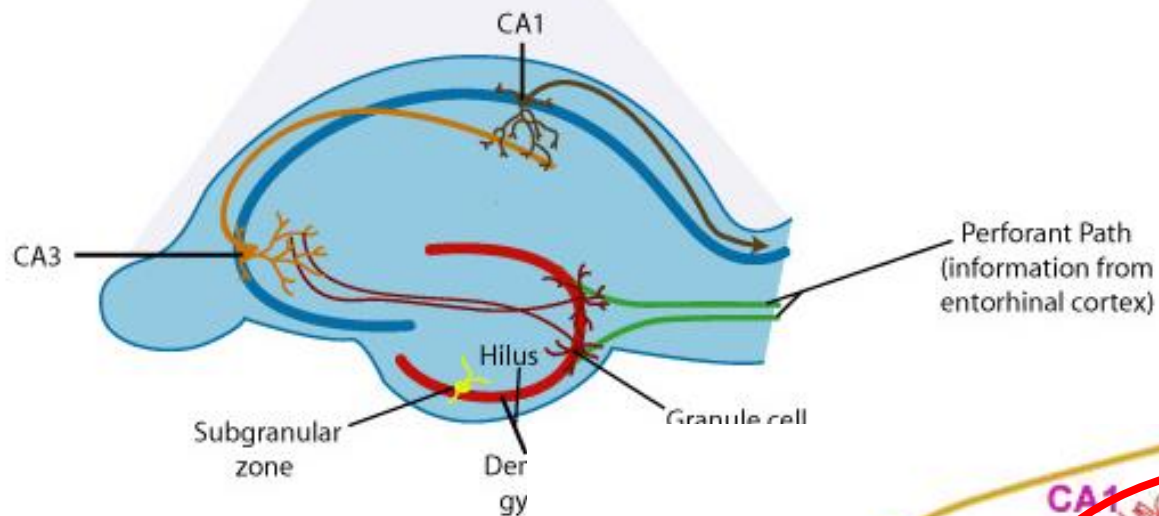
1. Σύλληψη-Αποθήκευση **μοναδικών** βιωματικών συμβάντων.
  2. “**Αυτόματα**” αποθήκευση βιωματικής, πιθανώς τυχαίας πληροφο.
  3. Αναφορά σε **χωροχρονικό πλαίσιο**.
  4. Στοιχεία “**τι**”, “**πού**” και “**πότε**”.
  5. **Ενσυνείδητη** ανάκληση.
- **Παράγοντες παγίωσης....**
- ☞ **Ρόλος επανάληψης γεγονότος..**
  - ☞ **Σημασία (υποκειμενική) του γεγονότος.. (π.χ. Συγκίνηση)**
  - ☞ **Συσχετισμός με προϋπάρχουσα γνώση..**

☞ Με ποιο τρόπο η νευρωνική δραστηριότητα στον ιππόκαμπο συμβάλλει στις μνημονικές διεργασίες?

Από τη θεωρία στα ..κύτταρα

# Rat Brain

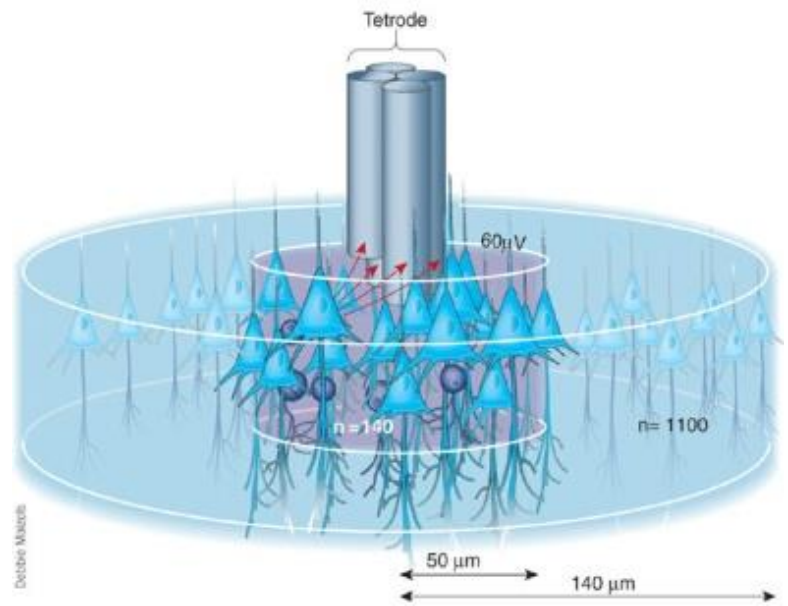
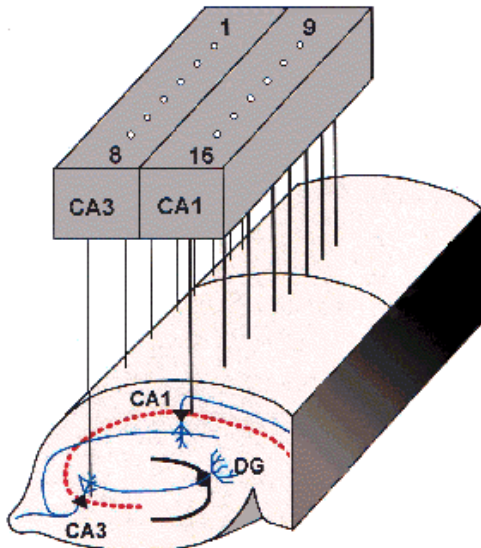
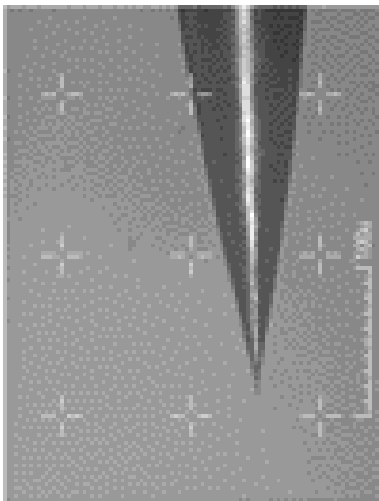
Hippocampus



# ➤ Το πρακτικά ..εφικτό

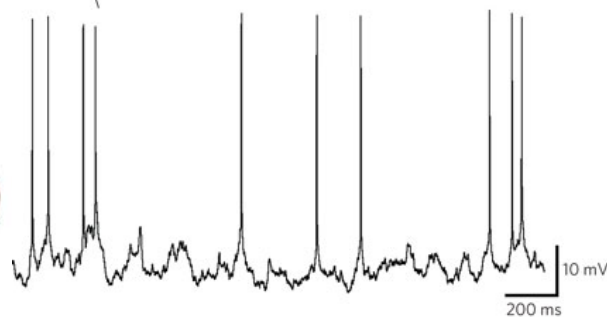
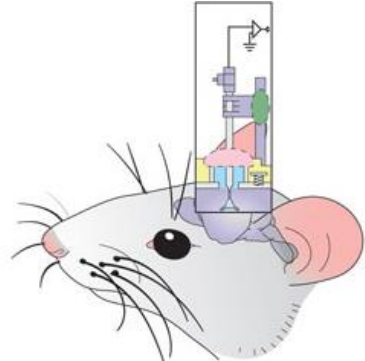
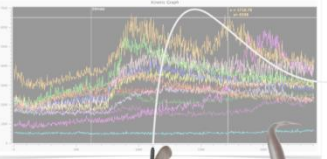


☞ Χρησιμοποίηση τεχνικών καταγραφής δυναμικών ενέργειας εξωκυτταρίως..



..και η σημασία της ..ελευθερίας

☞ Καταγραφή της νευρωνικής δραστηριότητας σε ελεύθερα κινούμενα ζώα..





**John O'Keefe, 1970'**

## **Θεωρία Ιπποκάμπου ως Γνωσιακού Χάρτη**

☞ Τα πυραμιδικά κύτταρα του **ιπποκάμπου** πυροδοτούν όταν το ζώο βρίσκεται σε **συγκεκριμένες θέσεις** στο χώρο ⇒ σηματοδοτούν τη θέση στο χώρο.

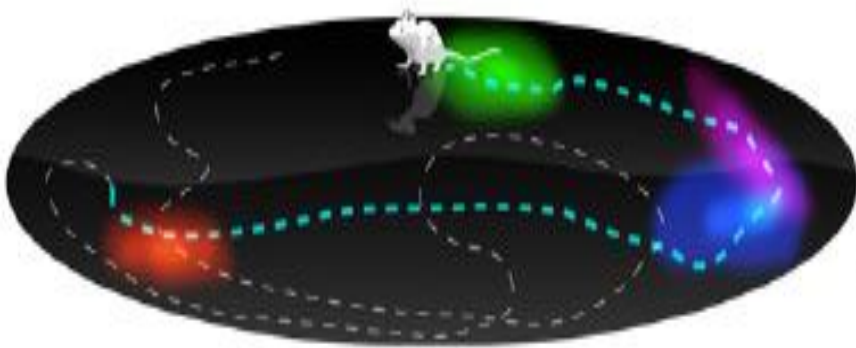
☞ Διαφορετικά κύτταρα δραστηριοποιούνται επιλεκτικά σε διαφορετικές θέσεις του χώρου στον οποίο κινείται το ζώο.

☞ **Ο ιππόκαμπος χρησιμοποιεί την πληροφορία χώρου για να δημιουργεί “νοητικούς”, “γνωσιακούς” χωρικούς χάρτες.**

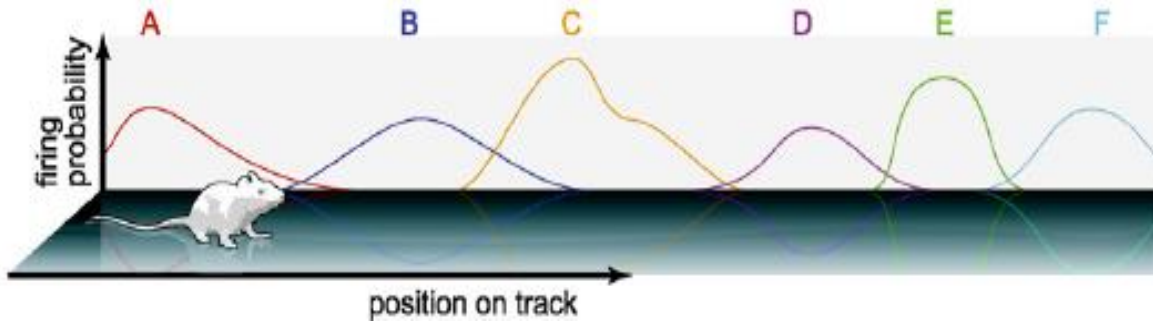


O'Keefe, 1971

# Κύτταρα θέσης (place cells)

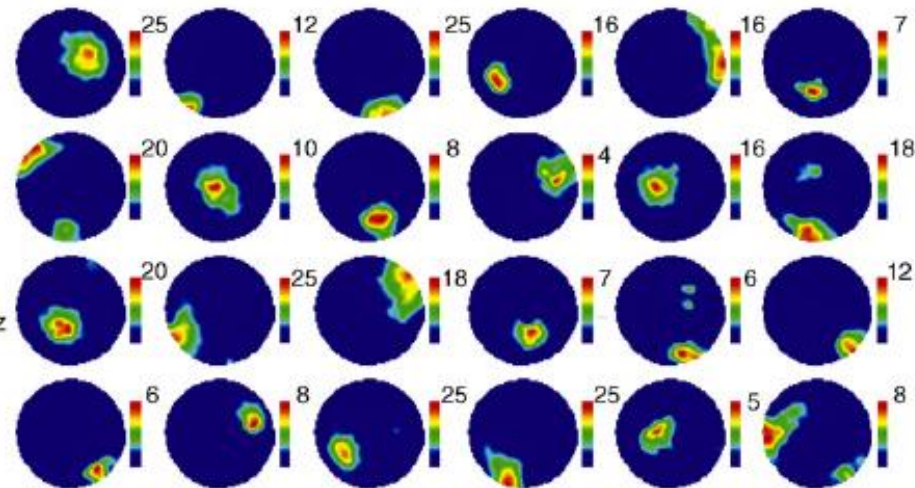
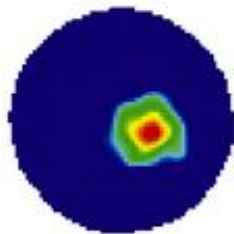
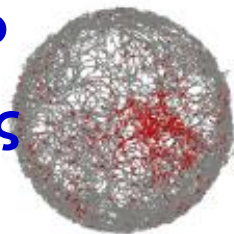


- ☞ Κάθε πυραμιδικό κύτταρο του ιπποκάμπτου πυροδοτεί επιλεκτικά σε συγκεκριμένες θέσεις του χώρου τον οποίο το ζώο εξερευνεί.
- ☞ Η σύνδεση μεταξύ κυττάρου & χώρου διατηρείται στο χρόνο..



☞ Τα CA1 πυραμιδικά κύτταρα του ιπποκάμπτου

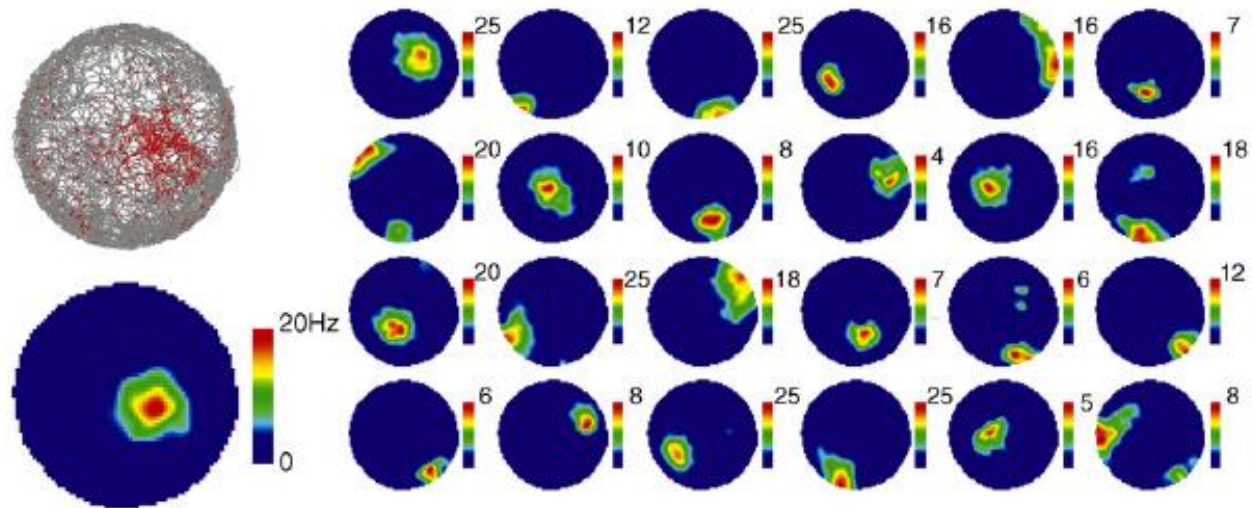
εφοδιάζουν τον εγκέφαλο με ένα σύστημα αναφοράς χωρικού χάρτη.



O'Keefe & Nadel, 1978

# Κύτταρα θέσης (place cells)

- ☞ Μία θέση στον χώρο “κωδικοποιείται” μέσω της δραστηριότητας ενός συνόλου κυττάρων θέσης.
- ☞ Σε διαφορετικά περιβάλλοντα και χρονικές περιστάσεις δημιουργούνται διακριτοί συνδυασμοί δραστηριοποιούμενων κυττάρων που δημιουργούν έτσι πολλαπλούς χάρτες εντός του ιπποκάμπειου δικτύου οι οποίοι αντιπροσωπεύουν ο καθένας ένα συγκεκριμένο περιβάλλον.



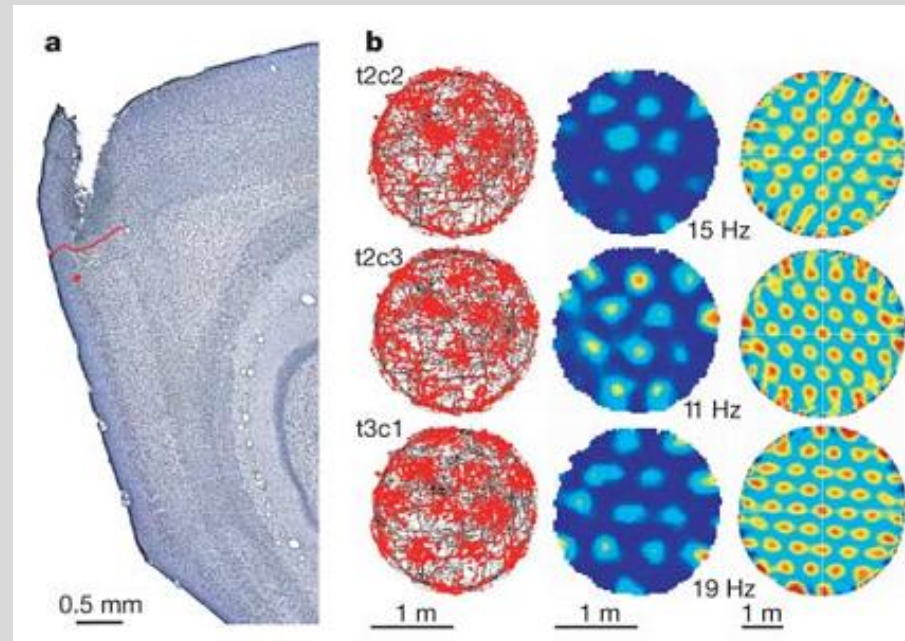
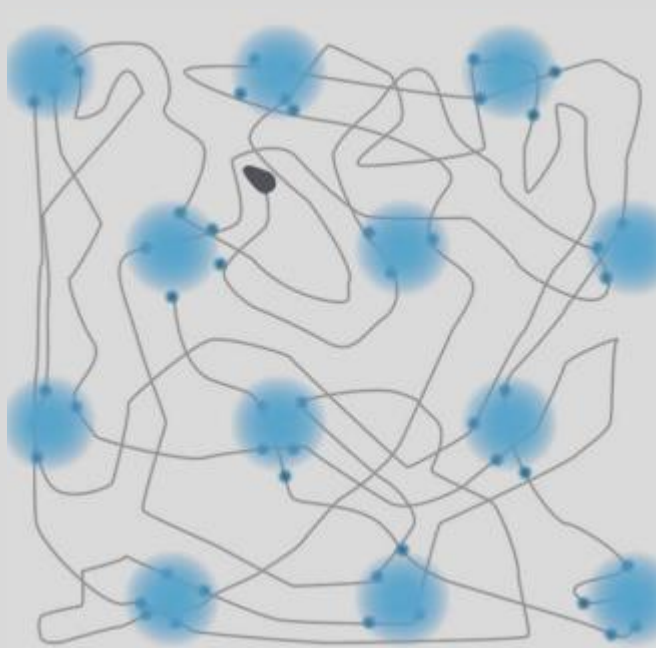
**Τα κύτταρα θέσης αποτελούν ένα εξαιρετικό παράδειγμα  
μηχανισμού αντιπροσώπευσης μεταβλητών του περιβάλλοντος,  
στον εγκέφαλο!**

# Κύτταρα πλέγματος (grid cells)

M-B Moser, E. Moser & colleagues, 2005

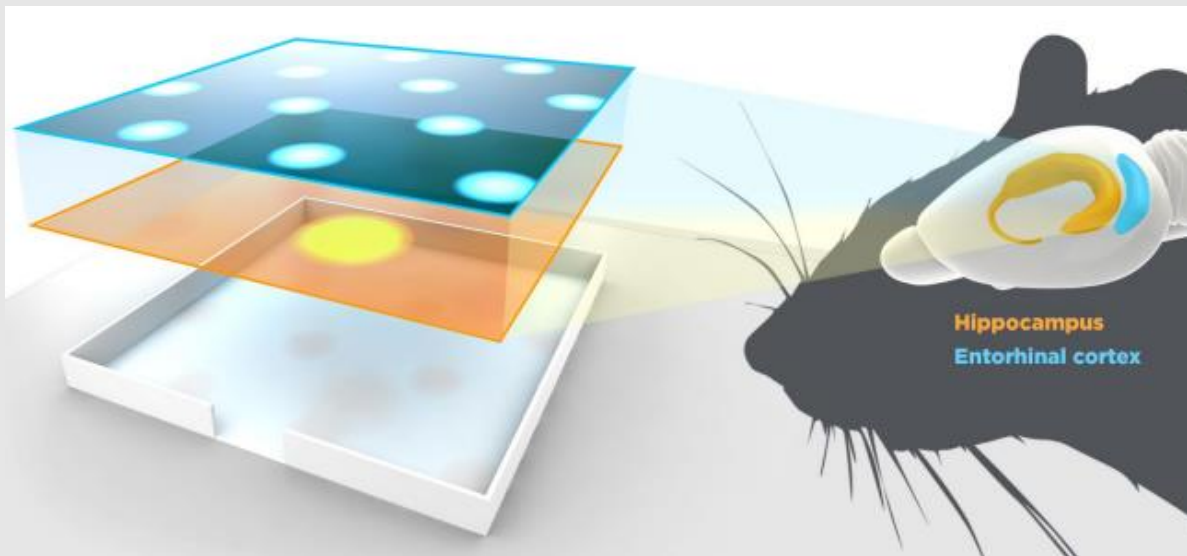
☞ Τα κύτταρα πλέγματος του ενδορινικού φλοιού δραστηριοποιούνται σε πολλές θέσεις οι οποίες δημιουργούν **κανονικά εξάγωνα**.

☞ Αυτό συνιστά ένα εσωτερικό σύστημα **συντεταγμένων** στον εγκέφαλο ⇒ **Πλοήγηση**.



# Κύτταρα πλέγματος (grid cells)

- ➡ Διαφορετικά κύτταρα πλέγματος πυροδοτούν με διαφορά φάσης, κωδικοποιώντας έτσι **όλα τα σημεία του χώρου**.
- ➡ Το σύστημα αυτό προσφέρει την δυνατότητα μέτρησης των αποστάσεων στους χωρικούς χάρτες του ιπποκάμπου.
- ➡ Φαίνεται ότι αυτό το σύστημα χωρικών συντεταγμένων αποτελεί **μέρος ενός συστήματος πλοήγησης** ή “ολοκλήρωσης διαδρομής”.



# Σύστημα κυττάρων θέσης ιπποκάμπου & κυττάρων πλέγματος του ενδορινικού φλοιού

- ➡ Ο συνδιασμός **κυττάρων θέσης** (place cells) του ιπποκάμπου και **κυττάρων πλέγματος** (grid cells) του ενδορινικού φλοιού δημιουργούν νευρωνικά δίκτυα με πολύ σημαντικό ρόλο στην διαχείριση των **χωρικών χαρτών** και την επιτέλεση δοκιμασιών **πλοήγησης**.
- ➡ Ουσιαστικά δημιουργούν ένα **σύστημα εντοπισμού θέσης**.
- ➡ Περιγράφουν την συμπεριφορά με όρους νευρωνικής δραστηριότητας

## Ναι, αλλά που είναι η ..μνήμη??

☞ Το πρότυπο δραστηριότητας ενός συνόλου κυττάρων θέσης μπορεί να **αναδιαταχθεί** σε διαφορετικό περιβάλλον (μάθηση) και να **διατηρηθεί** για αρκετό διάστημα (μνήμη)? : Ναι.

☞ Με τον τρόπο αυτό τα κύτταρα θέσης αποτελούν το νευρωνικό υπόβαθρο της μνήμης ενός περιβάλλοντος μέσω της διατήρησης του ιδιαίτερου **προτύπου** δραστηριότητάς τους.

1953 H.M.

1960' Milner, Corkin



1918-.....

1937-2016

Έκδηλη Μνήμη  
Βιωματική Μνήμη  
Χωρική Μνήμη

Ιππόκαμπος

1970' O'Keefe

Κύτταρα θέσης (place cells)

Συμπεριφορά

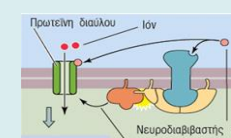
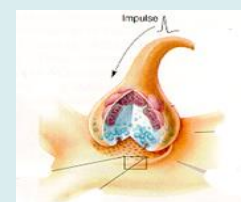
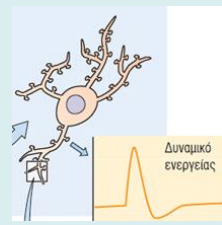
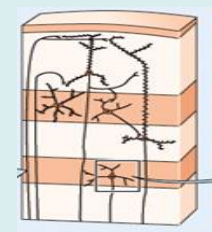
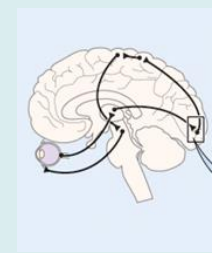
Εγκεφαλικές περιοχές  
Νεοφλοιός

Τοπικά νευρωνικά δίκτυα

Κύτταρα

Συνάψεις

Μόρια





## **Influences of Hippocampal Place Cell Firing in the Awake State on the Activity of These Cells During Subsequent Sleep Episodes**

**Constantine Pavlides and Jonathan Winson**

The Rockefeller University, New York, New York 10021

Pavlides & Winson 1989:

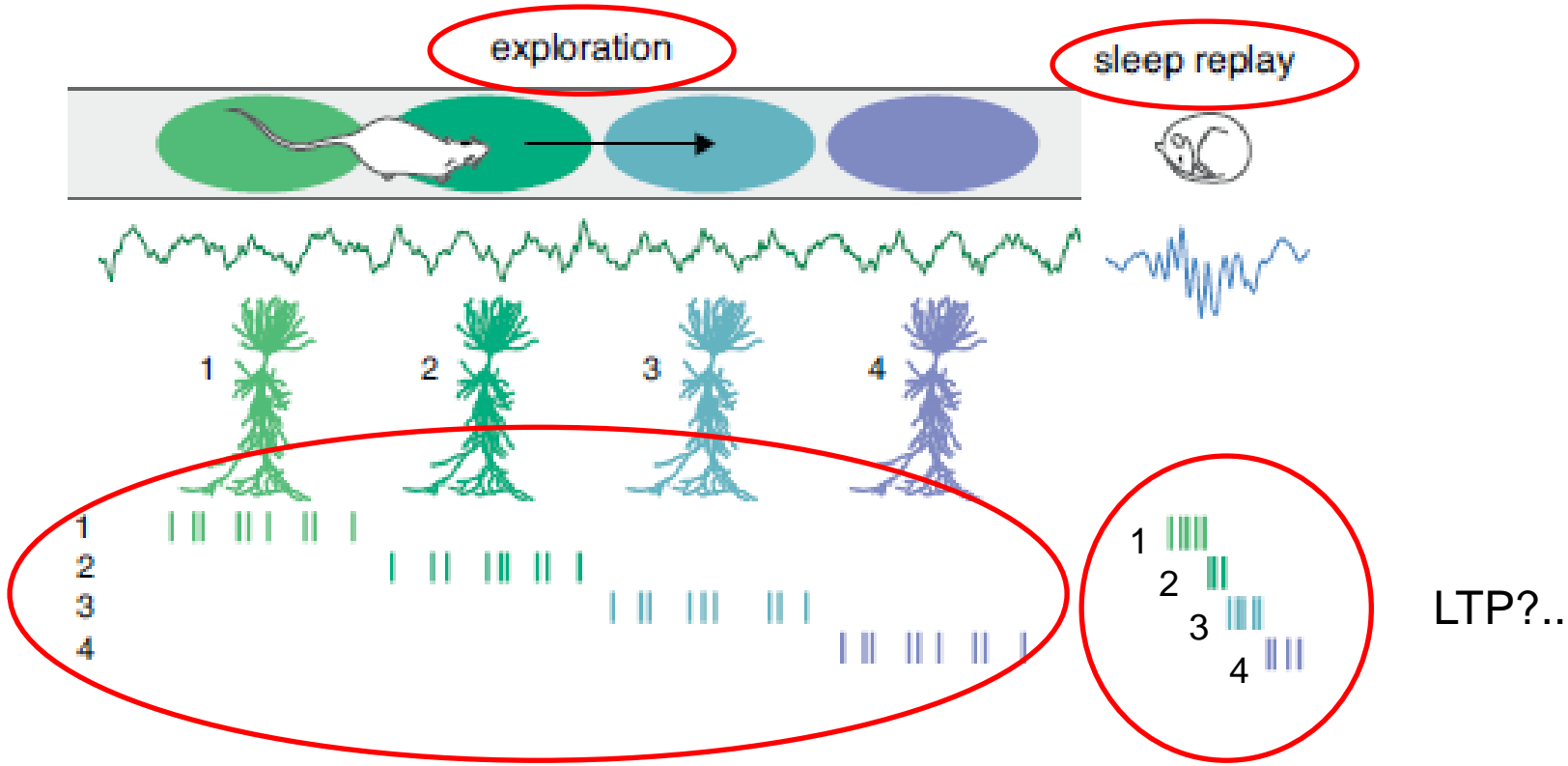
Αύξηση πυροδότησης πυραμιδικών κυττάρων ιππόκαμπου κατά την διάρκεια του ύπνου, μετά από μια συγκεκριμένη εμπειρία.

As has been shown in Ranck's original study (Ranck, 1973), as well as in a number of other experiments (Olmstead et al., 1973; Suzuki and Smith, 1985a, b), the firing rates of hippocampal complex spike cells, when not in their place fields, are strongly modified by behavior. Thus, these cells fire at their highest rates during sleep states and at their lowest rates during waking. This enhanced firing raises the possibility of memory processing during sleep. There have been several other indications that mnemonic processes may take place during sleeping states. For example, Winson and Abzug (1978) demonstrated the phenomenon of behavioral gating in the hippocampus. It was found that information processing through the hippocampal trisynaptic circuit is dependent on the behavior of the animal.

The basis of the present study was the hypothesis that neuronal firing of hippocampal cells during sleeping states may possibly represent some form of memory processing and that this processing may be determined by the activity of these cells during preceding waking states. To investigate this hypothesis, the firing characteristics of hippocampal place cells were studied in waking and sleeping states. [Place cells were chosen for the

Wilson – McNaughton, 1994: **Επανα-δραστηριοποίηση** των κυττάρων θέσης κατά

τον ύπνο **με την ίδια αλληλουχία (πρότυπο)** όπως και κατά την εγρήγορση!



☞ Διατήρηση σύνδεσης νευρώνων σε λειτουργικό δίκτυο ⇒ μνημονικό αποτύπωμα?

# Reactivation of Hippocampal Ensemble Memories During Sleep

Matthew A. Wilson\* and Bruce L. McNaughton

SCIENCE • VOL. 265 • 29 JULY 1994

☞ Με κάποιον τρόπο, ο ιππόκαμπος επικοινωνεί με τον νεοφλοιό για να παγιώσει μνημονικά τις εμπειρίες.

1950-60' H.M.

Έκδηλη Μνήμη  
Βιωματική Μνήμη  
Χωρική Μνήμη

Ιππόκαμπος

Νεοφλοιός

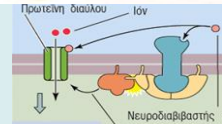
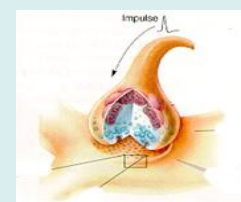
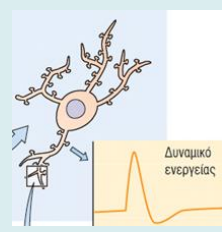
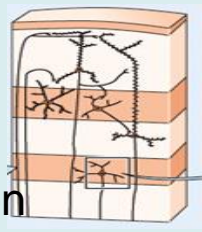
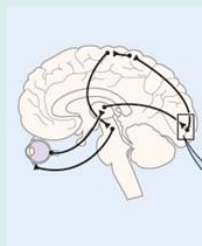
1970' O'Keefe-Nadel

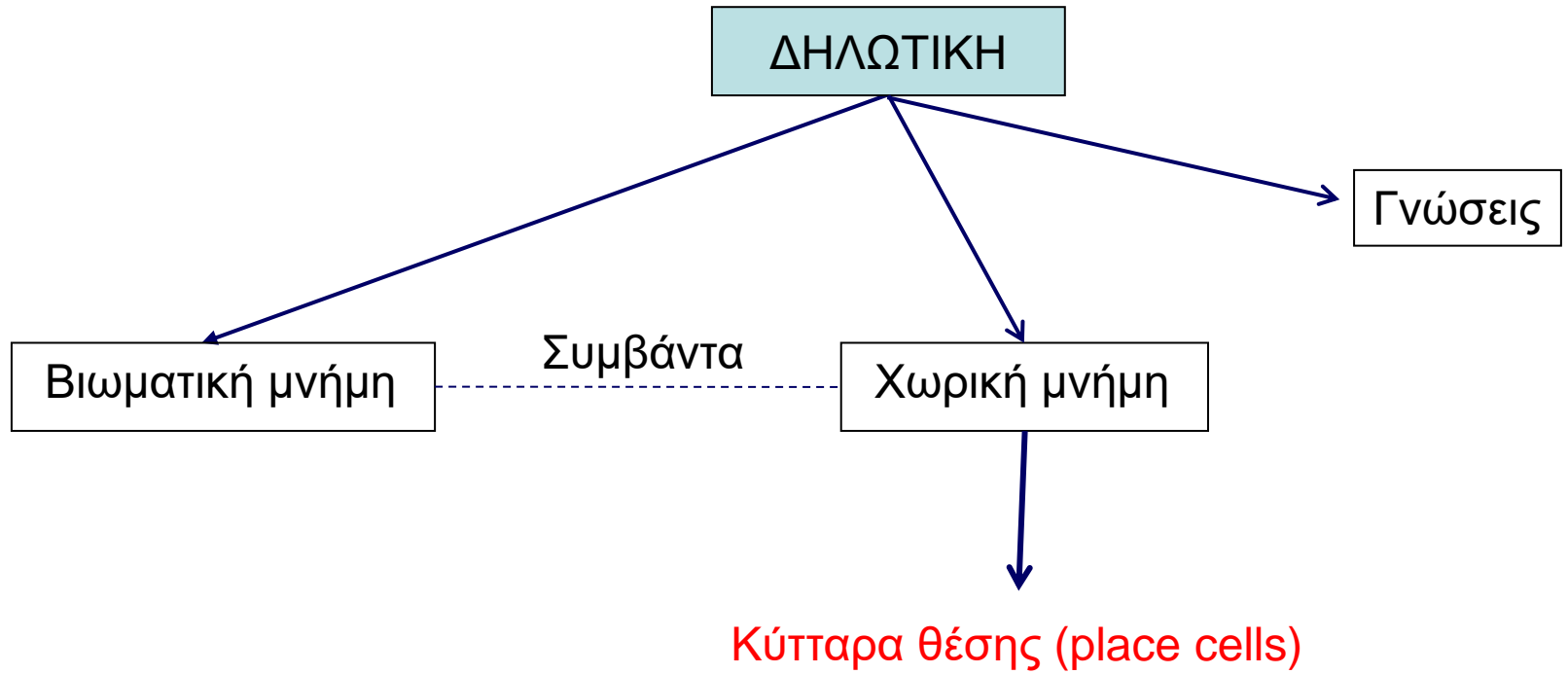
Κύτταρα θέσης (place cells)

1994 Wilson-McNaughton

Οξύαιχμα κύματα-Ριτιδισμοί

LTP  
(Μακρόχρονη Συναπτική Ενδυνάμωση)





# Συστημική Παγίωση Μνήμης & η Χορωδία των Κυττάρων του Ιπποκάμπου

Στα ..ίχνη του

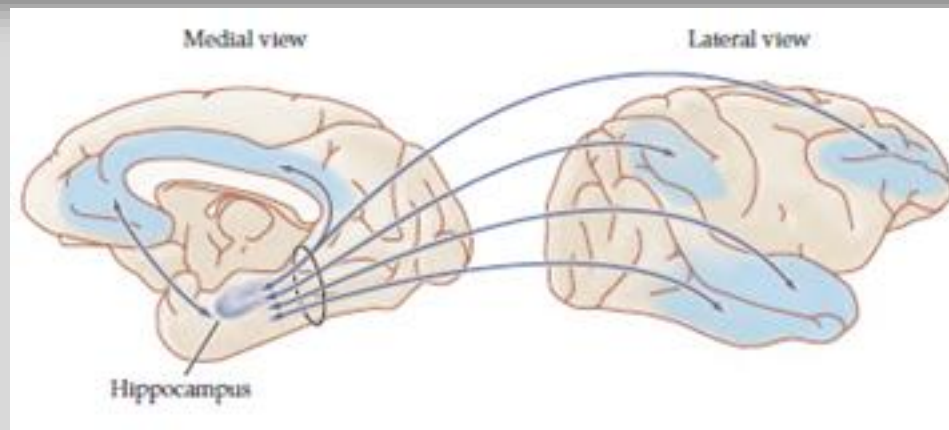
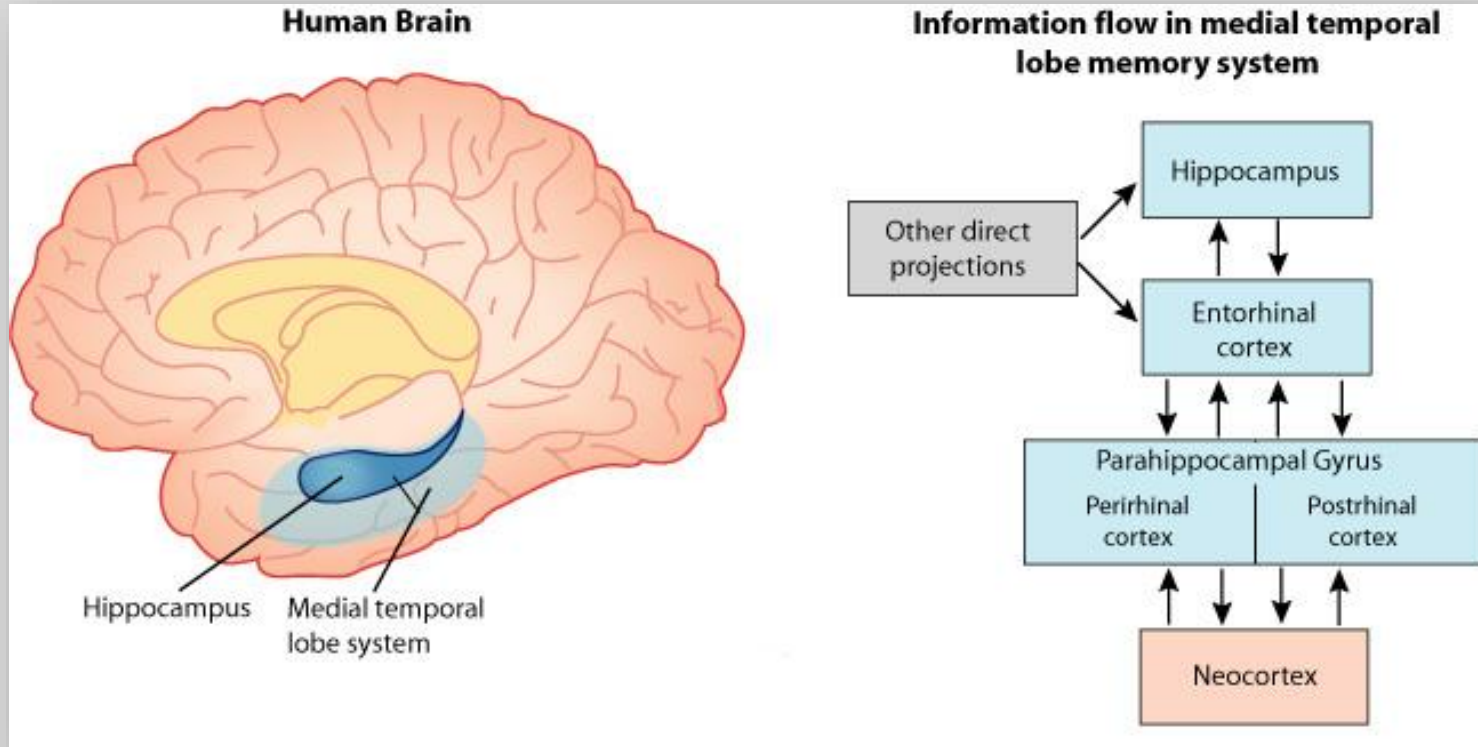
Μνημονικού Αποτυπώματος



Η μνήμη στηρίζεται σε μεταβολές που πραγματοποιούνται στις συνδέσεις σε εκτεταμένο και περίπλοκο νευρωνικό δίκτυο

# Εγκεφαλικές δομές εμπλεκόμενες στην έκδηλη μνήμη

## Το Μνημονικό Σύστημα του Έσω Κροταφικού Λοβού - Ιπποκάμπου



# Συμπεράσματα από την περίπτωση του Henry Molaison

- ☞ Ύπαρξη διαφορετικών μνημονικών ειδών.
- ☞ Σύνδεση **εγκεφαλικών δομών** με είδος μνήμης (βιωματική).
- ☞ Διαφορετική **διάρκεια** των διαφορετικών τύπων μνήμης.
- ☞ Ύπαρξη **σταδίου** στην μνημονική λειτουργία ⇒ **μνημονική παγίωση**  
στο χρόνο.
- ☞ Ύπαρξη χωρικής “μετατόπισης” της μνήμης  
⇒ έννοια της **συστημικής μνημονικής παγίωσης**.
- ☞ Διάκριση μεταξύ παγίωσης και (μακρόχρονης) αποθήκευσης.

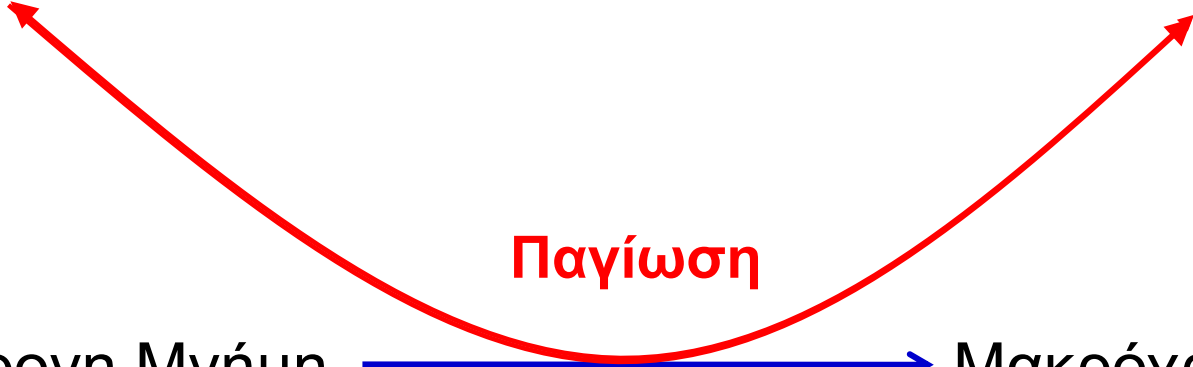
Ιππόκαμπος

Νεοφλοιός

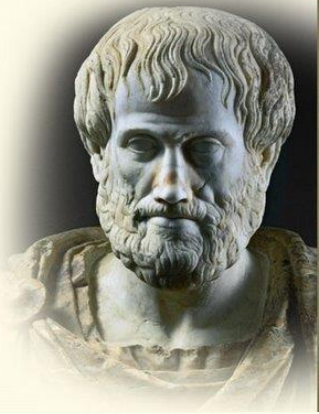
Παγίωση

Βραχύχρονη Μνήμη

Μακρόχρονη Μνήμη



# Αριστοτέλης



..έστιν μὲν οὖν ἡ **μνήμη** οὔτε αἰσθησις οὔτε υπόληψις,  
ἀλλὰ τούτων τινός ἕξις ἢ πάθος, **ὅταν γένηται χρόνος.**

..ὥστε μετὰ τοῦ πάθους ἐγγινομένου **οὐκ ἐγγίνεται.**

..το δὲ μνημονεύειν καθ' αὐτό οὐχ ὑπάρχει πρὶν **χρονισθῆναι.**

..δεῖ οὖν **διεφέρειν** τὸ **αναμιμνήσκεσθαι** τούτων, καὶ ἐνούσης  
**πλείονος ἀρχῆς ἢ ἐξ ἧς μανθάνουσιν** ἀναμιμνήσκεσθαι.

- Χρονικὲς ἀπαιτήσεις στὴν μνημόνευση.
- Συσχετισμὸς μεταξύ “παλαιότητος” καὶ ἀνθεκτικότητος τῆς μνήμης.
- Διάκριση μεταξύ μνημόνευσης καὶ ἀναμνήσεως.

## Ορισμένα ιστορικά στοιχεία για την ανάπτυξη της έννοιας της **Παγίωσης**

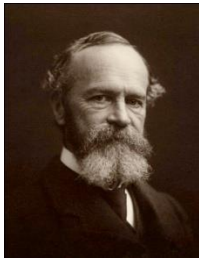


Theodule Ribot – 1882: Η αμνησία που συνοδεύει παθολογικές καταστάσεις ή τραύμα ακολουθεί χρονική εξέλιξη με τις πρόσφατες μνήμες να είναι πιο ευπαθείς.

[**Νόμος του Ribot**]



Hermann Ebbinghaus – 1885: Η ικανότητα συγκράτησης της πληροφορίας βελτιώνεται με τις επαναλήψεις που διαχωρίζονται από διαλείμματα. Διαβάθμιση αντοχής μνήμης. Υφίσταται εκθετική μείωση της συγκράτησης με τον χρόνο [καμπύλη λήθης]



William James – 1890: Θεώρηση μνημονικής λειτουργίας ως ακολουθίας διαδοχικών διεργασιών (το σύστημα της πρωτογενούς και δευτερογενούς μνήμης).



Sergei Korsakoff – 1897: Σοβαρή εμπροσθόδρομη αμνησία σε ασθενείς με το σύνδρομο (έλλειψη θειαμίνης-B1 σε χρόνιους αλκοολικούς. Βλάβη πρόσθιου & έσω ραχιαίων πυρήνων θαλάμου, μαστία: *συνδέονται με ιππόκαμπο*).

Πρώτες εμπειρικές ενδείξεις για τη μετάβαση από βραχύχρονη σε μακρόχρονη μνήμη  
(στάδιο της παγίωσης)

Georg Mueller – Alfons Pilzeker – 1900: Εισαγωγή του όρου «**παγίωση**» για την περιγραφή της **αυξημένης ευπάθειας** νεοσχηματισμένων μνημών.

Χρονική απαίτηση για μακρόχρονη σταθερότητα μνημονικού αποτυπώματος.

1940': Κλινικές περιπτώσεις ηλεκτροσπασμοθεραπείας, κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων, επιληπτικών κρίσεων, εγκεφαλικών διασείσεων: χρονικά περιορισμένη **οπισθόδρομη αμνησία**.

1960' : **Αναστολείς πρωτεϊνοσύνθεσης** διαταράσσουν την **μακρόχρονη συγκράτηση** (την μνημόνευση) της εκμαθημένης συμπεριφοράς χωρίς να παρεμποδίζουν την μάθηση των δοκιμασιών. {⇒ δύο μνημονικά στάδια}

☞ Διαταραχή μετατροπής βραχύχρονης σε μακρόχρονη μνήμη με **αναστολείς πρωτεϊνοσύνθεσης**

☞ Ένα μείζων ζήτημα

στη νευροβιολογία της μνήμης εστιάζεται

στις διεργασίες μακρόχρονης συγκράτησης,

της λεγόμενης **ΠΑΓΙΩΣΗΣ.**



# Μνημονική Παγίωση

- ☞ Μνημονική παγίωση είναι το σύνολο των νευροβιολογικών διεργασιών που καθιστούν τις αρχικά ευπαθείς μνήμες μόνιμες, πάγιες και άτρωτες, ανεπηρέαστες σε διαταραχή, καταστροφή.
- ☞ Συνιστά ένα σύνολο περίπλοκα και δυναμικά αλληλεπιδρώντων μοριακο-κυτταρικών και διακυτταρικών διεργασιών οι οποίες έχουν ορισμένα κοινά στοιχεία για όλες τις μορφές μνήμης.
- ☞ Οι διεργασίες αυτές πραγματοποιούνται σε (ή καθορίζουν) συγκεκριμένες χρονικές περιόδους και περιλαμβάνουν μοριακο-κυτταρικές διεργασίες “σταθεροποίησης”, συγκράτησης του μνημονικού “αποτυπώματος” καθώς και παρατεταμένες διεργασίες αναδιοργάνωσης και τροποποίησης της μνήμης που περιλαμβάνουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαφορετικών δομών.

# Μνημονική Παγίωση

☞ Διακρίνονται δύο ομάδες αλληλεπιδρώντων φαινομένων τα οποία σχετίζονται με το επίπεδο οργάνωσης και γενικό μηχανισμό και στην κλίμακα χρόνου που συμβαίνουν.

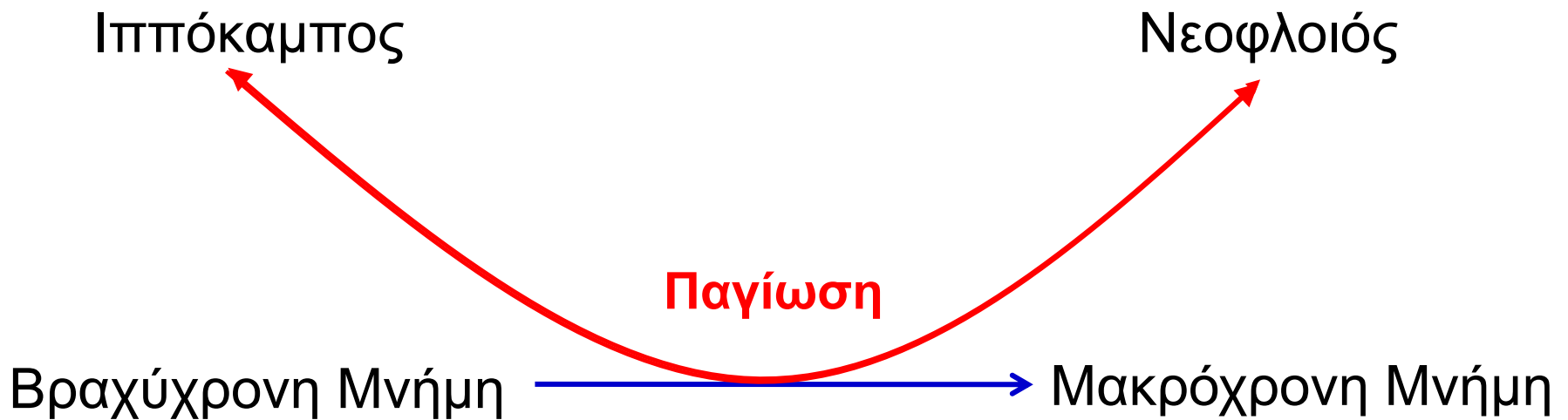
☞ Οι δύο αυτές ομάδες φαινομένων ή πτυχές της παγίωσης είναι:

## η ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΠΑΓΙΩΣΗ & ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΠΑΓΙΩΣΗ

Συναπτική πλαστικότητα

Αναδιοργάνωση σε ευρέα  
νευρωνικά δίκτυα

# ☞ Συστημική Παγίωση



# Θεωρίες Συστημικής Παγίωσης

# ΚΛΑΣΣΙΚΗ ΘΕΩΡΙΑ ΜΝΗΜΟΝΙΚΗΣ ΠΑΓΙΩΣΗΣ

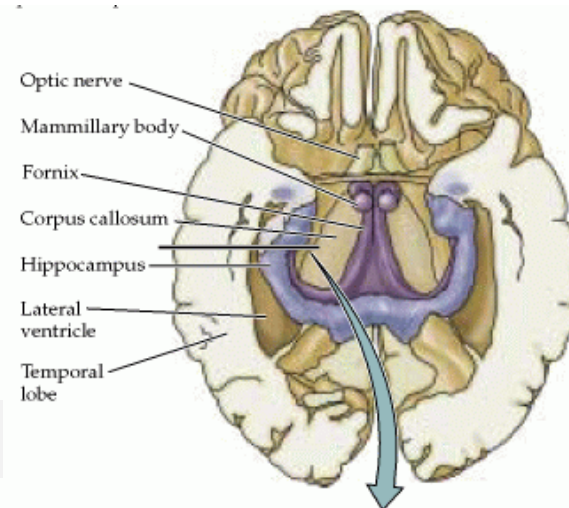
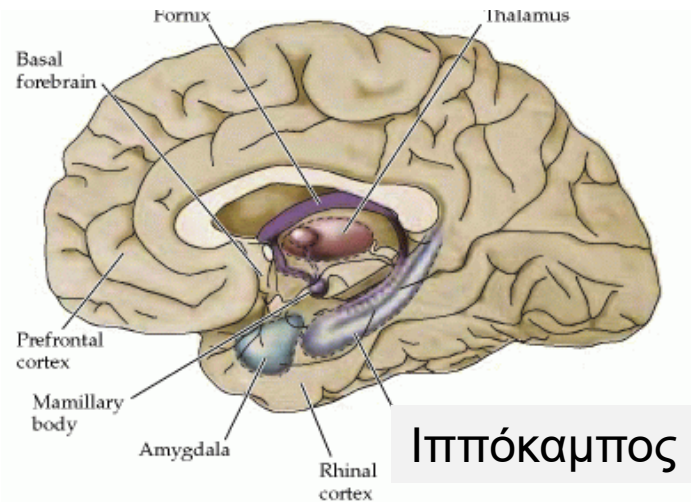
L. Squire και συν., 1990'

- ☞ Ο ιππόκαμπος έχει **χρονικά περιορισμένο** ρόλο στην μνήμη.
- ☞ Ο ρόλος του συνίσταται στην **ενίσχυση των συνδέσεων** μεταξύ εξω-ιπποκάμπειων **θέσεων αποθήκευσης** μέσω επαναλαμβανόμενης ενεργοποίησης.
- ☞ Ο ρόλος του παύει όταν αυτές οι θέσεις μπορούν να αλληλεπιδρούν **αυτόνομα**, ώστε να πραγματοποιείται ανάσυρση της μνήμης.
- : > Η διεργασία της συστημικής παγίωσης έχει περατωθεί.
- ☞ Βλάβες του ιπποκάμπου μετά το στάδιο αυτό δεν επηρεάζουν την ανάκληση.

# Κλασική Θεωρία (Συστημικής) Μνημονικής Παγίωσης

Ρόλος του Ιππόκαμπου στις Μνημονικές Διαδικασίες:

- Χώρος **πρόσκαιρης** αποθήκευσης πληροφοριών (βραχύχρονη μνήμη).
- «**Μεταβίβαση**» επεξεργασμένης μνημονικής πληροφορίας στον νεοφλοιό.
- **Μετασχηματισμός** της βραχύχρονης σε μακρόχρονη μνήμη (στον νεοφλοιό).



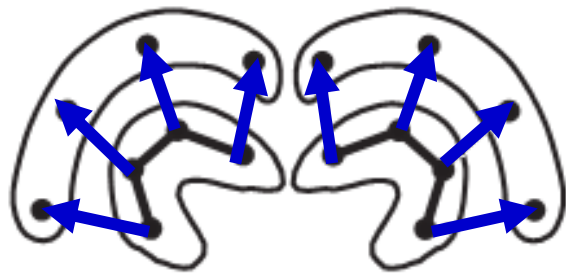
# Έκδηλη Μνήμη

## Κλασική Θεωρία Μνημονικής Παγίωσης

Διεργασίες κωδικοποίησης  
& κυτταρικής παγίωσης  
αμέσως μετά την μάθηση.

Ιπποκαμπο-κατευθυνόμενες  
διεργασίες ενδυνάμωσης  
συνδέσεων νεοφλοιϊκών  
νευρώνων: Συστημική Παγίωση

Περάτωση συστημικής  
παγίωσης: Μακρόχρονα  
αποτυπώματα στο νεοφλοιό



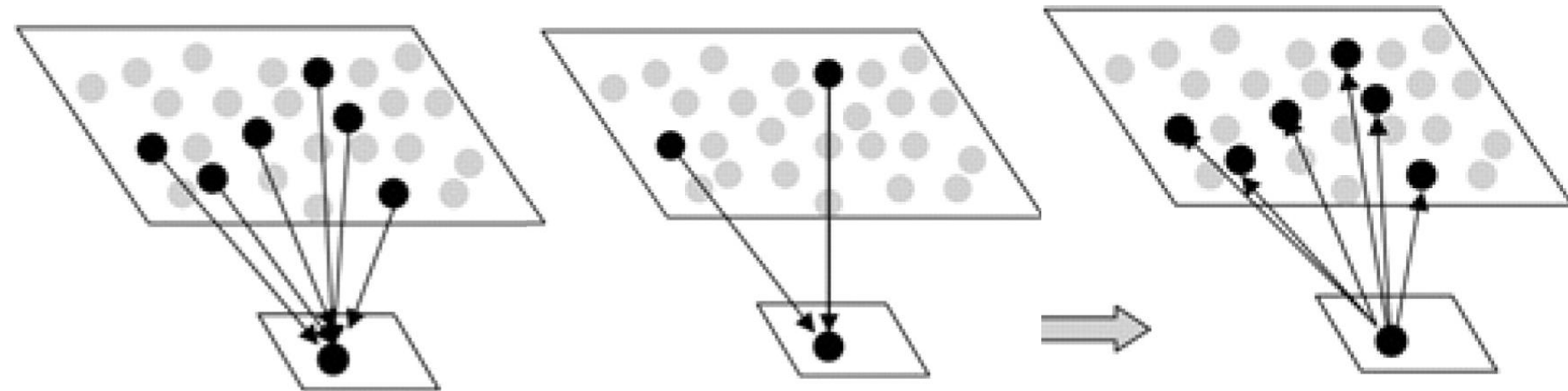
☞ Πως συνδιάζονται τα δεδομένα με τα ανατομικά - φυσιολογικά χαρακτηριστικά των δομών ιπποκάμπου – νεοφλοιού ?

Το πρόβλημα του αριθμού νευρώνων και των συνδέσεων.



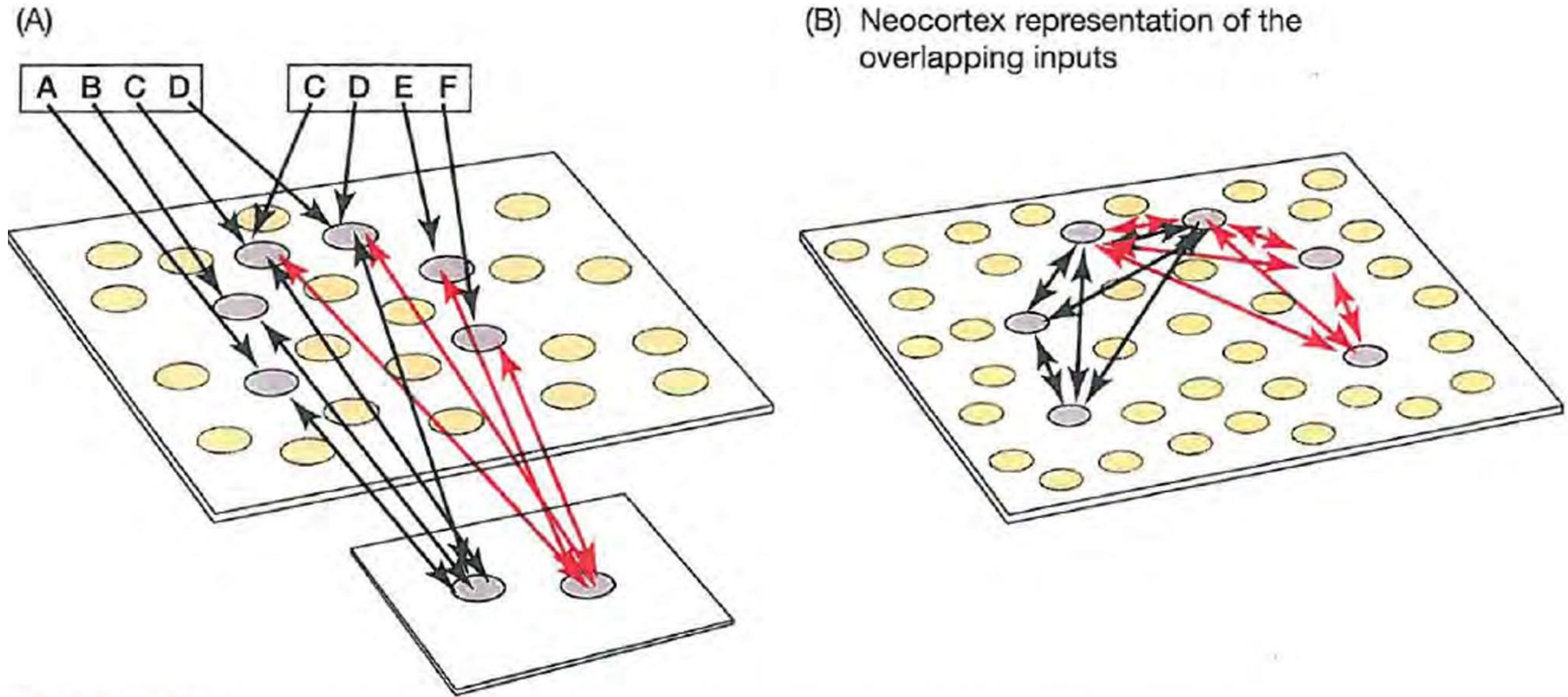
# Θεωρία **Ευρητηρίου**: Υποθετικός ρόλος ιπποκάμπου στην βιωματική μνήμη

Ανεπάρκεια του πλήθους συνδέσεων στο νεοφλοιό: δημιουργία “ευρητηρίου” στον ΙΠΠΟ



☞ Μέσω του ιππόκαμπειου “λήμματος” μία απλή νεοφλοιϊκή “νύξη” μπορεί να προκαλέσει την ανάδυση-ενεργοποίηση ολόκληρου του βιώματος: **“ολοκλήρωση προτύπου”**.

# Θεωρία Ευρητηρίου: Υποθετικός ρόλος ιπποκάμπου στην βιωματική μνήμη



☞ “Διαχωρισμός προτύπου”:

Ο ιππόκαμπος κρατά παρόμοιες αλλά διαφορετικές μνήμες διαχωρισμένες.

# ΤΥΠΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΜΝΗΜΟΝΙΚΗΣ ΠΑΓΙΩΣΗΣ

## Κριτική - Αντιφάσεις

- ☞ Η χρονική έκταση της οπισθόδρομης αμνησίας (άρα συστημικής παγίωσης) ποικίλει μεταξύ ζωικών ειδών, αμνησιακών χειρισμών και του είδους μνήμης.
- ☞ Η **οπισθόδρομη αμνησία** για αυτοβιογραφικά γεγονότα μετά από βλάβη του ΜΚΛ μπορεί να εκτείνεται **για όλη τη ζωή** ενώ για κοινωνικά γεγονότα, 10 χρόνια.

# ΘΕΩΡΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥ ΜΝΗΜΟΝΙΚΟΥ ΑΠΟΤΥΠΩΜΑΤΟΣ

L. Nadel & M. Moschovitch, 1997-8

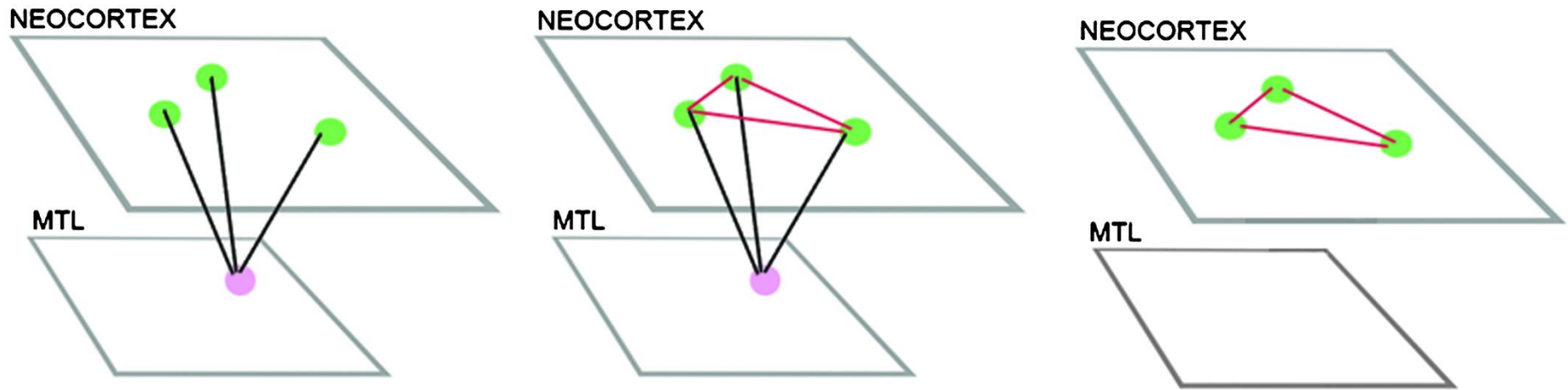
- ☞ Ο ιππόκαμπος κωδικοποιεί **αυτόματα** πληροφορία βιωματικών συμβάντων..
- ☞ ..όπου μνημονικά αποτυπώματα δημιουργούνται ως διάσπαρτες αναπαραστάσεις που λειτουργούν ως **λήμματα ευρητηρίου** και συνδέονται με τα νευρωνικά σύνολα που είχαν πρωτοενεργοποιηθεί από την αισθητική εμπειρία.
- ☞ Το ολοκληρωμένο αποτύπωμα συνίσταται σε ένα σύνολο κυττάρων του νεοφλοιού και ίσως άλλων δομών που αποτελούν **συνεκτικό δίκτυο μέσω του ιπποκάμπου**.
- ☞ Ιππόκαμπος-Νεοφλοιός συνδέονται **συνεχώς** ανεξάρτητα της ηλικίας της μνήμης

# ΘΕΩΡΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥ ΜΝΗΜΟΝΙΚΟΥ ΑΠΟΤΥΠΩΜΑΤΟΣ

- ☞ Κάθε επαν-ενεργοποίηση συμβαίνει σε διαφορετικό πλαίσιο και συνεπάγεται αλλαγές στο αποτύπωμα και δημιουργία ενός νέου αποτυπώματος καθώς και νέα λειτουργικής σύνδεσης με τον νεοφλοιό.
- ☞ Η επανενεργοποίηση επεκτείνει, τροποποιεί και ενδυναμώνει το αρχικό αποτύπωμα στον ιππόκαμπο και τον νεοφλοιό.
- ☞ Όσο πιο παλιές οι μνήμες τόσο περισσότερες επανενεργοποιήσεις, τόσο περισσότερα, πιο διάσπάρτα ή/και πιο ενδυναμωμένα αποτυπώματα ⇒ πιο ανθεκτικές μνήμες, καλύτερα παγιωμένες εντός και εκτός ιπποκάμπου.
- ☞ Η σημασιολογική μνήμη, μάλλον ανεξάρτητη από ιππόκαμπο.  
Δημιουργία αποτυπωμάτων “κεντρικής ιδέας” στον νεοφλοιό.

# Κλασική Θεωρία (Συστημικής) Μνημονικής Παγίωσης

## Systems Consolidation



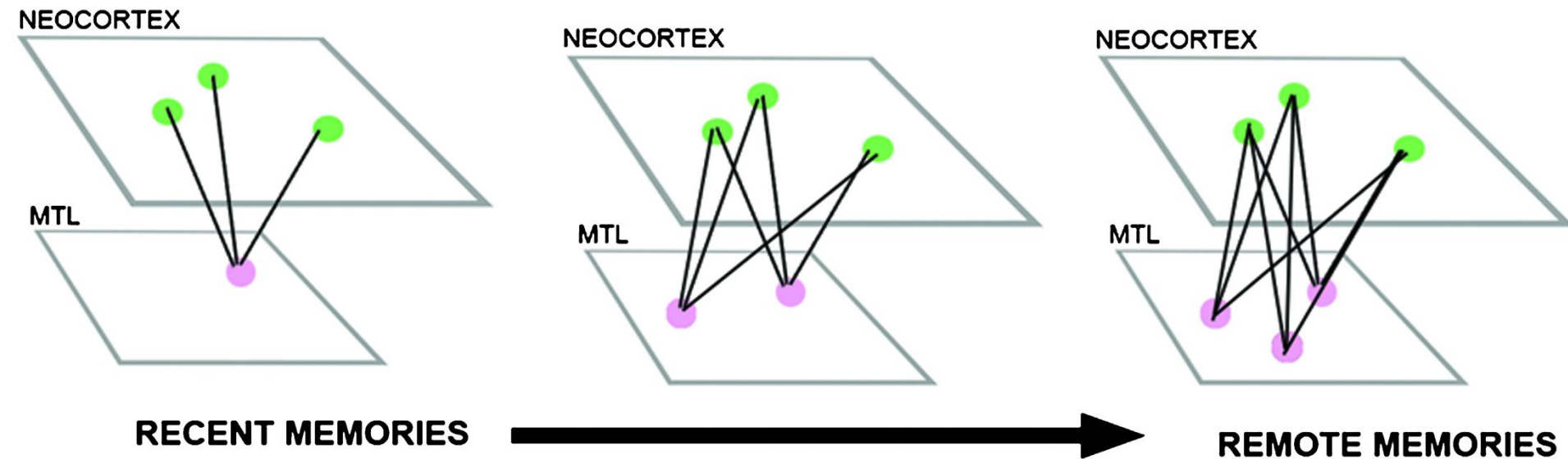
Ρόλος του Ιππόκαμπου στις Μνημονικές Διαδικασίες:

- Μετά από κάποιο διάστημα (ολοκλήρωση συστημικής παγίωσης) ο ιππόκαμπος δεν είναι απαραίτητος..

# Θεωρία Πολλαπλού Μνημονικού Αποτυπώματος

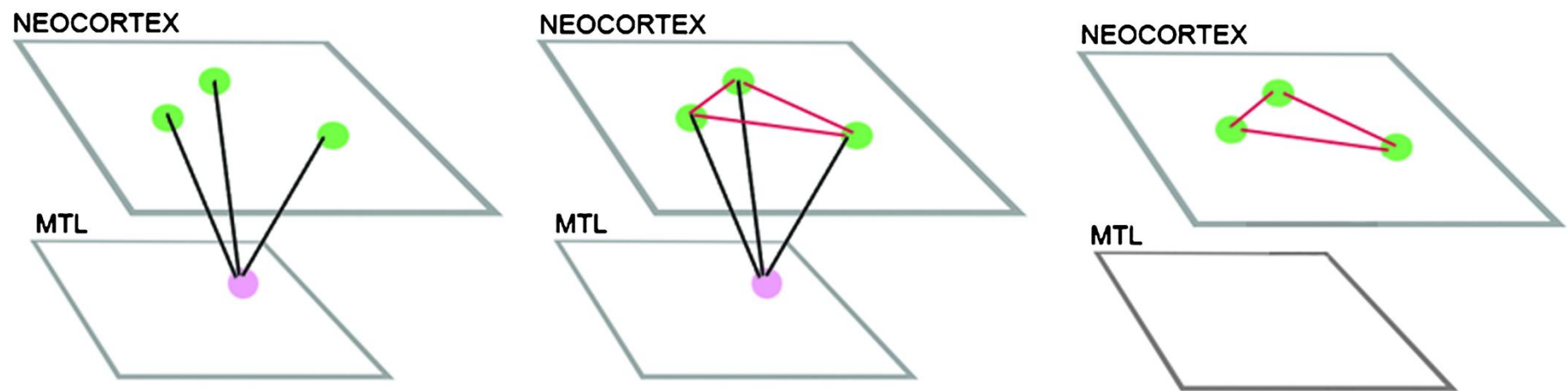
(Εναλλακτική Θεωρία Μνημονικής Παγίωσης)

## Multiple Trace Theory

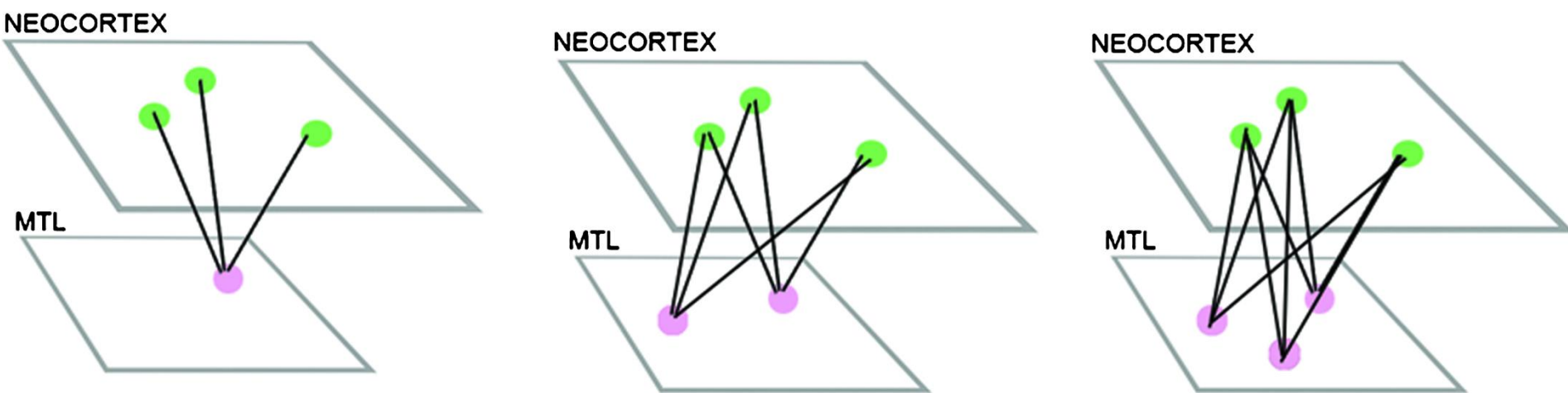


- ☞ Κάθε φορά που ενεργοποιείται μία μνήμη δημιουργείται ένα νέο πρόσθετο αντίγραφο - λήμμα στον ιππόκαμπο: Πολλαπλότητα αποτυπωμάτων.
- ☞ Όσο πιο παλιά είναι μία μνήμη τόσο περισσότερα αντίγραφα έχει και τόσο πιο “ανθεκτική” γίνεται: Βαθμιδωτή οπισθόδρομη αμνησία.

## Systems Consolidation



## Multiple Trace Theory



**RECENT MEMORIES**



**REMOTE MEMORIES**

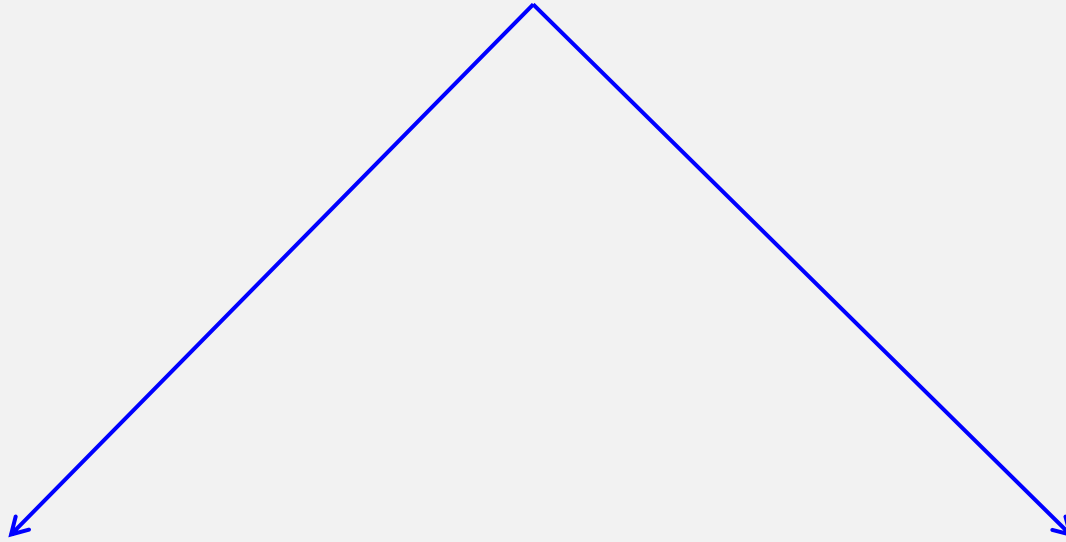


# ΘΕΩΡΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥ ΜΝΗΜΟΝΙΚΟΥ ΑΠΟΤΥΠΩΜΑΤΟΣ

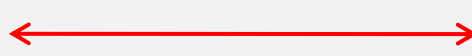
☞ Μπορεί να ερμηνεύσει:

1. Την απαίτηση για πάγια λειτουργική συνεισφορά του ιππόκαμπου.
2. Το “βαθμιδωτό” της οπισθόδρομης αμνησίας: Χρόνος-Πολλαπλότητα Μνημών
3. Τις εντονότερες και πλουσιότερες αναμνήσεις του παρελθόντος.
4. Την ικανότητα ανάμνησης ακόμα και σε μεγάλη (αλλά όχι ολική) καταστροφή του ιππόκαμπου.

# ΠΑΓΙΩΣΗ ΜΝΗΜΗΣ



Κυτταρική Παγίωση



Συστημική Παγίωση

Sec, min, ώρες, ημέρες?

Ημέρες ... δεκαετίες

Πως δημιουργούνται τα μνημονικά αποτυπώματα

(λειτουργικώς συνδεδεμένα σύνολα νευρώνων)

στον ιππόκαμπο?

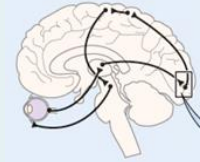
Βιωματική Μνήμη

Συμπεριφορά



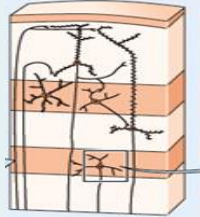
Ιππόκαμπος - Νεοφλοιός

Εγκεφαλικές περιοχές



Συστημική Παγίωση

Εκτεταμένα νευρωνικά δίκτυα



Οξυαιχμα κύματα-Ριπιδισμοί

Τοπικά νευρωνικά δίκτυα



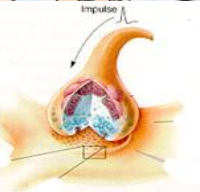
Κύτταρα

Κύτταρα



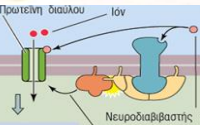
LTP

Μικρο-δίκτυα



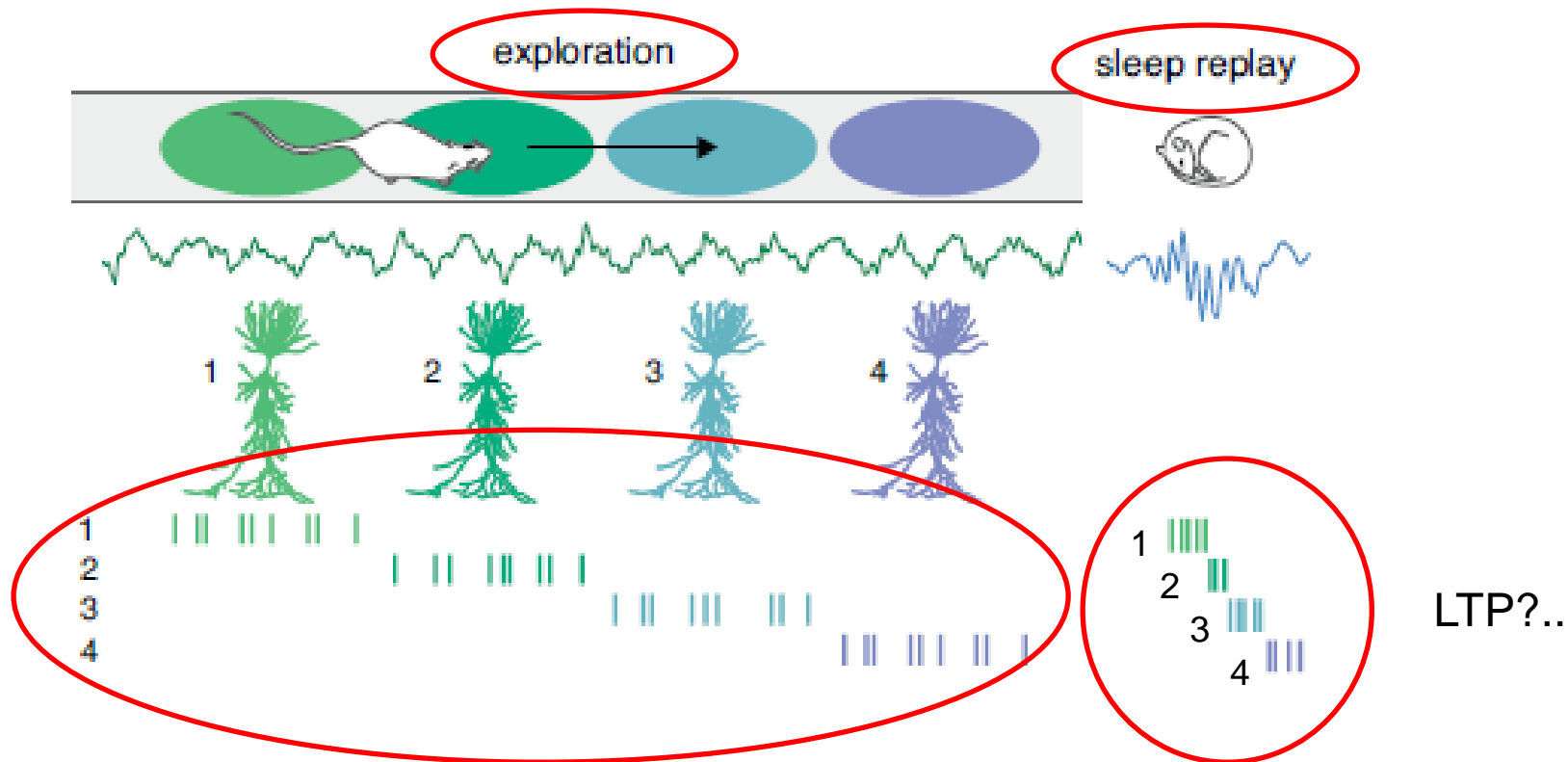
NMDA

Συνάψεις



Μόρια

Wilson – McNaughton, 1994-Science: Επανα-δραστηριοποίηση των κυττάρων θέσης κατά την περίοδο του **ύπνου βραδέων κυμάτων** με την ίδια σειρά όπως και κατά την εγρήγορση!



☞ Διατήρηση σύνδεσης νευρώνων σε λειτουργικό δίκτυο ⇒ μνημονικό αποτύπωμα?

Pavlidis & Winson 1988:

Αύξηση συχνότητας πυροδότησης μεμονωμένων κυττάρων θέσης κατά

τον **ύπνο** που ακολουθούσε το διάστημα της εξερεύνησης ενός χώρου.

(Τα κύτταρα “θυμούνται” κατά την περίοδο του ύπνου?)

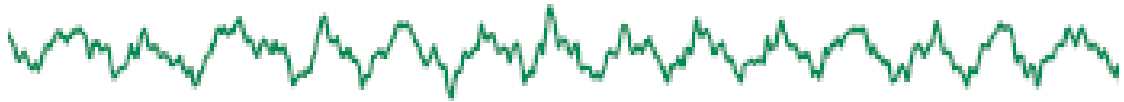
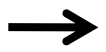
☞ Ο ιππόκαμπος παράγει διάφορους ρυθμούς:

Εξερεύνηση

On-line



“Θήτα ρυθμός”

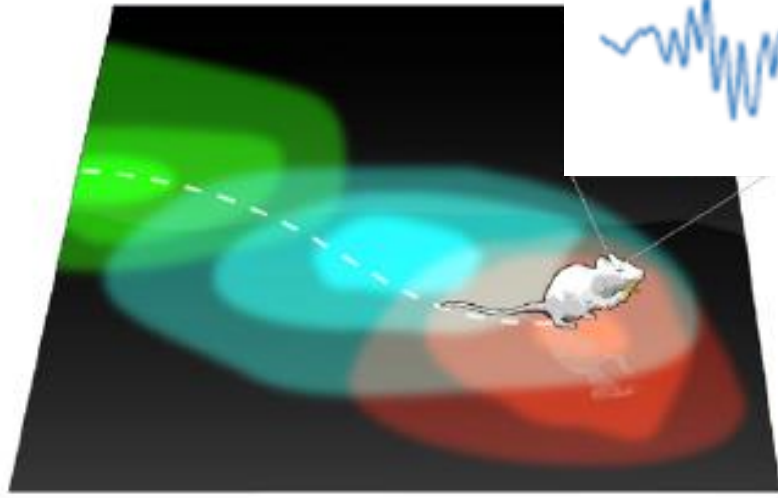


Off-line

“Οξύαιχμα κύματα-Ριτιδισμοί”



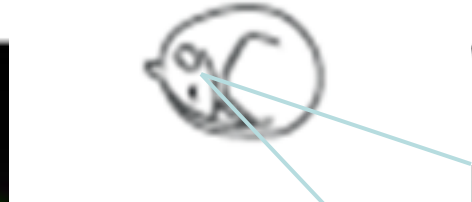
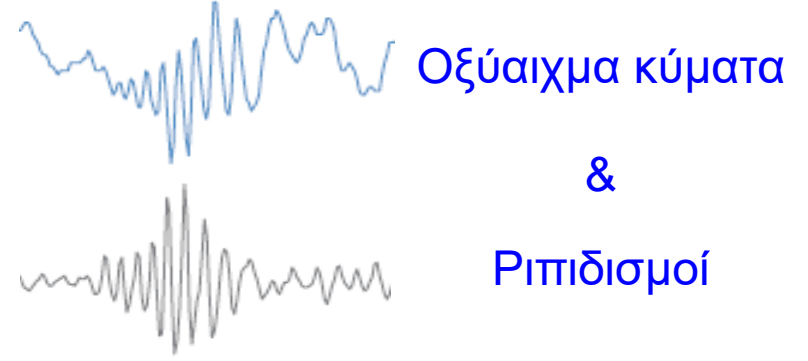
ύπνο βραδέων κυμάτων



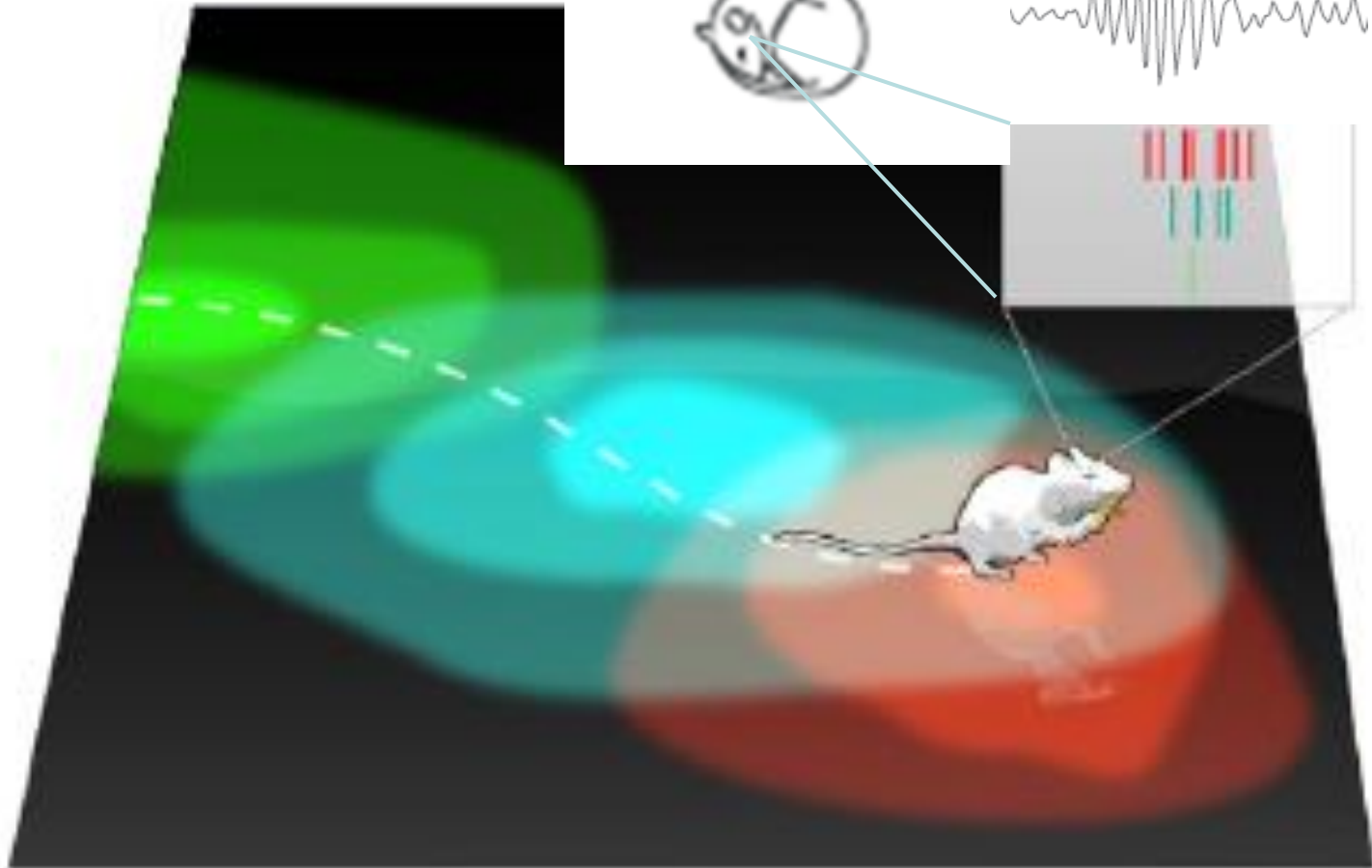
εγρήγορση-ακινησία

☞ Η επανα-δραστηριοποίηση των κυττάρων θέσης συμβαίνει συνήθως κατά την διάρκεια της ιπποκάμπειας δραστηριότητας των “Οξύαιχμων κυμάτων - ριπιδισμών” (Sharp wave-ripples).

Kudrimoti & coll. 1999  
Nadasdy & coll. 1999



Επανα-δραστηριοποίηση



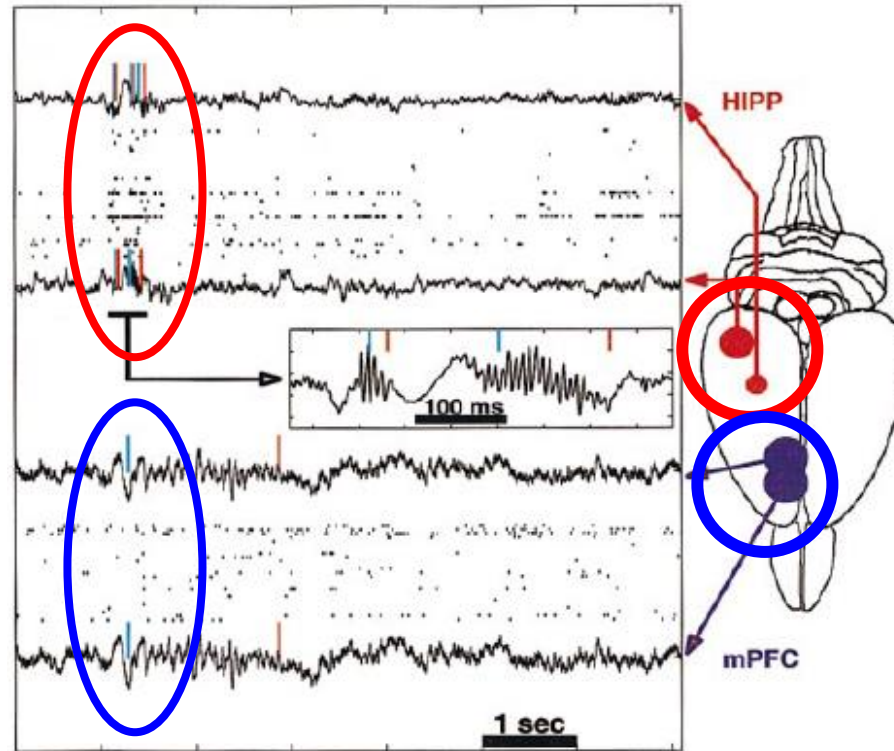


Siapas & Wilson, 1998:

...Ραντεβού των **ριτιδισμών** και των **ατράκτων** στον φλοιό..!

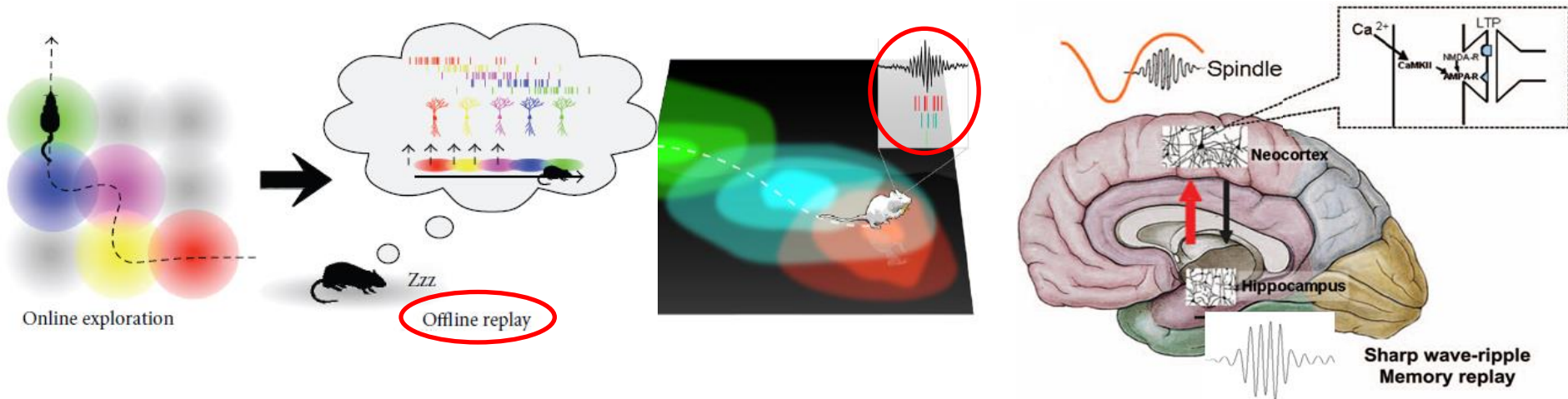
Ιππόκαμπος:  
οξύαιχμα κύματα-ριτιδισμοί

Προ Μετωπιαίος φλοιός:  
άτρακτοι



# Ενδείξεις για την Σύνδεση μεταξύ ΟΚ-P & Μνημονικών διεργασιών

- ☞ Η επανα-δραστηριοποίηση των κυττάρων θέσης φαίνεται να εμπλέκεται σε μνημονικές διεργασίες.
- ☞ Τα κύτταρα θέσης επανα-δραστηριοποιούνται κατά την διάρκεια των ΟΚ-P **ριπιδισμών**.
- ☞ Η δραστηριότητα των ΟΚ-P συμπίπτει με ενεργοποίηση των νεοφλοιϊκών νευρωνικών δικτύων.
- ⇒ Τα ΟΚ-P ενδεχόμενα εμπλέκονται στην επικοινωνία μεταξύ ιπποκάμπου & νεοφλοιού.
- ☞ Τα ΟΚ-P θα μπορούσαν να στηρίξουν διεργασίες συναπτικής πλαστικότητας (LTP..).
- ☞ Τα ΟΚ-P θα μπορούσαν να εμπλέκονται στην διεργασία της μνημονικής παγίωσης.

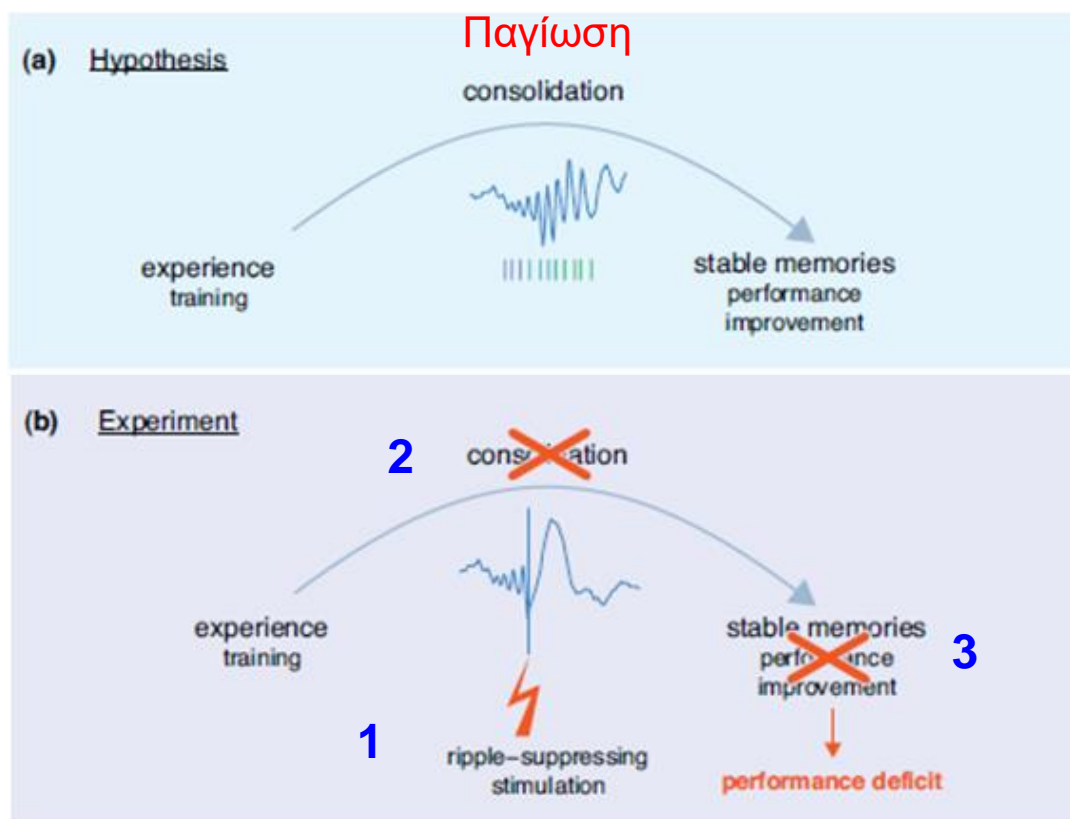


## Υπόθεση για τον τρόπο γένεσης και τον..μνημονικό ρόλο των οξύαιχμων κυμάτων–ριπιδισμών

- Κατά την διάρκεια της **εξερεύνησης** δημιουργούνται στον ιππόκαμπο ασθενή **δίκτυα** νευρώνων.
  - Οι νευρώνες του δικτύου **επανα-δραστηριοποιούνται** σε κατοπινές περιόδους (φάσεις εγρήγορσης & ύπνου).
  - Η **επανα-δραστηριοποίηση** των νευρώνων οδηγεί σε **ενίσχυση** των συνδέσεων του δικτύου.
  - Η δραστηριοποίηση του ενισχυμένου αυτού νευρωνικού δικτύου οδηγεί στην εμφάνιση της δραστηριότητας των **οξύαιχμων κυμάτων – ριπιδισμών** (OK-P, sharp wave-ripples / SWRs).
  - Τα OK-P από τον ιππόκαμπο “κατευθύνονται” στον **φλοιό, ενδυναμώνοντας** τις συνάψεις του (LTP).
- ☞ Η δραστηριότητα των **οξύαιχμων κυμάτων– ριπιδισμών** είναι το **νευρωνικό υπόστρωμα** για την “μεταφορά” των μνημών από τον ιππόκαμπο στον νεοφλοιό για μακρόχρονη “αποθήκευση”: **Μνημονική Παγίωση..**

# Πρόσφατα αποδεδειγμένοι συσχετισμοί μεταξύ μνημονικών επιδόσεων & ΟΚ-P

- Girardeau et al., 2009 / **Καταστολή των ριπιδισμών** ⇒ ↓ επιδόσεων σε δοκιμασίες χωρικής μνήμης.
- Ego-Stengel and Wilson, 2010 / **Διαταραχή της κυτταρικής δραστηριότητας κατά την διάρκεια των ριπιδισμών** οδηγεί σε εξασθένηση της εκμάθησης χωρικής δοκιμασίας.
- Ramadan et al., 2009 / **Αύξηση πυκνότητας των ριπιδισμών μετά από εκμάθηση** χωρικών δοκιμασιών.
- Singer and Frank, 2009 / **Αύξηση των ΟΚ-P μετά από εκμάθηση** διαδρομής που οδηγεί σε ανταμοιβή.



# Επιστημονικές & Ερευνητικές Παραδοχές

- ☞ Η κατανόηση της **εγκεφαλικής λειτουργίας** απαιτεί κατανόηση & των **κυτταρικών μηχανισμών**.
- ☞ Πως θα μελετηθούν οι πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις που συμβαίνουν στο ..βάθος του εγκεφάλου?
- ☞ Η κατανόηση των κυτταρικών μηχανισμών διευκολύνεται **πρακτικά** με τη χρήση σχετικά **απλών** πειραματικών **παρασκευασμάτων** ή/και μεθολογίας που επιτρέπει την κυτταρική προσέγγιση.
- ☞ Οι **τομές εγκεφάλου** που διατηρούνται ζώσες *in vitro* προσφέρουν πολύ σημαντικά **πρακτικά πλεονεκτήματα** για τη διερεύνηση των κυτταρικών μηχανισμών.



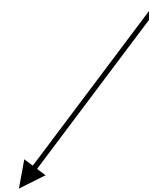
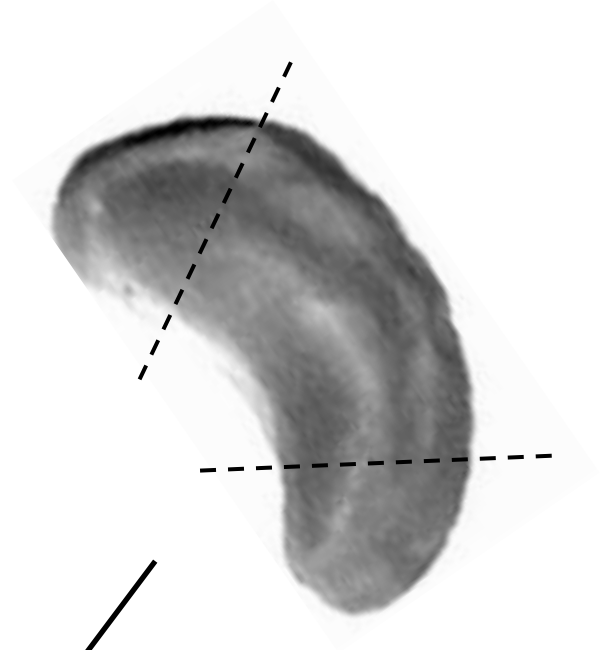
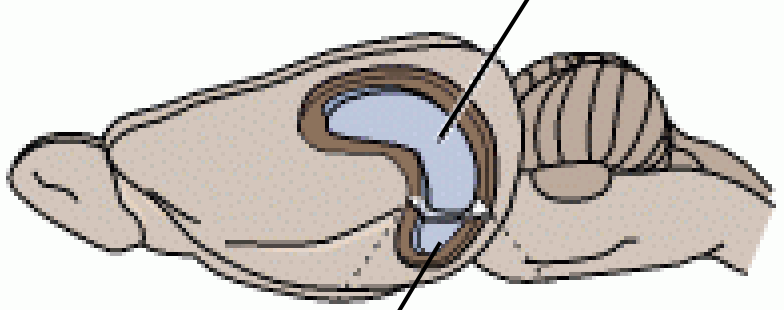
Τομή ιπποκάμπου

# Πειραματική Μεθοδολογία: In vitro διατήρηση τομών εγκεφάλου

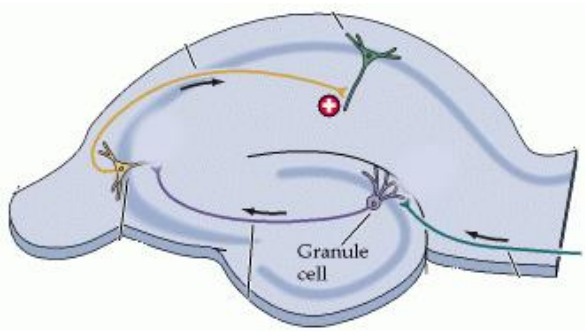
Επίμυς

Διαφραγματικός

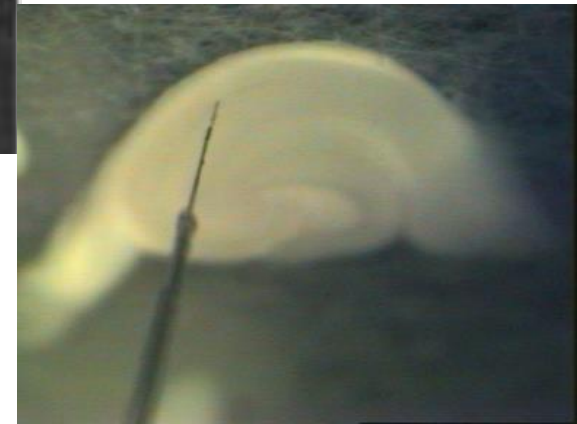
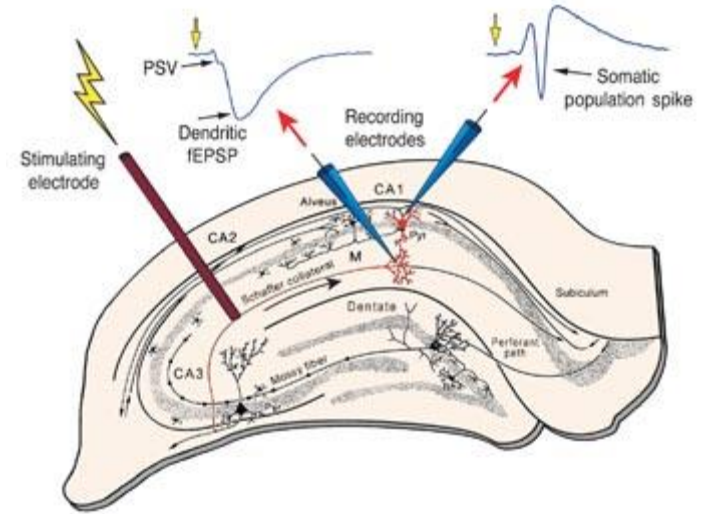
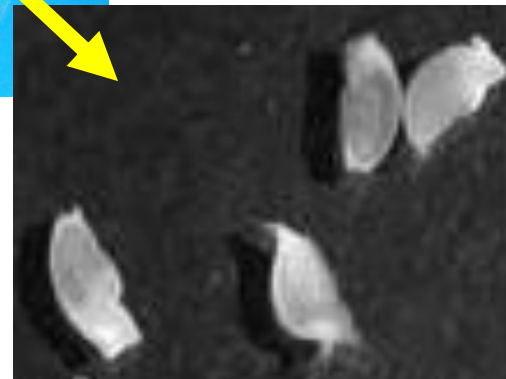
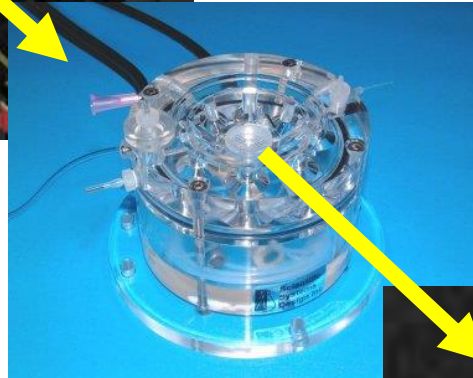
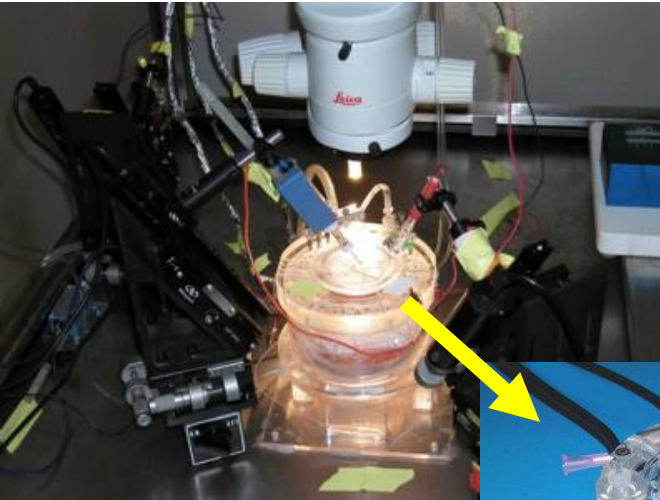
Κροταφικός



0.5 mm



# Καταγραφή Ηλεκτρικών Δυναμικών από Τομές Ιπποκάμπου



Πως θα μελετηθούν οι εγκεφαλικοί ρυθμοί σε ένα  
..απομονωμένο κομμάτι εγκεφάλου?

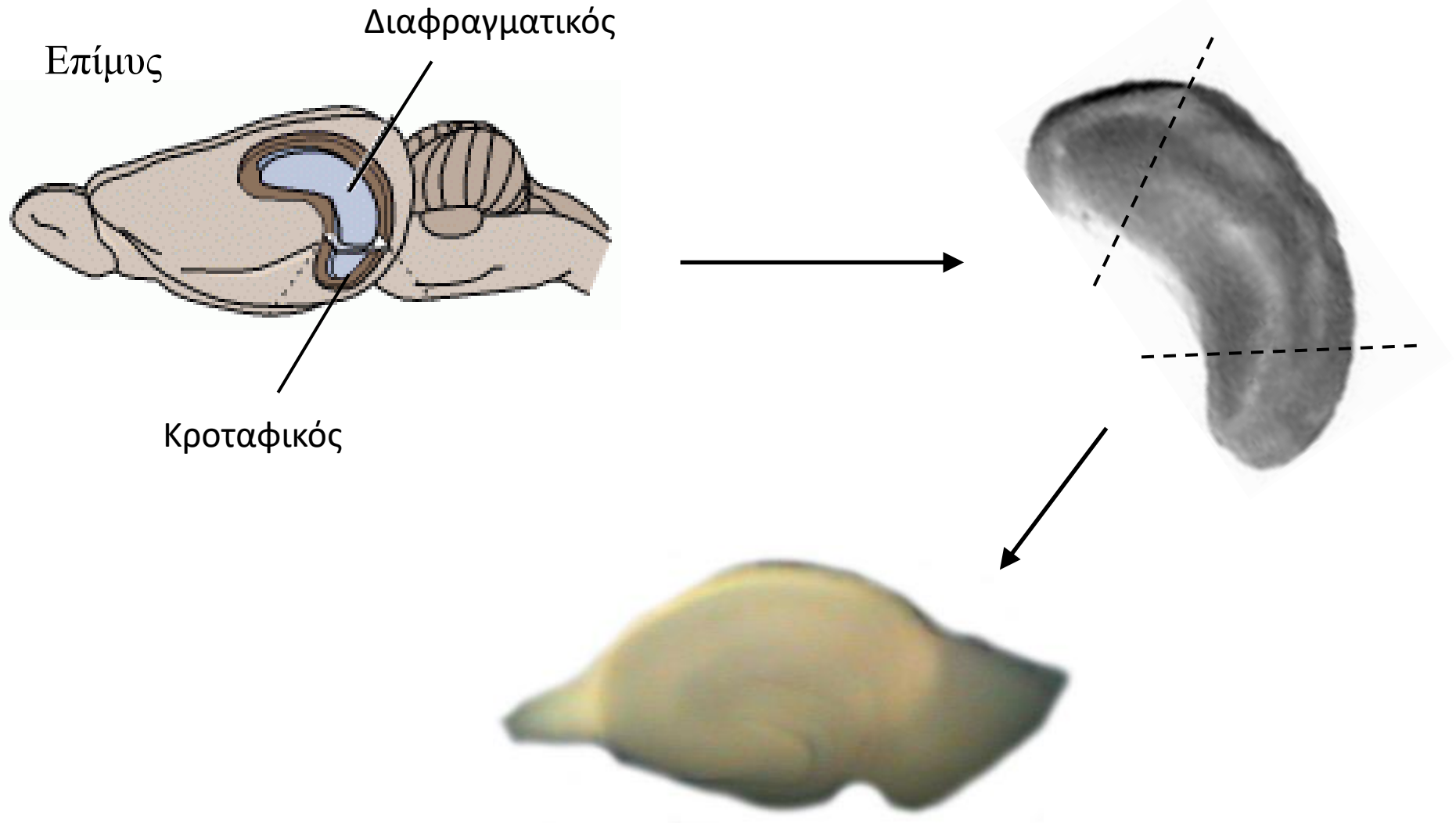


Η ..προσεκτική παρατήρηση κάνει το εφικτό **πραγματικό**.

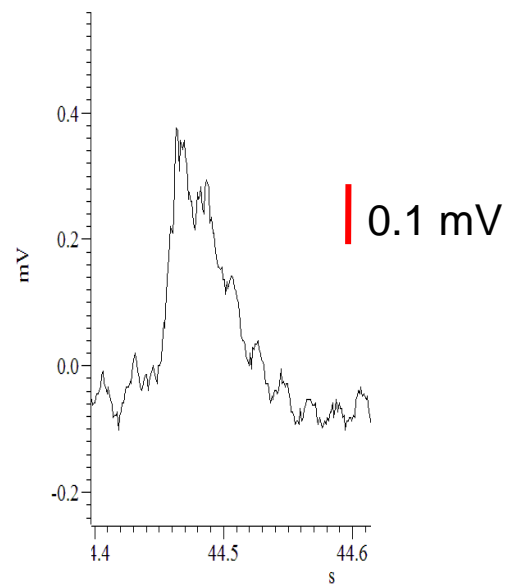
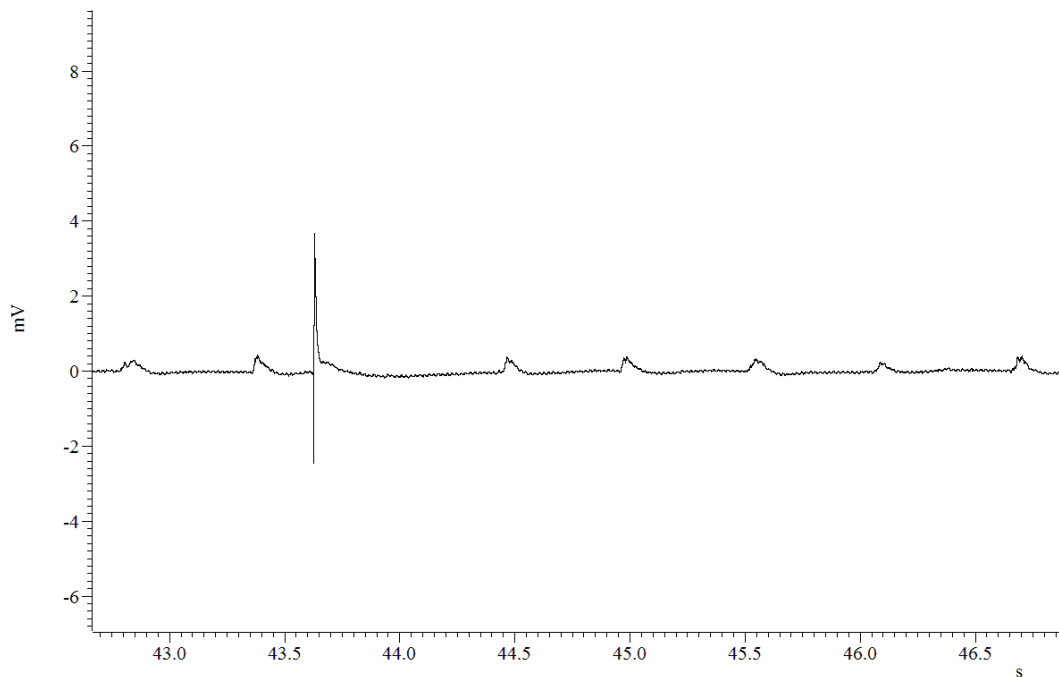
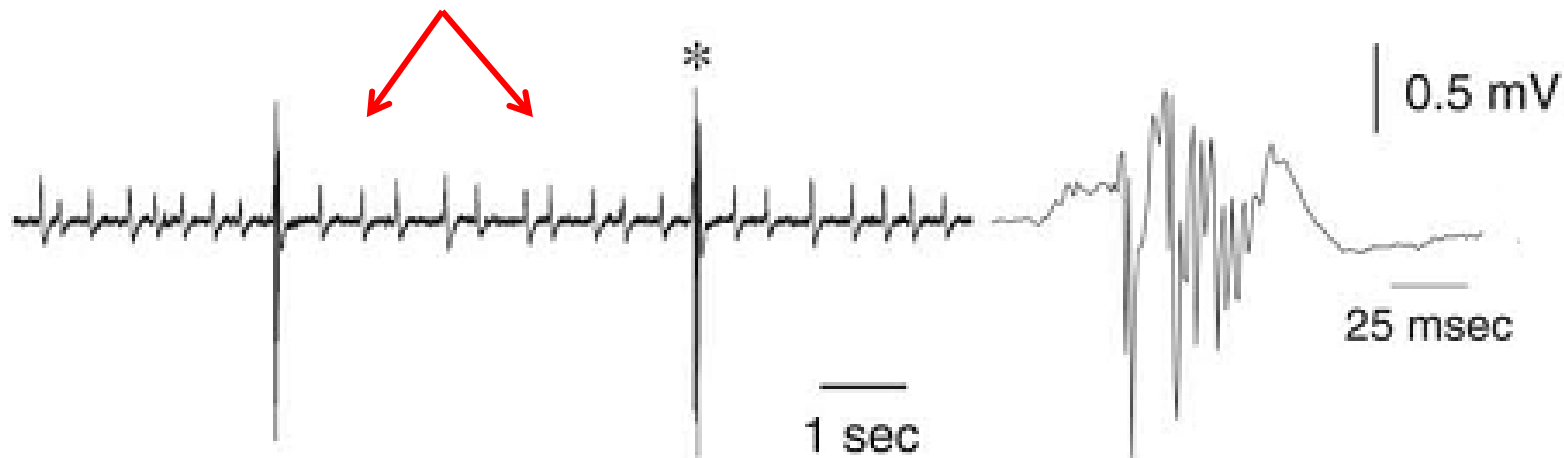
☞ Ο ερευνητής – πειραματιστής οφείλει να έχει τα μάτια του ανοιχτά!

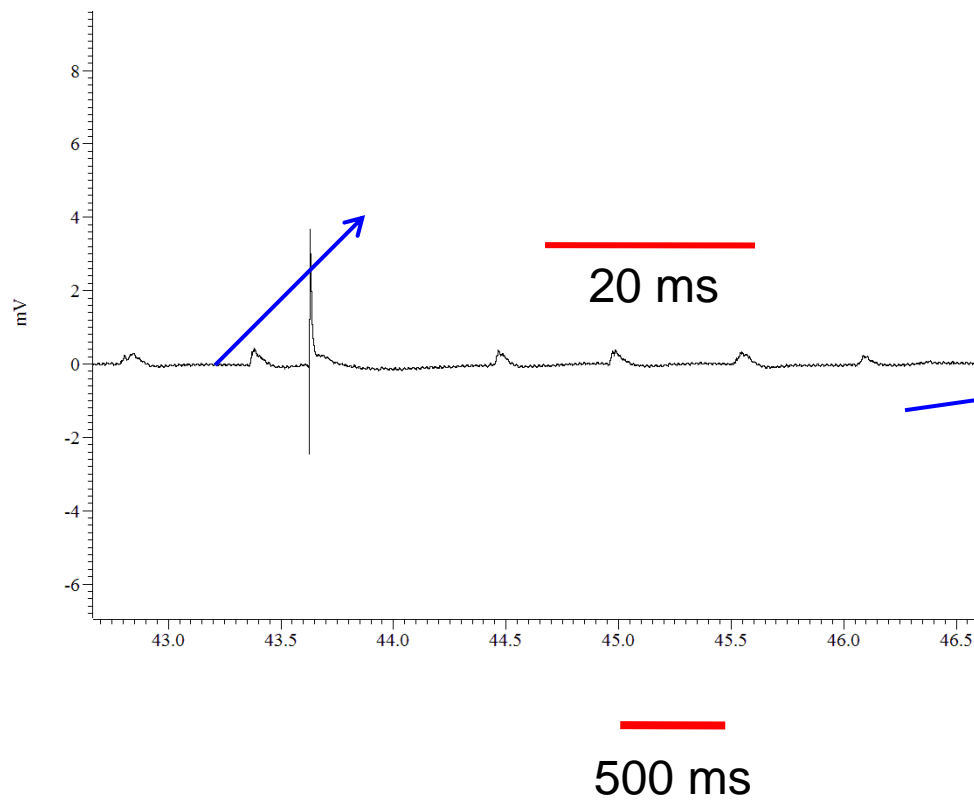
Γιατί ακόμα και ανοιχτά, "βλέπουν" ένα περιορισμένο μόνον μέρος της πραγματικότητας...

(1999) Κατά τη διάρκεια πειραμάτων μελέτης της συναπτικής πλαστικότητας σε διαφραγματικό & κροταφικό ιπλόκαμπο..

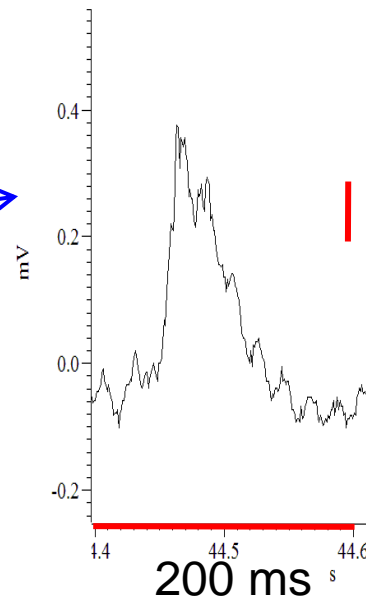


☞ Παρατήρηση αυθόρμητης δραστηριότητας μικρού πλάτους

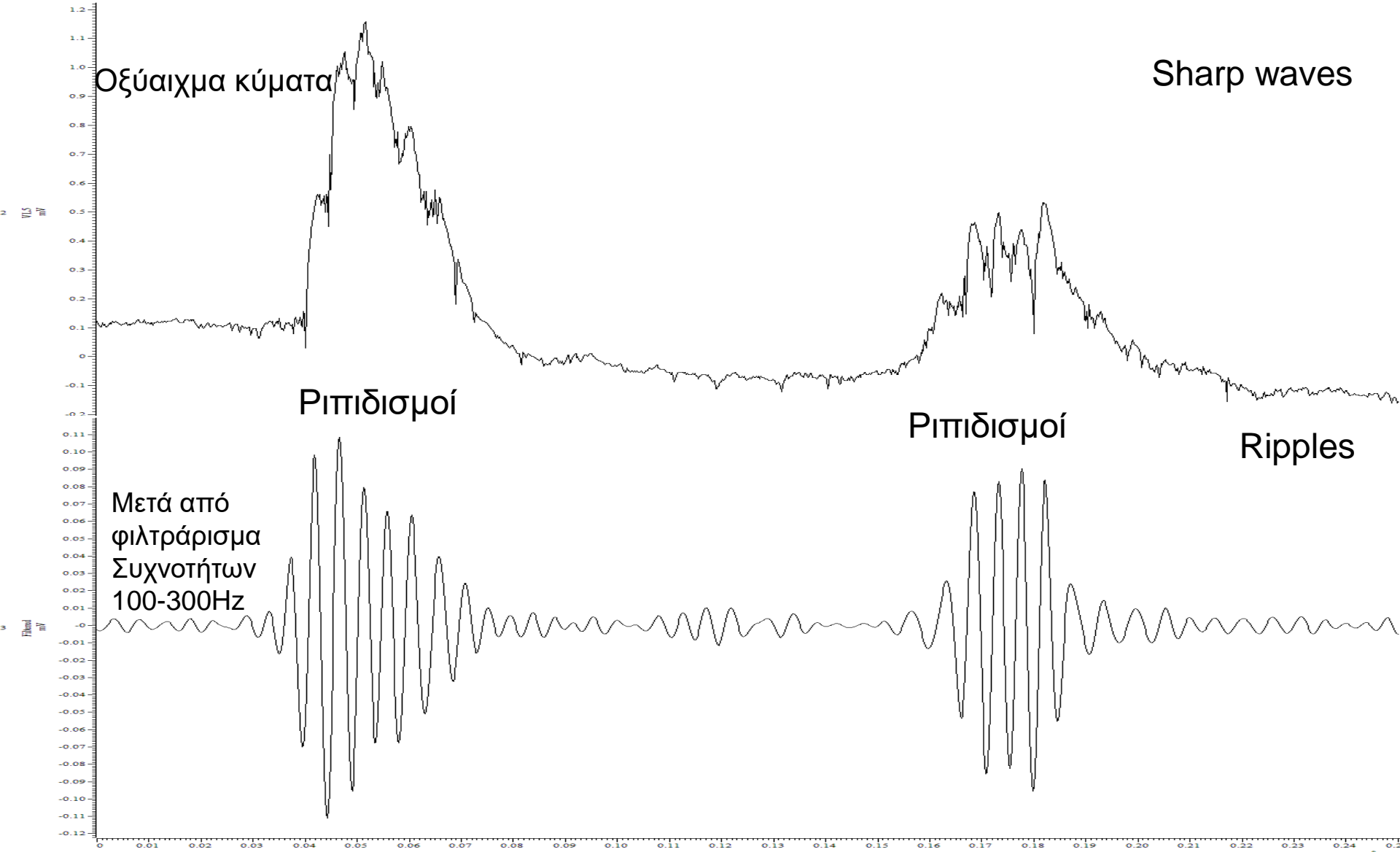




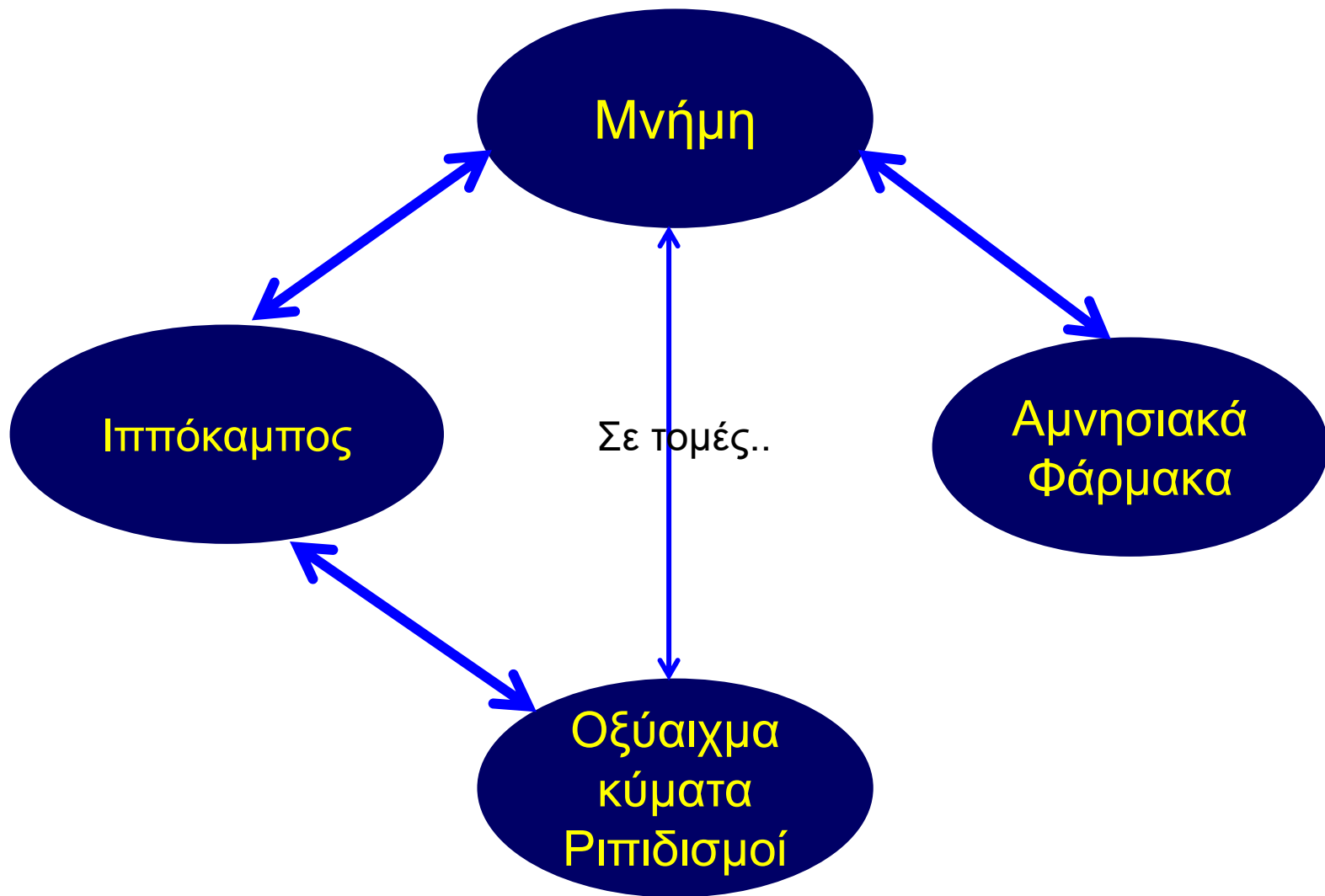
### Αυθόρμητο Δυναμικό

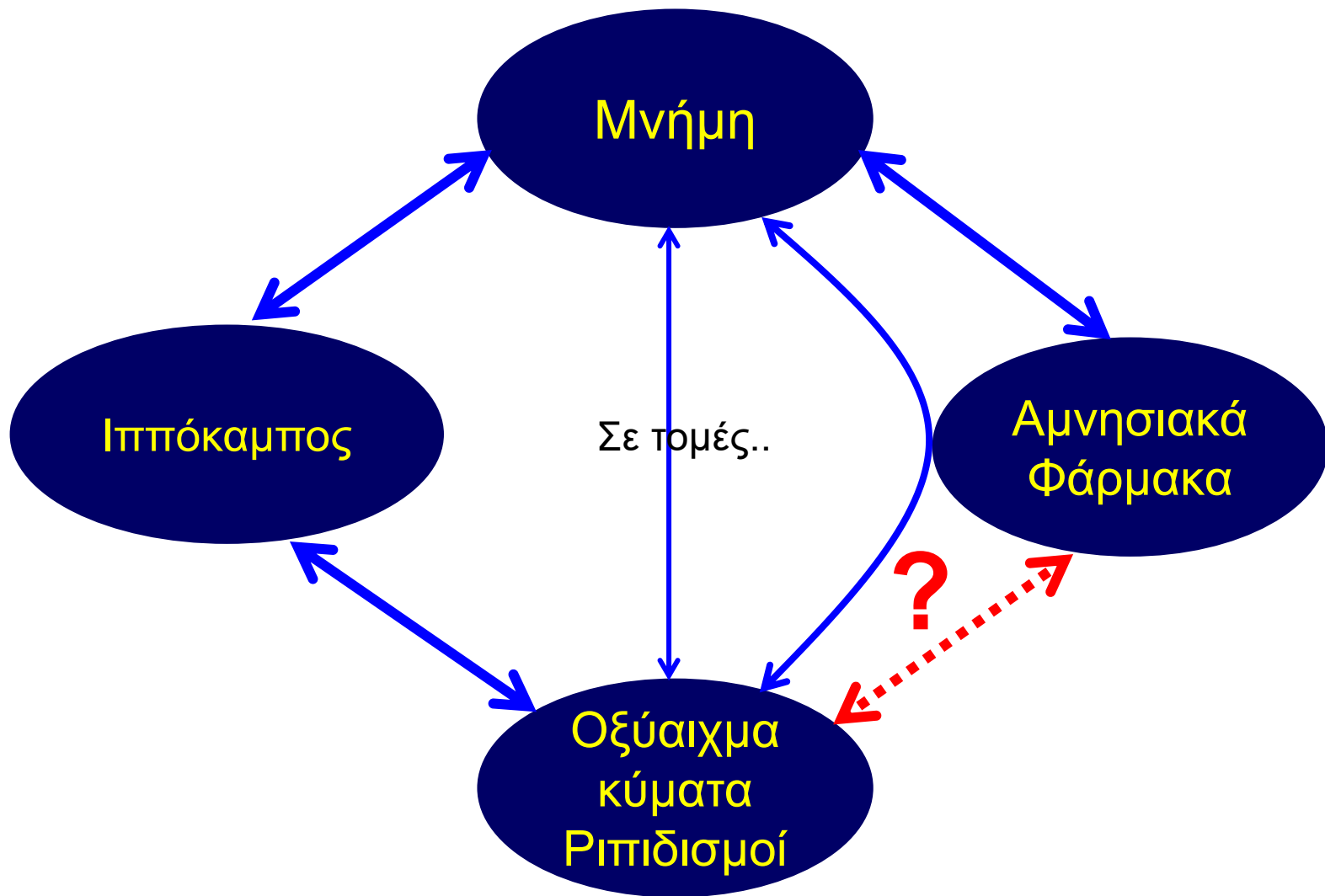


☞ Ένα από τα πιο δηλωτικά χαρακτηριστικά της δραστηριότητας είναι οι **ριπιδισμοί (ripples)** οι οποίοι εμφανίζονται μόνον κατά την δραστηριότητα των ιπποκάμπειων **οξύαιχμων κυμάτων**.



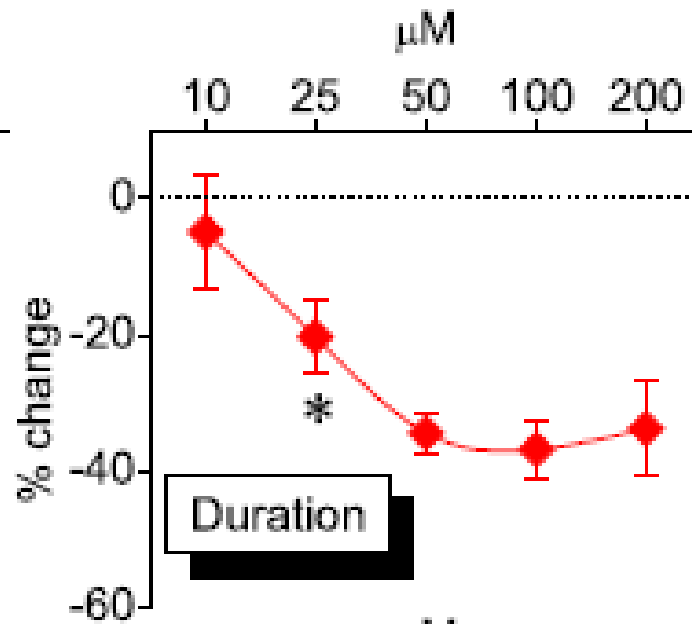
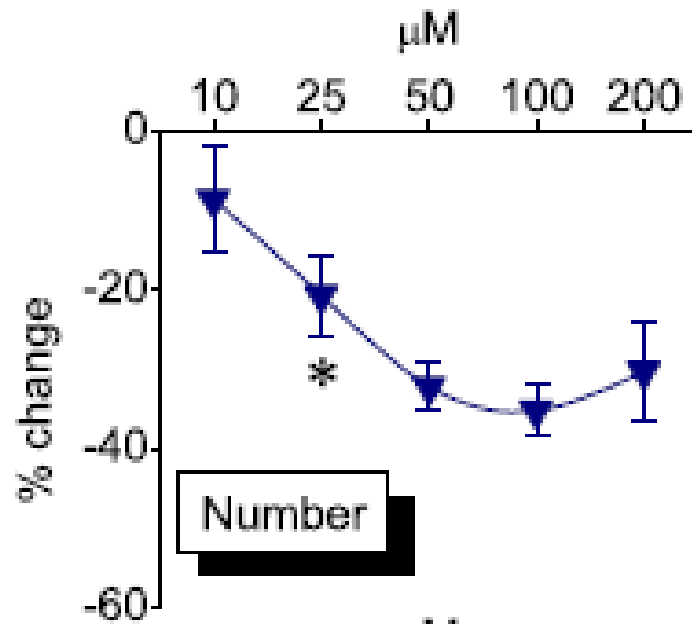
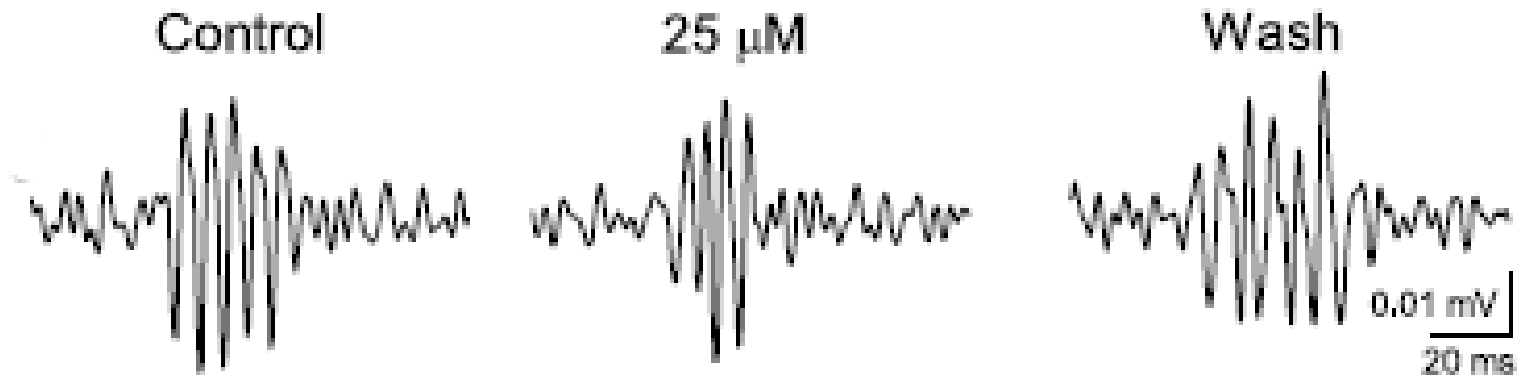
☞ Η in vitro δραστηριότητα “ταυτίζεται με τα” ή “αντιστοιχεί στα” in vivo οξύαιχμα κύματα-ριπιδισμούς





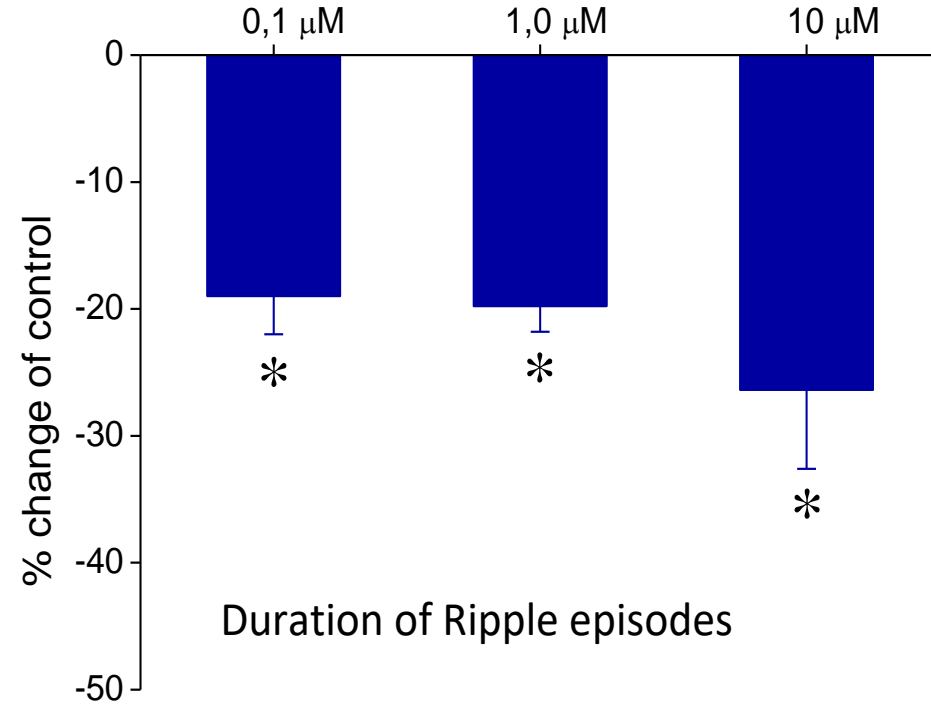
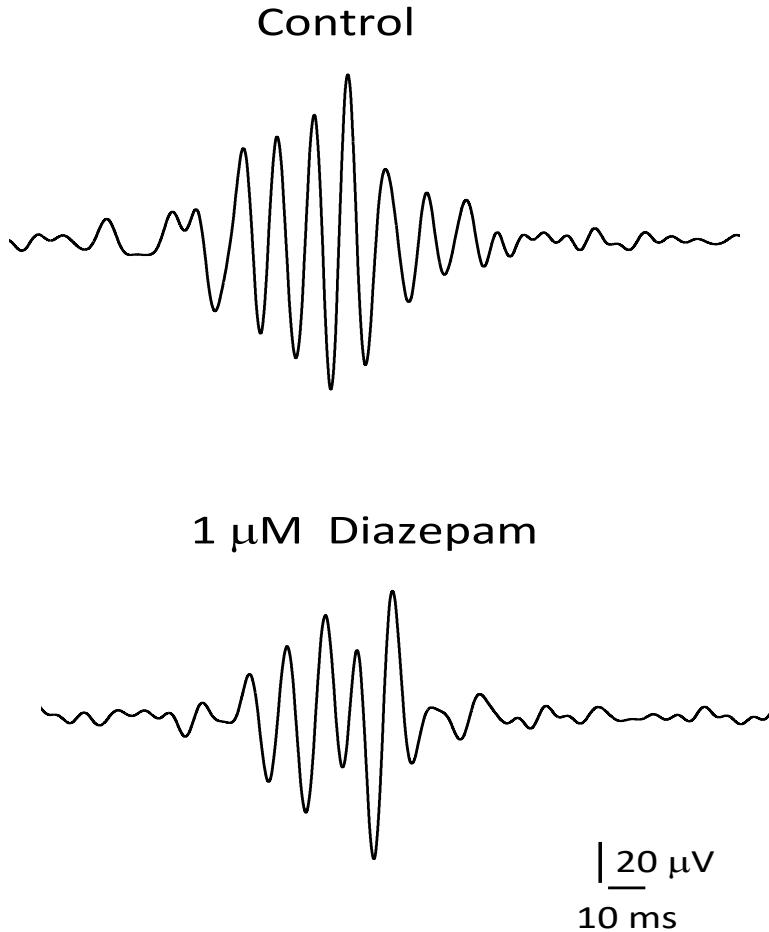
☞ Πως επιδρούν τα αμνησιακά φάρμακα στην δραστηριότητα των in vitro OK-P?

Οι ριπιδισμοί καταστέλλονται από συγκεντρώσεις θειοπεντάλης που αντιστοιχούν σε αμνησιακές δόσεις.



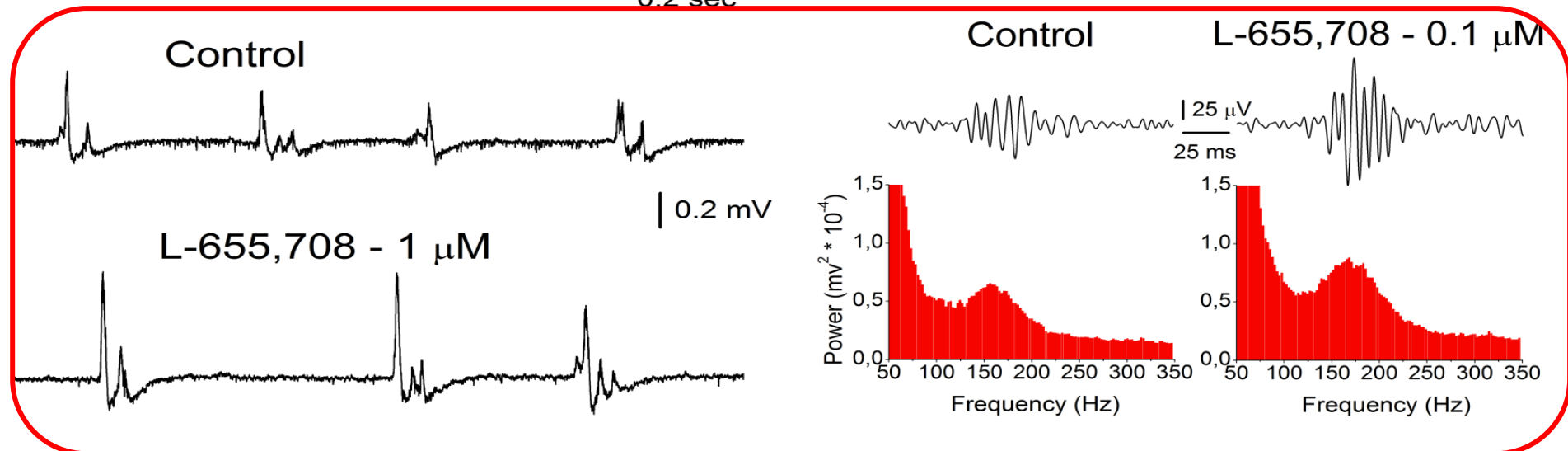
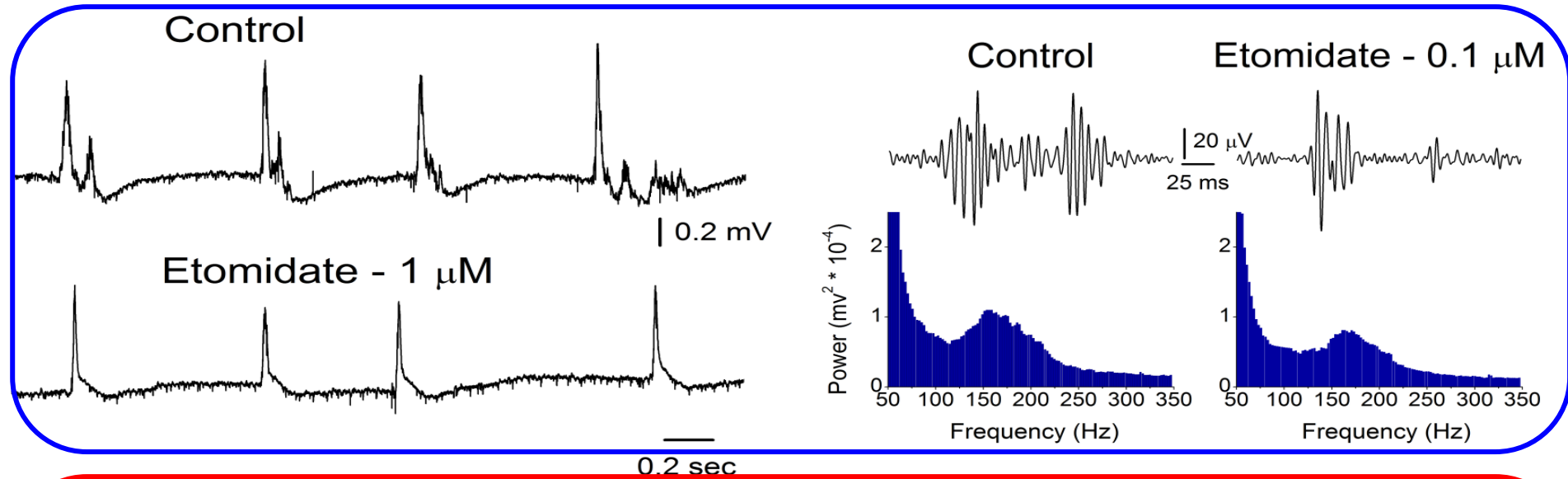


Οι ριπιδισμοί καταστέλλονται από την αμνησιακή βενζοδιαζεπίνη **διαζεπάμη**.



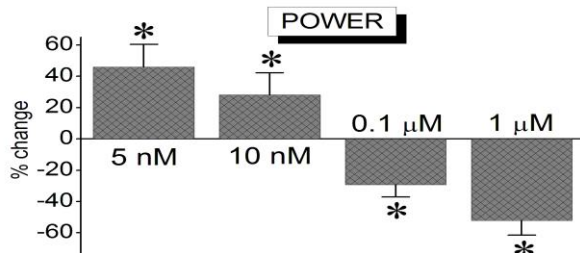
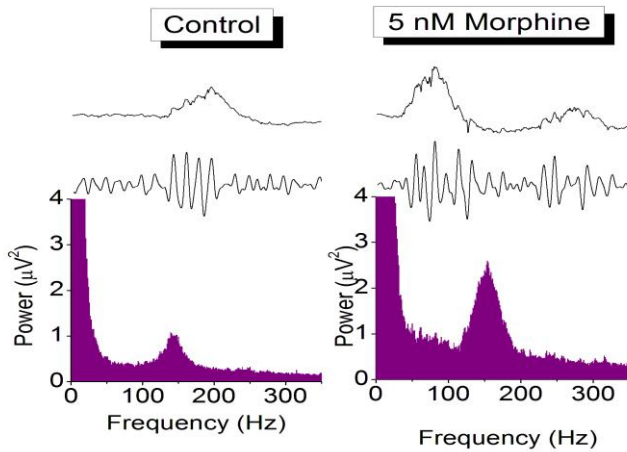
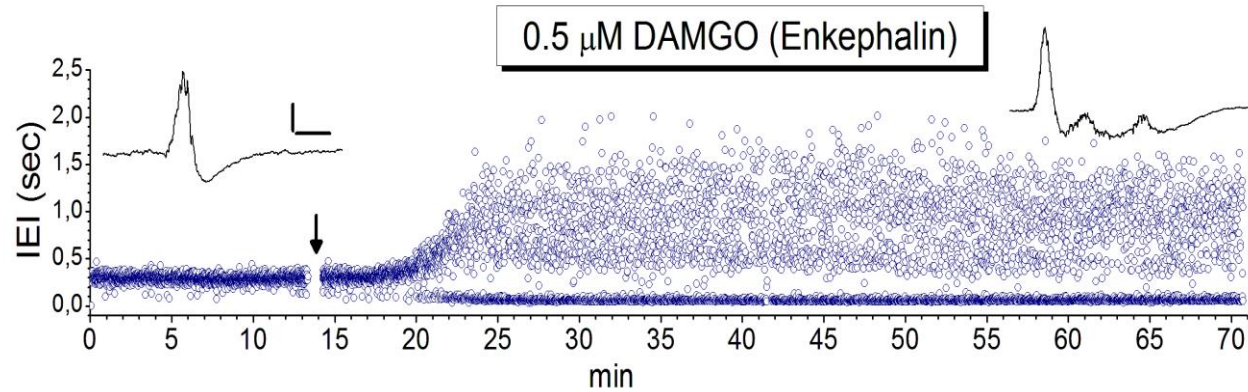
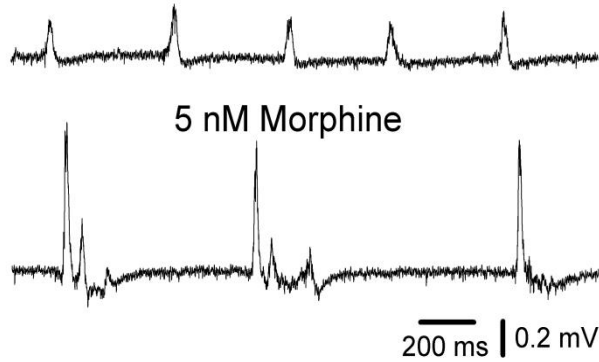
Το **αμνησιακό** αναισθητικό (**etomidate**) **καταστέλλει** τις αλληλουχίες & τους ριπιδισμούς.

Το **ενισχυτικό μνήμης** (**L-655,708**) **προάγει** τις αλληλουχίες & τους ριπιδισμούς.



# Δράση αγωνιστών $\mu$ -ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ υποδοχέων στα Οξύαιχμα Κύματα - Ριπιδισμούς

Control



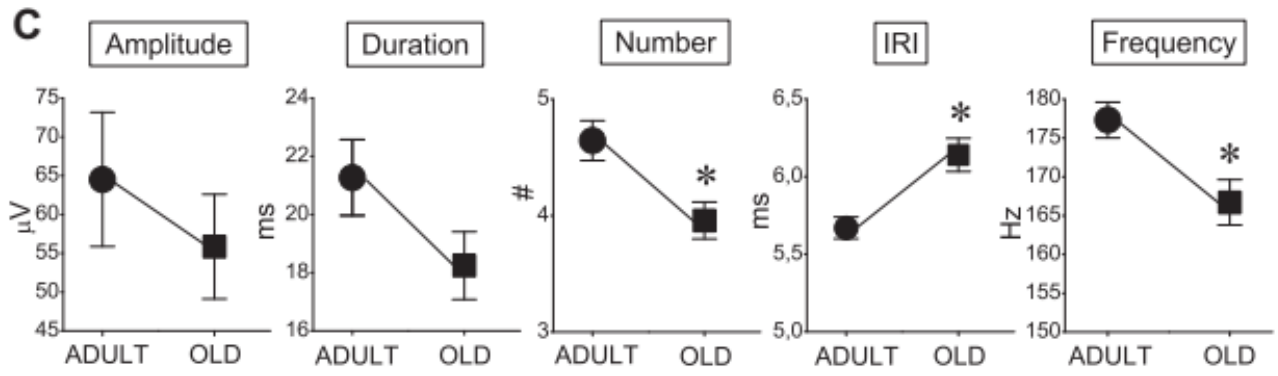
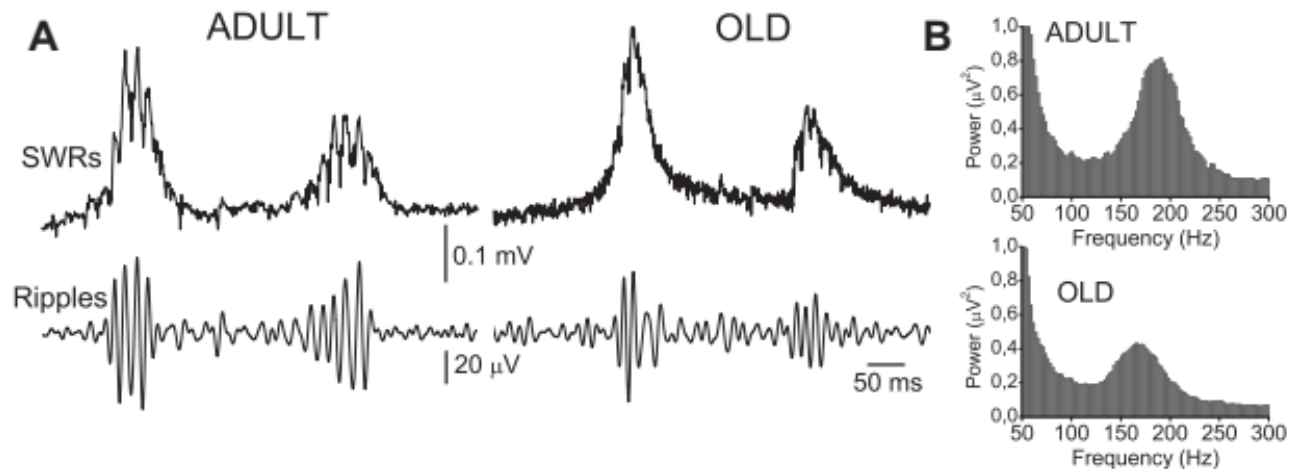
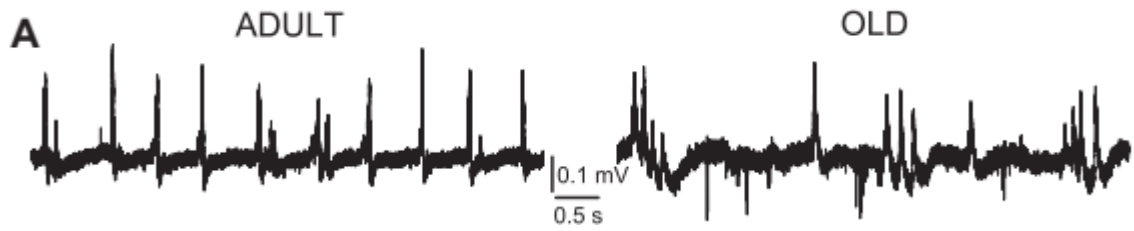
BJP British Journal of Pharmacology 2013

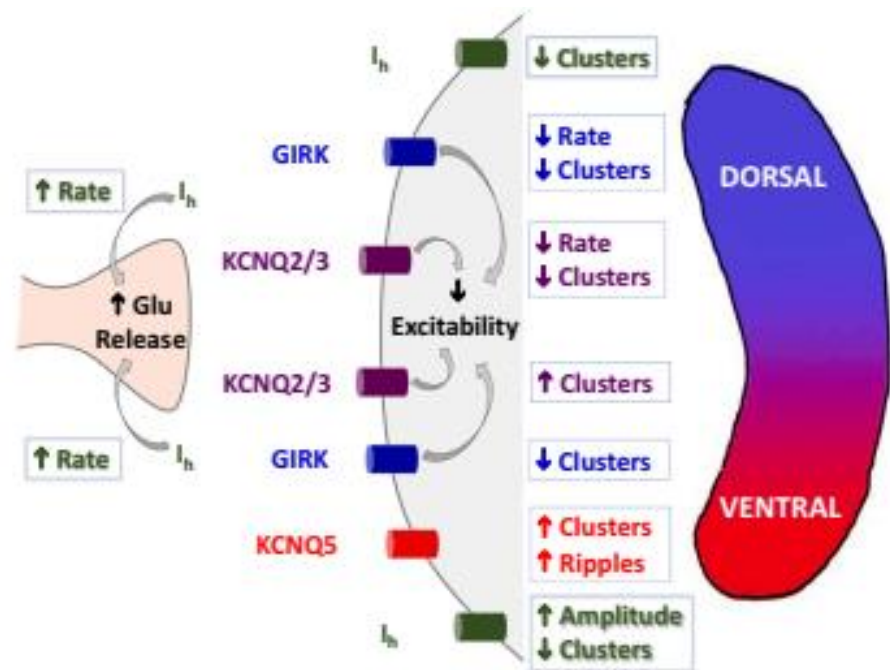
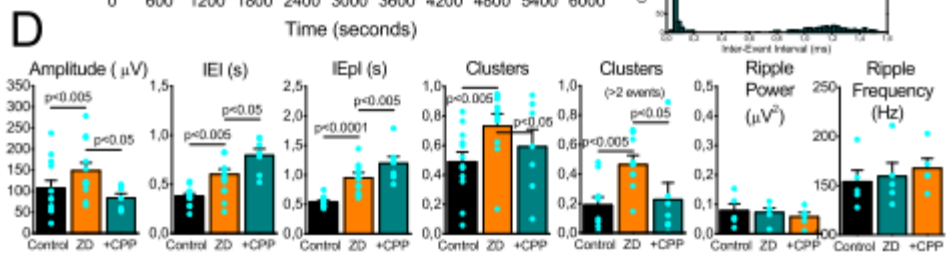
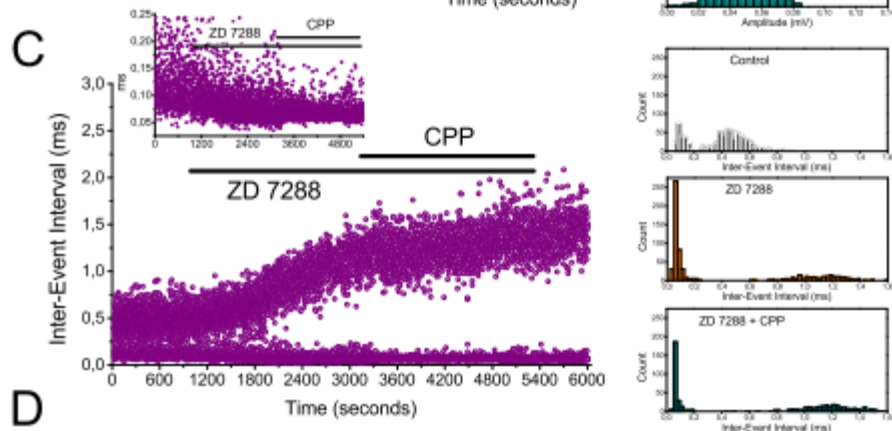
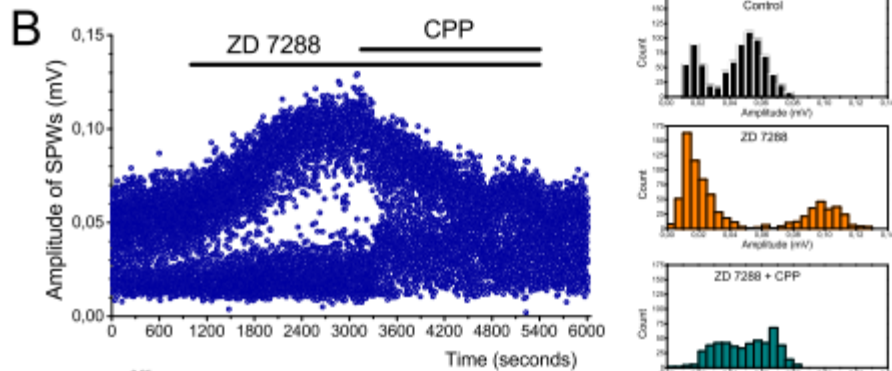
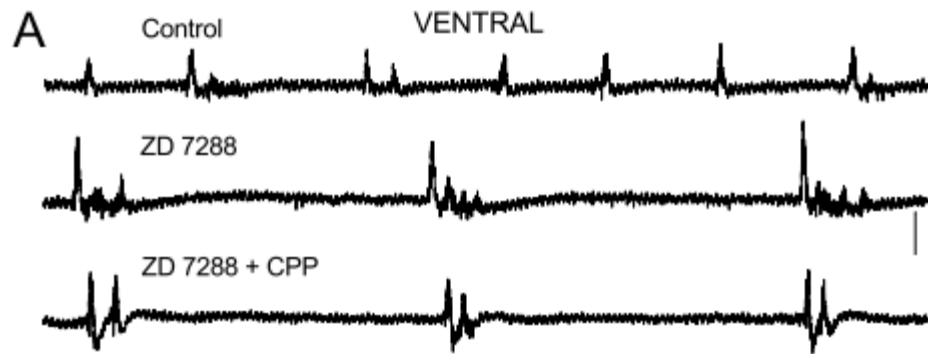
## RESEARCH PAPER

# Effects of $\mu$ -opioid receptor modulation on the hippocampal network activity of sharp wave ripples

Panagiotis Giannopoulos and Costas Papatheodoropoulos

Medical School, Laboratory of Physiology, University of Patras, Patras, Greece





# Τα Οξύαιχμα Κύματα ενισχύονται παράλληλα με την επαγωγή LTP

