



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΠΑΤΡΩΝ  
UNIVERSITY OF PATRAS

ΑΝΟΙΚΤΑ ακαδημαϊκά  
μαθήματα ΠΠ

# Νευροβιολογία των Μνημονικών Λειτουργιών

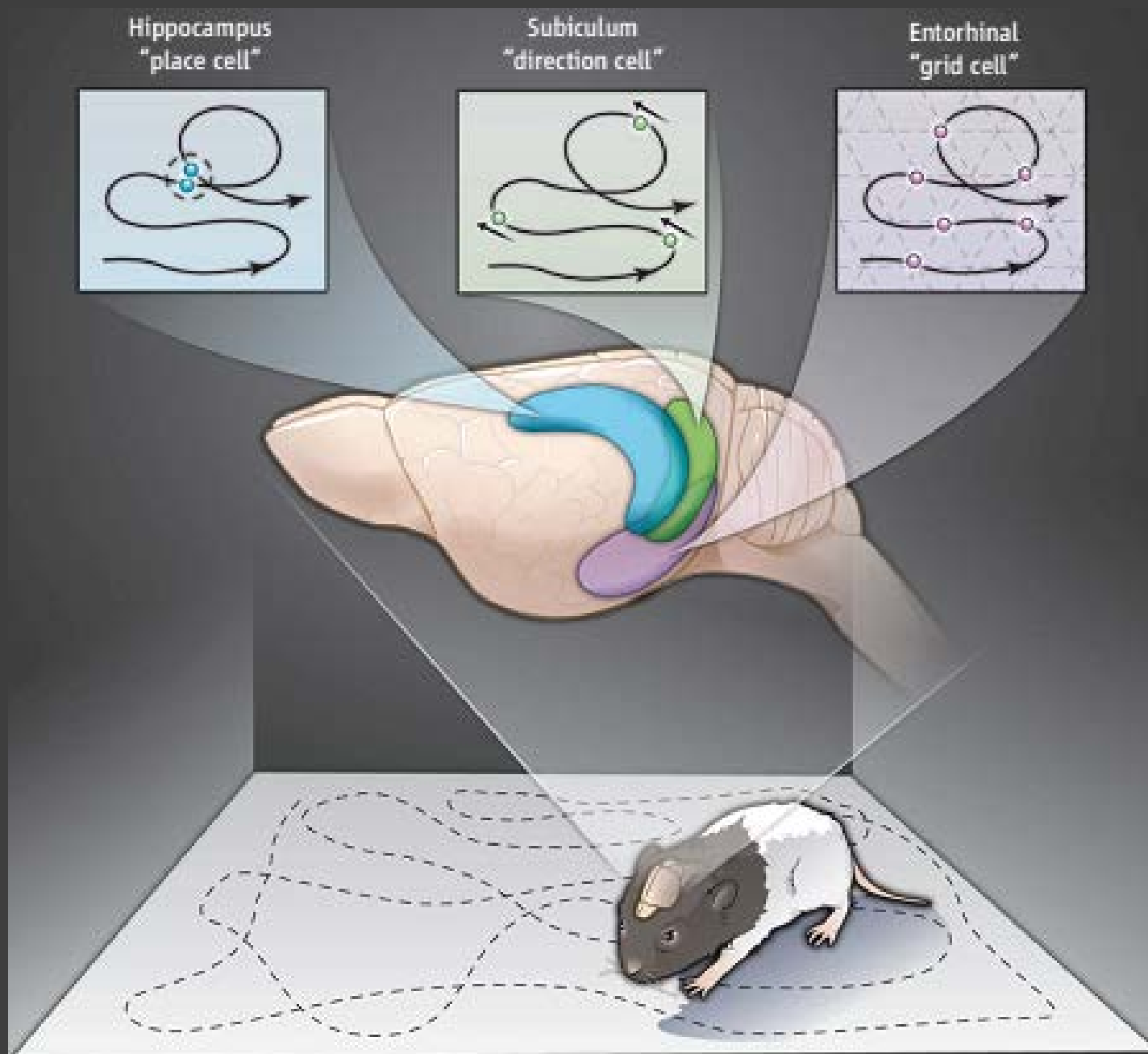
Ενότητα 5: Μνημονική Παγίωση & Συναπτική  
Πλαστικότητα

Κωνσταντίνος Παπαθεοδωρόπουλος  
Σχολή Επιστημών Υγείας  
Τμήμα Ιατρικής

# Σκοποί ενότητας

- Ανάλυση του φαινομένου της μνημονικής παγίωσης και η θέση του ως καθοριστικής διεργασίας στο πλαίσιο της μνημονικής λειτουργίας.
- Διάκριση μεταξύ κυτταρικής και συστημικής παγίωσης.
- Ο ρόλος της συναπτικής πλαστικότητας στην μνημονική παγίωση.
- Η σημαντικότητα των *in vitro* πειραματικών προσεγγίσεων.
- Εισαγωγή στο φαινόμενο της μακρόχρονης συναπτικής πλαστικότητας.





Τα κύτταρα "θέσης" και "κατεύθυνσης" υπάρχουν πριν καλά καλά ανοίξουν τα μάτια τους!

## Γενικές Παρατηρήσεις

- Η βιωματική μνήμη (BM) αποτελεί μέρος της δηλωτικής.
- Ο Η.Μ. και άλλες περιπτώσεις έδειξαν ότι η δημιουργία τόσο της BM όσο και της σημασιολογικής εξαρτάται από δομές της έσω μοίρας ΚΛ.
- Συνακόλουθος πειραματισμός με πρωτεύοντα έδειξε την σημαντική συμβολή του ιπποκάμπτου σε πτυχές BM.
- Η ικανότητα BM είναι εντυπωσιακή, πολύπλοκη με εμπλοκή πολλών εγκεφαλικών δομών.
- Η αναγκαιότητα μελέτης των νευροβιολογικών μηχανισμών της BM ωθεί την έρευνα στον ..ιππόκαμπο τρωκτικών. [Πλεονεκτήματα]

## Γενικές Παρατηρήσεις

- Ο Ιππόκαμπος φαίνεται να έχει περίπλοκη εμπλοκή σε νοητικές-γνωσιακές διεργασίες εκτός των (αυστηρά) μνημονικών.
- Η επιλογή πειραματισμού στα τρωκτικά (και άλλα ζώα) ωθεί-επιβάλλει την αναζήτηση χαρακτηριστικών της ΒΜ συμπεριφορικά ελέγξιμων.
- Η διερεύνηση της μνημονο-σχετιζόμενης νευρωνικής δραστηριότητας οδηγεί στην αναζήτηση συγκεκριμένων σχέσεων με συμπεριφορά.
- Πειραματικώς σημαντικά χαρακτηριστικά: το “τρίπτυχο” τι-που-πότε ή σε ποιο πλαίσιο, η συγκράτηση μοναδιαίων συμβάντων και η διεργασία του “νοητικού ταξιδιού στο χρόνο”.

## Γενικές Παρατηρήσεις

- Τα κύτταρα “θέσης” του ιπποκάμπου αποτελούν ένα εξαιρετικό παράδειγμα νευρωνικής δραστηριότητας που αντιπροσωπεύει τον χώρο και άλλα στοιχεία του (εσωτερικού και εξωτερικού) “πλαισίου”.
- Πιο κοινή και χαρακτηριστική αντιπροσώπευση: αντικείμενα - δράσεις.
- Off-line επανα-δραστηριοποίηση: πιθανός ρόλος στην μνήμη.
- Επανενεργοποίηση: ..νοητικό ταξίδι στο χρόνο..?
- ..Όμως, η επανενεργοποίηση δεν αποδεικνύει εμπειρία ανάμνησης.
- Η επανενεργοποίηση θα μπορούσε να συμβάλλει στην παγίωση..

# **Νευροβιολογία**

## **Μνημονικής Παγίωσης**

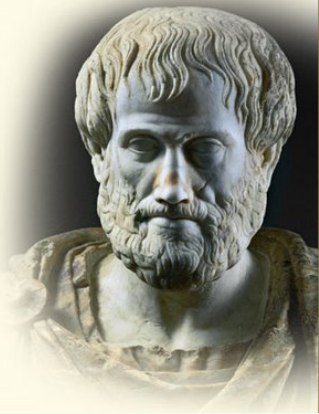
# ΣΤΑΔΙΑ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ – ΜΝΗΜΟΝΙΚΕΣ ΔΙΕΡΓΑΣΙΕΣ

ΑΙΣΘΗΤΙΚΗ  
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑ





# 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 μετὰ “παλαιότητος” καὶ ἀνθεκτικότητος τῆς μνήμης.
- Διάκριση μετὰ μνημόνευσης καὶ ἀναμνήσεως.

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

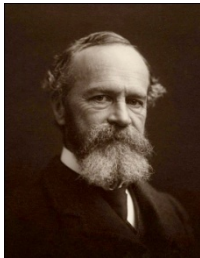


Theodule Ribot – 1882: Η αμνησία που συνοδεύει παθολογικές καταστάσεις ή τραύμα ακολουθεί χρονική εξέλιξη με τις πρόσφατες μνήμες να είναι πιο ευπαθείς.

[**Νόμος του Ribot**]



Herman 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.**

## 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.**  
(Πλήρης Εμπροσθόδρομη Αμνησία).
- [4]. Μερική αδυναμία ανάκλησης πρότερων βιωματικών μνημών.**  
(Μερική Οπισθόδρομη Αμνησία).
- [5]. Σταδιακή επανάκτηση αισθητικοκινητικών ικανοτήτων.

## 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.

# 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:

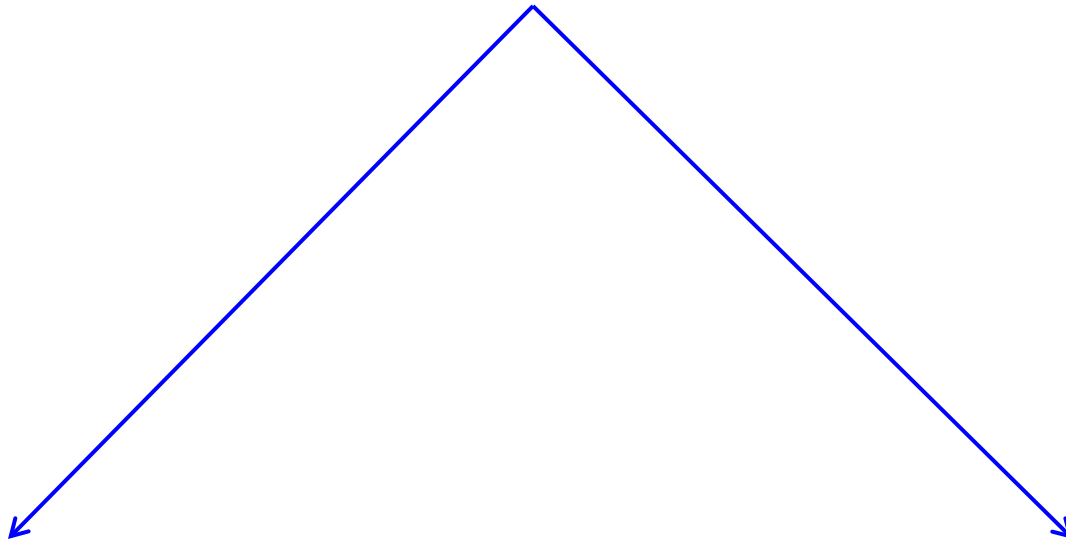
## **η ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΠΑΓΙΩΣΗ & ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΠΑΓΙΩΣΗ**

Συναπτική πλαστικότητα

Αναδιοργάνωση σε ευρέα  
νευρωνικά δίκτυα



# ΠΑΓΙΩΣΗ ΜΝΗΜΗΣ



Κυτταρική Παγίωση



Συστημική Παγίωση

Sec, min, ώρες, ημέρες?

Ημέρες ... δεκαετίες

Ποιες συναπτικές-κυτταρικές διεργασίες  
υποστηρίζουν το φαινόμενο της “παγίωσης”?

Η ανασφάλεια της ασάφειας των..

παγιωμένων εννοιών και

η ασφάλεια της “σταθερότητας” των..

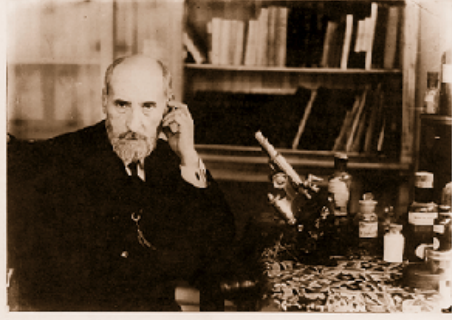
αεικίνητων μορίων !

**Μνήμη & Συναπτική Πλαστικότητα**

# Νευροβιολογία Μνήμης

**Πολύπλοκες Μορφές Μνήμης στα Θηλαστικά:  
εξαιρετικά σύνθετα & ολοκληρωμένα δίκτυα**

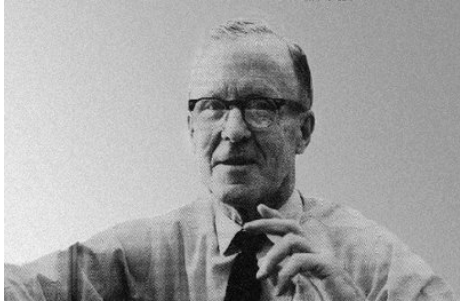
## Santiago Ramon y Cajal (1852-1934)



Ισπανός ιστολόγος, παθολογοανατόμος,  
και πρωτοπόρος νευροεπιστήμονας.

- Νευρωνική θεωρία: το νευρικό κύτταρο, ο νευρώνας αποτελεί την δομική και σηματοδοτική μονάδα του εγκεφάλου.
- Οι νευρώνες επικοινωνούν μεταξύ του μέσω εξειδικευμένων επαφών, (που αργότερα ονομάστηκαν συνάψεις) οι οποίες θα μπορούσαν να τροποποιούνται μέσω της δραστηριότητας των νευρώνων.
- Αυτή η ιδιότητα πλαστικότητας των συνδέσεων θα μπορούσε να αποτελεί τον τρόπο με τον οποίο η εμπειρία προκαλεί διαρκούσες μεταβολές στον εγκέφαλο που υποστηρίζουν τις μνήμες.

# Υπόθεση του Donald Hebb – 1949 για την συνειρμική μάθηση



*'When an axon of cell A is near enough to excite a cell B and repeatedly or persistently takes part in firing it, some growth process or metabolic change takes place in one or both cells such that A's efficiency, as one of the cells firing B, is increased.'*

"Cells that fire *together*, wire together".

Η τρίτη ..απρόσμενη πειραματική

παρατήρηση που συνέδεσε τον ιππόκαμπο

με την μνημονική λειτουργία δια μέσου

της ..σύναψης!



# Μακρόχρονη Συναπτική Ενδυνάμωση - LTP

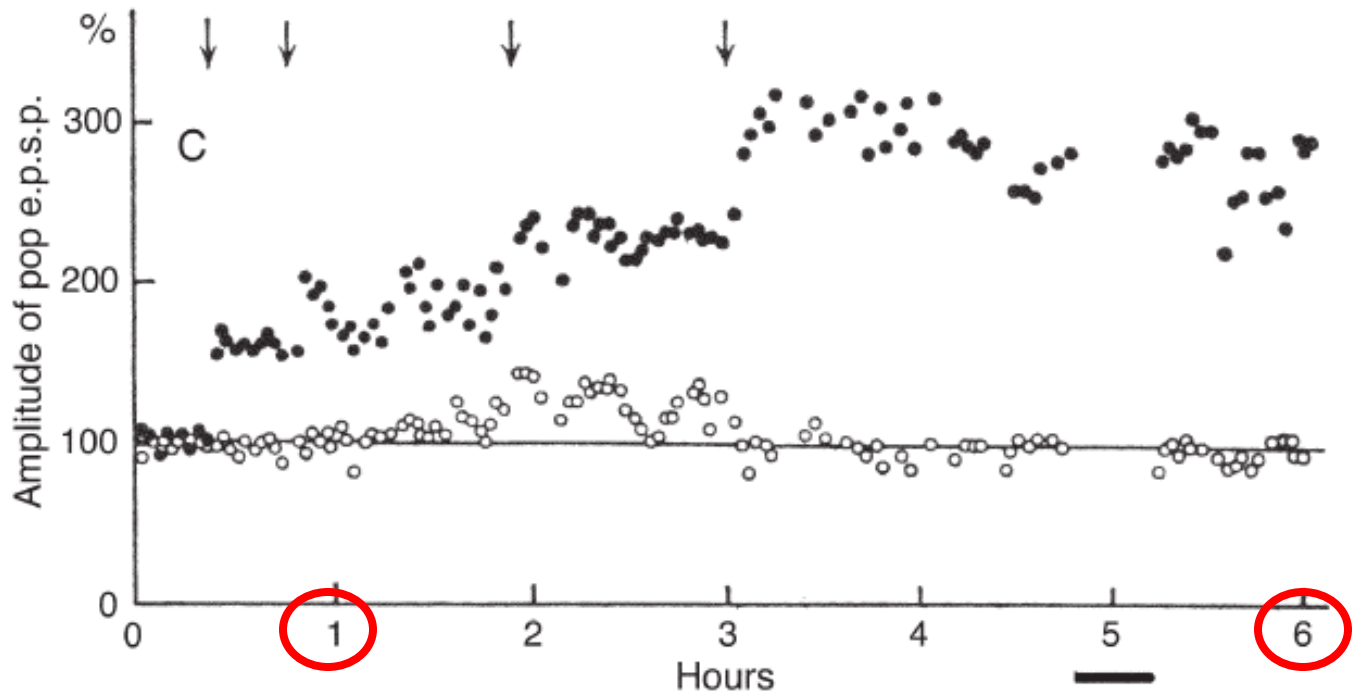
Tim Bliss & Terje Lomo, 1973 – Oslo – Εργαστήριο Per Andersen



□ Υψίσυχνος ερεθισμός των προσαγωγών ινών προκαλούσε μακρόχρονη ενίσχυση της συναπτικής απόκρισης.

## II. A BREAKTHROUGH DISCOVERY—LTP IN THE HIPPOCAMPUS

Μέγεθος  
Διεγερτικού  
Μετασυναπτικού  
Δυναμικού



# Μια από τις κυριότερες ενοποιητικές θεωρίες της Νευροεπιστήμης

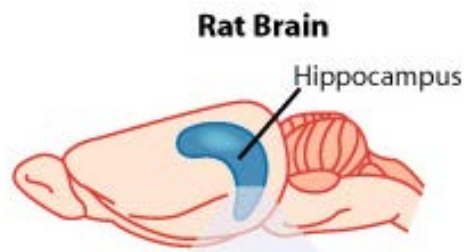
□ Η μνημονική συμπεριφορά απαιτεί  
μεταβολές στην συναπτική δραστηριότητα

Προσεδάφιση στο ..πείραμα

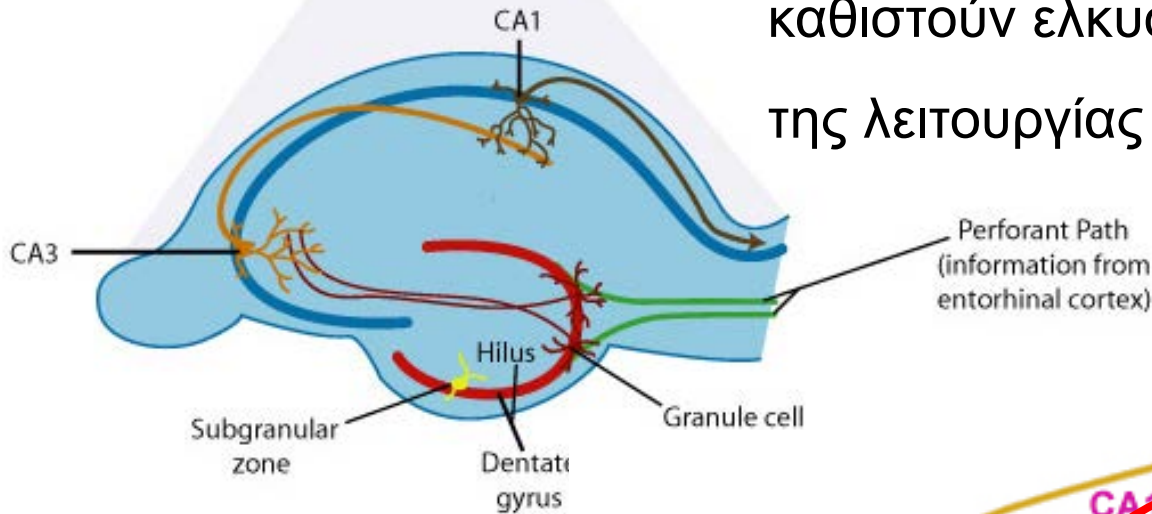
**Μνήμη, Συναπτική Πλαστικότητα και..**

**το Πρακτικά Εφικτό (και Εύκολο..)**

**Πειραματισμός *In vitro***



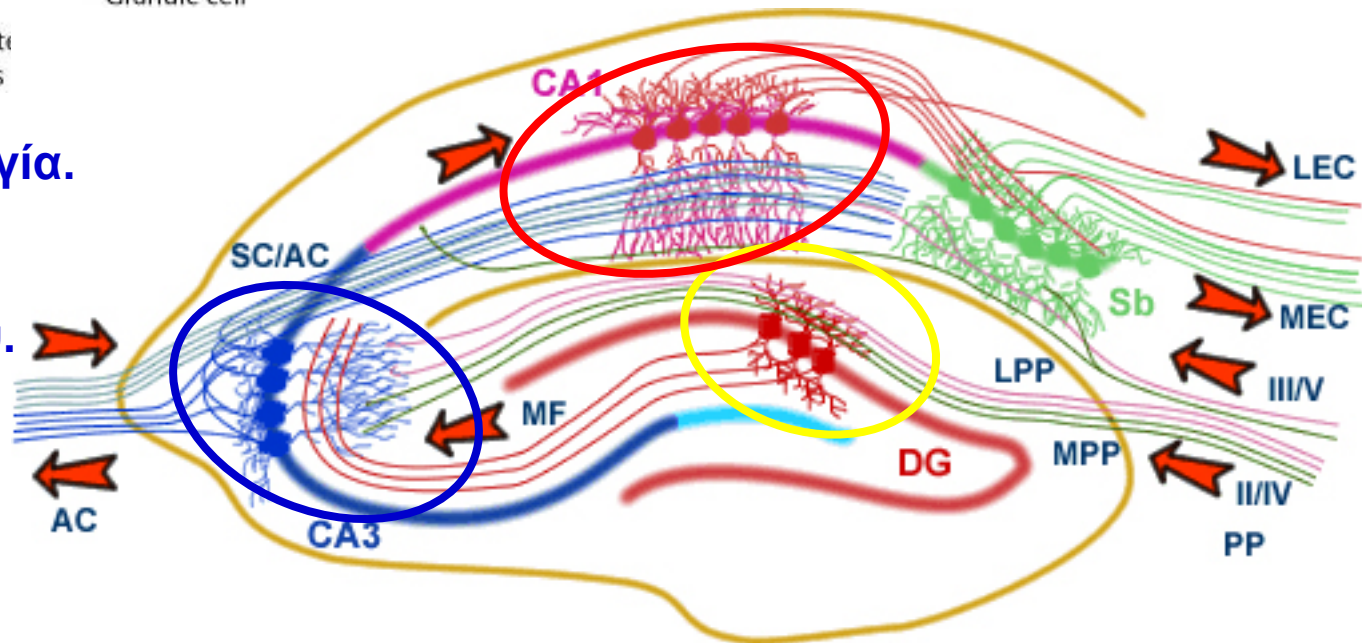
□ Ο ιππόκαμπος έχει μια σχετικά “απλή” ανατομο-συναπτική οργάνωση και κυτταροαρχιτεκτονική δομή που τον καθιστούν ελκυστικό πρότυπο για την μελέτη της λειτουργίας των εγκεφαλικών δικτύων.



□ Σειριακή συνδεσμολογία.

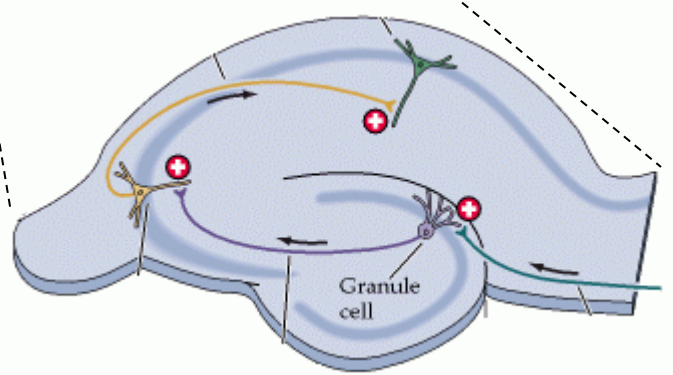
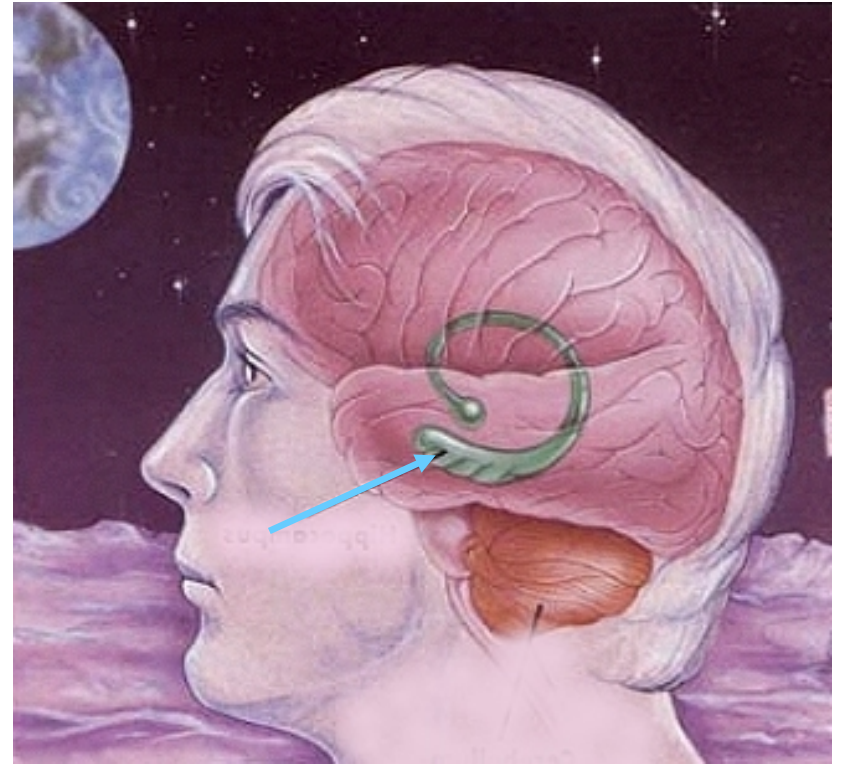
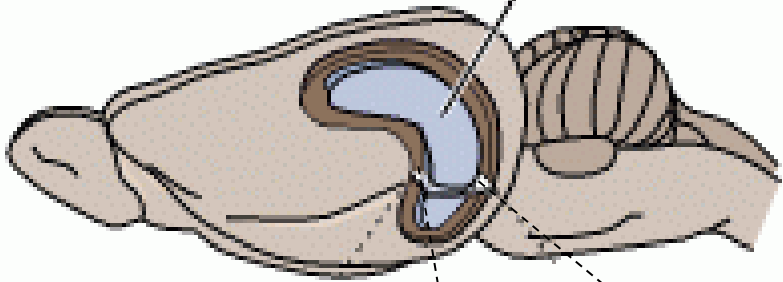
□ Στιβαδοποίηση.

□ Κανονικότητα δικτύου.



Επίμυς

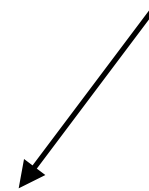
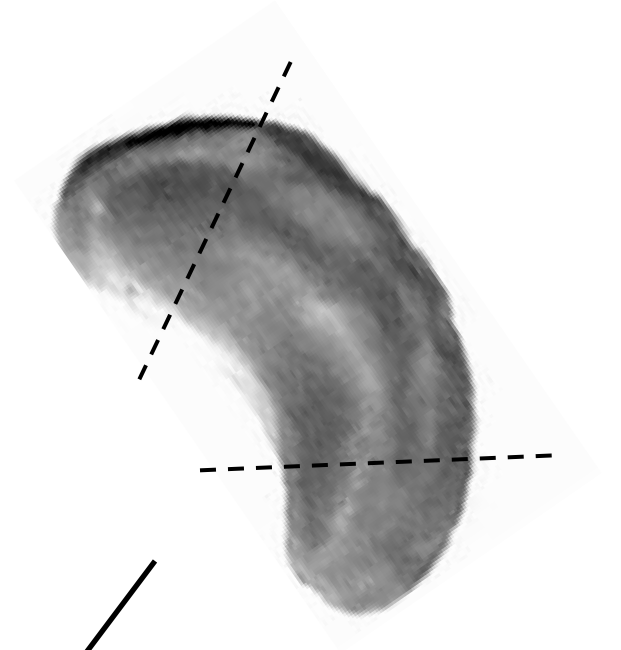
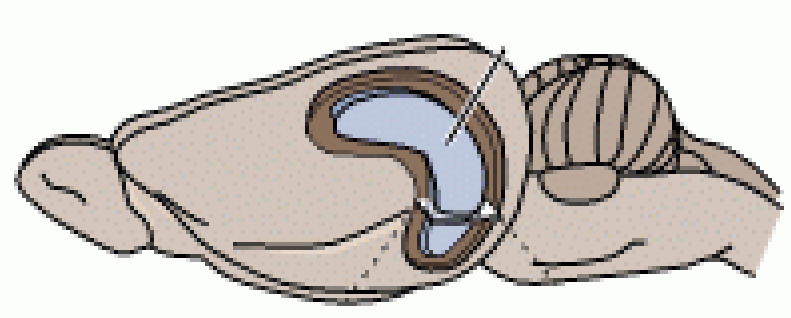
Hippocampus



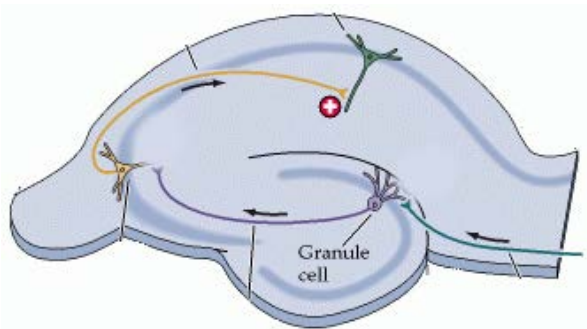
**Επαναλαμβανόμενο  
Βασικό Πλαίσιο  
Κυτταρικών  
Συνδέσεων**

# Πειραματική Μέθοδος: In vitro Διατήρηση Λεπτών Τομών Ιπποκάμπτου

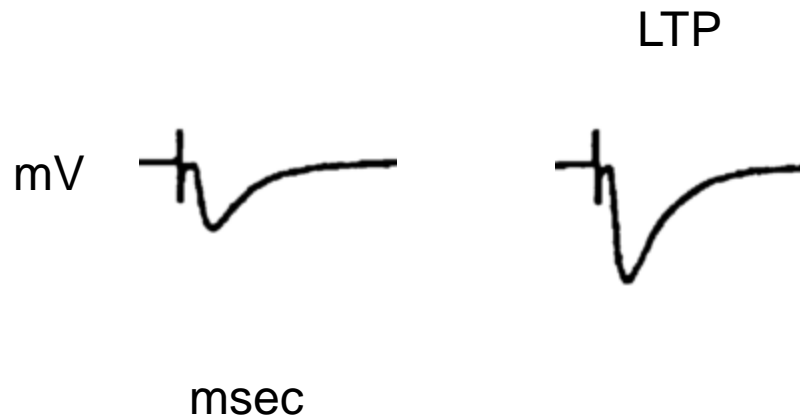
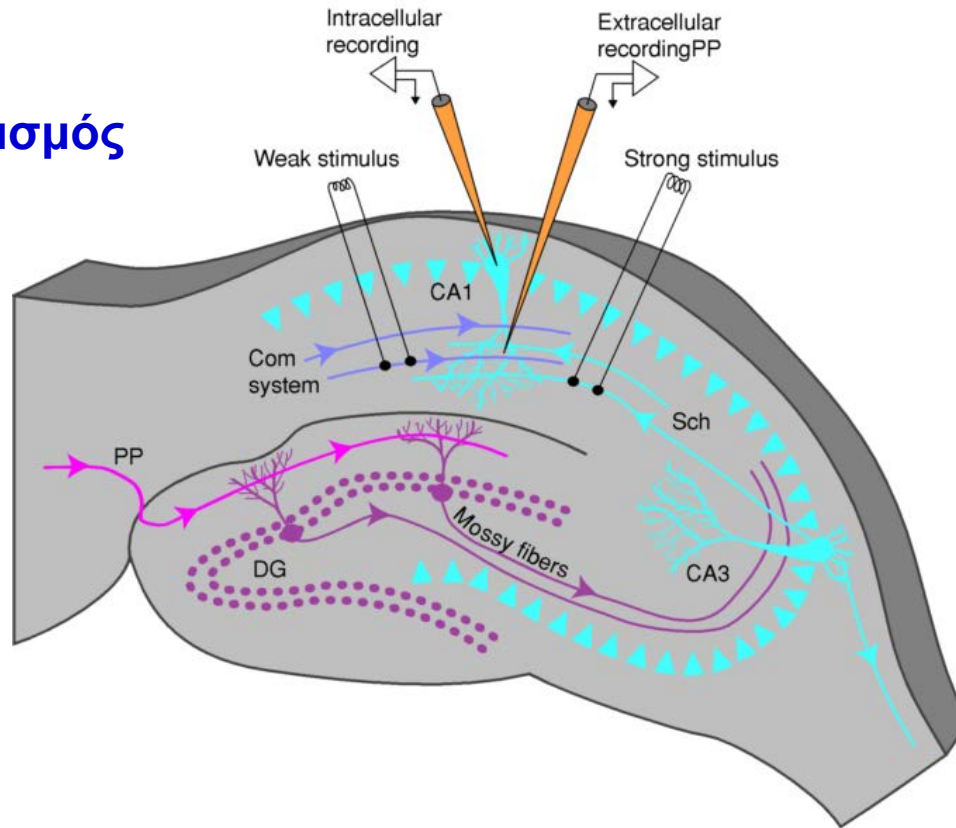
Επίμυς



0.5 mm



# Υψίσυχνος (ηλεκτρικός) ερεθισμός

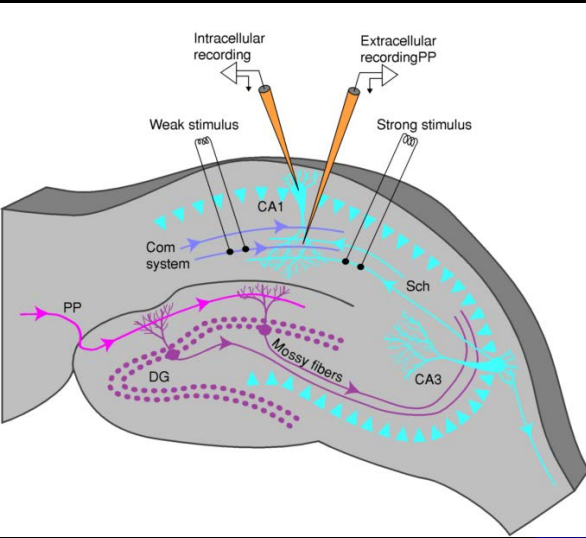


Long-Term  
Potentiation

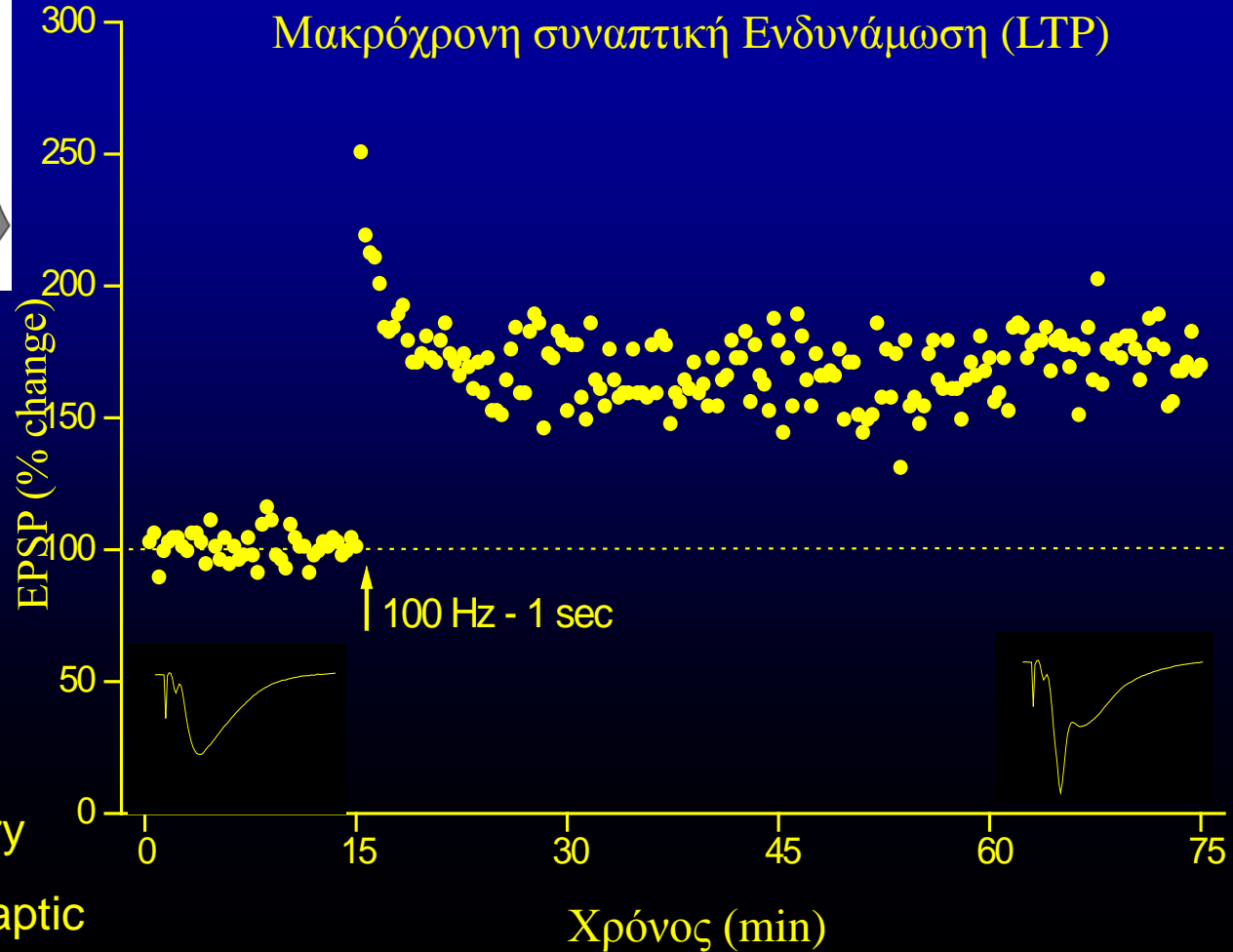
Μακρόχρονη  
Ενίσχυση



# Το ανάλογο της Μνήμης στο Κυτταρικό επίπεδο: Long Term Potentiation (LTP)



Τετανικός ερεθισμός προκαλεί  
Μακρόχρονη συναπτική Ενδυνάμωση (LTP)



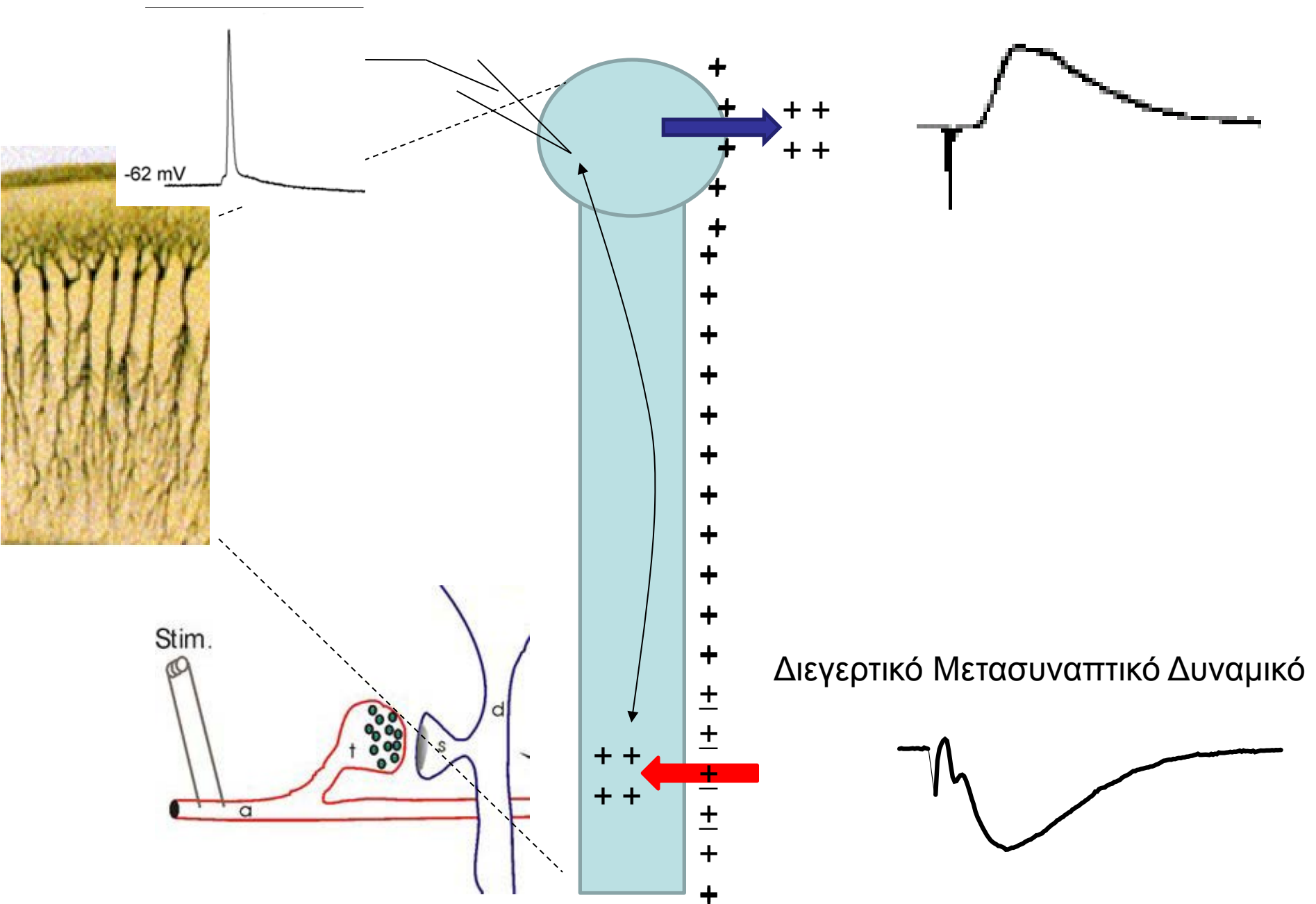
Διεγερτικό      Excitatory

Μετασυναπτικό      PostSynaptic

Δυναμικό      Potential

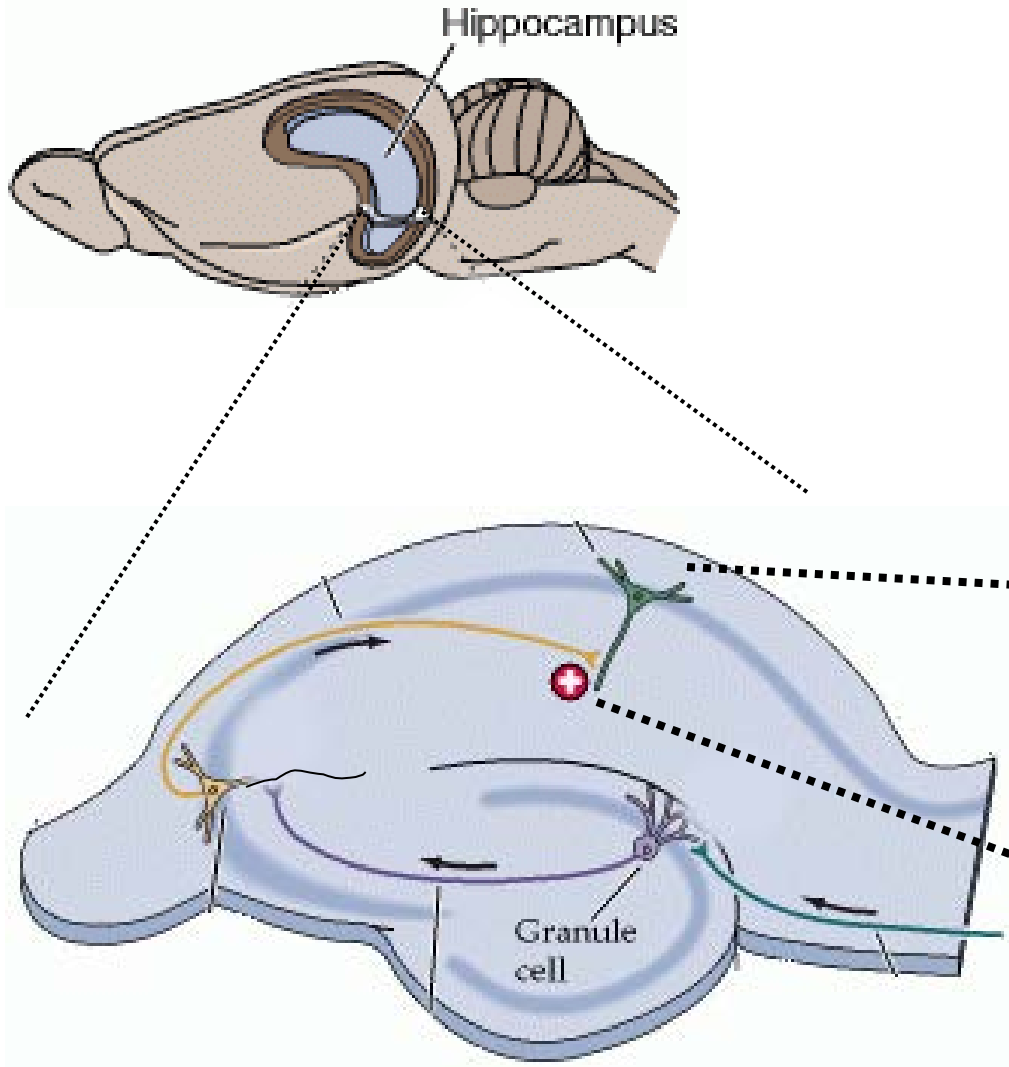
# □ Βασικές Αρχές Μελέτης Δυναμικών Πεδίου

# ➤ Κυτταρική βάση δημιουργίας των δυναμικών πεδίου

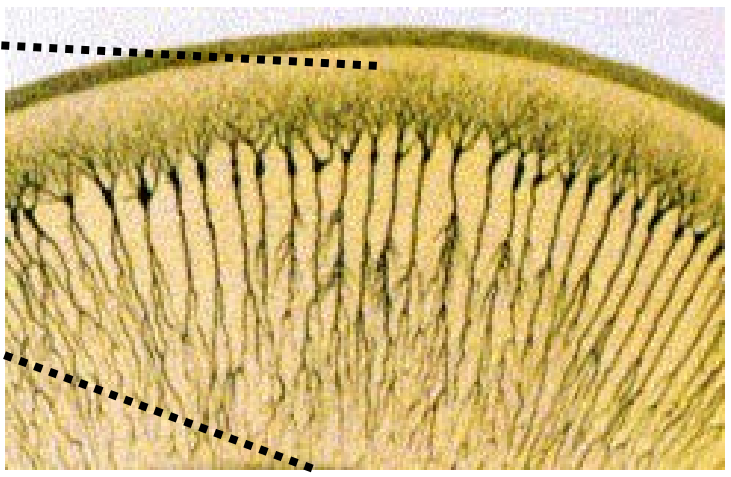


Διεγερτικό Μετασυναπτικό Δυναμικό

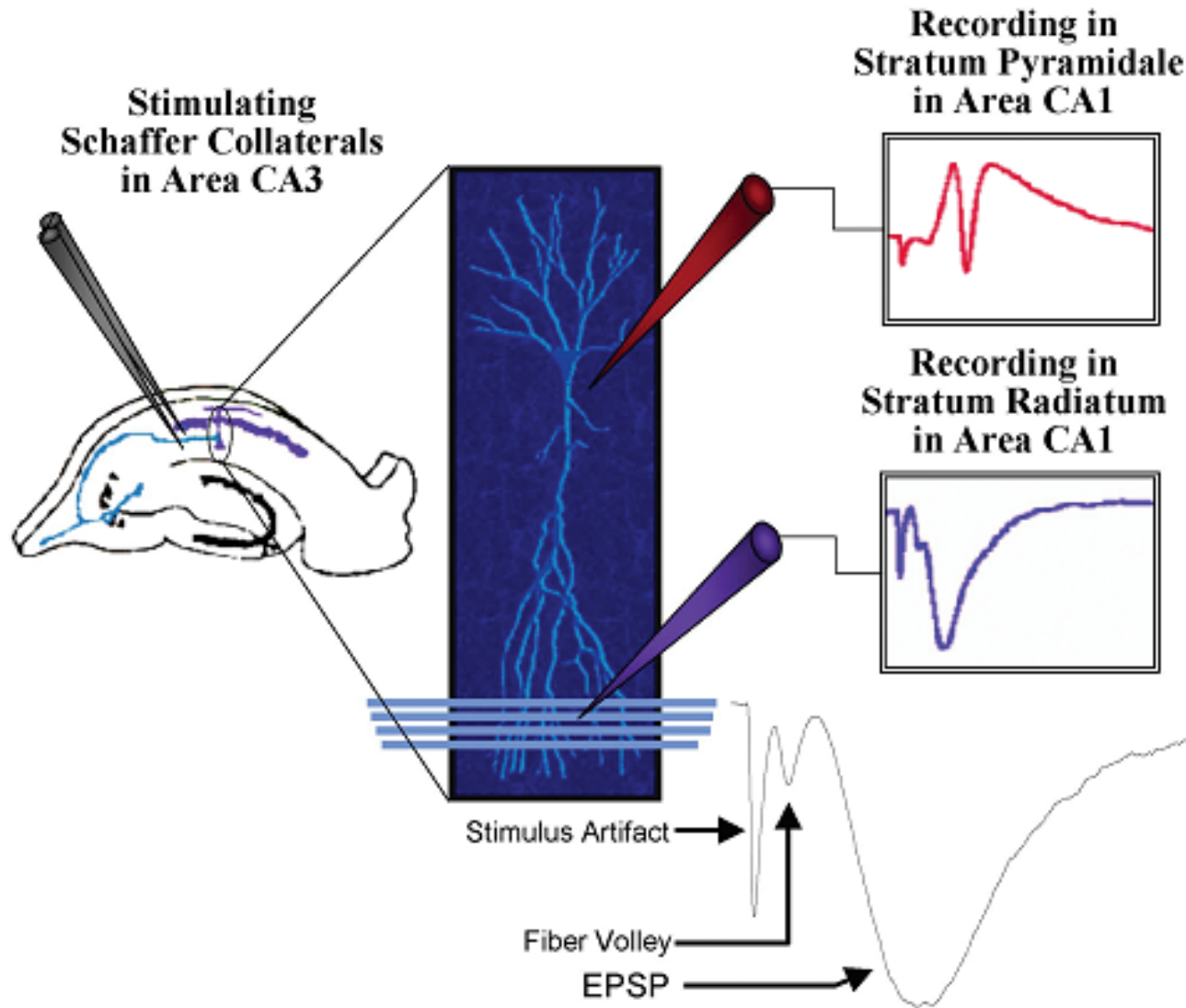
□ Η κυτταροαρχιτεκτονική των φλοιϊκών δομών (όπως ο ιππόκαμπος) ευνοεί την χωρική άθροιση των ηλεκτρικών εξωκυττάρων δυναμικών.



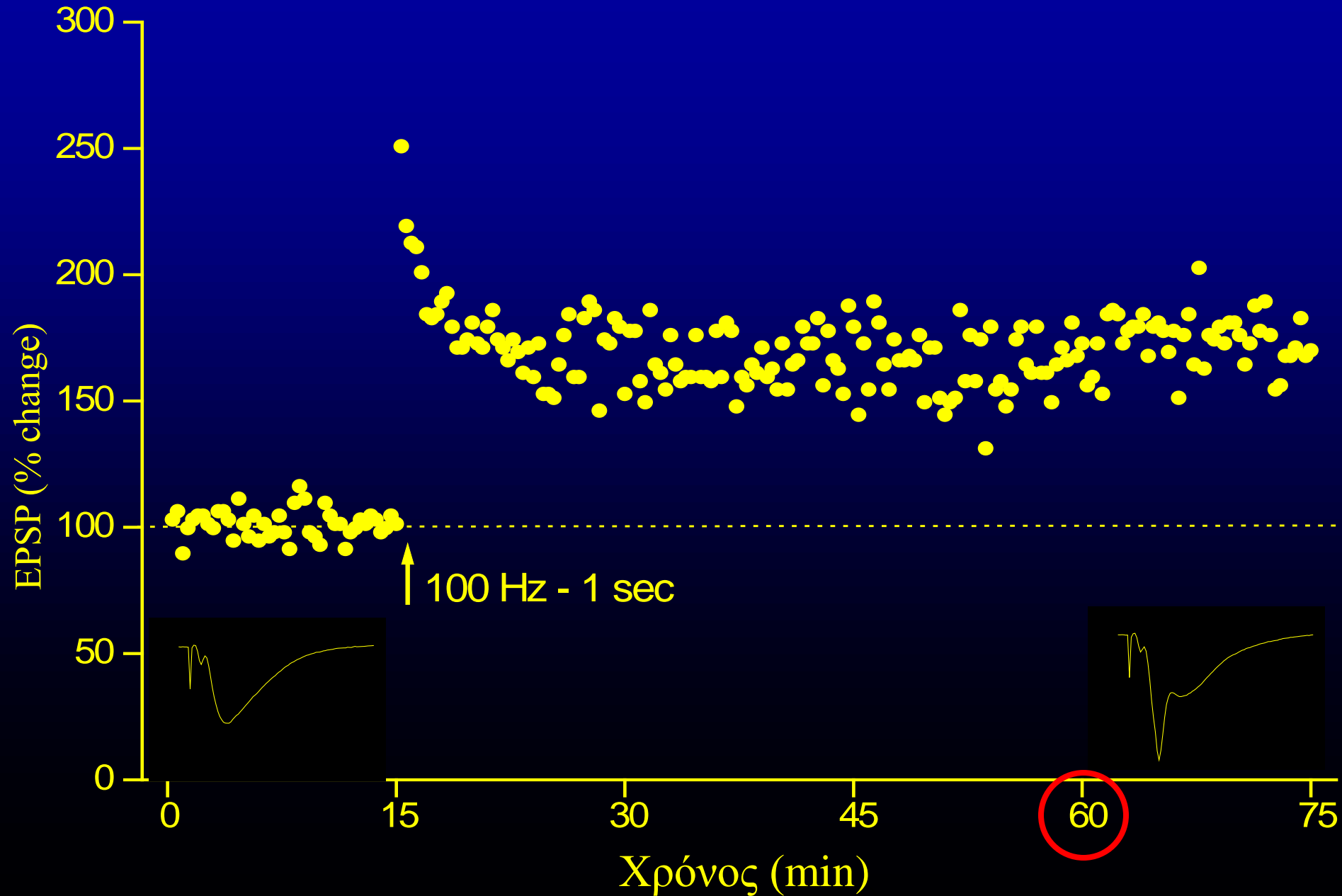
CA1 περιοχή του Ιπποκάμπου



# ➤ Δυναμικά πεδίου στον Ιππόκαμπο



# □ Μακρόχρονη συναπτική Ενδυνάμωση (LTP)



Η Μακρόχρονη Συναπτική Ενδυνάμωση ως  
Πρότυπο Κυτταρικών Μηχανισμών  
της (συμπεριφορικής) Μνήμης

Long – Term Potentiation (LTP)

# Μακρόχρονη Συναπτική Ενδυνάμωση - LTP

Οι τρεις έννοιες-ιδιότητες

που συνδέουν την συναπτική ενδυνάμωση με την συμπεριφορά

Συνεργατικότητα

Εξειδίκευση

Συνειρμικότητα



Τέλος Ενότητας

# Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Πατρών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο την αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



# Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Πανεπιστήμιο Πατρών, Κωνσταντίνος Παπαθεοδωρόπουλος 2015. Κωνσταντίνος Παπαθεοδωρόπουλος. «Νευροβιολογία των Μνημονικών Λειτουργιών. Μνημονική Παγίωση & Συναπτική Πλαστικότητα». Έκδοση: 1.0. Αθήνα 2015. Διαθέσιμο από τη δικτυακή διεύθυνση: <https://eclass.upatras.gr/courses/MED845/>



# Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά Δημιουργού 3.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

- που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
- που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
- που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.

# Διατήρηση Σημειωμάτων

Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- το Σημείωμα Αναφοράς
- το Σημείωμα Αδειοδότησης
- τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
- το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.



# Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων

Το Έργο αυτό κάνει χρήση των ακόλουθων έργων:

- Bliss & Lomo, (1973) Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol (London)*:232, 331-356.
- Zigmond et al., (1999) *Fundamental Neuroscience*, 1st edition. Academic Press.
- Sweatt, (2010) *Mechanisms of Memory*, Academic Press.

