

Η Νευρογένεση στον Ιππόκαμπο του Ενήλικα Εγκεφάλου και ο Ρόλος της στις Διαδικασίες Μνήμης- Μάθησης.

Σ Τέλος

Νευρογένεση στον ανθρώπινο εγκέφαλο: Πραγματικότητα ή Μύθος?

- **Φανταστείτε ένα κόσμο όπου ομάδες νευροεπιστημόνων όλων των ειδικοτήτων, θα μπορούσαν να έχουν την δυνατότητα να εμφυτεύσουν νέα εγκεφαλικά κύτταρα σε περιοχές του εγκεφάλου που έχουν υποστεί βλάβη από νόσο ή κάκωση.**
- **Φανταστείτε την δυνατότητα αντικατάστασης εγκεφαλικών κυττάρων τα οποία χάθηκαν λόγω γήρανσης.**
- **Φανταστείτε επίσης, την δυνατότητα κατά βούληση ενίσχυσης ορισμένων φυσιολογικών και ειδικών περιοχών του εγκεφάλου.**

Οι παραπάνω επιστημονικές απόψεις προκαλούν –όπως είναι άλλωστε αναμενόμενο- αντιδράσεις με ανάμεικτα συναισθήματα, δέους, άρνησης και ελπίδας. Η εντονότερη όμως εντύπωση που προκαλεί το άκουσμα αυτών των απόψεων -και σοκάρει- είναι η μεγάλη ευκολία με την οποία οι παραπάνω προτάσεις για παρέμβαση στον εγκέφαλο γίνονται αποδεκτές και έρχονται στο τραπέζι των συζητήσεων ως φιλόδοξες προτάσεις επιστημονικών ερευνητικών προγραμμάτων. Για να ξεκινήσει αυτή η αλλαγή τρόπου σκέψεως για την δομή και λειτουργία του εγκεφάλου έπρεπε να καταπέσει Το Δόγμα.

Έπρεπε να αναθεωρηθεί η άποψη που επί δύο σχεδόν αιώνες κυριαρχούσε και ρύθμιζε κάθε επιστημονική ερμηνεία και παρέμβαση στην λειτουργία του εγκεφάλου. Ήταν αδιαμφισβήτητος κανόνας ότι η δομή του κεντρικού νευρικού συστήματος είναι σταθερή και οι κύριες μονάδες που το αποτελούν –οι νευρώνες– είναι διηγεκείς, γεννώνται, αναπτύσσονται, αλληλοσυνδέονται, και πεθαίνουν. Τα τελευταία σαράντα χρόνια, προέκυψαν ενδείξεις που προκάλεσαν και έθεσαν σε αμφισβήτηση την από καιρό εδραιωμένη πεποίθηση ότι οι άνθρωποι γεννώνται με όλα τα κύτταρα ή νευρώνες που θα έχουν σε όλη τους τη ζωή. Πρόσφατες μελέτες σε πιθήκους, έδειξαν ότι καινούριοι νευρώνες προστίθενται συνεχώς στον εγκεφαλικό φλοιό μέχρι την μεγάλη ηλικία. Γύρω στα 1965 άρχισαν να αναδύονται νέες απόψεις, όταν επιστήμονες ανέφεραν ότι στην οδοντωτή έλικα του ιππόκαμπου του ενήλικου εγκεφάλου γεννώνται νέοι νευρώνες. Από μια σειρά παρατηρήσεων δημιουργήθηκαν ενδείξεις ότι σε διάφορα θηλαστικά και μεταξύ αυτών στα shrews των δένδρων και στους πιθήκους marmoset η ενήλικη οδοντωτή έλικα εμφανίζει την διαδικασία της νευρογένεσης. Το 1998, διενεργήθηκε μια μελέτη για να ελέγξει εάν η νευρογένεσις συμβαίνει και στον ενήλικα ανθρώπινο εγκέφαλο. Από τον εγκέφαλο ασθενών καρκινοπαθών στους οποίους χορηγήθηκε βρωμοδεοξουριδίνη (ραδιενεργός δείκτης που ενσωματώνεται στο DNA κυττάρων που διαιρούνται), ελήφθησαν μετά θάνατο τεμάχια εγκεφαλικού ιστού. Στην οδοντωτή έλικα αυτών των ασθενών βρέθηκαν νέοι νευρώνες που αναγνωρίστηκαν με την παραπάνω σήμανση. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι ο ανθρώπινος ιππόκαμπος διατηρεί την ικανότητά του να γεννάει νευρώνες κατά την διάρκεια όλης του της ζωής (Eriksson, P.S., et. al. 1998). Επίσης, τον Μάιο του 1999, οι ερευνητές ανέφεραν ενδείξεις για την παραγωγή νέων νευρώνων στην οδοντωτή έλικα του ιππόκαμπου των ενήλικων πιθήκων macaque. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι πίθηκοι macaque βρίσκονται φυλογενετικά κοντά στον άνθρωπο. Και τα δύο είδη είναι πρωτεύοντα και έχουν παρόμοια δομή και λειτουργία του ιππόκαμπου (Kornack, D. and P. Rakic. 1999). Τίθεται όμως και το ερώτημα. Υπάρχει νευρογένεση στα κέντρα ανώτερων διεργασιών του εγκεφάλου? Ο εγκεφαλικός φλοιός ή νεοφλοιός, είναι η ευρύτερη και πολυπλοκότερη περιοχή του ανθρώπινου εγκεφάλου, υπεύθυνου για ορισμένες από τις πλέον επιτηδευμένες λειτουργίες της συμπεριφοράς. Τον Οκτώβριο του 1999, η Elizabeth Gould και συν, ανακοίνωσε μια μελέτη που αναφερόταν στην έρευνα της

ύπαρξης νευρογένεσης στον νεοφλοιό ενηλίκων πρωτευόντων. Οι ερευνητές ανέφεραν ότι στους ενήλικες πιθήκους macaque, εμφανίζονται, προστίθενται νέοι νευρώνες σε τρεις νεοφλοιικές συνειρμικές περιοχές οι οποίες είναι σημαντικές για τις γνωσιακές λειτουργίες. Οι περιοχές αυτές είναι ο προμετωπιαίος φλοιός, ο κατώτερος κροταφικός και ο οπίσθιος βρεγματικός φλοιός. Δεν διαπιστώθηκε η ύπαρξη νέων νευρώνων σε μία τέταρτη περιοχή που ερευνήθηκε και αυτή είναι ο ραβδωτός φλοιός ή πρωτοταγής αισθητική περιοχή που επεξεργάζεται οπτικές πληροφορίες από τους οφθαλμούς. Οι νέοι νευρώνες φαίνεται ότι προερχόταν από την υποκοιλιακή περιοχή όπου εδράζονται τα βλαστικά (stem cells, βλ. πρόδρομα κύτταρα), κύτταρα από τα οποία βλασταίνουν άλλοι τύποι κυττάρων. Επίσης οι νέοι αυτοί νευρώνες μεταναστεύουν μέσω της λευκής ουσίας προς τον νεοφλοιό όπου αναπτύσσουν νευράξονες.

Τα συμπεράσματα των ερευνητών κατέληγαν στο ότι «Η παρουσία νέων νευρώνων σε περιοχές του εγκεφάλου που ενέχονται στην μάθηση και την μνήμη επιβεβαιώνει προηγούμενες εικασίες ότι οι ενήλικες νέοι νευρώνες παίζουν σημαντικό ρόλο στις δύο προαναφερθείσες λειτουργίες». Οι ίδιοι ερευνητές έκαναν επίσης και την άλλη σκέψη: «ότι δηλαδή η αναγέννηση νέων νευρώνων στον νεοφλοιό στην ώριμη ηλικία, προσφέρει «μια συνέχεια από νευρώνες διαφόρων ηλικιών που μπορεί να αποτελέσει την βάση για τη σήμανση της χρονικής διάστασης της μνήμης». Ένα σχέδιο δε που προκύπτει από την υπόθεση αυτή είναι να γίνει προσπάθεια να ανασταλεί ο σχηματισμός νέων νευρώνων στον εγκέφαλο των πιθήκων. Εάν παρατηρηθούν διαταραχές στην μνήμη και στην μάθηση των πιθήκων αυτών τότε αυτό θα μπορούσε να είναι μία ισχυρή ένδειξη ότι οι νέοι νευρώνες έχουν ρόλο στην μνήμη και την μάθηση.

Παρόλα αυτά, για να γίνει ευρέως αποδεκτή μια νέα θεωρία, πρέπει να υποστηρίζεται από ένα μεγάλο ποσοστό ισχυρών ενδείξεων. Και ενώ ένας μεγάλος αριθμός ενδείξεων δείχνει ότι νέοι νευρώνες γεννώνται στον εγκέφαλο ενηλίκων πρωτευόντων, οι ενδείξεις ότι συμβαίνει το ίδιο για στον ενήλικο ανθρώπινο εγκέφαλο είναι ακόμη πενιχρές. Για να δοθεί απάντηση σχετική με την ύπαρξη νευρογένεσης στον ενήλικα ανθρώπινο εγκέφαλο, οι ερευνητές χρειάζεται να μελετήσουν ένα πρωτεύων που βρίσκεται φυλογενετικά όσο το δυνατόν πιο κοντά στον άνθρωπο. Τέτοιο μοντέλο αποτελεί ο πίθηκος macaque.

Τα παραπάνω δεδομένα φανερώνουν ότι χρειάζεται μεγάλη προσοχή και συγκράτηση. Είναι όμως δεδομένο ότι από τις παραπάνω ενδείξεις απορρέουν και θετικές και αισιόδοξες προσδοκίες. Το εύρημα ότι ο ενήλικος ανθρώπινος εγκέφαλος μπορεί να αναγεννά τα κύτταρά του παραπέμπει σε νέες θεραπείες για την αποκατάσταση γερασμένων ή τραυματισμένων εγκεφάλων. Οι εκφυλιστικές ασθένειες του εγκεφάλου χαρακτηρίζονται από απώλεια κυττάρων όπως π.χ. η νόσος του Parkinson. Στην προκειμένη περίπτωση θα ήταν δυνατόν να χρησιμοποιηθεί αυτή η δυνατότητα αναγέννησης των νευρώνων του εγκεφάλου ώστε να θεραπευθούν νοσήματα αυτού του τύπου. Επίσης εγκεφαλικές διαταραχές που αφορούν στον ιππόκαμπο, συμπεριλαμβανομένης της επιληψίας και της σχιζοφρένειας, θα μπορούσαν να αντιμετωπισθούν με την νευρογένεση στην οδοντωτή έλικα των ασθενών αυτών. Επιπλέον το φαινόμενο της νευρογένεσης θα μπορούσε να βοηθήσει στην κατανόηση της λειτουργίας της μάθησης και μνήμης στον ιππόκαμπο.

Ο ιππόκαμπος είναι μια δομή στον εγκέφαλο των θηλαστικών σημαντική για την απόκτηση επεισοδιακής και έκδηλης μνήμης. Εάν ο ιππόκαμπος υποστεί βλάβη, νέα επεισόδια ή γεγονότα δεν είναι δυνατόν να αποθηκευτούν στην μακρόχρονη μνήμη. Εν τούτοις οι δεξιότητες (skills) μπορούν να μαθευτούν (διαδικαστική μνήμη). Λόγω του σημαντικού ρόλου που παίζει στην μάθηση και μνήμη ο ιππόκαμπος, έχει μελετηθεί εκτενώς ανατομικά, φυσιολογικά, ψυχοφυσιολογικά καθώς επίσης και από την σκοπιά της δυνατότητας προσομοίωσης της λειτουργίας του σε συνδεδετιστικά μοντέλα.

Μια από τις δομές του ιππόκαμπου εμφανίζει μια ιδιαιτερότητα. Η οδοντωτή έλικα γεννά νέους νευρώνες ακόμη και στον ενήλικα εγκέφαλο. Το γεγονός αυτό θεωρείται σπάνιο και συμβαίνει επίσης σε άλλες δομές του εγκεφάλου όπως ο οσφρητικός βολβός και η υποκοιλιακή περιοχή (ο οσφρητικός βολβός είναι μια προβολή τμήματος του τελικού εγκεφάλου και εμφανίζει πολύπλοκες συνάψεις με δένδριτες από μιτροειδή (mitral), δεσμιδωτά ή θυσανωτά (tufted) και κοκκώδη (granular) κύτταρα).([Carleton et al 2002](#)). Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι νέοι νευρώνες γεννώνται σε μικρότερο βαθμό και σε ορισμένες άλλες περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού([Gould and Gross, 2002](#)). Μεταξύ των δύο περιοχών φαίνεται ότι υπάρχει η παρακάτω διαφορά. Στον οσφρητικό βολβό υπάρχει μάλλον μια ανακύκλωση νευρώνων και έτσι οι νέοι νευρώνες αντικαθιστούν τους παλαιούς, ενώ στην οδοντωτή έλικα, οι νέοι νευρώνες φαίνεται να

προστίθενται στο ήδη υπάρχων δίκτυο νευρώνων και κατά κάποιο τρόπο ενισχύουν τις επιδόσεις του.

Όπως και να έχουν τα πράγματα μέχρι σήμερα, η απόδειξη της ύπαρξης νευρογένεσης στον ενήλικα άνθρωπο εγείρει περισσότερα ερωτήματα από απαντήσεις.

- Από πού προήλθαν αυτοί οι νέοι νευρώνες?
- Πόσοι υπάρχουν?
- Πιο είναι το μέλλον τους και η πορεία τους?
- Προστίθενται αυτοί οι νέοι νευρώνες στον γενικό πληθυσμό των παλαιότερων κυττάρων ή αντικαθιστούν γρηότερους νευρώνες χωρίς σαφή αύξηση του συνολικού αριθμού των νευρώνων?
- Πόσοι από τους νέους νευρώνες αναπτύσσουν νευράξονες, δέχονται συναπτικές συνδέσεις και παράγουν δυναμικά ενεργείας?

Οι απαντήσεις μέλλονται να δοθούν.

Η Μνήμη από Γνωσιακή Σκοπιά

Η λειτουργία της μνήμης (συγκράτησης εμπειριών) γίνεται σε τρία στάδια: **κωδικοποίηση, αποθήκευση, ανάσυρση (ανάκληση).**

Στο πρώτο στάδιο –**κωδικοποίηση**- οι πληροφορίες που εισέρχονται στην μνήμη πρέπει να κωδικοποιηθούν. Όπως οι εισερχόμενες αισθητήριες πληροφορίες πρέπει να κωδικοποιηθούν ώστε να μπορούν να ερμηνευθούν από τον εγκέφαλο έτσι και οι πληροφορίες που πρέπει να αποθηκευτούν στην μνήμη πρέπει να κωδικοποιηθούν με τέτοιο τρόπο ώστε το μνημονικό σύστημα να μπορεί να τις αποδέχεται και να τις χρησιμοποιεί. Στο μνημονικό σύστημα οι αισθητήριες πληροφορίες τοποθετούνται σε διάφορους μνημονικούς κώδικες, οι οποίοι είναι νοητικές αναπαραστάσεις των φυσικών ερεθισμάτων. Π.χ. οι ακουστικοί κώδικες αναπαριστούν τις πληροφορίες ως ακολουθίες των ήχων, ενώ οι οπτικοί κώδικες αναπαριστούν τα ερεθίσματα ως εικόνες. Το στάδιο της κωδικοποίησης λαμβάνει χώρα στον φλοιό των εγκεφαλικών ημισφαιρίων.

Στο δεύτερο στάδιο της μνήμης χαρακτηρίζεται από την **αποθήκευση**, που είναι η

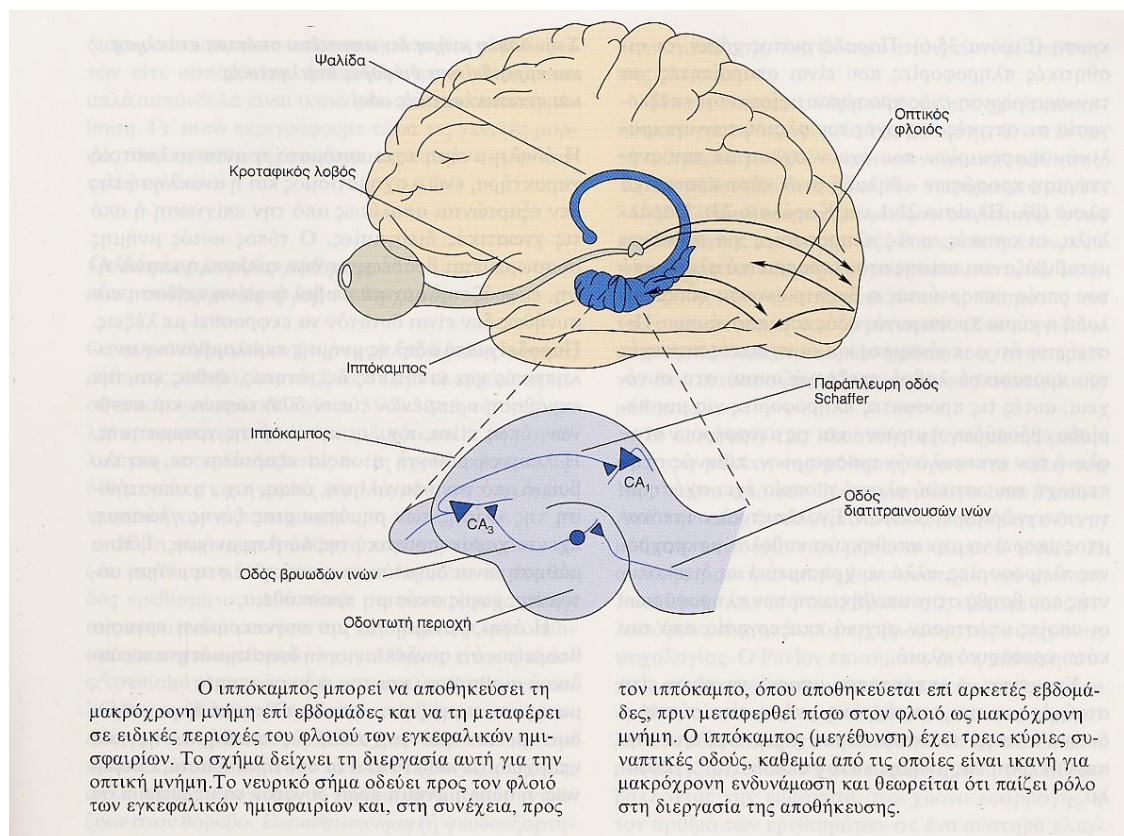
διατήρηση των πληροφοριών για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Τραυματισμός στον εγκέφαλο και κυρίως στον ιππόκαμπο, μπορεί να συνοδευτεί από «παλίνδρομη ή οπισθοδρομική αμνησία» που σημαίνει απώλεια της μνήμης για γεγονότα που συνέβησαν πριν (λίγες ώρες ή λίγες ημέρες), από το χτύπημα. Έτσι, μνήμες που αποκτήθηκαν πρόσφατα (νέες επεισοδιακές μνήμες), χάνονται εύκολα, ενώ παλαιότερες μνήμες παραμένουν άθικτες. Η έκταση της παλίνδρομης αμνησίας κυμαίνεται από μερικά δευτερόλεπτα έως αρκετά χρόνια και εξαρτάται από την φύση και την δύναμη της μάθησης, από το είδος του ζώου (στα τρωκτικά διαφορετική αισθητηριακή κωδικοποίηση, όσφρηση), και από την φύση και σοβαρότητα του γεγονότος που διαταράσσει την μνήμη. Για την αποθήκευση ισχύει το μοντέλο κατά στάδια.

Βραχύχρονη και Μακρόχρονη μνήμη

Από την δεκαετία 1960-70 ήταν γνωστή η «θεωρεία των δύο λειτουργιών» για την μνήμη, διατυπωμένη από τους [Atkinson και Siffrin \(1968\)](#).

Οι πληροφορίες που φθάνουν στον εγκέφαλο και επεξεργάζονται και κωδικοποιούνται



(Εικόνα 1), σε μια αποθήκη βραχύχρονης μνήμης. Η αποθήκη αυτή έχει πολύ περιορισμένη χωρητικότητα (μικρότερη από μια δωδεκάδα θεμάτων) και, όταν δεν γίνεται επανάληψη, η μνήμη διατηρείται μερικά μόνο λεπτά. Αργότερα οι πληροφορίες υφίστανται μετασχηματισμό, με κάποια διεργασία, μέσα σε μία μεγαλύτερης διάρκειας μακρόχρονη αποθήκη. Αναλυτικότερα, τα εισερχόμενα ερεθίσματα, για να αναγνωρισθούν, αναλύονται από τον εγκέφαλο, και συγκρίνονται με τα ήδη αποθηκευμένα στην μακρόχρονη μνήμη. Παρόλο που η διαδικασία αυτή είναι πολύ γρήγορη εντούτοις απαιτεί ακόμα αρκετό χρόνο. Στο σημείο αυτό βρίσκεται και μία σημαντική λειτουργία της μνήμης που είναι να συγκρατήσει τις πληροφορίες για αρκετό χρόνο, με σκοπό να τις επεξεργαστεί περισσότερο. Η διατήρηση αυτή γίνεται από τους αισθητηριακούς καταγραφείς των οποίων η ικανότητα αποθήκευσης εξασφαλίζει μια σχεδόν ολοκληρωμένη αναπαράσταση του αισθητηρίου ερεθίσματος. Υπάρχουν ξεχωριστοί καταγραφείς για κάθε μία από τις πέντε αισθήσεις(Οπτικός, Ακουστικός, Απτικός, Οσφρητικός κ.λ.π) και κάθε καταγραφέας είναι ικανός να αποθηκεύσει μεγάλη ποσότητα πληροφοριών. Οι μνήμες που διατηρούνται στους αισθητήριους καταγραφείς είναι παροδικές αλλά η διάρκειά τους επιτρέπει την έναρξη αναγνώρισης του ερεθίσματος. Η γρήγορη εξασθένηση των αισθητήριων μνημών - αν δεν γίνει περαιτέρω επεξεργασία και αποθήκευση - είναι μια προσαρμοστική ιδιότητα του συστήματος της μνήμης . Έτσι δεν είναι δυνατόν και χρήσιμο να αντιμετωπίζει κανείς όλες τις εικόνες, τους ήχους, τις οσμές, τις γεύσεις κ.λ.π. που αποτυπώνονται στα αισθητήρια όργανά του κάθε στιγμή. Στο σημείο αυτό υπεισέρχεται η επιλεκτική προσοχή, που εστιάζει τις νοητικές διαδικασίες σε ένα μόνο μέρος του ερεθίσματος και επιπλέον ελέγχει τι πληροφορίες γίνονται αντικείμενο περαιτέρω επεξεργασίας. Πράγματι μέσω της αντίληψης οι φευγαλέες εντυπώσεις της αισθητηριακής μνήμης προσλαμβάνονται και μεταφέρονται στην βραχύχρονη μνήμη.

Βραχύχρονη μνήμη ή Μνήμη εργασίας.

Οι αισθητήριοι καταγραφείς επιτρέπουν στο μνημονικό σύστημα να αναπτύξει μια αναπαράσταση του ερεθίσματος, αλλά δεν επιτρέπουν την λεπτομερέστερη αναπαράσταση και ανάλυση που χρειάζεται αν οι πληροφορίες πρόκειται να χρησιμοποιηθούν με κάποιο τρόπο. Αυτές οι λειτουργίες πραγματοποιούνται από την βραχύχρονη μνήμη, το μέρος του μνημονικού μας συστήματος που αποθηκεύει

περιορισμένο αριθμό πληροφοριών για περίπου δεκαοκτώ δευτερόλεπτα. Παρόλο που στο παρελθόν η βραχύχρονη μνήμη θεωρήθηκε μια απλή αποθήκη πληροφοριών, σήμερα αναγνωρίζεται ως μια πολύπλοκη λειτουργία με πολλαπλούς σκοπούς, οι κυριότεροι από τους οποίους είναι η εμπλοκή της σε πολλές καθημερινές νοητικές εργασίες, όπως ο σχηματισμός ενός αριθμού τηλεφώνου ή η λύση πολύπλοκων μαθηματικών προβλημάτων και ως εκ τούτου και ο ορισμός της βραχύχρονης μνήμης και ως **μνήμη εργασίας**.

Κωδικοποίηση και χωρητικότητα:

Η κωδικοποίηση των πληροφοριών στην βραχύχρονη μνήμη ή μνήμη εργασίας είναι πιο περίπλοκη από την κωδικοποίηση στους αισθητήριους καταγραφείς ενώ η χωρητικότητα της βραχύχρονης μνήμης είναι περιορισμένη (ικανότητα αποθήκευσης 7 ± 2 γραμμάτων).

Σκοπιμότητα της βραχύχρονης μνήμης ή μνήμης εργασίας:

Η χρησιμότητα της βραχύχρονης μνήμης γίνεται άμεσα κατανοητή αν σκεφθεί κανείς σε πόσες πράξεις της καθημερινής ζωής εμπλέκεται π.χ. καθημερινοί οικονομικοί υπολογισμοί και αριθμητικές πράξεις, επικοινωνία, αριθμοί τηλεφώνων κ.λ.π. Οι δε διαφορές στην ικανότητα της βραχύχρονης μνήμης μεταξύ των ατόμων ερμηνεύει και την διαφορετική ικανότητα για μάθηση που έχουν τα άτομα αυτά.

Μακρόχρονη Μνήμη

Κωδικοποίηση και χωρητικότητα:

Η κωδικοποίηση πληροφοριών στη μακρόχρονη μνήμη είναι άλλοτε αυτόματη και άλλοτε προϊόν επίπονης διαδικασίας. Η μακρόχρονη μνήμη συχνά αγνοεί τις επιφανειακές λεπτομέρειες και αντί αυτών κωδικοποιεί τη γενική, υπονοούμενη σημασία των πληροφοριών (σημασιολογική κωδικοποίηση). Οι άνθρωποι χρησιμοποιούν επίσης την οπτική κωδικοποίηση για να επεξεργαστούν εικόνες στην μακρόχρονη μνήμη. Και επειδή οι εικόνες, εκτός από το οπτικό περιεχόμενο έχουν και σημασιολογικό περιεχόμενο, μπορούν να αναπαρασταθούν και οπτικά και σημασιολογικά. Το γεγονός αυτό καθιστά ευχερέστερη την μνημονική ανάκληση της εικόνας επαληθεύοντας την θεωρία της «διπλής κωδικοποίησης σύμφωνα με την οποία θυμόμαστε καλύτερα τις πληροφορίες όταν αυτές αναπαριστάνονται και με τους δύο κώδικες παρά μόνο με τον

ένα. (Paivio, 1986, στην Βοσνιάδου Σ. 2001).

Σε αντίθεση με την βραχύχρονη μνήμη που η ικανότητά της είναι περιορισμένη, η μακρόχρονη μνήμη διαθέτει εξαιρετικά μεγάλη χωρητικότητα. Μπορεί μέχρι στιγμής να μη μπορεί να τεκμηριωθεί επιστημονικά αλλά θεωρείται αδύνατον ένας άνθρωπος εφ' όσον ζει να μη μπορεί να μάθει κάτι καινούργιο επειδή η μακρόχρονη μνήμη του έχει κορεστεί από πολλές πληροφορίες. Όσο λοιπόν ο εγκέφαλος εξακολουθεί να είναι ανατομικά και λειτουργικά ακέραιος, είναι γνωστό και από την αρχαιότητα («διδάσκει αεί διδασκόμενος») αλλά και από τις εμπειρίες της ζωής («όσο ζω μαθαίνω») ότι συνεχίζει την διαδικασία μάθησης μέσω της μακρόχρονης μνήμης.

Είδη Μακρόχρονης μνήμης:

Οι [Tulving και Schacter \(1990\)](#), διαχώρισαν την μνήμη μακράς διάρκειας σε **Έκδηλη (ρητή, explicit)** και **Αδηλη (άρρητη, implicit)** ενώ οι [Squire L, \(1987\)](#), και [Cohen και Eichenbaum, \(1993\)](#), τις ονόμασαν **declarative και non declarative**.

Έκδηλη Μνήμη: Είναι η γνώση στην οποία έχουμε συνειδητή πρόσβαση. Με τις διαδικασίες της έκδηλης μνήμης, ο άνθρωπος προσπαθεί σκόπιμα ή συνειδητά να θυμηθεί κάποιο προσωπικό συμβάν ή κάποιο ιστορικό συμβάν, ή γνώσεις για διάφορα θέματα. Η έκδηλη μνήμη χωρίζεται σε **επεισοδιακή (episodic)** και **σημασιολογική (semantic)**. *(ή Έκδηλη μνήμη είναι η ικανότητα συνειδητής συλλογής δεδομένων και γεγονότων της καθημερινής ζωής. Ελέγχεται από τον μέσο κροταφικό λοβό).*

Η **επεισοδιακή** μνήμη κωδικεύει πληροφορίες για συμβάντα αυτοβιογραφικά , όπως, πριν πέντε μήνες πήγα για σκι στο βουνό, προσωπικές εμπειρίες όπως η πρώτη μας γνωριμία με ένα άτομο, ή ένα τροχαίο ατύχημα. Η επεισοδιακή μνήμη εμπλέκει την συνειδητή προσοχή για προηγούμενα συμβάντα και είναι όπως προαναφέρθηκε κυρίως η προσωπική πλήρης (αυτό)βιογραφία ενός ατόμου.

Η **σημασιολογική** μνήμη αντανακλά την γενικευμένη γνώση του κόσμου για πράγματα όπως τον τρόπο που θα επισκευάσουμε ένα μηχανήμα, να ετοιμάσουμε μια συνταγή φαγητού ή να απαντήσουμε σε μια ερώτηση για το εάν το γεράκι είναι πτηνό χωρίς να θυμόμαστε το συμβάν (επεισόδιο) για το πότε το διδαχθήκαμε αυτό. Στην σημασιολογική μνήμη κυριαρχεί η τεκμηριωμένη γνώση και όταν ανατρέχω στο συμβάν -επεισοδιακή μνήμη- «πήγα για σκι στο βουνό» προστίθεται η τεκμηριωμένη γνώση για να προσθέσω ότι «το χιόνι ήταν μαλακό, υγρό και ακατάλληλο για σκι». Οι γνωστικές

διαδικασίες που στηρίζουν τον σχηματισμό της σημασιολογικής έκδηλης μνήμης είναι η εκτίμηση, η σύγκριση και η συνεπαγωγή.

Οι έκδηλες μνήμες έχουν την δυνατότητα να ανακληθούν με μια σκόπιμη πράξη ανάκλησης η οποία για τα παρελθόντα γεγονότα είναι μια γνωστική δημιουργική διεργασία, συνθετική ή ανασυνθετική.

Οι πληροφορίες που αποθηκεύονται ως έκδηλες μνήμες είναι προϊόν επεξεργασίας από το αντίληπτικό μας σύστημα. Όπως είναι γνωστό η αισθητική αντίληψη δεν αποτελεί πιστή καταγραφή του εξωτερικού κόσμου. Είναι μετασχηματιστική διεργασία όπου οι εισερχόμενες πληροφορίες συντίθενται σύμφωνα με κανόνες που ισχύουν στις προσαγωγούς οδούς του εγκεφάλου. Επίσης η αισθητική αντίληψη είναι διεργασία με την οποία ένα άτομο ερμηνεύει το εξωτερικό περιβάλλον όχι μόνο από ένα συγκεκριμένο σημείο στο χώρο αλλά και από ένα σημείο της ίδιας της ιστορίας του. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν οι οπτικές πλάνες που απεικονίζουν καλά την διαφορά μεταξύ της αντίληψης και των ερεθισμάτων τα οποία μεταφέρθηκαν αντικειμενικά.

Το ίδιο συμβαίνει και όταν οι αισθητικές πληροφορίες έχουν αποθηκευθεί. Η ανάκλησή τους στη μνήμη, στη συνέχεια, δεν αποτελεί πιστό αντίγραφο των αρχικών αποθηκευμένων πληροφοριών. Στην ανάκληση παρεμβαίνει μια διεργασία κατά την οποία οι αναπαραστάσεις εμπειριών του παρελθόντος χρησιμοποιούνται ως μηνύματα τα οποία, βοηθούν τον εγκέφαλο να ανασυνθέσει ένα παλαιό γεγονός. Κατά την διάρκεια της ανάκλησης αυτής χρησιμοποιούμε διάφορες γνωστικές στρατηγικές, όπως η σύγκριση, τα συμπεράσματα, οι εύστοχες προβλέψεις και οι υποθέσεις, για να δημιουργήσουμε μια σταθερή και λογική μνήμη.

Πολλές φορές είναι αρκετή μια δοκιμή ή μία μόνο εμπειρία για να δημιουργηθεί μια έκδηλη μνήμη. Κλινικές παρατηρήσεις σε ασθενείς με επίκτητες εγκεφαλικές βλάβες, υποδηλώνουν ότι και στην αυτοβιογραφική αλλά και στην τεκμηριωμένη γνώση παρεμβαίνουν εγκεφαλικοί μηχανισμοί στον κροταφικό λοβό. Ασθενείς με τραύμα στον κροταφικό λοβό χάνουν την ικανότητα να θυμηθούν γεγονότα που συνέβησαν λίγα λεπτά πριν όσο έντονα και ήταν αυτά. Είναι όμως ικανοί να θυμηθούν τον μεγαλύτερο όγκο αποθηκευμένων πραγματικών πληροφοριών. Βλάβες του έσω κροταφικού λοβού φαίνεται ότι διαταράσσουν μόνο την μακρόχρονη αποθήκευση νέων μνημών. 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 εγκεφαλικών ημισφαιρίων, για μόνιμη αποθήκευση. Για παράδειγμα, οι αισθητικές πληροφορίες που είναι απαραίτητες για την αναγνώριση ενός προσώπου υφίστανται επεξεργασία σε οπτικές περιοχές του φλοιού των εγκεφαλικών ημισφαιρίων που έχουν σχέση με την αναγνώριση προσώπων –δηλαδή στον κάτω κροταφικό φλοιό. Παράλληλα οι οπτικές αυτές πληροφορίες για πρόσωπα μεταβιβάζονται επίσης στον ενδορρινικό φλοιό, από τον οποίο εκπορεύεται η διατιτραίνουσα οδός (Εικόνα 7), δηλαδή η κύρια προσαγωγός οδός του Ιπποκάμπου. Δημιουργείται κατ' αυτόν τον τρόπο η πεποίθηση ότι ο Ιππόκαμπος και οι γύρω περιοχές του κροταφικού λοβού επεξεργάζονται, στην συνέχεια, αυτές τις πρόσφατες πληροφορίες, για μια περίοδο εβδομάδων ή μηνών – και τις μεταφέρουν στον φλοιό των εγκεφαλικών ημισφαιρίων, πιθανώς στην περιοχή του οπτικού φλοιού η οποία έχει σχέση με την αναγνώριση προσώπων. Σύμφωνα με μια εναλλακτική υπόθεση, ο Ιππόκαμπος μπορεί να μην αποθηκεύει καθόλου μακρόχρονες πληροφορίες, αλλά να χρησιμεύει ως διευκολυντής που βοηθά στην αποθήκευση των πληροφοριών οι οποίες υπέστησαν επεξεργασία από τον κάτω κροταφικό φλοιό. Άρα ο ιππόκαμπος μπορεί να είναι είτε σταθμός για την μακρόχρονη μνήμη είτε σύστημα διευκόλυνσης, το οποίο είναι σημαντικό για την αποθήκευση της μνήμης σε κάποια άλλα μέρη του εγκεφάλου.

Άδηλη μνήμη : Είναι η γνώση στην οποία η πρόσβαση δεν είναι συνειδητή και η ανάκληση προϋπαρχουσών εμπειριών είναι ακούσια. Η άδηλη μνήμη έχει αυτόνομο ή αντανakλαστικό χαρακτήρα, ενώ ο σχηματισμός και η ανάκλησή της δεν εξαρτώνται απολύτως από την επίγνωση ή από τις γνωστικές διεργασίες. Η άδηλη μνήμη συσσωρεύεται αργά –αργά με την επανάληψη, εκφράζεται αρχικά με βελτιωμένη επίδοση και συνήθως δεν είναι δυνατόν να εκφρασθεί με λέξεις. Οι αντιληπτικές και κινητικές δεξιότητες, καθώς επίσης και η εκμάθηση ορισμένων τύπων διαδικασιών και κανόνων (διαδικαστική μνήμη), όπως είναι η γραμματική, αποτελούν παραδείγματα άδηλης μνήμης. Η λεκτική μάθηση η οποία εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την επανάληψη, όπως π.χ., η αποστήθιση της κλίσης των ρημάτων μιας ξένης γλώσσας, έχει χαρακτηριστικά της άδηλης μνήμης. Τέτοια μάθηση είναι δυνατόν να ανακληθεί στην μνήμη αυτόματα, χωρίς σκόπιμη προσπάθεια. Η άδηλη μνήμη για μια συγκεκριμένη

εργασία θεωρείται ότι συνδέεται με την δραστηριότητα του ειδικού αισθητικού και του ειδικού κινητικού συστήματος που παρεμβαίνουν στο μαθησιακό έργο και ότι διατηρείται από μηχανισμούς αποθήκευσης που υπάρχουν σε καθένα από τα συστήματα αυτά. Επομένως, η άδηλη μνήμη είναι δυνατόν να μελετηθεί σε διάφορα αντανακλαστικά συστήματα είτε σπονδυλωτών είτε ασπόνδυλων ζώων.

Οι άδηλες μορφές μάθησης μπορεί να είναι συνειρμικές (Κλασική Εξαρτημένη Μάθηση) ή μη συνειρμικές (Εθισμός, Ευαισθητοποίηση). (Kandel et al. 2000).

Το τρίτο στάδιο της διαδικασίας της μνήμης είναι η **Ανάσυρση**. Συμβαίνει όταν βρίσκουμε πληροφορίες που είναι αποθηκευμένες στη μνήμη και τις επαναφέρουμε στη συνείδηση. Η ανάσυρση αποθηκευμένων πληροφοριών, όπως π.χ. ενός τηλεφωνικού αριθμού ή ενός χημικού τύπου, είναι γρήγορη και εύκολη ώστε να μοιάζει αυτόματη. Στις διαδικασίες ανάσυρσης περιλαμβάνονται η ανάκληση και η αναγνώριση. Για να ανακληθούν πληροφορίες, όπως π.χ. κατά την διάρκεια ενός διαγωνίσματος, αυτές πρέπει να ανασυρθούν από την μνήμη χωρίς ιδιαίτερη βοήθεια. Η αναγνώριση όμως υποβοηθείται από ενδείξεις, όπως π.χ. οι εναλλακτικές απαντήσεις που δίνονται σε μια δοκιμασία πολλαπλών επιλογών. Συνεπώς η αναγνώριση τείνει να είναι ευκολότερη από την ανάκληση.(Βοσνιάδου Σ. 2001).

Μνήμη και Εγκέφαλος

Η γνωσιακή και πειραματική ψυχολογική θεώρηση της μνήμης ανέδειξε μια ομάδα μνημονικών συστημάτων τα οποία επεξεργάζονται και αποθηκεύουν διαφορετικούς τύπους γνώσης. Και τίθεται το ερώτημα. Ποιο είναι το βιολογικό υπόστρωμα πάνω στο οποίο βασίζονται αυτά τα μνημονικά συστήματα? Η πολλαπλότητα των συστημάτων αυτών είναι ένδειξη ύπαρξης μερικώς ή εξ ολοκλήρου απομονωμένων ανατομικών δομών? Τι κατάφερε να διαλευκάνει η βιολογική έρευνα για την λειτουργική άποψη της μνήμης που προέκυψε από τα γνωσιακά πειράματα? Η απάντηση είναι ότι πολλές από τις εννοιολογήσεις των μνημονικών συστημάτων προέρχονται από την γνώση των διαχωρισμών στις μνημονικές διαδικασίες που παρατηρούνται σε ασθενείς με βλάβες στον εγκέφαλο που οδηγούν σε διαταραχές της μνήμης. Μεγάλη βοήθεια επίσης, για την διερεύνηση των μνημονικών συστημάτων, προήλθε από μελέτες σε ζώα με βλάβη στον

εγκέφαλο και με άμεσες μετρήσεις των εγκεφαλικών διεργασιών κατά την διάρκεια μνημονικών επιδόσεων σε ανθρώπους χρησιμοποιώντας ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και νευροαπεικονιστικές μεθόδους.

Αμνησίες

Βλάβες στον ανθρώπινο εγκέφαλο από τραύμα, από νεοπλασίες, από αγγειακά συμβάματα, από νοσήματα, από χειρουργικές επεμβάσεις, ή ακόμη και ψυχολογικά τραύματα, μπορούν να προκαλέσουν αρνητικές διαταραχές στην μνήμη οι οποίες καλούνται Αμνησίες.

Η αμνησία μπορεί να αφορά στην ανικανότητα μάθησης νέων πραγμάτων, ή στην απώλεια προϋπάρχουσας γνώσης. Σε κάθε περίπτωση ο τύπος της απώλειας μπορεί να είναι διαφορετικός για την βραχυπρόθεσμη μνήμη και για την μακρόχρονη μνήμη συμπεριλαμβανομένης της επεισοδιακής μνήμης, της σημασιολογικής μνήμης, της ευαισθητοποίησης και της διαδικαστικής μνήμης. Ελέγχοντας την αμνησία σε συνδυασμό με τις γνωσιακές θεωρίες που προέρχονται από πειράματα σε φυσιολογικά άτομα, μπορούμε να κατανοήσουμε την οργάνωση της μνήμης σε λειτουργικό και νευροβιολογικό επίπεδο. Σημαντικές πληροφορίες για την οργάνωση της ανθρώπινης μνήμης κατά την διάρκεια αμνησίας, προήλθαν για πρώτη φορά από ασθενείς που εγκατέστησαν ιατρογενή αμνησία (χειρουργική επέμβαση). Το 1953, ο νευροχειρουργός William Scoville, στο Νευρολογικό Ινστιτούτο του Μόντρεαλ, διενήργησε μια νευροχειρουργική επέμβαση συνιστάμενη σε αμφοτερόπλευρη εκτομή των σχηματισμών των μέσων κροταφικών λοβών (όπου όπως αναφέρθηκε έχουν έδρα οι σχηματισμοί του ιππόκαμπου). Η επέμβαση αυτή γίνεται ακόμη και σήμερα (τροποποιημένη) για την αντιμετώπιση της κροταφικής επιληψίας που ανθίσταται στην φαρμακευτική αντιεπιληπτική αγωγή. Κατά την μετεγχειρητική νευροψυχολογική αξιολόγηση του ασθενούς H.M διαπιστώθηκαν διαταραχές της μνήμης τις οποίες ο Scoville ανέφερε ως εξής:

*“Bilateral resection of the uncus, and amygdala alone, or in conjunction with the entire pyriform amygdaloid hippocampal complex, has resulted in no marked physiologic or behavioral changes **with the one exception of a very grave recent memory loss**, so severe as to prevent the patient from remembering the locations of the rooms in which he*

lives, the names of his close associates, or even the way to the toilet”..(Scoville, 1954).

Μετά την πρώτη αναφορά του Scoville, μελετήθηκαν και άλλα περιστατικά, κυρίως από την νευροψυχολόγο Brenda Milner και η κλινική εικόνα της αμνησίας διευκρινίσθηκε περισσότερο και διαπιστώθηκε ότι η βαρύτητα της αμνησίας είναι ανάλογη με την ποσότητα της εγκεφαλικής ουσίας που αφαιρέθηκε και ότι όσο προς τα πίσω του κροταφικού λοβού γινόταν η εκτομή τόσο βαρύτερη ήταν η αμνησία. Διαπιστώθηκε επίσης ότι η αμνησία εμφανίζεται μόνον όταν η εκτομή του κροταφικού λοβού είναι αμφοτερόπλευρη (Scoville and Milner, 1957). Σε έναν ασθενή στον οποίο έγινε εκτομή ολόκληρου του δεξιού σχηματισμού του ιππόκαμπου, δεν παρατηρήθηκε αμνησία.

Με την περίπτωση του ασθενούς H.M. γίνεται πλέον εμφανής ο ρόλος του μέσου κροταφικού λοβού σε ορισμένες πτυχές της μνήμης. Πράγματι το σύμπτωμα του H.M ήταν η πρόδρομη αμνησία, δηλαδή η απώλεια της ικανότητας για πρόσφατη μνήμη χωρίς αυτό να σημαίνει ότι δεν θυμόταν τίποτε. Ήταν ικανός να ανακαλέσει το απώτερο παρελθόν του και γνώσεις για τον κόσμο που απέκτησε 3 χρόνια πριν από την εγχείρηση, αλλά δεν ήταν ικανός να αποκτήσει νέες μνήμες. Επομένως η βλάβη στον ιππόκαμπο αλλοιώνει την ικανότητα απόκτησης νέων μακράς διαρκείας μνημών, χωρίς να επηρεάζει την ήδη αποκτημένη και αποθηκευμένη μακρόχρονη μνήμη. Ο H.M. εμφάνιζε οπισθοδρομική αμνησία που εκτεινόταν στο 3χρονο παρελθόν πριν από την επέμβαση στην οποία υποβλήθηκε. Οι μακρόχρονες αναμνήσεις από το πρόσφατο παρελθόν χάθηκαν και η απώλεια ήταν περιορισμένη στον χρόνο. Η βραχύχρονη μνήμη του ήταν ανέπαφη και η ικανότητά του για μέτρηση αριθμών ήταν φυσιολογική. Ήταν επίσης ικανός να συγκρατήσει σειρά αριθμών στην βραχύχρονη μνήμη του αλλά δυσκολευόταν στα τεστ μέτρησης αριθμών που απαιτούσαν την απόκτηση νέων μακρόχρονων αναμνήσεων.

Σύμφωνα με τον Eichenbaum (2002), οι ενδείξεις που προέκυψαν από μελέτες των συνδρόμων της αμνησίας στον άνθρωπο και στα ζώα, καθώς επίσης και των εγκεφαλικών απεικονιστικών ευρημάτων στον άνθρωπο, αναδεικνύουν τον σημαντικό κεντρικό ρόλο του ιππόκαμπου στις ακόλουθες λειτουργίες:

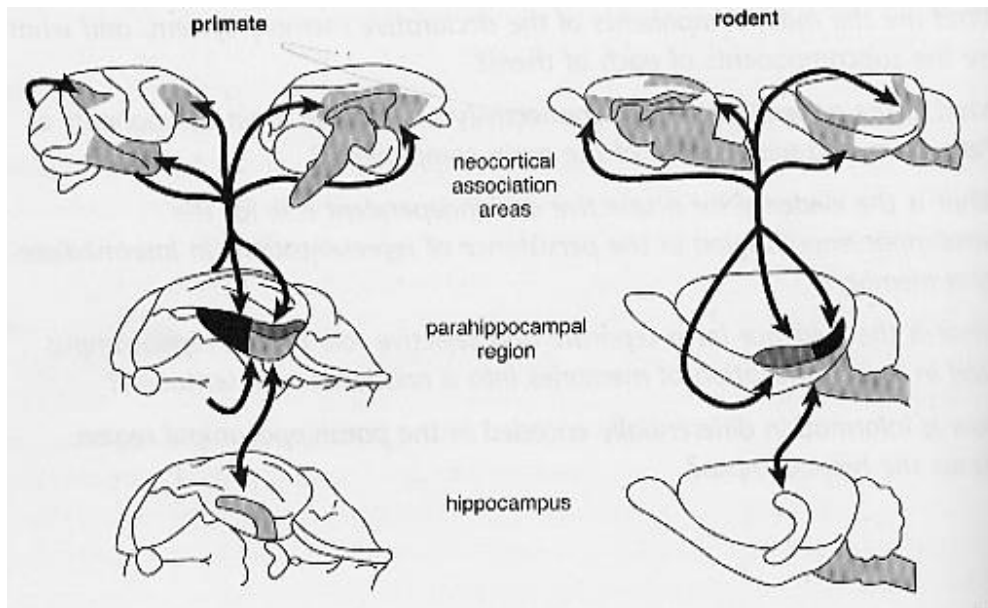
-Κωδικοποίηση σύνθετων πληροφοριών που συντελούν στην διαμόρφωση της ανάμνησης προσωπικών εμπειριών δηλαδή της επεισοδιακής μνήμης και

-Ικανότητα σύνθεσης και ενσωμάτωσης αυτής της επεισοδιακής μνήμης, στο σύνολο της γνώσης μας για τον κόσμο, των γεγονότων ή της σημασιολογικής μνήμης.

Είναι γνωστό ότι ο ιππόκαμπος δέχεται από –θεωρητικά- όλες τις αισθητικές περιοχές, καθώς επίσης και άλλες πληροφορίες για την εσωτερική μας κατάσταση και την συμπεριφορά μας. Επιπλέον ο ιππόκαμπος είναι ξεχωριστός για την έκταση της διαπλοκής μεταξύ των κύριων κυττάρων στις μεγαλύτερες του περιοχές επεξεργασίας. Έχει επίσης αποδειχθεί -από τις μελέτες της πλαστικότητας των νευρώνων του ιππόκαμπου- ότι οι νευρώνες του ιππόκαμπου είναι ειδικά καλοί στο να κωδικοποιούν διασυνδέσεις

διαφόρων εισερχομένων πληροφοριών. Από τον συνδυασμό των παραπάνω παρατηρήσεων, θα ήταν δυνατόν να προκύψει ένα σχήμα τριών επιπέδων σύμφωνα με το οποίο μεμονωμένοι νευρώνες και υποομάδες νευρώνων του ιππόκαμπου θα μπορούσαν να δράσουν ως μικρά δίκτυα. Τα δίκτυα αυτά, κωδικοποιούν επεισοδιακές μνήμες, τις συνδέουν όλες μαζί και τις ομαδοποιούν σε μεγαλύτερα δίκτυα, ώστε αυτά να μπορούν να αντέξουν τις ιδιότητες της έκδηλης μνήμης.

Μέχρι πρόσφατα, συζητώντας για την έκδηλη μνήμη, λαμβανόταν ως δεδομένη η συμμετοχή ολόκληρου του έσω τμήματος του κροταφικού λοβού ή του ιππόκαμπου γενικότερα, χωρίς να γίνεται καμία διάκριση των ρόλων των διαφορετικών ανατομικών περιοχών της περιοχής αυτής του εγκεφάλου. Εν τούτοις ο ιππόκαμπος είναι ένα πολυσυναπτικό σύστημα που δέχεται αισθητικά και αποστέλλει κινητικά ερεθίσματα και η συμβολή του θα πρέπει να αξιολογηθεί μέσα στα πλαίσια της διευκρίνησης του πώς ο ιππόκαμπος εκτελεί τις λειτουργίες του ως τμήμα ενός ευρύτερου συστήματος εγκεφαλικών δομών του οποίου είναι μέρος. Πράγματι ο ιππόκαμπος είναι μόνον μια από τις πολλές εγκεφαλικές δομές που απαρτίζουν το όλο εγκεφαλικό σύστημα το οποίο ελέγχει την έκδηλη μνήμη. Οι ανατομικές δομές που εξυπηρετούν την έκδηλη μνήμη είναι: ο **εγκεφαλικός φλοιός**, η **παραϊπποκάμπιος περιοχή** (η οποία εξυπηρετεί ως κέντρο όπου συμβάλουν εισερχόμενα ερεθίσματα (εισιόντα) από τον νεοφλοιό και ρυθμίζει την αμφίδρομη επικοινωνία μεταξύ των συνειρμικών περιοχών του φλοιού και του ιππόκαμπου), και ο **ίδιος ο ιππόκαμπος**.(Εκόνα 2)



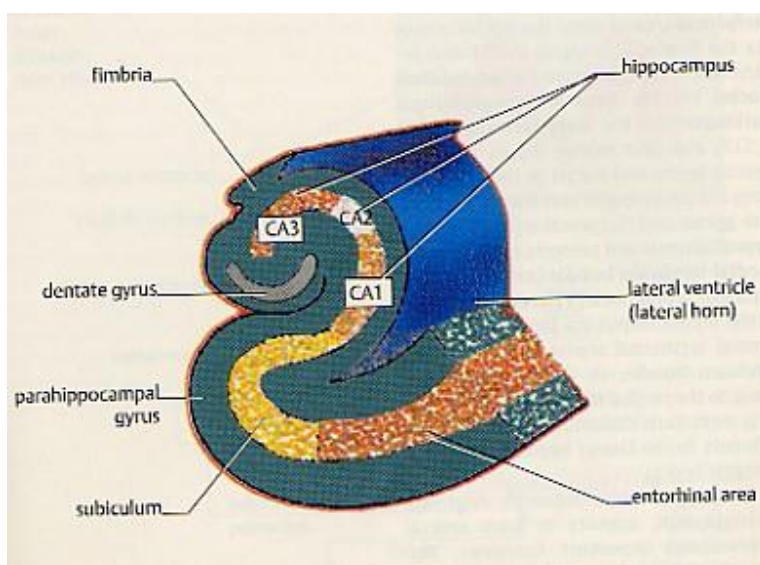
Διαχωρίζουμε κατ' αυτόν τον τρόπο σύμφωνα πάντα με τον [Eichenbaum \(2002\)](#), ένα **Ανατομικό Ιπποκάμπιο Σύστημα Μνήμης** εντός του οποίου ή διά του οποίου, διενεργείται μια ροή πληροφοριών.

Οι μεγαλύτερες συνδετικές οδοί του ιπποκάμπιου συστήματος μνήμης συνδέουν τις τρεις κύριες δομές με μια ομάδα αμφίδρομων συνδέσεων μεταξύ του φλοιού και της παραϊπποκάμπιας περιοχής και μια άλλη ομάδα αμφίδρομων συνδέσεων μεταξύ της παραϊπποκάμπιας περιοχής και του ιπποκάμπου. Αυτό το σε τρία επίπεδα αμφίδρομο σχήμα επικοινωνίας, προσφέρει, και το βασικό πλαίσιο ροής της πληροφορίας μέσω του συστήματος, αλλά και τους αυστηρούς όρους κάτω από τους οποίους το σύστημα λειτουργεί. Σ' αυτό το ανατομικό σχήμα ο φλοιός μεταδίδει εξειδικευμένες πληροφορίες στις δομές του μέσου κροταφικού λοβού, οι πληροφορίες αυτές επεξεργάζονται σε δύο επίπεδα, και το προϊόν αυτής της επεξεργασίας στοχεύει στο να επηρεάσει τις ίδιες περιοχές του φλοιού που μετέδωσαν τα αρχικά εισερχόμενα ερεθίσματα. Ως εκ τούτου, από αυτά τα ανατομικά δεδομένα συνάγεται ότι ο ρόλος του μέσου κροταφικού λοβού είναι να ενισχύσει την αποθήκευση των αναπαραστάσεων του φλοιού και να αλλάξει την οργάνωση ή άλλως να τροποποιήσει την φύση των αναπαραστάσεων του φλοιού.

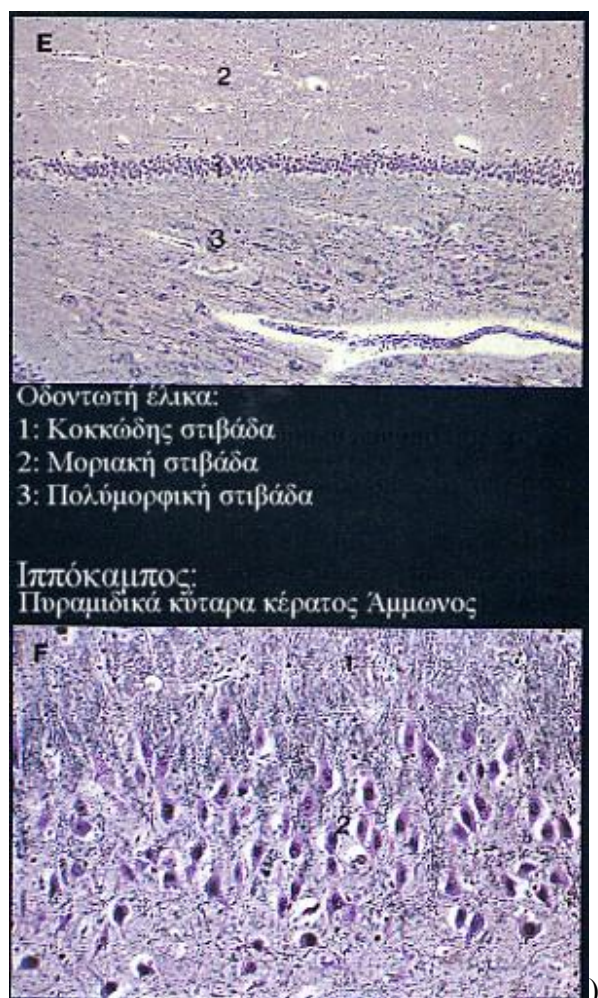
Ανατομία, Ιστολογία, Φυλογένεση

Ο σχηματισμός του ιππόκαμπου είναι μέρος της έσω περιοχής των κροταφικών λοβών αμφοτερόπλευρα. Τοπογραφικά αναγνωρίζεται ως μια διόγκωση του έσω τοιχώματος του κροταφικού κέρατος του πλάγιου κοιλιακού συστήματος του εγκεφάλου. Περιλαμβάνει τον ιππόκαμπο και τις γειτονικές δομές του κροταφικού λοβού, όπως η οδοντωτή έλικα, και το υπέρισμα. Ο σχηματισμός του ιππόκαμπου περιλαμβάνει επίσης την παραϊπποκάμπεια έλικα στην οποία βρίσκεται το προϋπέρισμα, το υπέρισμα (subiculum) και τον ενδορινικό φλοιό.

Ο ιππόκαμπος (Εικόνα 3), ονομάζεται και κέρασ του Άμμωνος (εκ του cornu Ammonis ή Ammon's horn από όπου και ο συμβολισμός CA1, CA2 κλπ.) και βρίσκεται εξωτερικά της οδοντωτής έλικας. Χωρίζεται σε 4 πεδία που συμβολίζονται με τα γράμματα CA. Η άνω περιοχή του ιππόκαμπου ονομάζεται CA1 και η κάτω περιοχή CA3. Η CA2 είναι μια μικρή περιοχή μεταξύ CA1 και CA3. Η CA4 είναι μια ελαχίστων διαστάσεων μεταβατική περιοχή μεταξύ ιππόκαμπου και οδοντωτής έλικας. Η βασική οργάνωση είναι ίδια σε όλα τα μέρη του ιππόκαμπου (Εικόνα 3)

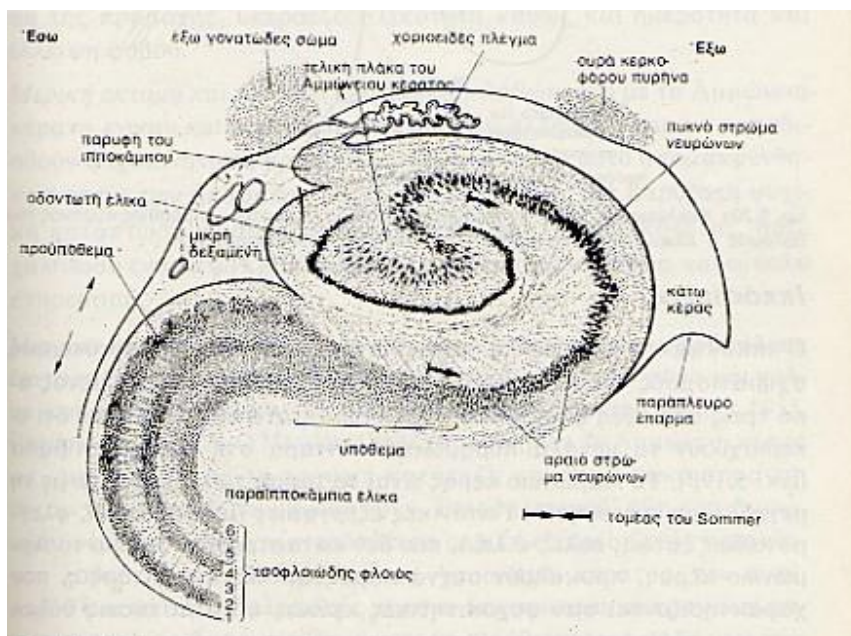
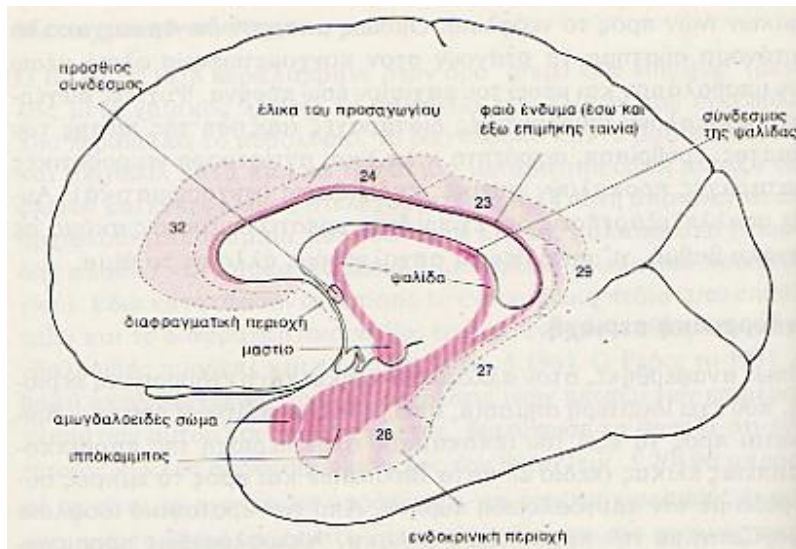


Ο κυριότερος τύπος κυττάρου που επικρατεί στον ιππόκαμπο είναι τα πυραμιδικά κύτταρα, ενώ στην οδοντωτή έλικα κυριαρχούν τα κοκκώδη κύτταρα (Εικόνα 4).

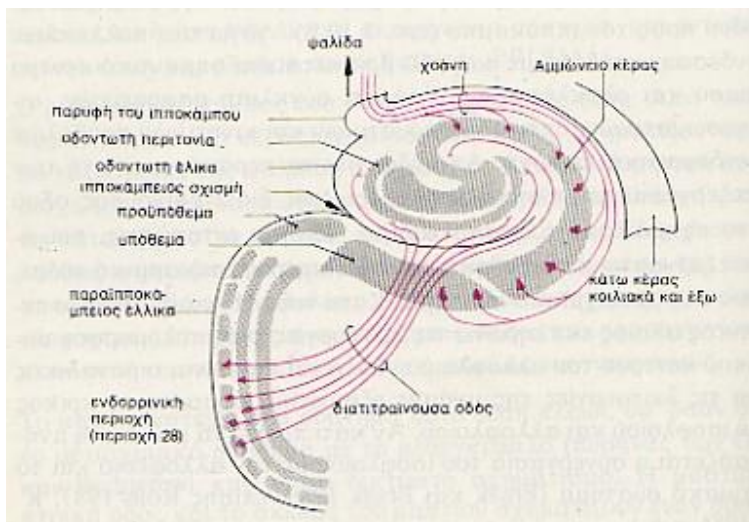


Η **οδοντωτή έλικα** είναι μια λεπτή ταινία κατά μήκος της έσω και κοίλης επιφάνειας του ιππόκαμπου. Η ελεύθερη επιφάνειά της εμφανίζει περίπου 12 με 20 κάθετες σχισμές με άλλες τόσες αντίστοιχες μικρές προεξοχές που προσδίδουν στην οδοντωτή έλικα δαντελωτή όψη. Το πρόσθιο μέρος της οδοντωτής έλικας εφάπτεται με την αγκιστρωτή

έλικα ή άγκιστρο (uncus) το δε οπίσθιο τμήμα της καταλήγει στην ψαλίδα και συνεχίζει ως ψαλίδα (fornix), αποτελώντας αναπόσπαστο μέρος του μεταιχμιακού συστήματος.(Εικόνα 5 και 6).



Ο **ενδορρινικός φλοιός** βρίσκεται προς τα έξω του ιπποκάμπου, στην περιοχή της παραϊπποκάμπειας έλικας (πεδίο 28 κατά Brodmann), καταλαμβάνει την έσω επιφάνεια του κροταφικού φλοιού και προς τα εμπρός συνορεύει με τον αμυγδαλοειδή πυρήνα. Η κυτταροαρχιτεκτονική του εικόνα υποδεικνύει ότι πρόκειται για μια μεταβατική περιοχή μεταξύ του ιπποκάμπου και του κροταφικού φλοιού. Ο ενδορρινικός φλοιός δέχεται προσαγωγές ίνες από πολλές νεοφλοιώδεις συνειρμικές περιοχές, αλλά και από αλλοφλοιώδεις περιοχές όπως ο οσφρητικός εγκέφαλος. Οι σημαντικότερες **απαγωγές** ίνες προχωρούν μέσω της διατιτραίνουσας οδού προς τον ιππόκαμπο (Εικόνα 7), αλλά και προς την έλικα του προσαγωγίου (cingulate), την οδοντωτή έλικα και την αμυγδαλή. Για τον λόγο αυτό ο ενδορρινικός φλοιός θεωρείται ένας σημαντικός σταθμός ή κρίκος μεταξύ ισοφλοιού και αλλοφλοιού, μεταφέροντας αισθητικές, κινητικές και γνωσιακές πληροφορίες από τον νεοφλοιό στον ιππόκαμπο και ως εκ τούτου σε ολόκληρο το μεταχιακό σύστημα.



Η μικροσκοπική κυτταροαρχιτεκτονική του φλοιού των εγκεφαλικών ημισφαιρίων (νεοφλοιός) αποτελείται από 6 στιβάδες κατά Brodmann. Όπου υπάρχει αυτός ο τύπος φλοιού μιλάμε για **ισοφλοιό**. Αντίθετα ο πιο πρωτόγονος **αλλοφλοιός** αποτελείται από παλαιοφλοιό και αρχιφλοιό. Παλαιοφλοιός υπάρχει στην οσφρητική περιοχή ενώ αρχιφλοιός στον ιππόκαμπο, την οδοντωτή έλικα, την παραιπποκάμπεια έλικα κλπ.

Ο νεοφλοιός (ισοφλοιός) χωρίζεται επίσης σε μεσοφλοιό και εξωφλοιό. Αποτελείται από 6 στιβάδες σε κάθετη τομή προς την επιφάνεια και διακρίνονται από έξω προς τα μέσα στις ακόλουθες στιβάδες:

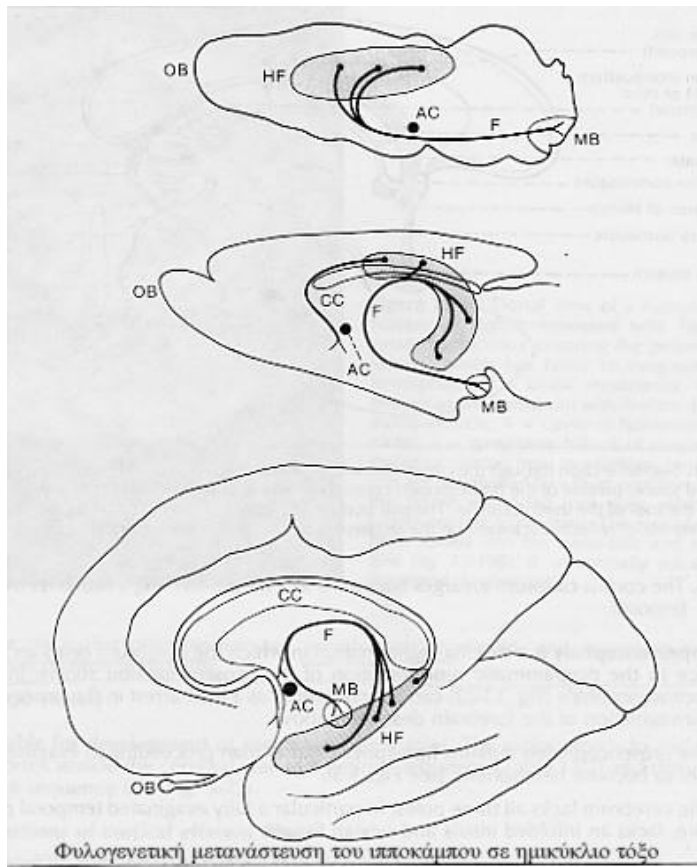
1. η μοριώδης στιβάδα με μικρά κύτταρα (του Cajal) οι δενδρίτες των οποίων προχωρούν κατ' εφαπτομένη μέσα στην στιβάδα και ο νευρίτης τους κατευθύνεται προς την λευκή ουσία.
2. η έξω κοκκώδης στιβάδα με πάρα πολλά κοκκώδη κύτταρα και μεμονωμένα πυραμιδικά κύτταρα, οι δενδρίτες των οποίων διακλαδίζονται κυρίως στην ίδια στιβάδα.
3. η έξω πυραμιδική στιβάδα με πυραμιδικά κύτταρα τα οποία από έξω προς τα μέσα γίνονται όλο και μεγαλύτερα.
4. η έσω κοκκώδης στιβάδα που έχει δομή αντίστοιχη της έξω κοκκώδους.
5. η έσω πυραμιδική στιβάδα με πυραμιδικά κύτταρα μεσαίου και μεγάλου μεγέθους. Τα πυραμιδικά κύτταρα του Betz περιορίζονται στην 5^η στιβάδα της περιοχής της πρόσθιας κεντρικής έλικας.
6. η στιβάδα των πολύμορφων κυττάρων.

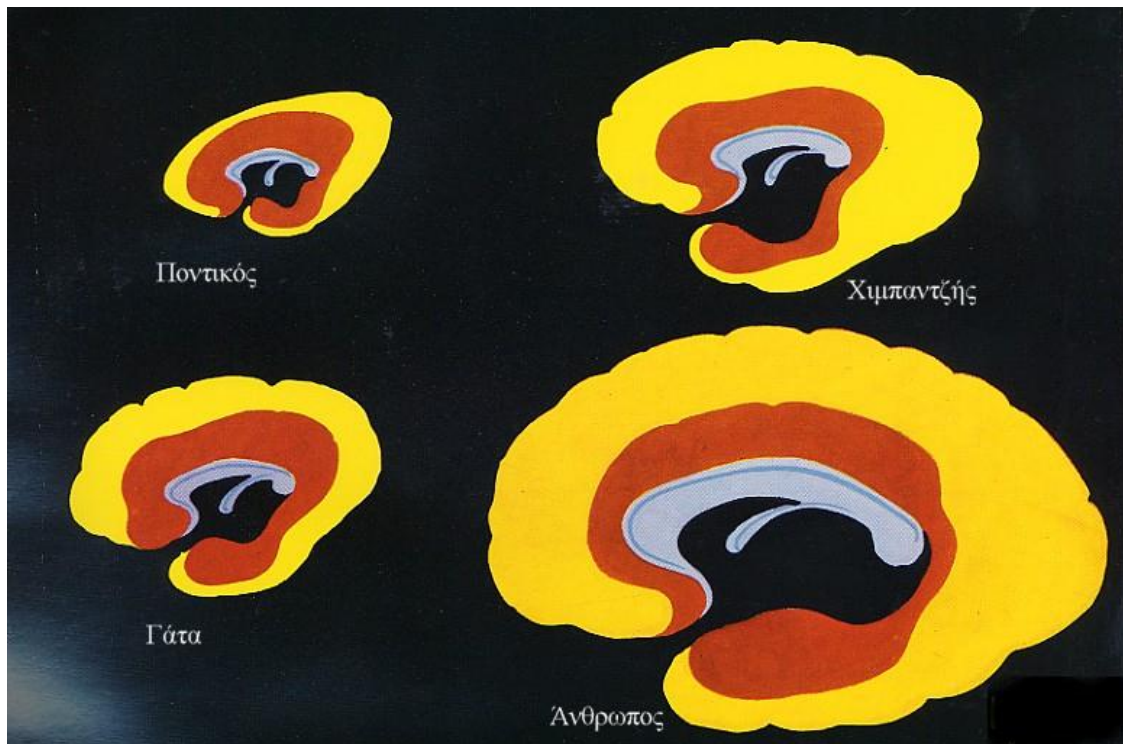
Ο ιππόκαμπος και η οδοντωτή έλικα αποτελούνται από αρχέγονο (αρχιφλοιό), φλοιό τριών στιβάδων - φυλογενετικά, η περιοχή του ιπποκάμπου έχει τις ρίζες της στον φλοιό του ρινεγκεφάλου - ενώ στο υπέρισμα ο φλοιός είναι μεταβατικός μεταξύ των τριών στιβάδων και του τύπου των έξι στιβάδων του κροταφικού φλοιού.

Ο έξι στιβάδων εξωφλοιός είναι φυλογενετικά ο νεότερος και καλύπτει το μεγαλύτερο μέρος της επιφάνειας του εγκεφάλου. Η δυσανάλογη υπεράυξηση του εξωφλοιού ευθύνεται και για την αύξηση του εγκεφάλου στα ανώτερα θηλαστικά. Συνδέεται άμεσα με την διαδικασία της **εγκεφαλοποίησης** και οδηγεί στον σχηματισμό εκτενών αυλάκων και σχισμών του εγκεφάλου.

. Τα ζώα μπορούν να ταξινομηθούν σε σειρά ανοδικής πορείας ανάλογα με τον βαθμό νοημοσύνης και σε σχέση με τον αυξανόμενο αριθμό νευρώνων στο κεφαλικό τους γάγγλιο ή τον εγκέφαλο. Η φυλογενετική διαδικασία που οδηγεί στον αυξημένο αριθμό νευρώνων του εγκεφάλου λέγεται **εγκεφαλοποίηση**. Οι μηχανισμοί χάρη στους οποίους καθίσταται δυνατή η μεγάλη ποσοτική αύξηση των νευρώνων στον εγκέφαλο χωρίς να αυξάνεται υπερβολικά η διάμετρος του κρανίου, είναι πρώτον ο σχηματισμός του φλοιού (νεοφλοιός-εξωφλοιός) ο οποίος επιστρώνει την σφαιρική επιφάνεια του εγκεφάλου με

έξι στιβάδες νευρώνων και δεύτερο ο σχηματισμός αυλάκων και σχισμών που επιτρέπουν την αναδίπλωση της σφαιρικής επιφάνειας αυξάνοντας το εμβαδόν σε ένα σταθερά μικρό χώρο. Στους ίδιους παράγοντες που συντελούν στην εγκεφαλοποίηση ανήκει και η ημικυκλική διαμόρφωση που λαμβάνουν τα εγκεφαλικά ημισφαίρια, και εξωτερικά αλλά και εσωτερικά συντελώντας στην οικονομία χώρου. Ο ιππόκαμπος ακολουθεί αυτή την ημικυκλική διαμόρφωση των ημισφαιρίων και από την ραχιαία θέση που κατείχε στα χαμηλότερα όντα μεταμορφώνεται σε ένα ημικυκλικό τόξο ακολουθώντας την ημικυκλική φυλογενετική αναδίπλωση του ημισφαιρίου παράλληλα με την πορεία του κροταφικού λοβού (Εικόνα 8 και 9).





Ανάπτυξη και διαφοροποίηση του νευρικού σωλήνα

Το γονιμοποιημένο ωάριο μετατρέπεται μετά από πολλαπλές κυτταρικές διαιρέσεις (αυλακώσεις, cleavage) σε μορίδιο (morula) σφαιρικού σχήματος. Τα κύτταρα της επιφάνειας του μοριδίου (βλαστομερίδια, blastomeres) αποτελούν την τροφοβλάστη από την οποία θα αναπτυχθούν οι εμβρυικοί υμένες. Τα κύτταρα στο εσωτερικό του μοριδίου αποτελούν την εμβρυοβλάστη (embryoblast), από την οποία θα αναπτυχθεί το έμβρυο. Μια κοίλανση στο εσωτερικό του μοριδίου, το μετατρέπει σε βλαστίδιο ή βλαστική κύστη (blastula ή blastocyst). Τα εσωτερικά της κύτταρα συγκεντρώνονται σε ένα πόλο και αποτελούν τον εμβρυικό κόμβο (inner cell mass), ενώ ταυτόχρονα σχηματίζεται η το γαστρίδιο (gastrula). Ο εμβρυικός κόμβος διαφοροποιείται σε εμβρυικό δίσκο ή ασπίδα (embryonic disc ή shield) και αποτελείται από δύο στρώματα κυττάρων, την επιβλάστη ή εξώδερμα ή έξω βλαστικό δέρμα (epiblast ή ectoderm) και την υποβλάστη ή έσω βλαστικό δέρμα (hypoblast ή endoderm). Στην επιφάνεια του εξωδέρματος ή επιβλάστης σχηματίζεται η αρχική γραμμή η οποία κατόπιν

μετασχηματίζεται σε αύλακα (primitive groove) που εκτείνεται σε όλο το μήκος του δίσκου και καταλήγει στο κομβίο του Hensen (primitive node). Από την επιβλάστη επίσης μεταναστεύουν κύτταρα και εισέρχονται μεταξύ επιβλάστης και υποβλάστης για να σχηματίσουν το μέσο βλαστικό δέρμα (mesoderm). Άλλα κύτταρα μεταναστεύουν κεφαλικά από το αρχικό κομβίο, αθροίζονται κατά μήκος της μέσης γραμμής και σχηματίζουν την νωτιαία χορδή (notochord) που θα λειτουργήσει ως επαγωγέας (inducer) για το σχηματισμό του νευρικού συστήματος. Η δημιουργία των τριών στιβάδων κυττάρων (εξώδερμα, μεσόδερμα, ενδόδερμα) ολοκληρώνεται σε τρεις εβδομάδες, οπότε αρχίζει και η ανάπτυξη του νευρικού συστήματος κατά μήκος της μέσης γραμμής της ραχιαίας επιφάνειας του εμβρύου (Altman J., 1992, Carlson BM., 2004, Cowan WM., 1979, Παπαδόπουλος ΧΓ., 1998).

Από τα κύτταρα του εξωδέρματος (νευροεξωβλάστη) σχηματίζεται η νευρική (neural plate) πλάκα. Η διαφοροποίηση και μετασχηματισμός των κυττάρων του εξωδέρματος σε ειδικό ιστό από όπου θα προκύψει το νευρικό σύστημα, είναι αποτέλεσμα διαδικασίας που ονομάζεται νευρική επαγωγή (neural induction) υπό την επήρεια της νωτιαίας χορδής. Στη συνέχεια σχηματίζονται οι νευρικές πτυχές μεταξύ των οποίων διαμορφώνεται η νευρική αύλακα που εξελίσσεται στον νευρικό σωλήνα (neural tube). Κατά το οριστικό κλείσιμο –πρωτογενής και δευτερογενής νευροποίηση (neurulation)- του νευρικού σωλήνα (24^η εμβρυική ημέρα), τα τοιχώματά του επενδύονται από ενδοθηλιακά κύτταρα που αποτελούν το νευροεπιθήλιο. Ταυτόχρονα με την επαγωγή της νευρικής πλάκας καθορίζονται δύο πληθυσμοί κυττάρων. Ο ένας από αυτούς θα παραμείνει στο νευροεπιθήλιο και θα σχηματίσει τα νευρικά κύτταρα, τα ολιγοδενδροκύτταρα και τα αστροκύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος. Ο άλλος πληθυσμός είναι κύτταρα που αποσπώνται από την ραχιαία περιοχή του νευρικού σωλήνα και σχηματίζουν δύο επιμήκεις στήλες ραχιαία και πλάγια από τον νευρικό σωλήνα. Αυτές είναι οι νευρικές ακρολοφίες (neural crests), από τις οποίες θα αναπτυχθούν τα νωτιαία γάγγλια, και τα γάγγλια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, τα νευρογλοιακά κύτταρα του περιφερικού νευρικού συστήματος, μέρος των εγκεφαλικών γαγγλίων, τα χρωμόφιλα κύτταρα της μυελώδους μοίρας των επινεφριδίων τα μελανοκύτταρα της επιδερμίδας και ένα τμήμα του σκελετού και του συνδετικού ιστού του προσώπου. Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι μερικά κύτταρα των νευρικών

ακρολοφιών παραμένουν έγκλειστα στο κεντρικό νευρικό σύστημα και σχηματίζουν τον μεσεγκεφαλικό πυρήνα του τριδύμου νεύρου.

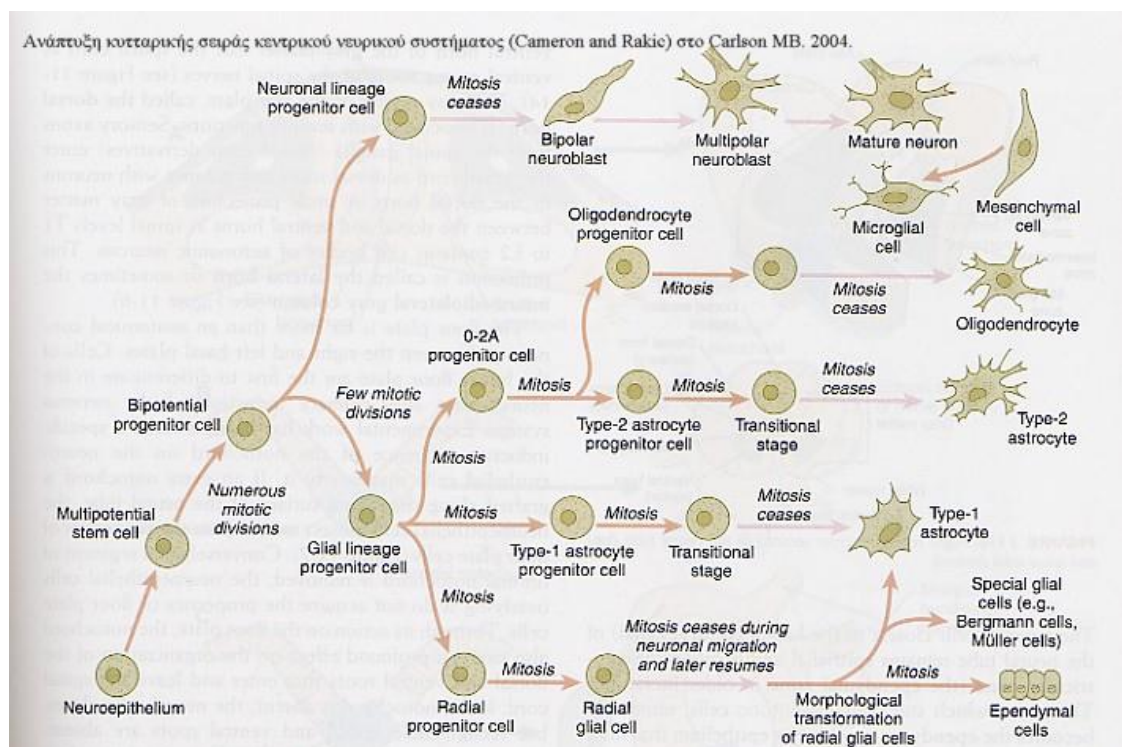
Οι πυρήνες των νευροεπιθηλιακών κυττάρων, αρχίζουν να συνθέτουν DNA (φάση S) όταν βρίσκονται στην εξωτερική επιφάνεια του τοιχώματος του νευρικού σωλήνα και μετακινούνται προς το εσωτερικό του σωλήνα για να διαιρεθούν. Στο στάδιο αυτό εμφανίζεται και η μετατροπή του σωλήνα σε επιμέρους τμήματα του κεντρικού νευρικού συστήματος με την διαμόρφωση των εγκεφαλικών κυστιδίων. Τα κυστίδια που σχηματίζονται είναι τα εξής πέντε: το τελικό, το διάμεσο, το μέσο, το οπίσθιο και το έσχατο και αποτελούν τις αντίστοιχες καταβολές των τμημάτων του εγκεφάλου.

Αποτέλεσμα του έντονου πολλαπλασιασμού των κυττάρων είναι ο σχηματισμός τριών ομόκεντρων στιβάδων στο τοίχωμα του νευρικού σωλήνα. Εσωτερικά η μητρική των άλλων στιβάδων, ονομάζεται και βλαστική ή επενδυματική ή κοιλιακή ζώνη (germinal ή ependymal layer, ή ventricular zone). Από την στιβάδα αυτή θα σχηματισθεί το επένδυμα των κοιλιών του εγκεφάλου και του κεντρικού σωλήνα του νωτιαίου μυελού. Η επόμενη είναι η διάμεση στιβάδα (intermediate ή mantle layer) και αποτελείται από άωρους νευρώνες ή νευροβλάστες (neuroblasts) και από πρόδρομα νευρογλοιακά κύτταρα, τις σπογγιοβλάστες ή γλοιοβλάστες (spongioblasts ή glioblasts). Μεταξύ επενδυματικής και διάμεσης στιβάδας και σε ορισμένα σημεία του νευρικού σωλήνα, αναπτύσσεται μια ξεχωριστή ζώνη πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων. Ονομάζεται υποκοιλιακή ζώνη (subventricular zone), είναι εμφανής στον πρόσθιο εγκέφαλο, παραμένει και στον ενήλικα εγκέφαλο στο τοίχωμα των πλάγιων κοιλιών και διατηρεί την δυνατότητα παραγωγής νέων νευρώνων. Τέλος η εξωτερική στιβάδα ονομάζεται επιχείλια (marginal layer) και αποτελείται από τις περιφερικές αποφυάδες των υποκείμενων κυττάρων.

Σύμφωνα με τον Carlson MB. (2004), οι πηγές των περισσότερων κυττάρων στο ώριμο κεντρικό νευρικό σύστημα, ανευρίσκονται στα πολυδύναμα πρόδρομα κύτταρα που έχουν έδρα στο πρώιμο νευροεπιθήλιο. **(Εικόνα)** Τα πολυδύναμα αυτά κύτταρα, ωριμάζουν μετά από πολλαπλές μιτωτικές διαιρέσεις και δίνουν τα διδύναμα προγονικά κύτταρα από τα οποία μπορούν να προκύψουν δύο συγκεκριμένες κυτταρικές σειρές: η σειρά των προγονικών νευρικών κυττάρων και η σειρά των προγονικών νευρογλοιακών κυττάρων. Από την σειρά των προγονικών νευρικών κυττάρων προκύπτουν οι δίπολες νευροβλάστες ατρακτοειδούς σχήματος και οι οποίες συνδέονται -μέσω των δύο

κυτταροπλασματικών προσεκβολών- με το εσωτερικό και το εξωτερικό τοίχωμα του νευρικού σωλήνα. Στην συνέχεια η εσωτερική αποφυάδα αποσπάται από το κοιλιακό τοίχωμα και τα κύτταρα γίνονται μονόπολα. Κατόπιν, η δημιουργία πολλών κυτταροπλασματικών αποφυάδων σχηματίζει τις πολύπολες νευροβλάστες.

Μια από τις αποφυάδες αυτές θα αποτελέσει τον νευράξονα, ενώ οι υπόλοιπες τους δένδριτες. Από εκεί και πέρα θα προκύψουν όλοι οι τύποι των νευρικών κυττάρων που υπάρχουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα του ενήλικα. Στην σειρά των προγονικών νευρογλοιακών κυττάρων, συνεχίζονται οι μιτώσεις και παράγονται τα αστροκύτταρα τύπου 2, τα олиγοδενδροκύτταρα, τα αστροκύτταρα τύπου 1, και τα ακτινωτά νευρογλοιακά κύτταρα που μπορούν να δώσουν επενδυματικά κύτταρα ή ακόμη και αστροκύτταρα. Τα κύτταρα της μικρογλοίας προέρχονται από μεσεγχυματικά κύτταρα. (Εικόνα 10)



Πρόδρομα Νευρικά Κύτταρα

Πρόδρομα κύτταρα (Stem cells) είναι αυτά που μπορούν να διαιρεθούν και να δώσουν ή δύο ίδια κύτταρα ή ένα με περιορισμένη μιτωτική ικανότητα και ένα άλλο ίδιο κύτταρο.

Τα εμβρυικά πρόδρομα κύτταρα (embryonic stem, ES) είναι ολοδύναμα. Αυτό σημαίνει ότι μπορούν να ενσωματωθούν σε οποιονδήποτε κυτταρικό πληθυσμό όταν ενεθούν σε ένα έμβρυο ξενιστή. Ένα ολοδύναμο πρόδρομο κύτταρο μπορεί να εμφυτευτεί στη μήτρα ενός ζώου και να δώσει έναν ολόκληρο οργανισμό συμπεριλαμβανομένου και του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος. Ένα πολυδύναμο πρόδρομο κύτταρο έχει πιο περιορισμένο δυναμικό διότι μπορεί μεν να δώσει οποιοδήποτε κύτταρο του οργανισμού συμπεριλαμβανομένων και των κυττάρων του νευρικού συστήματος εκτός όμως από την τροφοβλάστη και τον πλακούντα. Τα πρόδρομα νευρικά κύτταρα έχουν ικανότητα για απεριόριστη ή παρατεταμένη αυτοανανέωση και μπορούν να παράγουν τουλάχιστον ένα τύπο πολύ διαφοροποιημένου απογόνου.

Υπάρχουν πρόδρομα κύτταρα που μελετήθηκαν μεταξύ εκείνων που προέρχονται από έμβρυα και εκείνων που προέρχονται από ενήλικους οργανισμούς. Αυτά τα πρόδρομα κύτταρα είναι τα κύτταρα της νευρογένεσης στον ενήλικα ιππόκαμπο.

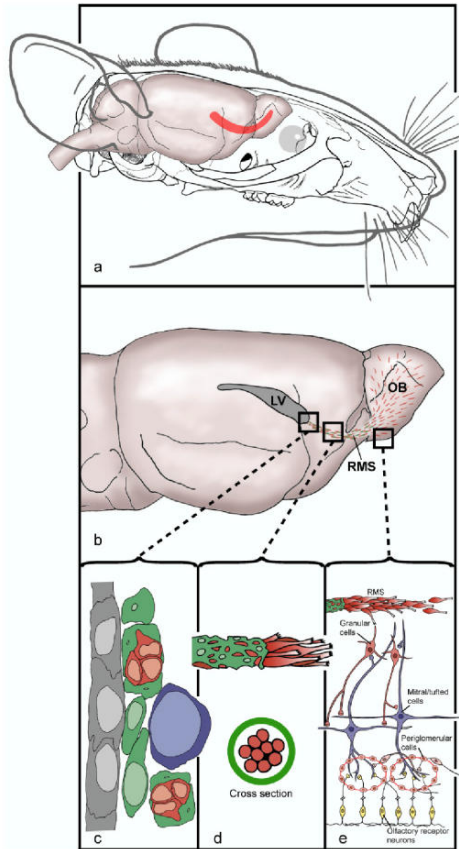
Τα πρόδρομα νευρικά κύτταρα ανήκουν στην κατηγορία των πολυδύναμων νευρικών κυττάρων και μπορούν να δώσουν νευρικό ιστό ή μπορεί να προέρχονται από το νευρικό σύστημα. Έχουν επίσης αναγεννητική ικανότητα, μπορούν να δώσουν κύτταρα διαφορετικά από τον εαυτό τους μέσω ασύμμετρης κυτταρικής διαίρεσης και η αναγεννητική τους ικανότητα διατηρείται σε ολόκληρη τη ζωή του οργανισμού¹.

Από την στιγμή που ένα πρόδρομο κύτταρο διαιρείται ασυμμετρικά, ο ωριμότερος απόγονος που προκύπτει μεταναστεύει στις περιοχές διαφοροποίησης. Κατά την μετανέστευση το κύτταρο αυτό συνεχίζει να ωριμάζει μέχρι το σημείο όπου σταθεροποιείται και είτε παραμένει αδρανές αλλά σε ετοιμότητα, είτε διαφοροποιείται προς ένα πλήρως λειτουργικό κύτταρο ([van der Kooy D and Weiss S, 2000](#), [Watt FM and Hogan B, 2000](#)).

Η [Galli R και συνεργάτες \(2003\)](#), υποστηρίζει ότι η υποκοιλιακή περιοχή (Subventricular zone SVZ), του πρόσθιου εγκεφάλου, αποτελεί την πλέον δραστήρια και νευρογενή περιοχή καθώς επίσης και την πλουσιότερη περιοχή σε πρόδρομα νευρικά κύτταρα. Αυτά τα πρόδρομα νευρικά κύτταρα της υποκοιλιακής περιοχής, εξασφαλίζουν μακρόχρονη

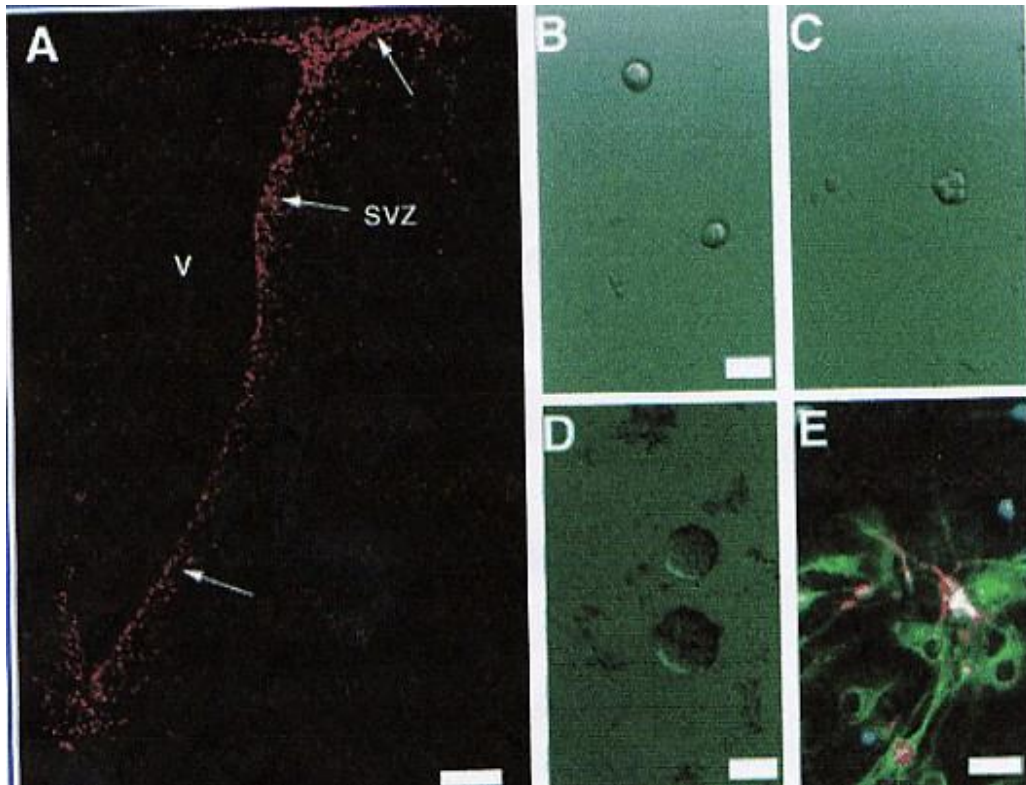
¹(ασύμμετρη διαίρεση: τα πρόδρομα κύτταρα μπορούν να δώσουν δύο διαφορετικούς απογόνους με τη διαίρεσή τους. Ο ένας είναι ένα αδιαφοροποίητο πρόδρομο κύτταρο και ο άλλος ένα θυγατρικό με εξελικτικό δυναμικό το οποίο πιθανόν εξαρτάται από το μικροπεριβάλλον στο οποίο θα βρεθεί το κύτταρο και όχι από ενδοκυττάριους παράγοντες).

συνεισφορά νέων νευρώνων μεταναστεύοντας στον οσφρητικό βολβό. (Εικόνα 11).



. Στην εικόνα 11.αναπαρίσταται το κεφάλι τρωκτικού, η θέση του εγκεφάλου με την πρόσθια μεταναστευτική ταινία(RMS, Rostral Migratory Stream), την υποκοιλιακή περιοχή (SVZ) στην πλάγια κοιλία (LV) όπου γεννώνται νέοι νευροβλάστες και μεταναστεύουν στον οσφρητικό βολβό(OB).

Όταν αυτά τα κύτταρα καλλιεργούνται (Εικόνα 12), μπορούν να αναπτυχθούν για μήνες επιτρέποντας τον πολλαπλασιασμό σειρών πρόδρομων κυττάρων που διατηρούν σταθερές τις λειτουργικές τους ιδιότητες και εξαιρετικού βαθμού πλαστικότητα. Η υποκοιλιακή περιοχή (SVZ), αντιπροσωπεύει ένα κατάλοιπο εμβρυονικού βλαστικού νευροεπιθηλίου, το οποίο παραμένει σε όλη την διάρκεια της ζωής ως ένα ενεργό μιτωτικό στρώμα στα τοιχώματα των πλάγιων κοιλιών του τελικού εγκεφάλου και κατά μήκος της πρόσθιας επέκτασής του προς τον οσφρητικό βολβό. Στην υποκοιλιακή περιοχή παράγονται καθημερινά περίπου 30.000 νευροβλάστες και μεταναστεύουν στον οσφρητικό βολβό. Στην εικόνα 12



Απεικονίζεται μια τομή της υποκοιλιακής περιοχής τρωκτικού με πολλαπλασιασμό βλαστικών κυττάρων σε καλλιέργεια με αυξητικούς παράγοντες Επιδερμικός Αυξητικός Παράγων και Ινοβλαστικός Αυξητικός Παράγων (EGF και FGF2).

Νευρογένεση: Τα επιστημονικά δεδομένα

Από τα τέλη του 19^{ου} αιώνα, όταν άρχισαν να καθιερώνονται οι νευροεπιστήμες, θεωρήθηκε ως δεδομένο ότι το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα των θηλαστικών σταθεροποιείται δομικά αμέσως μετά την γέννηση και παραμένει δομικά σταθερό μέχρι το τέλος της ζωής. Το θεμέλιο της σταθερότητας αυτής ήταν η άποψη ότι ο νευρώνας είναι διηνεκής και κανένας νέος νευρώνας δεν μπορούσε να προστεθεί στον ενήλικα

εγκέφαλο (Gross,2000). Πριν από 40 περίπου χρόνια, στις αρχές της δεκαετίας του 1960 το παραπάνω δόγμα άρχισε να κλονίζεται και να αμφισβητείται από τα αποτελέσματα που απέδωσαν ορισμένες μελέτες σε πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα σεσημασμένα με ραδιενεργό τριτιούχο θυμιδίνη (^3H –thymidine-labelled cells). Η τριτιούχος θυμιδίνη προσλαμβάνεται από τα κύτταρα που συνθέτουν DNA κατά την μιτωτική προετοιμασία και κατά τον τρόπο αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης (marker) κυττάρων υπό πολλαπλασιασμό. Με την μέθοδο αυτή ο Altman J (1962, 1963,1966) και Altman J. and Das GD (1965), διαπίστωσαν την ύπαρξη νέων νευρώνων στις προαναφερθείσες περιοχές του εγκεφάλου (ιππόκαμπος, οσφρητικός βολβός, νεοφλοιός), σε ενήλικους ποντικούς και γάτες. Δεκαπέντε χρόνια αργότερα οι Kaplan και Hinds (1977), εξέτασαν την μικροδομή των σεσημασμένων κυττάρων με τριτιούχο θυμιδίνη στον οσφρητικό φλοιό, τον ιππόκαμπο και τον νεοφλοιό ενήλικων ποντικών και επιβεβαίωσαν ότι πρόκειται για νευρώνες. Επιπλέον μελέτες από τους Gueneau et al, (1982) και Stanfield και Trice (1988), υποστήριξαν ότι τα νέα κύτταρα που προστίθενται στην οδοντωτή έλικα είναι πράγματι νευρώνες. Την σφραγίδα της πλήρους αποδοχής για την νευρογένεση σε θηλαστικά μετά την γέννηση φαίνεται πως έθεσε η μελέτη του Luskins (1993), ο οποίος περιέγραψε νευρογένεση στο πρόσθιο τμήμα της υποκοιλιακής περιοχής (SVZ)σε ποντικούς μετά την γέννησή τους.

Όπως κάθε πρωτοποριακή έρευνα, έτσι και στην προκειμένη περίπτωση το έργο των ερευνητών αντιμετωπίστηκε με σκεπτικισμό. Ένα από τα σημεία αμφισβήτησης στην νευρογένεση του ενήλικα εγκεφάλου ήταν η αβεβαιότητα εάν τα νέα κύτταρα ήταν κύτταρα γλοίας ή νευρώνες. Νέες μελέτες υποστηρίζουν ότι ο διαχωρισμός των κατηγοριών των κυττάρων μπορεί και να μη είναι τόσο αυστηρά σταθερός όσο πιστευόταν στο παρελθόν. Στον ενήλικα εγκέφαλο κάποια σημεία γλοίας μπορεί να είναι πηγή νευρώνων, ή και ορισμένα προγονικά πρόδρομα κύτταρα να βλαστήσουν και νευρώνες αλλά και γλοιακά κύτταρα. (βλ κεφάλαιο Πρόδρομα Βλαστικά Κύτταρα). Πράγματι, πρόσφατες μελέτες στον ενήλικα ποντικό έδειξαν ότι κοκκώδεις νευρώνες προέρχονται από κύτταρα που έχουν χαρακτηριστικά γλοίας (Alvarez-Buylla et al., 2001, Seri et al., 2001).

Κατά την δεκαετία του 1990, αναπτύχθηκαν μέθοδοι που δεν άφηναν πλέον καμία αμφιβολία για την νευρογένεση στους ενήλικες ποντικούς. Πρώτα απ' όλα

εφαρμόστηκαν ειδικοί κυτταρικοί δείκτες για ανοσοϊστοχημική ταυτοποίηση του φαινοτύπου των νεογεννηθέντων κυττάρων (Cameron et al., 1993. Okano et al., 1993. Seki and Arai, 1993). Οι εφαρμογές αυτών των δεικτών σε συνδυασμό με την σήμανση με τριτιούχο θυμιδίνη καθόριζαν πλέον την ταυτότητα των νέων κυττάρων. Η δεύτερη μέθοδος ήταν η εισαγωγή ενός άλλου *in vivo* δείκτη πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων, που ήταν ανάλογος με την θυμιδίνη αλλά με περισσότερα πλεονεκτήματα ως προς την ανοσοϊστοχημική εντόπιση και τις τεχνικές ποσοτικής μέτρησης. Ο δείκτης αυτός ήταν η βρομο-δεοξυ-ουριδίνη (BrdU)(Miller and Nowakowski, 1988. Seki and Arai, 1995. Kuhn et al., 1996).

Με τις παραπάνω τεχνικές που εφαρμόστηκαν σε διάφορα εργαστήρια ανά τον κόσμο, επιβεβαιώθηκε πλήρως ότι πράγματι νέα κύτταρα προστίθενται στο στρώμα των κοκκωδών κυττάρων (βλ. κεφάλαιο ιστολογία του ιπποκάμπου), της οδοντωτής έλικας των τρωκτικών. Πλην των τρωκτικών, νευρογένεση απεδείχθη επίσης και σε πιθήκους και ανθρώπους (Gould et al., 1997, 1998, 1999b. Eriksson et al., 1998. Kornack and Rakic, 1999). Στην οδοντωτή έλικα των ενήλικων τρωκτικών αλλά και των πιθήκων τα νέα κύτταρα φαίνεται να προέρχονται από πρόδρομα βλαστικά κύτταρα στην υποκοκκώδη περιοχή (SGZ Subgranular zone) του ιπποκάμπου και μεταναστεύουν σε κοντινή απόσταση στο κοκκώδες κυτταρικό στρώμα όπου διαφοροποιούνται σε νευρώνες.

Υπήρξαν όμως και προβλήματα μεθοδολογίας με την σήμανση των κυττάρων με την βρωμοδεοξουριδίνη (BrdU). Η τεχνική σήμανσης νέων εγκεφαλικών κυττάρων *in vivo* με BrdU εφαρμόστηκε αρχικά σε ζώα αναπτυξιακής ηλικίας (Miller and Nowakowski, 1988. Takahashi et al., 1992). Οι τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν σ' αυτές τις μελέτες, υποτίθεται ότι θα ήταν εφαρμόσιμες και σε εγκεφάλους ενήλικων ζώων. Για παράδειγμα, ήταν δεδομένο ότι η BrdU θα ιχνηθετούσε όλα τα υπό διαίρεση κύτταρα του εγκεφάλου, χορηγούμενη σε χαμηλές δόσεις, ενώ θα ήταν τοξική ή θα προκαλούσε μη ειδική σήμανση εάν χορηγούνταν σε υψηλές δόσεις. Πρόσφατα οι Cameron και McKay (2001), έδειξαν ότι κανένα από τα παραπάνω δεδομένα δεν ισχύει για τους ενήλικους ποντικούς. Οι παραπάνω ερευνητές έδειξαν ότι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη δόση (50 mg/kg) επισημαίνει μόνο ένα τμήμα των κυττάρων σε φάση S στην οδοντωτή έλικα σε μια δεδομένη στιγμή. Ποτέ δεν επιτυγχάνεται η σήμανση όλων των διαιρούμενων κυττάρων

εάν η χορηγούμενη δόση δεν ανέρχεται στα 300 mg/kg. Επιπλέον υψηλές δόσεις της τάξεως των 600mg/kg δεν προκαλούσαν ψευδή σήμανση και δεν είχαν εμφανή βλαβερή επίδραση στους ενήλικες. Αυτό σημαίνει ότι η BrdU και ίσως η ^3H –thymidine (τριτιούχος θυμιδίνη), περνούν στον ενήλικο εγκέφαλο λιγότερο εύκολα από ότι στα έμβρυα, πιθανότατα λόγω των διαφορών στην αιματική ροή και της ανάπτυξης του αίματο-εγκεφαλικού φραγμού στον ενήλικα. Τα παραπάνω ευρήματα ήταν αιτία να διευκρινισθούν διάφορα αμφισβητούμενα συμπεράσματα ερευνών. Για παράδειγμα, σε προηγούμενες εργασίες είχε υποεκτιμηθεί ο αριθμός των νέων γεννηθέντων κυττάρων στον ενήλικα εγκέφαλο. Με βάση την διαπίστωση αυτή οι [Cameron και McKay \(2001\)](#), χρησιμοποιώντας υψηλότερες δόσεις BrdU διαπίστωσαν ότι στην οδοντωτή έλικα υπάρχουν περίπου 9000 πρόδρομα κύτταρα που έχουν κυτταρικό κύκλο περίπου 24 ώρες αποφέροντας περίπου 9000 νέα κύτταρα κάθε ημέρα. Ο μεγαλύτερος αριθμός των κυττάρων αυτών εμφανίζει τα ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά των νευρώνων. Οι παραπάνω ερευνητές υπολόγισαν έτσι ότι στην οδοντωτή έλικα του ενήλικα ποντικού γεννώνται κάθε μήνα πάνω από 270.000 νέα κύτταρα. Το εύρημα αυτό έχει μεγάλη σημασία εάν αξιολογήσει κανείς τους υπολογισμούς των [Boss et al., \(1985\)](#) όπου ο συνολικός αριθμός των κοκκωδών κυττάρων στην οδοντωτή έλικα του ενήλικα ποντικού φθάνει τα 1 με 2 εκατομμύρια. Ένα άλλο, αφορά στις χαμηλές χορηγούμενες δόσεις BrdU οι οποίες σύμφωνα με τους [Kornack και Rakic \(2001b\)](#), έχουν ως αποτέλεσμα την μη ικανοποιητική αναγνώριση νευρογένεσης σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου. Επίσης, για τη χρήση χαμηλών δόσεων BrdU- ορισμένοι χειρισμοί που επηρεάζουν την ενήλικη νευρογένεση μπορούν να μεταβάλλουν τον αριθμό των κυττάρων που σημαίνονται με BrdU, όχι διότι μειώνουν την γένεση των κυττάρων, αλλά διότι αλλοιώνουν την πρόσληψη BrdU. Αυτό μπορεί να συμβεί ως αποτέλεσμα αλλαγών της αιματικής ροής ή αλλαγής της διαπερατότητας του αίματο-εγκεφαλικού φραγμού. Επομένως, όταν γίνονται πειραματικοί χειρισμοί με θέμα το παραπάνω αντικείμενο θα πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη οι παράμετροι όπως επιληπτικές κρίσεις,, άγχος, ορμονικές μεταβολές, χρήση αναισθητικών κ.λ.π.([Carpentier et. Al., 1990](#), [Endo et al., 1997,1999](#), [Delp et al., 2001](#), [Tillfors et al., 2001](#)). Επιπλέον έντονες διαφορές στον αριθμό σεσημασμένων κυττάρων με BrdU μπορούν να ερμηνευτούν με βάση τις διαφορές στην διαθεσιμότητα της BrdU εκτός και εάν γίνεται αυστηρός έλεγχος.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, για την αξιολόγηση του πολλαπλασιασμού κυττάρων, θα έπρεπε να χρησιμοποιούνται υψηλότερες δόσεις BrdU από αυτές που χρησιμοποιούνταν στο παρελθόν. Εντούτοις και αυτό θα μπορούσε να μη είναι αρκετό όταν οι πειραματικοί χειρισμοί έχουν ως αποτέλεσμα την πτώση της αιματικής ροής.

Μια άλλη παράμετρος αφορά στον θάνατο αυτών των κυττάρων. Επειδή ο συνολικός αριθμός των νευρώνων στον ενήλικα εγκέφαλο δεν αυξάνει θεαματικά, η νευρογένεση στον ενήλικα πρέπει να συνοδεύεται και από κυτταρικό θάνατο. Η παρουσία πυκνωτικών κυττάρων στις περιοχές όπου προστίθενται νέοι νευρώνες επιβεβαιώνει το γεγονός ([Gould et al. 2001](#)). Υπάρχουν ενδείξεις που πείθουν ότι η εκφύλιση αυτή (πυκνωτικά κύτταρα) αντιπροσωπεύει την ανακύκλωση του πληθυσμού των νεογεννηθέντων κυττάρων και δεν πρόκειται για τον θάνατο των παλαιότερων κυττάρων που γεννήθηκαν κατά την ανάπτυξη. Στους ποντικούς ο αριθμός των ενήλικων νέων κυττάρων στην οδοντωτή έλικα αρχίζει και μειώνεται σημαντικά μεταξύ 1^{ης} και 2^{ης} εβδομάδας μετά την γέννησή τους. Η πτώση αυτή του αριθμού φαίνεται να οφείλεται σε θάνατο των κυττάρων και όχι σε διάλυση ή αραίωση της σήμανσής τους ([Cameron et al., 1993](#), [Gould et. al., 1999a](#)). Στους πιθήκους αναφέρεται επίσης μια παρόμοια πτώση του αριθμού των νέων κυττάρων σε πέντε εβδομάδες στην οδοντωτή έλικα, και μετά από δύο εβδομάδες στον φλοιό ([Gould et al., 2001](#)). Και σε ότι αφορά στον χρόνο επιβίωσης των νέων νευρώνων υπάρχει συγκεχυμένη εικόνα. Είναι βέβαιο ότι οι συνθήκες κάτω από τις οποίες φιλοξενούνται τα πειραματόζωα, μπορούν να μειώσουν την επιβίωση των νέων νευρώνων. Επομένως κάτω από αυτές τις συνθήκες η χορήγηση BrdU πέρα από το όριο επιβίωσης των κυττάρων θα αποτύχει να ιχνοθετήσει νέα κύτταρα που έχουν ξεπεράσει τον μέσο όρο επιβίωσής τους.

Ρύθμιση της Νευρογένεσης

Έχουν αναγνωρισθεί πολλαπλοί παράγοντες που επιδρούν στην νευρογένεση. Από τους παράγοντες αυτούς άλλοι έχουν ευεργετικά αποτελέσματα με την έννοια ότι επιδρούν θετικά ευνοώντας την επιβίωση ή τον πολλαπλασιασμό των πρόδρομων κυττάρων ή και τους δύο μηχανισμούς μαζί και άλλοι έχουν ανασταλτική επίδραση(ρύθμιση) στις προαναφερθείσες λειτουργίες. Από τους παράγοντες αυτούς σημαντικότερο ρόλο παίζουν διάφοροι φυσικοί παράγοντες όπως το περιβάλλον (εμπλουτισμένο ή φτωχό) στο οποίο φιλοξενείται ένας οργανισμός και η προσπάθεια προσαρμογής του σ' αυτό, τα διάφορα ερεθίσματα που προσλαμβάνονται από το περιβάλλον και η προσπάθεια μάθησης και μνήμης, η φυσική άσκηση όπως το τρέξιμο και η αναζήτηση τροφής. Διάφορες ουσίες όπως ορμόνες και φάρμακα που επηρεάζουν την αιματική ροή μπορούν να επηρεάσουν ή να ρυθμίσουν την νευρογένεση. Παθολογικές καταστάσεις όπως ασθένειες τύπου φλεγμονής ή εκφύλισης καθώς επίσης και φυσιολογικές αντιδράσεις που έχουν σχέση με την αναπαραγωγή, το σεξ, το στρες και λοιπά μπορούν να έχουν την ανάλογη επίδρασή τους.

Περιβάλλον, Εμπειρία, Μάθηση

Το εμπλουτισμένο περιβάλλον είτε στην φύση είτε σχεδιασμένο σε ένα σχετικά πολύπλοκο εργαστήριο όπου φιλοξενείται ένα πειραματόζωο, ενισχύει την επιβίωση των νεογεννηθέντων κυττάρων στον υπόκαμπο ([Barnea and Nottebohm, 1994](#), [Kempermann et. al., 1997,1998](#), [Nilsson et. al., 1999](#)). Αυτό σημαίνει ότι πειραματόζωα που ζουν σε σταθερές συνθήκες εργαστηρίου χάνουν πολύ περισσότερα νέα κύτταρα από εκείνα τα ζώα που ζουν σε εμπλουτισμένο και σύνθετο εργαστηριακό περιβάλλον. Ως εκ τούτου, ευρήματα που αφορούν στον αριθμό, στην ρύθμιση ή στην μακροβιότητα νεογεννηθέντων κυττάρων, θα πρέπει να ερμηνεύονται υπό το φως του τρόπου και των συνθηκών κάτω από τις οποίες διαβιώνουν τα πειραματόζωα. Όμως ένας από τους πολλούς μηχανισμούς με τους οποίους τα περιβαλλοντικά γεγονότα διαμορφώνουν τη συμπεριφορά των όντων, είναι εκείνος μέσω της μάθησης και της μνήμης. Η μάθηση

είναι μια διεργασία με την οποία ο άνθρωπος και άλλα ζώα αποκτούν γνώσεις για τον κόσμο. Η μνήμη είναι η συγκράτηση ή αποθήκευση των γνώσεων αυτών. Η ικανότητα αλληλεπίδρασης ενός οργανισμού με περιβαλλοντικούς παράγοντες που έχουν ως αποτέλεσμα την διαμόρφωση της συμπεριφοράς του μέσω της μάθησης και της μνήμης, αγγίζει το ζενίθ της στον άνθρωπο. Σαφώς υπάρχει και στα ζώα μηχανισμός μάθησης και μνήμης και αλληλεπίδραση με περιβαλλοντικούς παράγοντες με προϊόν την διαμόρφωση της συμπεριφοράς. Στις περιπτώσεις αυτές, μεταξύ ζώων και ανθρώπων, υπάρχει περίπτωση να είναι διαφορετικές οι ανατομικές δομές που ελέγχουν τους παραπάνω μηχανισμούς, παρά το γεγονός ότι οι διεργασίες σε κυτταρικό επίπεδο είναι ίδιες.

Η νευρογένεση στον ιππόκαμπο του ενήλικα εγκεφάλου και ο ρόλος της στην διαδικασία μάθησης –μνήμης αποτελεί κατά την άποψή μας μια από τις σημαντικότερες αλληλεπιδράσεις «νοῦ και εγκεφάλου». Η δε αδιαμφισβήτητη τεκμηρίωση της ύπαρξης αυτής της γνωσιακής-νευροφυσιολογικής αλληλεπίδρασης (μάθηση-νευρογένεση), στον ανθρώπινο ενήλικα ιππόκαμπο, θα σήμαινε και την αποδοχή της πλέον αξιόπιστης τελεολογικής ερμηνείας αλλά και αναγκαίας ζωτικής λειτουργίας στον άνθρωπο.

Η επίδραση της μάθησης-μνήμης στην γένεση νέων νευρώνων στην οδοντωτή έλικα του ιππόκαμπου είναι πλέον το επίκεντρο του ενδιαφέροντος των ερευνών στον χώρο της νευρογένεσης. Πολλοί πλέον ερευνητές όπως οι [Kempermann G, et al., 1998](#), [Gould E, et al., 1999a](#), [Ambrogini P, et al., 2000](#), [Shors T, et al., 2002](#), [Leuner B, et al., 2004](#), [Cao L, et al., 2004](#), [Prickaerts J, et al., 2004](#)., με κύρια μέσα την ανίχνευση των νέων κυττάρων με BrdU και την αξιολόγηση της εξαρτώμενης από τον ιππόκαμπο χωρικής μάθησης και μνήμης σε δοκιμασίες όπως ο υδάτινος λαβύρινθος κατά Morris, διαπίστωσαν στα τρωκτικά ότι:

- α) πράγματι μάθηση και νευρογένεση είναι αλληλένδετα,
- β) ότι η μάθηση επιμηκώνει την επιβίωση των νέων νευρώνων πέρα από τον χρόνο που χρειάζεται ο ιππόκαμπος για την μνήμη,
- γ) η χωρική μνήμη επηρεάζει θετικά την επιβίωση νέων κοκκωδών κυττάρων στην οδοντωτή έλικα,

δ) ότι ο αριθμός των νεογεννηθέντων νευρώνων διπλασιάζεται στην οδοντωτή έλικα των ποντικών, ως απάντηση σε συνειρμικές δοκιμασίες μάθησης που εξαρτώνται από τον ιππόκαμπο,

ε) αντίθετα εκπαίδευση σε συνειρμικές δοκιμασίες που δεν απαιτούν την συμμετοχή του ιππόκαμπου, δεν επηρεάζει τον αριθμό των νέων κυττάρων,

ζ) η νευρογένεση συνδέεται άμεσα με ορισμένους αλλά όχι όλους τους τύπους μάθησης,

η) υπάρχουν και έμμεσες ενδείξεις συσχετισμού νευρογένεσης στον ιππόκαμπο και μάθησης, όπως π.χ. τα ανεβασμένα επίπεδα του αυξητικού παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου (vascular endothelial growth factor, VEGF) μετά από έκθεση σε εμπλουτισμένο περιβάλλον ή στο Morris water maze.

Εντούτοις αναφέρονται στην βιβλιογραφία και μελέτες που δεν τεκμηρίωσαν επαρκώς την αλληλεπίδραση μάθησης-νευρογένεσης στον ιππόκαμπο. Οι [Merrill και συνεργάτες, \(2003\)](#), λαμβάνοντας ως δεδομένο το γεγονός ότι τα τρωκτικά όταν γηράσκουν παρουσιάζουν μείωση στην χωρική μάθηση και μνήμη συμπεριλαμβανομένων των μειωμένων επιδόσεων στον υδάτινο λαβύρινθο του Morris (Morris water maze) εξέτασαν τα επίπεδα του πολλαπλασιασμού των κυττάρων –σήμανση με BrdU- του ιππόκαμπου σε σχέση με τις επιδόσεις στον water maze σε νέους και γέροντες (24 μηνών) Fischer 344 ποντικούς. Τα ευρήματα από την μελέτη αυτή έδειξαν ότι ενώ το γήρας συνοδεύεται από μείωση του αριθμού των σεσημασμένων με BrdU κυττάρων, η έκπτωση της συμπεριφοράς με το γήρας δεν συνοδεύεται από έκπτωση των κυττάρων αυτών. Κατά την άποψη των ως άνω ερευνητών, τα ευρήματα της μελέτης δεν στηρίζουν την άμεση αλληλεπίδραση της νευρογένεσης του ενήλικα ιππόκαμπου και της ικανότητας μάθησης –μνήμης.

Παρόλα αυτά μπορεί στην βιβλιογραφία που αναφέρεται στην στενή σχέση μάθησης και νευρογένεσης, να μην έχει αποδειχθεί **πολλαπλασιασμός** κυττάρων στην οδοντωτή έλικα του ιππόκαμπου ως άμεσο αποτέλεσμα μάθησης. Έχει όμως πλήρως διαλευκανθεί η άμεση συσχέτιση της αυξημένης **επιβίωσης** κοκκωδών κυττάρων στην οδοντωτή έλικα ως αποτέλεσμα της εξαρτώμενης από τον ιππόκαμπο μάθησης. Επιπλέον, αυτή η προκληθείσα από την μάθηση επιβίωση των κοκκωδών κυττάρων που γεννήθηκαν πριν από την μαθησιακή εμπειρία, προσφέρει την δυνατότητα ενός μοριακού μηχανισμού που βασίζεται στην αρχή “use it or lose it”. ([Prickaerts J et al., 2004](#)).

Stress, άγχος, ορμόνες, αναπαραγωγή, φυσική άσκηση.

Η έκθεση σε εμπειρίες που προκαλούν άγχος ελαττώνει τον αριθμό νέων νευρώνων στην οδοντωτή έλικα. Η ελάττωση αυτή δεν οφείλεται στην μείωση της επιβίωσης των νέων κυττάρων αλλά στην μείωση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων. Η έκθεση ενήλικων τρωκτικών στην μυρωδιά της γάτας καθώς επίσης και το «κοινωνικό stress» αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των πρόδρομων κοκκωδών κυττάρων στην οδοντωτή έλικα (Gould et. al.,1997,1998, Tanapat et. al.,2001, McEwen BS, 2002). Ο μηχανισμός σύμφωνα με τον οποίο το stress, το άγχος και ο φόβος της γάτας αναστέλλουν την νευρογένεση, ανάγεται στην αναπτυξιακή περίοδο –κατά την οποία υπάρχει επίσης το φαινόμενο της αναστολής- περιλαμβάνει την δραστηριοποίηση του άξονα υποθαλάμου – υπόφυσης-επινεφριδίων (hypothalamic pituitary adrenal axis, HPA) και δρα μέσω της επίδρασης ορμονών σε συνδυασμό με ορισμένα διεγερτικά αμινοξέα (EAA) και τους NMDA υποδοχείς (Lemaire et al.,2002, McEwen BS. 2002).

Τα γλυκοκορτικοειδή π.χ. που υπερεκκρίνονται στο stress έχουν ανασταλτική επίδραση στη νευρογένεση. Η επινεφριδεκτομή ευνοεί την νευρογένεση ενώ η συστηματική χορήγηση γλυκοκορτικοειδών μειώνει αυτή την αύξηση του πολλαπλασιασμού(Cage FH. 2000). Σε αντίθεση με την κατασταλτική επίδραση των γλυκοκορτικοειδών στα πρόδρομα κύτταρα, τα στεροειδή των οωθηκών(οιστρογόνα), εμφανίζουν θετική διεγερτική επίδραση στον πολλαπλασιασμό των πρόδρομων κοκκωδών κυττάρων(Tanapat et al., 1999, Ormerod and Galea, 2001, Daszuta et al., 2001).

Οι μηχανισμοί που πιστεύεται ότι ευνοούν τον θάνατο ή την επιβίωση νέων αντικαταστάσιμων νευρώνων μελετήθηκαν σε βάθος στο HVC (High Vocal Center) καναρινιών και σπίνων. Το HVC ρυθμίζει την εποχιακή συμπεριφορά, το κελάδημα και την αντικατάσταση νευρώνων στο HVC. Ο μηχανισμός που ρυθμίζει την αντικατάσταση των νευρώνων στο HVC, φαίνεται να είναι ο ακόλουθος. Αλλαγές στις περιόδους του φωτός προκαλούν αλλαγές στα επίπεδα της τεστοστερόνης στο αίμα. Τα ψηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης στο αίμα, προωθούν το κελάδημα, ειδικά κατά την περίοδο της αναπαραγωγής (breeding). Η τεστοστερόνη και το κελάδημα προωθούν από κοινού την επιβίωση νέων νευρώνων στο HVC, πιθανόν μέσω της αύξησης παραγωγής νευροτροφικών παραγόντων του εγκεφάλου(Rasika et al., 1994, Rasika et al., 1999; Li

et al., 2000). Ο μηχανισμός αυτός έχει την τάση να αποβάλλει τους νευρώνες που δεν χρησιμοποιούνται πολύ και μπορούν να αντικατασταθούν, ενώ ευνοεί την επιβίωση των νευρώνων που χρησιμοποιούνται περισσότερο. Η διαδικασία αυτή έχει ως αποτέλεσμα την ρύθμιση του αριθμού των νευρώνων και μπορεί επίσης να διαμεσολαβεί την απαλειφή ορισμένων μνημών και την διατήρηση άλλων. Η κατανομή νέων νευρώνων σε διάφορα νευρικά κυκλώματα και /ή η επιβίωση των νέων νευρώνων μπορεί να βρίσκονται στην βάση από όπου εποχιακές συμπεριφορές όπως η αναπαραγωγή, η διαφύλαξη του χώρου, η απόκρυψη τροφής και η αποδημία, ελέγχονται και μπορούν να δραστηριοποιούνται ή να καταστέλλονται.(Kirm et al.,1994, Tramontin and Brenowitz, 1999, Barnea and Nottebohm, 1994).

Σύμφωνα με τους van Praag και συνεργάτες, 1999 και Churchill και συνεργάτες, 2002, το τρέξιμο και η φυσική άσκηση γενικότερα ενισχύουν την νευρογένεση στην οδοντωτή έλικα του ιππόκαμπου ποντικών που ελέγχθηκαν σε περιβάλλον με τροχό τρεξίματος και εκπαιδεύτηκαν στον υδάτινο λαβύρινθο. Μετά από αυτά επιβεβαιώνεται πλέον και το αρχαίο ρητό: «Νους υγής εν σώματι υγής».

Παθολογικές καταστάσεις και ασθένειες.

Μιλώντας για τους παράγοντες ρύθμισης της νευρογένεσης ιδιαίτερη βαρύτητα θα πρέπει να αποδοθεί στα σχόλια των Kempermann και Neumann, (2003) και στις έρευνες των Monje και συνεργατών (2002) και (2003). Είναι γνωστό ότι οι πολυάριθμες γνωσιακές λειτουργίες που εκτελούνται από τον εγκέφαλο έχουν αποδοθεί στους νευρώνες οι οποίοι ονομάστηκαν «ευγενή κύτταρα» από τον πατέρα της νευροεπιστήμης Ramon y Cajal. Οι νευρώνες αυτοί του εγκεφάλου συνυπάρχουν με άλλα εγκεφαλικά κύτταρα –τα κύτταρα της γλοίας- που είναι τα αστροκύτταρα, τα ολιγοδενδροκύτταρα και τα μικρογλοιακά κύτταρα. Στο σύνολό τους τα κύτταρα της γλοίας υπερτερούν αριθμητικά των νευρώνων. Σύμφωνα με τους παραπάνω ερευνητές, ο εγκέφαλος είναι ιστός σχετικά απομονωμένος από το ανοσοποιητικό σύστημα και η αντίδρασή του στις λοιμώξεις, τα τραύματα, ή την ανάπτυξη νεοπλασμάτων, είναι χαμηλής έντασης. Παρόλα αυτά ο εγκέφαλος «αμύνεται» ικανοποιητικά, μέσω των κυττάρων της μικρόγλοιας τα οποία δρουν εναντίον εισβολέων μικροοργανισμών και καθαρίζουν επίσης τα υλικά αποδομής των νεκρωμένων κυττάρων. Επί πλέον, οι παράγοντες φλεγμονής που

απελευθερώνονται από την μικρόγλοια κατά την διάρκεια μιας εγγενούς ανοσοποιητικής αντίδρασης, επηρεάζουν ισχυρά τους νευρώνες και την ικανότητά τους να επεξεργαστούν πληροφορίες.

Είναι επίσης γνωστό ότι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοβολία του εγκεφάλου (ακτινοθεραπεία λόγω νεοπλάσματος), εμφανίζουν έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών. Οι [Monje και συνεργάτες, \(2002\)](#), διαπίστωσαν ότι η ακτινοβολία αναστέλλει την διαφοροποίηση των νευρικών πρόδρομων κυττάρων *in vivo* αλλά όχι *in vitro*. Επιπλέον οι ίδιοι κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ακτινοβολία διαταράσσει την δομή του μικροπεριβάλλοντος της «εστίας των πρόδρομων κυττάρων» στον υπόκαμπο, διακόπτοντας τις στενές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των πρόδρομων κυττάρων και των αιμοφόρων αγγείων. Ως εκ τούτου η νευρογένεση στον ενήλικα μειώνεται ως αποτέλεσμα της αλλοίωσης του μικροπεριβάλλοντος των νευρικών πρόδρομων κυττάρων. Η έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία μπορεί να αποδοθεί σε ελάττωση της νευρογένεσης στον υπόκαμπο. Οι ίδιοι συγγραφείς υποστήριξαν ότι μια έντονη φλεγμονώδης αντίδραση που προκαλείται από την ακτινοβολία είναι η κύρια αιτία της διαταραχής του μικροπεριβάλλοντος των πρόδρομων κυττάρων. Σε μία νέα τους εργασία, οι ίδιοι συγγραφείς ([Monje et al., 2003](#)), απέδειξαν – εργαζόμενοι σε ποντικούς- ότι όταν μια φλεγμονή, η οποία προκαλείται από την ακτινοβολία(ακτινοθεραπεία) ή την έγχυση βακτηριακών λιποσακχαριδίων (LPS), αναστέλλεται με την χορήγηση ινδομεθακίνης (ισχυρό μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες), συγχρόνως αποκαθίσταται και η νευρογένεση που είχε κατασταλεί από την ίδια την φλεγμονή.

Οι [Ekdahl και συνεργάτες, \(2003\)](#), σε μία ανεξάρτητη εργασία, έδειξαν ότι η προκληθείσα από τα λιποσακχαρίδια φλεγμονή στους εγκεφάλους ενήλικων ποντικών, καταστέλλει την νευρογένεση. Οι ίδιοι συγγραφείς απέδειξαν κατόπιν ότι η νευρογένεση αυτή μπορεί να επιταχυνθεί μετά από πειραματική πρόκληση επιληπτικών κρίσεων στους ποντικούς και εφόσον τους χορηγούσαν meprobamate η οποία αναστέλλει την διέγερση και δράση της μικρογλοίας. Στην μελέτη αυτή καταδεικνύεται και ο κεντρικός ρυθμιστικός ρόλος που παίζει η μικρογλοία στην καταστολή της νευρογένεσης στον υπόκαμπο μετά από πρόκληση φλεγμονής. Στο σημείο αυτό γίνεται έντονη η πρόκληση να προσδιορισθεί επακριβώς ο στόχος-μικροπεριβάλλον των πρόδρομων κυττάρων- όπου

στοχεύει η μικρογλοία και τα παράγωγα της φλεγμονώδους αντιδράσεως. Οι [Santarelli και συνεργάτες, \(2003\)](#), απέδειξαν ότι η ακτινοβολία του ιππόκαμπου στον ποντικό, αναστέλλει την ικανότητα των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στο να ενισχύουν την νευρογένεση και να καταπραΰνουν την αγχώδη συμπεριφορά. Σύμφωνα με την εργασία αυτή, η ευεργετική δράση των αντικαταθλιπτικών στην απόδοση σε μια δοκιμασία που μετράει το άγχος, εξαρτάται από την ακεραιότητα της εστίας των πρόδρομων εμβρυικών κυττάρων στον ιππόκαμπο. Η προαναφερθείσα νέα εργασία των [Monje et al., 2003](#)), τοποθετεί τα ευρήματα των [Santarelli et al., 2003](#)) σε νέο πλαίσιο: Η ακτινοβολία μπορεί να διακόπτει την νευρογένεση μέσω της φλεγμονής. Η φλεγμονή καταστέλλει την νευρογένεση με συνέπεια την έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών. Θα ήταν ενδιαφέρον να διευκρινισθεί εάν η απώλεια της δραστηριότητας των αντικαταθλιπτικών στο να καταπραΰνουν την αγχώδη συμπεριφορά των ακτινοβοληθέντων ποντικών -που αναφέρει ο Santarelli και οι συνεργάτες του- οφείλεται στην καταστολή της νευρογένεσης, στην φλεγμονή ή και στα δύο. Οι παράγοντες που απελευθερώνονται από την μικρογλοία στα πρώτα στάδια της φλεγμονής, επηρεάζουν σημαντικά την καταστολή της νευρογένεσης στον ιππόκαμπο. Η νευρογένεση καταστέλλεται επίσης όταν τα πρόδρομα εμβρυικά κύτταρα εκτίθενται σε ενεργό μικρογλοία σε καλλιέργειες κυττάρων. Το κλειδί αυτής της ανασταλτικής ρύθμισης βρίσκεται σε μια κυτοκίνη, την ιντερλευκίνη 6 (IL-6). Η πρόσθεση ενός αντισώματος που να δεσμεύει την IL-6 στις καλλιέργειες των πρόδρομων εμβρυικών κυττάρων, καταργεί την αρνητική επίδραση της ενεργού μικρογλοίας στην νευρογένεση in vitro. Η ανασταλτική δράση της IL-6 στην διαδικασία της νευρογένεσης, μπορεί να επιτελείται με δύο τρόπους. Πρώτον μέσω μιας αυξημένης παραγωγής αστροκυττάρων (ή άλλων γλοιακών κυττάρων), εις βάρος των νευρωνικών πρόδρομων κυττάρων, ειδικά όταν αστροκύτταρα και νευρωνικά πρόδρομα κύτταρα μοιράζονται ένα κοινό προγονικό εμβρυικό κύτταρο. Δεύτερον, η αναστολή της νευρογένεσης από την IL-6 μπορεί να οφείλεται στην μείωση του πολλαπλασιασμού των προγονικών νευρωνικών κυττάρων ή στην αύξηση του αριθμού αυτών των κυττάρων που παίρνουν το δρόμο της απόπτωσης.

Η μικρογλοία τροφοδοτεί επίσης τους νευρώνες με τροφικούς παράγοντες όπως είναι ο εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγων (BDNF, Brain- derived neurotrophic factor). Έτσι οι κατά τα φαινόμενα ευεργετικές επιδράσεις της μικρογλοίας άρχισαν να γίνονται

αντικείμενο εξονυχιστικού ελέγχου. Φαίνεται ότι η εγγενής αμυντική αντίδραση του εγκεφάλου σε μια βλάβη, είναι δίκοπο μαχαίρι που μπορεί ταυτόχρονα να είναι ευεργετικό αλλά και ζημιογόνο. Από το γεγονός αυτό γεννάται και το ερώτημα εάν η μικρογλοία αποτελεί έναν εκ των ένδον εχθρό. Το γεγονός ότι η μικρογλοία εκκρίνει αυξητικούς και διαφοροποιητικούς παράγοντες όπως ο εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγων και η ιντερλευκίνη-6 που ξεπερνούν τα όρια του ανοσοποιητικού συστήματος, ισχυροποιεί την ιδέα ότι η μικρογλοία μπορεί να είναι κεντρικός παίχτης στην επιδιόρθωση του εγκεφαλικού ιστού και την διατήρηση της ακεραιότητάς του. Επιπλέον η μικρογλοία μπορεί να συνεισφέρει στην επαναταξινόμηση των νευρικών συνδέσεων και ως εκ τούτου στην πλαστικότητα του εγκεφαλικού ιστού.

Παραμένοντας στον χώρο των παθολογικών καταστάσεων και ασθενειών παρατηρούμε ότι η νευρογένεση αρχίζει να προκαλεί σημαντικό ενδιαφέρον και οι ερευνητές έχουν ήδη στρέψει την προσοχή τους σε παθολογίες που αφορούν πολυάριθμους πληθυσμούς και έχουν μεγάλες κοινωνικο-οικονομικές επιπτώσεις. Η κατάθλιψη, όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω σχετίζεται με την νευρογένεση μέσω ενός αλλοιωμένου status των νευροδιαβιβαστών και κυρίως παραγόντων που ενεργοποιούν τους υποδοχείς της σεροτονίνης (5-HT, 1-A υποδοχείς)([Jacobs BL. 2002](#)). Όσον αφορά στον τομέα των εκφυλιστικών παθήσεων του ΚΝΣ και ιδιαίτερα στην νόσο του Alzheimer, είναι προφανές ότι οι μελέτες θα πολλαπλασιάζονται καθημερινά δεδομένου ότι έχουν ήδη βρεθεί στοιχεία που συνδέουν την νευρογένεση με την προαναφερθείσα παθολογία. Οι [Jin K και συνεργάτες, \(2004\)](#), αφού παρατήρησαν ότι η νευρογένεση είναι αυξημένη σε καταστάσεις όπως ισχαιμία του εγκεφάλου και επιληψία, αξιολόγησαν τους παράγοντες που δείχνουν τον αυξημένο πολλαπλασιασμό των κυττάρων στην CA1 περιοχή του κέρατος του Αμμωνος, που είναι και οι περιοχές που προσβάλλονται περισσότερο στην νόσο του Alzheimer. Οι παραπάνω ερευνητές υποστηρίζουν ότι η νευρογένεση είναι αυξημένη στον ιππόκαμπο των ασθενών αυτών και ότι οι νέοι νευρώνες έρχονται να αντικαταστήσουν αυτούς που χάθηκαν λόγω της νόσου. Εκφράζουν δε την ευχή να καταστεί δυνατή μια ελεγχόμενη πυροδότηση αύξησης της νευρογένεσης ώστε να προκύψουν θεραπευτικά αποτελέσματα! Μήνυμα αισιοδοξίας θα αποτελούσαν και οι παρακάτω παρατηρήσεις: Οι [Kokaia και Lindvall \(2003\)](#), αναφέρουν ενδείξεις σύμφωνα με τις οποίες το ισχαιμικό επεισόδιο στο εγκέφαλο πυροδοτεί την νευρογένεση από

πρόδρομα βλαστικά κύτταρα στην υποκοκκώδη στιβάδα της οδοντωτής έλικας, στην υποκοιλιακή ζώνη των πλάγιων κοιλιών και στην οπίσθια περικοιλιακή χώρα κοντά στον ιππόκαμπο. Οι νέοι νευρώνες μεταναστεύουν στην κοκκώδη ζώνη της CA1 περιοχής που έχει υποστεί την βλάβη και όπου οι νευρώνες αυτοί εκφράζουν τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των νευρώνων που έχουν πεθάνει. Και εδώ επίσης εκφράζεται η αισιόδοξη άποψη ότι θα μπορούσαν οι παραπάνω νευρώνες να αποκαταστήσουν τις συνδέσεις και να συνεισφέρουν στην λειτουργική αποκατάσταση. Με το ίδιο σκεπτικό λειτούργησαν και οι [Zhang και συνεργάτες \(2002\)](#), οι οποίοι στο νευρολογικό τμήμα του νοσοκομείου Henry Ford του Detroit μελέτησαν την επίδραση της δραστικής ουσίας Sildenafil (Viagra) στην νευρογένεση και τα πιθανά ευεργετικά αποτελέσματα στην αποκατάσταση μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο σε ποντικούς. Οι ερευνητές προκάλεσαν (απόφραξη), εμβολικό ισχαιμικό επεισόδιο στην περιοχή της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας σε αρσενικούς αρουραίους. Κατόπιν τους χορήγησαν από το στόμα για 7 συνεχείς ημέρες, αρχίζοντας από το πρώτο 24ωρο, 2 ή 5 mg/kg sildenafil (viagra) την ημέρα. Είκοσι οκτώ ημέρες μετά το ισχαιμικό επεισόδιο τα ζώα θυσιάστηκαν και αξιολογήθηκε το μέγεθος του εμφράκτου και τα νεογεννηθέντα κύτταρα στην υποκοιλιακή περιοχή και στην οδοντωτή έλικα σε σύγκριση με τα ζώα μαρτυρες στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία placebo. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το sildenafil αυξάνει την νευρογένεση και ελαττώνει τις νευρολογικές βλάβες όταν χορηγηθεί στα ποντίκια 2 με 24 ώρες μετά το ισχαιμικό επεισόδιο.

Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των «ενήλικων» νεογεννηθέντων νευρώνων

Παρά τις πρόσφατες εκτιμήσεις ότι ο αριθμός των νέων νευρώνων που παράγονται στον ενήλικα είναι μεγαλύτερος από αυτό που πιστευόταν, ο ρυθμός της νευρογένεσης στον ενήλικα παραμένει χαμηλός σε σύγκριση με των ρυθμό γένεσης νέων κυττάρων κατά την αναπτυξιακή περίοδο. Τα νεογεννηθέντα «ενήλικα» κύτταρα διαθέτουν μοναδικές ιδιότητες και αυτό τα καθιστά σημαντικά σε σχέση με τους ήδη υπάρχοντες ώριμους νευρώνες. Τα νέα κοκκώδη κύτταρα στην ενήλικη οδοντωτή έλικα, φαίνεται να

εμφανίζουν ισχυρό LTP το οποίο, σε αντίθεση με τα ώριμα κοκκώδη κύτταρα, δεν μπορεί να ανασταλεί από το GABA (Wang et al., 2000, Snyder et al., 2001). Επιπλέον υπάρχουν βάσιμες πιθανότητες, οι άωροι νευρώνες να έχουν την δυνατότητα να σχηματίσουν περισσότερες συνδέσεις σε μια δεδομένη στιγμή, από όσες οι ώριμοι νευρώνες. Η πιθανή αυτή ιδιότητα δείχνει ότι οι νέοι νευρώνες επειδή είναι δομικά πλαστικοί, είναι και περισσότερο ευάλωτοι σε μεταβολές του περιβάλλοντος και σε διάφορες εμπειρίες της ζωής. Οι μοναδικές ιδιότητες των άωρων κοκκωδών κυττάρων προσδίδουν σημαντικό ενδιαφέρον στην νευρογένεση του ενήλικα διότι καταλήγουμε να έχουμε μια συνεχή εισροή νευρώνων οι οποίοι είναι τουλάχιστον για λίγο, άωροι. Αυτό μπορεί να ερμηνεύσει και την φαινομενικά παροδική φύση των περισσότερων «ενήλικων» νεογεννηθέντων κυττάρων. Μερικοί από τους «ενήλικους» νεογεννηθέντες νευρώνες επιβιώνουν στην οδοντωτή έλικα του αρουραίου, το λιγότερο για 8 μήνες (Altman and Das, 1965), στην οδοντωτή έλικα και τον εγκεφαλικό φλοιό των πιθήκων επιβιώνουν για τουλάχιστον 12 εβδομάδες (Gould et al., 2001) και στην ανθρώπινη οδοντωτή έλικα επιβιώνουν για τουλάχιστον 2 χρόνια (Eriksson et al., 1998). Αυτά τα νεογεννηθέντα «ενήλικα» κύτταρα φαίνεται να διαρκούν αρκετά και ίσως να περνούν από το άωρο ή πρώιμο στάδιο και να αναπτύσσουν ιδιότητες και λειτουργίες όμοιες με αυτές των κυττάρων που παράγονται κατά την αναπτυξιακή περίοδο της ζωής. Η χρονική διάρκεια της ζωής όμως των «ενήλικων» νεογεννηθέντων κυττάρων είναι εμφανώς διαφορετική στα διάφορα ήδη ζώων και προφανώς τα κύτταρα αυτά έχουν και διαφορετική σκοπιμότητα. Σύμφωνα με τον Nottebohm (2002), στα καναρίνια, οι νευρώνες που παράγονται στην μεγάλη ηλικία αντικαθιστούν άλλους νευρώνες της ίδιας κατηγορίας που έχουν πεθάνει. Οι ενδείξεις για την αριθμητική και εξειδικευμένη αντικατάσταση των κυττάρων αυτών συνίσταται στο εξής:

- Ο πυρήνας (HVC) high vocal center, στα καναρίνια προσεγγίζει τον αριθμό νευρώνων του ενήλικα, προς το τέλος του τέταρτου μήνα, (μετά την έξοδό τους από το αυγό (hatching)), που είναι αρκετά πριν την σεξουαλική ωριμότητα (8 μήνες). Νέοι νευρώνες συνεχίζουν να προστίθενται στο φωνητικό αυτό κέντρο κατά την υπόλοιπη νεανική περίοδο χωρίς όμως να φθάνουν στο τελικό συνολικό αριθμό (Alvarez-Buylla et al., 1992).

- Στον ενήλικα φωνητικό πυρήνα (HVC), κάθε μήνα του χρόνου προστίθενται νέοι νευρώνες και εντούτοις για μεγάλες περιόδους ο συνολικός αριθμός των νευρώνων του φωνητικού πυρήνα παραμένει σταθερός (Kim et al., 1991, 1994).
- Οι μισοί από τους νευρώνες που προβάλλουν σε μεγάλους πυρήνες του αρχιραβδωτού (archistriatum) αντικαθίστανται μέσα σε 6 μήνες από νέους νευρώνες του ίδιου τύπου (Kim and Nottebohm, 1993).
- Όταν τα κύτταρα του HVC που προβάλλουν στους πυρήνες του αρχιραβδωτού σώματος καταστρέφονται, επιστρατεύονται νέα κύτταρα του ίδιου τύπου. Αντίθετα, όταν άλλες προβολές νευρώνων από το HVC σε άλλους πυρήνες, καταστρέφονται δεν αντικαθίστανται από νέα κύτταρα του ίδιου τύπου. (Scharff et al. 2000). Έτσι καταλήγουμε στο ότι η αυθόρμητη ή προκλητή αντικατάσταση νευρώνων συμβαίνει μόνο σε ορισμένους τύπους κυττάρων.

Προσδοκώμενο επιβίωσης των νέων νευρώνων

Μόνο το ένα τρίτο από τους νευρώνες που γεννήθηκαν στον ενήλικα τελικό εγκέφαλο στα πτηνά κάθε ημέρα, είναι ακόμη ζωντανό 30 ή 40 ημέρες αργότερα (Alvarez- Buylla and Nottebohm, 1988).

Στην περίπτωση του πυρήνα HVC, οι μισοί από τους νέους νευρώνες επιλέγονται για χρήση μεταξύ της δεύτερης και τρίτης εβδομάδας μετά την γένεσή τους (Kim et al., 1999). Η επιλογή συνεχίζεται και αργότερα εξαρτώμενη από το εάν για παράδειγμα ή όχι τα πουλιά μπορούν να κελαηδήσουν. Εάν υπάρξει αποθάρρυνση για το κελάιδημα, πολλοί από τους πρόσφατα επιστρατευθέντες νευρώνες στους πυρήνες του κελαηδήματος, εξαφανίζονται (Li et al., 2000). Έτσι προκύπτει ότι οι νευρώνες που γεννώνται στον ενήλικα μπορούν να έχουν σχετικά βραχεία διάρκεια ζωής που υπολογίζεται σε ημέρες ή εβδομάδες, ή να είναι μακροβιότεροι με διάρκεια ζωής που υπολογίζονται σε μήνες. Στο υλικό των πτηνών που μελετήθηκε από τους Barnea και Nottebohm (1994), (σύστημα κελαηδήματος και ιππόκαμπος) ορισμένοι νέοι νευρώνες επιβιώνουν για περίπου ένα χρόνο παρόλο που τα ωδικά πτηνά που μελετήθηκαν ζουν περίπου δέκα χρόνια. Επίσης δεν είναι γνωστό πόσο χρονικό διάστημα χρειάζεται ένας νέος νευρώνας για να ενσωματωθεί σε ένα ήδη υπάρχον νευρικό κύκλωμα, αλλά εικάζεται ότι χρειάζονται τουλάχιστον 10 με 14 ημέρες. Στην διάρκεια αυτής της περιόδου ο νέος αυτός νευρώνας πρέπει να μεταναστεύσει από τον χώρο όπου

γεννήθηκε, στον χώρο όπου θα λειτουργήσει, να αναπτύξει νευράξονα και δενδρίτες και να κάνει διασυνδέσεις.

Δεν υπάρχει επίσης πληροφορία που να μας ενημερώνει για το εάν ορισμένες επιπλέον ημέρες ή εβδομάδες επιβίωσης θα ήταν αρκετές για τους νευρώνες αυτούς να παίξουν σημαντικό ρόλο στην λειτουργία του εγκεφάλου. Είναι όμως φανερό ότι η κατανόηση του ρόλου της αντικατάστασης των νευρώνων στον ενήλικα εγκέφαλο πρέπει να λάβει σοβαρά υπ' όψη το γεγονός ότι στο μεγαλύτερο μέρος τους οι νέοι νευρώνες είναι παροδικοί και στην διαδρομή της ζωής τους θα αντικατασταθούν.

Τεκμηριώνεται τελικά η αλληλεπίδραση μάθησης-νευρογένεσης?

Είναι πλέον αποδεδειγμένο ότι στην οδοντωτή έλικα του ενήλικα ιπποκάμπου γεννώνται νέοι νευρώνες σε ολόκληρη τη διάρκεια της ζωής. Όλες οι έρευνες που αναφέρθηκαν στα προηγούμενα κεφάλαια και κυρίως στο κεφάλαιο των μηχανισμών ρύθμισης της νευρογένεσης αποδεικνύουν το γεγονός πέρα από κάθε λογική αμφιβολία. Παραμένουν όμως αναπάντητα ερωτήματα όπως: Γιατί η νευρογένεση? Γιατί συμβαίνει νευρώνες που ανήκουν σε μία συγκεκριμένη κατηγορία σε έναν κατά τα άλλα υγιή εγκέφαλο να αντικαθίστανται σταθερά από νευρώνες ενός εναπομείναντος εμβρυικού κλάδου? Σε τι χρησιμεύουν οι νέοι νευρώνες? Πώς είναι δυνατόν ένα ήδη υπάρχον λειτουργικό νευρωνικό δίκτυο να ενσωματώνει και να επιστρατεύει δραστικά νέους νευρώνες?

Είναι δεδομένο, ότι ένας τέτοιος μηχανισμός αντικατάστασης κυττάρων δεν εξελίχθηκε για να βοηθήσει τα ζώα να αναρρώσουν από κάποια εγκεφαλική βλάβη ή ασθένεια. Στην φύση τα ζώα -που δεν διαθέτουν κάποιο κοινωνικό μηχανισμό προστασίας ή σύστημα υγείας- σπάνια έχουν τον χρόνο να αναρρώσουν από εγκεφαλικές βλάβες.

Οι γνωσιακές λειτουργίες του εγκεφάλου έχουν βασισθεί και ερμηνευτεί μέχρι τώρα σύμφωνα με το «παλαιό δόγμα» που θεωρεί τα νευρικά κύτταρα διηνεκή και τον ενήλικα εγκέφαλο –σε ότι αφορά αριθμητικά τους νευρώνες- ένα σταθερό δίκτυο. Με βάση το

παραπάνω δόγμα είχαν καθορισθεί και τα πλαίσια ή τα όρια μέσα στα οποία ο εγκέφαλος έχει την δυνατότητα να λειτουργεί.

Δεν αμφισβητείται όμως και το γεγονός ότι μια ομάδα ενήλικων ανθρώπων όπως είναι οι οδηγοί των ταξί του Λονδίνου που αναπτύσσουν - μετά από εκπαίδευση - σε τέτοιο υψηλό βαθμό την χωρική μνήμη (μνήμη συνδεδεμένη με τον ιππόκαμπο) ώστε να γνωρίζουν ανά πάσα στιγμή όλους τους δρόμους του Λονδίνου. Ούτε ετέθη ποτέ υπό αμφισβήτηση η ικανότητα ενήλικων ανθρώπων να εκπαιδευτούν, να προσαρμοστούν και να αναπτύξουν υψηλού επιπέδου γνωσιακές λειτουργίες. Και μπορεί αρχικά στον πρωτόγονο άνθρωπο οι μηχανισμοί μάθησης-μνήμης και προσαρμογής να ήταν περιορισμένοι σε επίπεδο αλληλεπίδρασης με το περιβάλλον για τους συγκεκριμένους λόγους επιβίωσης, η φυλογενετική εξέλιξη όμως ενός μηχανισμού μάθησης μνήμης δεν μπορούσε παρά να συμβαδίσει και να προσαρμοστεί στις εξελικτικές απαιτήσεις για υψηλού επιπέδου γνωσιακές λειτουργίες.

Και με το παλαιό δόγμα, ο μηχανισμός ικανότητας μάθησης και προσαρμογής στις απαιτήσεις του περιβάλλοντος ήταν δεδομένος. Μέχρι σήμερα τα όρια ικανότητας του εγκεφάλου για μάθηση καθορίζονταν από τον αριθμό των συνάψεων των νευρώνων, την αποτελεσματικότητα και την πλαστικότητα. Δεν υπήρχε καμία αμφιβολία ότι ο σχηματισμός μεγάλου αριθμού συνάψεων σε κάθε νευρώνα και από κάθε νευρώνα, προσέφερε την δυνατότητα ελιγμών για σταθερή και δυνητικά απεριόριστη πρόσληψη νέων πληροφοριών. Δεν προβλεπόταν όμως σ' αυτόν τον μηχανισμό μάθησης η ανάγκη αντικατάστασης ενήλικων υγιών νευρώνων από άλλους του ίδιου είδους. Το 2002, ο Nottebohm εξέφρασε την απορία: *«εάν η πλαστικότητα δεν προέβλεπε την αντικατάσταση των νευρώνων, πως θα ήταν δυνατόν να ανασκευασθεί η σκέψη μας για την λειτουργία του εγκεφάλου ώστε και τα δύο φαινόμενα, πλαστικότητα των συνάψεων και αυθόρμητη αντικατάσταση νευρώνων, να είναι σε θέση – εννοιολογικά- να συνυπάρχουν αρμονικά»?* Ο ίδιος επίσης πάνω στον ίδιο προβληματισμό διατύπωνε την υπόθεση: *«έστω ότι μια ισχυρή σχέση αίτιου και αιτιατού μεταξύ μάθησης και νευρογένεσης έχει πλέον παγιωθεί (που ακόμη δεν έχει γίνει) και παρατηρήσουμε ότι νευρώνες που κατέχουν θέσεις κλειδιά στην απόκτηση μακρόχρονης μνήμης αντικαθίστανται με υψηλό ρυθμό πριν από μια αναμενόμενη αύξηση εισερχόμενων μνημονικών ερεθισμάτων, π.χ. εποχιακή μάθηση τραγουδιών και συλλογή τροφής στα πουλιά. Θα ήταν αυτό ένα πλεονέκτημα? Σύμφωνα με*

τον ίδιο θα ήταν πλεονέκτημα διότι στις δεδομένες στιγμές οι εκπαιδευμένοι νευρώνες αναστέλλουν την παραπέρα μάθηση ενώ η αντικατάστασή τους με νέους θα καθιστούσε δυνατή την νέα μάθηση. Οι συνάψεις είναι εργαλεία μάθησης, αλλά αυτές καθαυτές μπορεί να μην είναι αξιόπιστες αποθήκες για μακρόχρονη μνήμη (Bailey και Kandel, 1993). Μόνιμες μεταβολές στη γονιδιακή έκφραση θα ήταν καταλληλότερες για να καθορίσουν σταθερά τον αριθμό και τις ιδιότητες των συνάψεων ενός νευρώνα και ως εκ τούτου τον τρόπο με τον οποίο ο νευρώνας αυτός αλληλοεπιδρά με άλλους. Μετά από μία τέτοια μεταβολή γονιδιακής έκφρασης, ένα μεγάλο μέρος της πλαστικότητας για την οποία είναι φυσιολογικά επιφορτισμένες οι συνάψεις μπορεί να κορεστεί και να φτάσει σε ένα τέλος. Το κύτταρο αυτό που μέχρι τώρα αποτελούσε μια αξιόπιστη αποθήκη πληροφορίας, πιθανότατα έχει χάσει την ικανότητά του για πρόσληψη νέας μακρόχρονης μνήμης. Σύμφωνα μ' αυτόν τον συλλογισμό η απόκτηση μακρόχρονης μνήμης παρομοιάζεται με ένα μη αναστρέψιμο βήμα στην κυτταρική διαφοροποίηση προκαλώντας την τελευταία μεταβολή στις ιδιότητες του κυκλώματος. Για ορισμένα είδη νευρώνων -όχι για όλους- η απόκτηση μιας μακρόχρονης μνήμης μπορεί να είναι «θέμα μιας φοράς». Οι νευρώνες αυτοί και όχι οι μεμονωμένες συνάψεις τους θα ήταν οι μονάδες της μακρόχρονης μνήμης και ο αριθμός των νευρώνων που μπορεί να τροποποιηθεί μ' αυτόν τον τρόπο, θα καθόριζε την ποσότητα μάθησης και μνήμης. Για νευρώνες που συμπεριφέρονται με τον τρόπο αυτό, όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός που τροποποιείται από την μακρόχρονη μνήμη, τόσο λιγότεροι θα απομένουν διαθέσιμοι για τον σκοπό αυτό. Εάν ο συλλογισμός αυτός είναι σωστός, τότε με το πέρασμα του χρόνου, η ικανότητα απόκτησης νέων πληροφοριών και εκπαίδευσης θα αλλοιώνεται δημιουργώντας σοβαρότατο και οξύ πρόβλημα στα ζώα με μακρά διάρκεια ζωής. Υιοθετώντας τους παραπάνω συλλογισμούς ο Nottebohm, (2002), υποστηρίζει ότι η αντικατάσταση των παλαιότερων νευρώνων με νέους -οι οποίοι εκτός των άλλων είναι παροδικοί και αντικαταστάσιμοι- προσφέρει ένα όχημα σταθερής και αυθόρμητης ανανέωσης των εγκεφαλικών κυκλωμάτων.

Θα ήταν σημαντικού ενδιαφέροντος εάν ολόκληρο το παραπάνω σκεπτικό ερχόταν σε πλήρη αρμονία με όσα είναι γνωστά για τον ρόλο του ιππόκαμπου στην μάθηση. Εάν όλα τα παραπάνω καταστούν βέβαια, τότε προκύπτει και μια λογική αιτία για την

αντικατάσταση των νευρώνων και ως εκ τούτου είναι δυνατόν να προβλεφθεί και το πότε, πού, κάτω από ποιες συνθήκες και με ποιες συνέπειες η νευρογένεση θα συμβεί.

Συγχρόνως ο [Kempermann \(2002\)](#), αντιμετωπίζει τα ίδια ερωτήματα: Γιατί? Πώς? Πότε? και αναζητά την αιτιακή σχέση μάθησης –νευρογένεσης ξεκινώντας και ο ίδιος από το παλαιό δόγμα -στης σταθερής αριθμητικά δομής του νευρωνικού δικτύου -σύμφωνα με το οποίο η δομική πλαστικότητα των νευρώνων λαμβάνει χώρα στο επίπεδο των συνάψεων και των δενδριτών. Η αδιαμφισβήτητη νευρογένεση στον ενήλικα ιππόκαμπο, η γένεση νέων κοκκωδών κυττάρων από βλαστικά νευρικά ή προγονικά κύτταρα και η ενσωμάτωσή τους στο τρισυναπτικό κύκλωμα του εγκεφάλου, είναι χειροπιαστά δεδομένα που προκαλούν ερωτηματικά ως προς την ισχύ και αποκλειστικότητα του παλαιού δόγματος. Το γιατί και το πώς νέοι νευρώνες μπορούν να έχουν ρόλο στην λειτουργία του ιππόκαμπου, ώθησε τον [Kempermann \(2002\)](#), να διατυπώσει την υπόθεση ότι: «οι νέοι νευρώνες δεν προσθέτουν μνήμη αλλά στρατηγικά εισάγουν νέους φύλακες στην πύλη της μνήμης. Ο Kempermann όπως και ο Nottebohm στις προηγούμενες παραγράφους στηρίζει όλο του το σκεπτικό στους παράγοντες που ρυθμίζουν την νευρογένεση (βλ. αντιστ. κεφ). Όμως παρά το γεγονός ότι αποδέχεται τις ομοιότητες που υπάρχουν μεταξύ της ρύθμισης της νευρογένεσης στα πτηνά (όπου βασίζεται ο Nottebohm), και στα θηλαστικά, εντούτοις επισημαίνονται σημαντικές διαφορές μεταξύ πτηνών και θηλαστικών και παρόλο που οι παρατηρήσεις που αφορούν στην επίδραση της εποχιακής αλλαγής, στη συμπεριφορά συλλογής τροφής και εκμάθησης κελαηδημάτων άνοιξαν το δρόμο, δεν μπορούν να εφαρμοστούν στα θηλαστικά. Δεν παρατηρήθηκε π.χ. επίδραση της εποχής στην νευρογένεση των θηλαστικών ([Lavenex et al., 2000](#)). Ο Kempermann επισημαίνει επίσης ότι όλες οι μελέτες στα θηλαστικά έγιναν σε εργαστήρια και αυτό αποτελεί μειονέκτημα - παρά το γεγονός ότι το περιβάλλον διαβίωσης των ζώων ήταν όσο το δυνατόν πιο εμπλουτισμένο- ενώ οι μελέτες στα πτηνά έγιναν σε σχεδόν φυσικό περιβάλλον και συνθήκες.

Το ερώτημα σχετικά με το πια είναι η λειτουργία των νέων νευρώνων στον ενήλικα ιππόκαμπο συνδέεται ισχυρά με το ερώτημα του πια είναι η λειτουργία του ιππόκαμπου γενικότερα. Όπως προαναφέρθηκε ο Kempermann θεωρεί τον ιππόκαμπο ως την «μεγάλη πύλη εισόδου στην μνήμη» χωρίς αυτό να σημαίνει ότι ο ιππόκαμπος είναι ο σκληρός δίσκος του εγκεφάλου. Παρά το γεγονός ότι υπάρχει μια μικρή ικανότητα

αποθήκευσης μνήμης, αυτή είναι παροδική και η λειτουργία του ιππόκαμπου είναι να προετοιμάζει περιεχόμενα μακρόχρονης μνήμης για αποθήκευση στις περιοχές του φλοιού. Ο όρος «πύλη εισόδου» («gateway»), αναφέρεται ακριβώς σε αυτό: μια δομή μέσα από την οποία πρέπει να περάσουν όλες οι πληροφορίες πριν αποθηκευτούν στην μνήμη. Το τι ακριβώς συμβαίνει στην πληροφορία όταν εισέρχεται και περνάει από τον ιππόκαμπο, δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως και με ποιο μηχανισμό. Είναι όμως εμφανές – όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο περί μνήμης – ότι ο ιππόκαμπος αντιπροσωπεύει τον λαιμό της φιάλης στην επεξεργασία της πληροφορίας. Κάνοντας μια σχηματική απλούστευση, μπορούμε να περιγράψουμε εισερχόμενες οδούς από τον ενδορινικό φλοιό και άλλες περιοχές να προβάλλουν στα 250.000 κοκκώδη κύτταρα της οδοντωτής έλικας στον αρουραίο. Η έξοδος από την οδοντωτή έλικα μέσω των δεσμίδων των βρυωδών ινών φθάνει και συναντά τα ακόμη αριθμητικά λιγότερα πυραμιδικά κύτταρα στην περιοχή CA3. Από τους άξονες της CA3 περιοχής η έξοδος προωθείται μέσω της CA1 περιοχής και κατόπιν εκ νέου στις περιοχές του φλοιού. Η νευρογένεση στον ενήλικα εγκέφαλο λαμβάνει χώρα ακριβώς στο λεπτότερο σημείο μεταξύ των τριών συνάψεων του παραπάνω κυκλώματος. Τα νέα κοκκώδη κύτταρα γεννώνται και οι άξονές τους αποτελούν τις δεσμίδες των βρυωδών ινών. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι σ' αυτό το επίπεδο επιτελείται κάποιο είδος μνημονικής αποθήκευσης. Ως εκ τούτου, εικάζεται ότι η νευρογένεση στον ενήλικα ιππόκαμπο δεν έχει καμία άμεση σχέση με την μακρόχρονη μνήμη αυτή καθαυτή. Όπως υποστηρίζει ο [Kempermann \(2002\)](#), δεν υπάρχει καμία ένδειξη ότι η νευρογένεση στον ενήλικα ιππόκαμπο ισοδυναμεί με την «πρόσθεση επιπλέον μνήμης ενώ ο υπολογιστής «τρέχει», πολύ δε λιγότερο εγκατάσταση νέου σκληρού δίσκου». Επί πλέον «εάν παραλληλισθεί ο ιππόκαμπος με έναν επεξεργαστή, η πρόσθεση νευρώνων θα μπορούσε να ισοδυναμεί με την αύξηση μνήμης εργασίας (βλ. κεφ.μνήμης). Όμως ακόμη και τότε, ο μικρός αριθμός των νέων νευρώνων απαγορεύει κάθε σκέψη παραλληλισμού με την «αναβάθμιση RAM». Γενικότερα δεν υπάρχει ένδειξη ότι μπορεί να γίνει αποθήκευση πληροφοριών σε μεμονωμένους νευρώνες. Απεναντίας η μνήμη μπορεί να είναι κατανεμημένη στα συναπτικά βάρη ενός νευρωνικού δικτύου.

Έχει διαπιστωθεί (βλ. Κεφ. Παράγοντες Ρύθμισης), ότι η ευνοϊκή επίδραση του εμπλουτισμένου περιβάλλοντος στην νευρογένεση του ενήλικα ιππόκαμπου, συνοδεύεται

παράλληλα από βελτίωση των επιδόσεων σε δοκιμασίες μάθησης εξαρτώμενων από τον ιππόκαμπο (Kempermann et al., 1997). Αυτό αποτελεί ισχυρή ένδειξη συσχέτισης αλλά όχι απόδειξη σχέσης αιτίου και αιτιατού. Επιπλέον, η σύνδεση μεταξύ νευρογένεσης στον ενήλικα ιππόκαμπο και μάθησης φαίνεται να είναι διπλής κατεύθυνσης. Έτσι η νευρογένεση σχετίζεται με την εμπειρία και η εμπειρία επιδρά στην νευρογένεση. Φαίνεται δε ότι τα νέα κύτταρα επιστρατεύονται για να λειτουργήσουν αλλά δεν είναι γνωστό ποια είναι η λειτουργία τους. Από όσα διαπιστώθηκαν στην έρευνα για την ρύθμιση της νευρογένεσης, αλλά και από τον αυξανόμενο αριθμό ερευνητικών μελετών που έχουν άμεσο στόχο την διαλεύκανση της λειτουργίας των νέων νευρώνων, μπορεί να φθάσει κανείς σε δύο συμπεράσματα. Στο πρώτο, η νευρογένεση στον ιππόκαμπο επηρεάζεται από την συμπεριφορά και ιδιαίτερα από συμπεριφορές που σχετίζονται με την λειτουργία του ιππόκαμπου. Ως εκ τούτου οι δυσκολία στο να καθορισθεί επακριβώς η λειτουργία των νέων νευρώνων στον ιππόκαμπο αντανακλά επίσης και την μη πλήρη διαλεύκανση της λειτουργίας του ιππόκαμπου. Δεύτερο, οι μεταβολές στην έκταση ή τον ρυθμό της νευρογένεσης, μπορεί να έχουν επίδραση σε επακόλουθες συμπεριφορές. Έτσι, παρόλο που η συμπεριφορά μπορεί να αλλάξει την δομή του ιππόκαμπου, αλλαγές στην δομή μπορούν εν συνεχεία να μεταβάλουν ή να επιδράσουν σε μετέπειτα συμπεριφορές.

Νευρογένεση και συνδεδιστικά μοντέλα

Ο λειτουργικός ρόλος της νευρογένεσης έγινε αντικείμενο μελέτης και από συνδεδιστική οπτική. Οι Wiskott L και συνεργάτες (2004), προσομοίωσαν τον ρόλο της λειτουργίας της νευρογένεσης στον ενήλικα ιππόκαμπο σε τεχνητά νευρωνικά δίκτυα λαμβάνοντας υπ' όψιν το φαινόμενο της «καταστροφικής παρεμβολής και τα δίκτυα **Feed forward** και **Hopfield**.

Όπως τα φυσιολογικά νευρωνικά δίκτυα, τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα συνίστανται από ένα αριθμό σχετικά απλών υπολογιστικών μονάδων που αλληλοσυνδέονται μεταξύ τους. Κάθε μονάδα απαρτιώνει την δραστηριότητα που δέχεται από άλλες μονάδες μέσω των

συνδέσεων, εκτελεί κάποιες απλές στερεότυπες διεργασίες πάνω στις δραστηριότητες αυτές και μεταδίδει τις δραστηριότητές της σε άλλες μονάδες με τις οποίες είναι συνδεδεμένη. Οι συνδέσεις έχουν βάρη τα οποία καθορίζουν πόση είναι η συνεισφορά στην δραστηριότητα της άλλης μονάδας και ως εκ τούτου το είδος του υπολογισμού που το όλο σύστημα εκτελεί. Το χαρακτηριστικό των νευρωνικών δικτύων είναι ότι η υπολογιστική ικανότητα είναι κατανεμημένη σε πολλά «βάρη» και αυτό έχει τα θετικά του και τα αρνητικά του. Υπάρχει ένας αριθμός διαφόρων κανόνων μάθησης που προσαρμόζουν τα βάρη ώστε το δίκτυο να εκτελεί ορισμένους επιθυμητούς υπολογισμούς όπως καταγραφή προτύπων ή αποθήκευση και ανάκληση μνήμης. Τα δίκτυα Feed Forward (Bishop, 1995,) και τα δίκτυα Hopfield (Amit, D.J. (1989), είναι δύο τάξεις τεχνητών νευρωνικών δικτύων που χρησιμοποιούνται συνήθως ως μοντέλα για την λειτουργία του ιππόκαμπου.

Τα **δίκτυα Feedforward** έχουν ένα στρώμα μονάδων εισόδου, πιθανότατα πολλά ενδιάμεσα (τα ονομαζόμενα κρυφά) επίπεδα και ένα στρώμα εξόδου. Όπως υποδεικνύει το όνομα, οι συνδέσεις πηγαίνουν μόνο από τα προηγούμενα στρώματα στα επόμενα. Κατ' αυτόν τον τρόπο το δίκτυο δεν έχει ιδιαίτερη δυναμική αλλά απλά υπολογίζει (επεξεργάζεται) ένα αποτέλεσμα (output) βασισμένο στο εισερχόμενο ερέθισμα. Είναι ως εκ τούτου ισοδύναμο με μία μαθηματική λειτουργία με ανύσματα ως εισερχόμενα ερεθίσματα και ως εξερχόμενα. Τα Feedforward δίκτυα είναι συνήθως εκπαιδευμένα με ένα ελεγχόμενο τρόπο που σημαίνει ότι το δίκτυο δηλώνει καθαρά τι είδους έξοδο θα αποδώσει για μια δεδομένη είσοδο. Κατ' αυτόν τον τρόπο τα πρότυπα εκπαίδευσης είναι ζεύγη εισόδου-εξόδου. Για κάθε είσοδο υπάρχει μια επιθυμητή έξοδος και η διαδικασία εκμάθησης είναι σχεδιασμένη έτσι ώστε η διαφορά μεταξύ της επιθυμητής εξόδου και της τελικής πραγματικής εξόδου να ελαχιστοποιείται.

Τα **δίκτυα Hopfield** είναι πολύ διαφορετικά. Κάθε υπολογιστική μονάδα εξυπηρετεί ως μονάδα εισόδου καθώς επίσης και ως μονάδα εξόδου και στην απλούστερή της μορφή, μπορεί να εκλάβει τις τιμές 0 ή 1. Όλες οι μονάδες είναι αλληλένδετες έτσι ώστε το δίκτυο να έχει μια υψηλά ανάδρομη συνδετικότητα. Από την στιγμή που κάθε μονάδα επηρεάζει κάθε άλλη μονάδα ένα τέτοιο δίκτυο μπορεί να εμφανίζει σύνθετες δυναμικές. Παρόλα αυτά είναι σχεδιασμένο έτσι ώστε μετά από ένα χρονικό διάστημα η δραστηριότητα του δικτύου περιέρχεται σε μία σταθερή κατάσταση (ένα είδος

συνδυασμού μεταξύ των μηδέν και των ένα) και παραμένει σ' αυτήν την κατάσταση. Εκπαίδευση ενός δικτύου Hopfield σημαίνει την επιλογή των βαρών των συνδέσεων με τέτοιο τρόπο ώστε η σταθερή κατάσταση στην οποία το δίκτυο μπορεί να περιπέσει, να αντιστοιχεί σε ένα δεδομένο σύνολο επιθυμητών προτύπων. Αυτά είναι τα αποθηκευμένα πρότυπα. Εάν κάποιος αρχίζει την δραστηριότητα του δικτύου με μια εσφαλμένη εκδοχή ενός αποθηκευμένου προτύπου, η δυναμική του δικτύου θα καταλήξει τυπικά στην σταθερή κατάσταση που αντιστοιχεί στο ορθό πρότυπο. Η δράση αυτή είναι γνωστή ως αυτό-συνειρμός και είναι το κυριότερο πλεονέκτημα του δικτύου Hopfield.

Καταστροφική Παρεμβολή ή παρέμβαση (Catastrophic Interference).

Δεδομένου ότι η φύση της επεξεργασίας που εκτελείται σε ένα νευρωνικό δίκτυο είναι κατανεμημένη, η εκμάθηση μιας νέας λειτουργίας (Pattern), τυπικά απαιτεί την αλλαγή των βαρών. Το γεγονός αυτό θέτει έναν προβληματισμό. Υποθέτουμε ότι τα βάρη έχουν εκπαιδευτεί για μια συγκεκριμένη λειτουργία α , έτσι ώστε το δίκτυο να συμπεριφέρεται κατά τον επιθυμητό τρόπο. Κατόπιν η εκμάθηση της λειτουργίας β , είναι δεδομένη και όλα τα βάρη αλλάζουν ώστε να είναι τέλεια για το εισερχόμενο ερέθισμα β . Αυτό θα προκαλέσει υποβάθμιση στην επίδοση για την λειτουργία α . Εάν γίνει εκμάθηση και μίας τρίτης λειτουργίας γ , η επίδοση στην λειτουργία α θα υποβαθμισθεί ακόμη περισσότερο και πολύ γρήγορα αυτή η λειτουργία α θα ξεχασθεί ολοσχερώς. Η επίδραση αυτή είναι γνωστή ως Καταστροφική Παρεμβολή (Catastrophic Interference) (McCloskey and Cohen, 1989),(McClelland et al 2002).

Στα feed forward δίκτυα, το πρόβλημα της καταστροφικής παρεμβολής λύνεται τυπικά με την διαπλεγμένη μάθηση. Το οποίο σημαίνει ότι τα προς επεξεργασία εισερχόμενα ερεθίσματα ή πρότυπα (patterns) α , β , γ , στο παράδειγμα που αναφέραμε πιο πάνω παρουσιάζονται επαναληπτικά με ένα περιπλεγμένο τρόπο, όπως **αβγαβγαβγαβγ** ή ακόμη πιο ακανόνιστα **αββγβααγγβαγγααβαγγββ**, με ένα σχετικά μικρό μαθησιακό ρυθμόευχέρειας, που κάνει τα βάρη να αλλάζουν ελάχιστα για κάθε παρουσία εισερχομένου ερεθίσματος ή (μαθησιακού σχεδίου ή προτύπου, pattern). Τα σχέδια αυτά μαθαίνονται ως εκ τούτου ταυτόχρονα και κανένα δεν επικρατεί επί του άλλου. Η interleaved μάθηση, εντούτοις προϋποθέτει ότι όλα τα μαθησιακά πρότυπα (patterns) να είναι διαθέσιμα όλη την ώρα, ανά πάσα στιγμή. Για παράδειγμα ένα πρότυπο στην

παρακάτω ακολουθία **ααααββββγγγ** δεν θα «δούλευε» ποτέ. (Ένας τρόπος αποφυγής της καταστροφικής παρεμβολής σε ένα δίκτυο *feedforward* ακόμη και σε μία ακολουθία του προηγούμενου τύπου **ααααββββγγγ**, επιτυγχάνεται σύμφωνα με τους *Ans and Rousset, 1997* και *French, 1997*, με την χρήση των διπλών δικτύων. Μια τέτοια αρχιτεκτονική, εκμεταλλεύεται το πλεονέκτημα ότι ορισμένα δίκτυα μπορούν αυθόρμητα να αναπαράξουν πρότυπα που είχαν μάθει προηγουμένως. Σε ένα διπλό δίκτυο, δύο τέτοια δίκτυα είναι ζεύγος και (μερικώς) διδάσκει το ένα το άλλο).

Τα δίκτυα Hopfield επιλύουν το πρόβλημα της καταστροφικής λήθης με πολύ διαφορετικό τρόπο. Μπορούν εύκολα να ρυθμιστούν με τέτοιο τρόπο ώστε ορθογώνια πρότυπα ή σχέδια προς μάθηση, -π.χ. ορθογώνια ή γραμμικά ανεξάρτητα διανύσματα που δεν έχουν καμία σχέση μεταξύ τους- να μην επηρεάζουν καθόλου το ένα το άλλο. Κατ' αυτόν τον τρόπο, εάν μια ομάδα προτύπων πρέπει να αποθηκευτεί σε ένα δίκτυο Hopfield, καλό είναι αυτά να κωδικοποιηθούν πρώτα με τέτοιο τρόπο ώστε τα τροποποιημένα πρότυπα να είναι ορθογώνια το ένα με το άλλο. Κατόπιν αυτά μπορούν να αποθηκευτούν χωρίς καμία παρεμβολή. Βέβαια πρέπει να απομνημονευθεί και η κωδικοποίηση η οποία πρέπει να είναι αμετάβλητη ειδικά τα πρότυπα δεν θα είναι σε θέση να ανασυρθούν πλέον από την μνήμη. Ένας τρόπος να κάνει κανείς τα πρότυπα ορθογώνια, είναι να δημιουργήσει μια διάχυτη αναπαράστασή τους (*Bentz et al, 1989*). Αυτό σημαίνει ότι τα πρότυπα αυτά είναι κωδικοποιημένα έτσι ώστε μόνον λίγες μονάδες να είναι δραστικές σε μια δεδομένη στιγμή. Εάν μόνο λίγες μονάδες είναι δραστικές, υπάρχει μια εναλλακτική πιθανότητα δύο διαφορετικά πρότυπα να μη έχουν κοινές δραστικές μονάδες και ως εκ τούτου να είναι ορθογώνιες. Όμως η τεχνική αυτή μπορεί να απαιτεί την αύξηση του αριθμού των μονάδων για την αναπαράσταση των προτύπων. Για να εξισορροπηθεί η αύξηση αυτή είναι δυνατόν πρώτα να συμπιεστούν τα πρότυπα ώστε ασήμαντες διαστάσεις να απορρίπτονται και να αναπαρίστανται μόνο αξιοσημείωτες διαστάσεις.

Ακόμη και με την διάχυτη αναπαράσταση των προτύπων, εάν υπάρχουν όλο και περισσότερα πρότυπα αποθηκευμένα σε ένα δίκτυο Hopfield, κάποτε η χωρητικότητα θα εξαντληθεί και νέα πρότυπα θα παρεμβάλλονται με παλαιά. Η δράση αυτή μπορεί επίσης να είναι δραματική διότι ξαφνικά μπορεί να συμβεί να μη είναι δυνατόν να ανασυρθεί κανένα πρότυπο, ακόμη και εκείνα που αποθηκεύτηκαν πρόσφατα. Και για αυτήν επίσης

την καταστρεπτική παρεμβολή μπορούν να ληφθούν μέτρα μέχρι ενός σημείου. Για παράδειγμα, με την μάθηση κάθε νέου προτύπου όλα τα προηγούμενα βάρη μπορούν να μειωθούν λίγο, ώστε παλαιά πρότυπα να λησμονούνται βαθμιαία και να αφήνουν χώρο για νέα πρότυπα.

Όταν γίνεται λόγος για το πρόβλημα της καταστροφικής παρεμβολής, που προκύπτει από τις κατανεμημένες αναπαραστάσεις στα νευρωνικά δίκτυα, δεν θα πρέπει να αγνοούνται τα πλεονεκτήματα που προσφέρουν οι κατανεμημένες αναπαραστάσεις. Για παράδειγμα οι κατανεμημένες αναπαραστάσεις είναι πιο ανθεκτικές στις βλάβες όπως η απώλεια μονάδων ή συνδέσεων, και αυτή είναι μια ιδιότητα γνωστή ως *graceful degradation*. Πιο ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι τα feed forward δίκτυα μπορούν να γενικεύσουν. Μόνο ένας συγκεκριμένος, περιορισμένος αριθμός εκπαιδευτικών προτύπων μπορεί να μαθευτεί με σαφήνεια. Όσο αυξάνει ο αριθμός των προτύπων προς εκπαίδευση και το δίκτυο δεν μπορεί να τα απομνημονεύσει όλα εξατομικευμένα, το δίκτυο πρέπει να βρει μια input- output λειτουργία που να είναι συμβιβαστική και να προσφέρει μια λογικά καλή επίδοση σε όλα τα πρότυπα. Ψάχνοντας αυτόν τον συμβιβαστικό μηχανισμό, το δίκτυο ανακαλύπτει και εφαρμόζει κανονισμούς ώστε να προκύψουν λογικές απαντήσεις ακόμη και για νέα πρότυπα που το δίκτυο δεν είχε γνωρίσει ποτέ πριν. Η ιδιότητα αυτή αναφέρεται ως *γενίκευση*.

Ένα μοντέλο για την λειτουργία του Ιπποκάμπου

Όπως διαπιστώθηκε από τα παραπάνω, τα νευρωνικά δίκτυα έχουν την τάση να εμφανίζουν το πρόβλημα της καταστροφικής παρεμβολής και για την αποφυγή του πρέπει να ληφθούν μέτρα. Είναι δε γνωστό ότι ο φλοιός του εγκεφάλου δεν είναι ούτε ένα απλό FeedForward δίκτυο και ούτε ένα δίκτυο Hopfield. Παρόλα αυτά, δεδομένου ότι ο φλοιός αυτός εμφανίζει κοινές σημαντικές ιδιότητες με τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα, λογικά εμφανίζει και το πρόβλημα της καταστροφικής παρεμβολής. Ιδιαίτερα, εάν λάβουμε υπόψη μας την ικανότητα του φλοιού να διδάσκεται από παραδείγματα εκμεταλλευόμενος τους κανονισμούς των δικτύων και ως εκ τούτου να γενικεύει σε νέες καταστάσεις, βλέπουμε ότι θα ήταν χρήσιμο να αποθηκευτούν τα παραδείγματα προσωρινά και να επιτρέψουν στο φλοιό να εκτελέσει μια εναλλακτική μορφή interleaved εκπαίδευσης. Η λειτουργία της προσωρινής αποθήκευσης των προτύπων

ανήκει συνήθως στον ιππόκαμπο με τον ενδορινικό φλοιό να παίζει τον ρόλο του ενδιάμεσου μεταξύ φλοιού και ιππόκαμπου.

Το δίκτυο Hopfield μπορεί να αποθηκεύσει εισερχόμενα πρότυπα. Το δίκτυο αυτό όμως χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη υψηλού βαθμού αλληλοσυνδέσεων. Αυτό ταιριάζει απόλυτα και με την πυκνή αλληλοσύνδεση που εμφανίζει η περιοχή CA3 του ιππόκαμπου και για αυτόν ακριβώς τον λόγο η περιοχή CA3 θεωρείται η έδρα αποθήκευσης στον ιππόκαμπο.

Είδαμε πιο πάνω ότι το δίκτυο Hopfield έχει δύο παραλλαγές του προβλήματος της καταστροφικής παρεμβολής. Η πρώτη μπορεί να λυθεί μετατρέποντας τα εισερχόμενα πρότυπα σε ορθογώνια. Αυτό π.χ. μπορεί να γίνει δημιουργώντας μια διάσπαρτη αναπαράσταση. Ο ρόλος αυτός αποδίδεται συνήθως και στην οδοντωτή έλικα για δύο λόγους. Πρώτον διότι είναι ο κυριότερος τροφοδότης εισερχομένων προτύπων στην CA3 και δεύτερο διαθέτει διάσπαρτη δραστηριότητα.

Στην δεύτερη, με στόχο να χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά η μνήμη της CA3, λαμβάνεται ως δεδομένο ότι η οδοντωτή έλικα πρέπει να μάθει επίσης να επιλέγει τις σημαντικές διαστάσεις των προτύπων και να απορρίπτει άλλες που πλεονάζουν δημιουργώντας κατ' αυτόν τον τρόπο συμπίεση.

Εκφράζονται διαφορετικές απόψεις σχετικά με το εάν η CA3 πάσχει από την δεύτερη παραλλαγή του προβλήματος της καταστροφικής παρεμβολής. Θεωρητικά είναι θέμα χωρητικότητας. Ή θα θεωρηθεί ότι η CA3 έχει επαρκή χωρητικότητα ώστε να αποθηκεύει πρότυπα εφ' όρου ζωής, οπότε δεν τίθεται θέμα καταστροφικής παρεμβολής λόγω εξάντλησης της χωρητικότητας, ή η χωρητικότητα δεν επαρκεί και τότε πρέπει να ληφθούν τα μέτρα που περιγράφηκαν παραπάνω ώστε τα παλαιά πρότυπα να λησμονούνται σταδιακά και να αφήνουν χώρο για καινούρια.

Εάν κάποιος θέλει να ανασύρει κωδικοποιημένα πρότυπα από την CA3 περιοχή, χρειάζεται επίσης και ένα δίκτυο αποκωδικοποίησης. Τον ρόλο αυτό επιφορτίζεται συνήθως η περιοχή CA1 (και το υπέρισμα (subiculum)), δεδομένου ότι υπάρχουν ισχυρές συνδέσεις από την CA3 μέσω της CA1 και του υπερείσματος προς τον ενδορινικό φλοιό ο οποίος θεωρείται το ενδιάμεσο επίπεδο μεταξύ φλοιού και ιππόκαμπου.

Συνολικά έχουμε την εξής εικόνα. Ο ιππόκαμπος λειτουργεί ως μια παροδική (ή και μόνιμη) αποθήκη που μπορεί να αποθηκεύσει γρήγορα νέα πρότυπα.

- Ο ρόλος CA3 περιοχής είναι να αποθηκεύει τα δεδομένα στην συγκεκριμένη χρονική περίοδο και λειτουργεί όπως ένα δίκτυο Hopfield.
- Η οδοντωτή έλικα εκτελεί την κωδικοποίηση των εισερχομένων προτύπων για να είναι κατάλληλα για αποθήκευση. Αυτό συμπεριλαμβάνει και την συμπίεση και την διασπορά.
- Η περιοχή CA1 και το υπέρεισμα εκτελούν την αποκωδικοποίηση των προτύπων που ανασύρθηκαν από την CA3 περιοχή.
- Ο ενδορινικός φλοιός λειτουργεί ως ο ενδιάμεσος μεταξύ του ιππόκαμπου και του εγκεφαλικού φλοιού.

Υπάρχουν όμως θέματα που ανακύπτουν στο σημείο αυτό, όπως π.χ. οι λεπτομέρειες των διαδικασιών αποθήκευσης και ανάσυρσης και άλλα που όμως δεν είναι δυνατόν να αναλυθούν στην παρούσα μελέτη για την νευρογένεση.

Αποφυγή της καταστροφικής παρεμβολής στην οδοντωτή έλικα με νέους νευρώνες.

Στο προηγούμενο πλαίσιο μελέτης, η οδοντωτή έλικα έχει τον ρόλο της κωδικοποίησης εισερχομένων προτύπων που έρχονται από τον ενδορινικό φλοιό, ούτως ώστε να μπορούν να αποθηκευτούν σε ικανό βαθμό στην CA3 περιοχή. Αυτό συμπεριλαμβάνει και την συμπίεση και την διασπορά. Η ιδανική κωδικοποίηση εξαρτάται από την κατανομή των εισερχομένων προτύπων ή με άλλα λόγια από το περιβάλλον μέσα στο οποίο το ζώο βιώνει. Όταν το περιβάλλον αλλάζει, αλλάζει και η κωδικοποίηση ώστε να είναι εγγυημένη η ιδανική κωδικοποίηση και ικανή αποθήκευση νέων προτύπων. Παρόλα αυτά η προσαρμογή της οδοντωτής έλικας στο περιβάλλον έρχεται σε αντίθεση με την ανάγκη τα παλαιά πρότυπα επίσης να είναι σε θέση να ανασυρθούν από την περιοχή CA3. Ας φανταστούμε ένα ζώο που ζει για ένα χρονικό διάστημα σε ένα περιβάλλον Α και έχει προσαρμοσμένη την οδοντωτή του έλικα στην κατανομή των ερεθισμάτων που συναντά σ' αυτό το περιβάλλον Α. Ας εξετάσουμε τώρα ένα ερέθισμα το οποίο δημιουργεί ένα πρότυπο α στον ενδορινικό φλοιό. Το πρότυπο αυτό κωδικοποιείται από την οδοντωτή έλικα για να δημιουργηθεί ένα πρότυπο α' κατάλληλο

για αποθήκευση στην περιοχή CA3. Υποθέτουμε τώρα ότι το ζώο μετακινείται προς το περιβάλλον **B** που έχει διαφορετική κατανομή ερεθισμάτων. Πάλι, η οδοντωτή έλικα θα προσαρμοστεί ώστε να δημιουργήσει ιδανικές κωδικοποιήσεις προτύπων **β** σ' αυτό το νέο περιβάλλον. Εντούτοις, μετά την προσαρμογή το παλαιό πρότυπο **α** θα κωδικοποιηθεί διαφορετικά και θα δημιουργήσει ένα πρότυπο δραστηριότητας **α'νέο** που διαφέρει σημαντικά από το αρχικά αποθηκευμένο **α'** και ως εκ τούτου κάνοντας αδύνατο να ανασυρθεί το πρότυπο **α** από την περιοχή CA3.

Φαίνεται λοιπόν ότι και η οδοντωτή έλικα πάσχει επίσης από το πρόβλημα της καταστροφικής παρεμβολής. Με το που προσαρμόζεται σε ένα νέο περιβάλλον, η κωδικοποιημένη γνώση που αποκτήθηκε στο προηγούμενο περιβάλλον χάνεται αμέσως. Η λύση της διαπλεγμένης εκπαίδευσης δεν μπορεί να εφαρμοστεί διότι το ζώο δεν έχει αυθαίρετη πρόσβαση στα διάφορα ερεθίσματα ώστε να δημιουργήσει μια ακολουθία ερεθισμάτων περιπλεγμένου τύπου ούτε και ο ιππόκαμπος διαθέτει ένα ενδιάμεσο εξισορροπητικό στρώμα που σε κάθε περίπτωση θα είχε ξανά το ίδιο πρόβλημα της καταστροφικής παρεμβολής. Έτσι, η οδοντωτή έλικα πρέπει να διαθέτει κάποια άλλη στρατηγική ώστε να είναι ικανή να προσαρμόζεται σε ένα νέο περιβάλλον χωρίς να λησμονεί την κωδικοποιημένη γνώση που απέκτησε στο παλαιό περιβάλλον.

Σύμφωνα με τα παραπάνω οι [Wiskott L. και συνεργάτες \(2004\)](#), υποστηρίζουν ότι το πρόβλημα της καταστροφικής παρεμβολής στην οδοντωτή έλικα μπορεί να αποφευχθεί επεκτείνοντας την κωδικοποίηση με την πρόσθεση νέων νευρώνων αντί να αλλάζει την κωδικοποίηση μετατρέποντας τα βάρη ήδη διαμορφωμένων συνάψεων. «Οι παλαιοί νευρώνες και τα συναπτικά τους βάρη είναι σταθερά και διατηρούν τον παλαιό κώδικα ενώ προστίθενται νέοι νευρώνες και προσφέρουν τα χαρακτηριστικά που είναι νέα». Οι παραπάνω συγγραφείς εφαρμόζουν και ένα συνδυαστικό μοντέλο όπου αποδεικνύεται η δυνατότητα της παραπάνω στρατηγικής να αποτρέπει την καταστροφική παρεμβολή.

Γιατί όχι νέοι νευρώνες και στις CA3 και CA1 περιοχές?

Εφόσον η οδοντωτή έλικα λύνει το πρόβλημα της καταστροφικής παρεμβολής με την πρόσθεση νέων νευρώνων, θα ήταν δυνατόν η νευρογένεση να φανεί χρήσιμη και στις περιοχές CA3 και CA1?

Εάν θεωρήσουμε ότι ένα δίκτυο Hopfield αποτελεί ένα καλό μοντέλο της περιοχής CA3 είναι προφανές ότι η περιοχή αυτή δεν έχει το πρόβλημα της καταστροφικής παρεμβολής στον ίδιο βαθμό με την οδοντωτή έλικα. Το να προστεθούν μερικοί νέοι νευρώνες σε ένα δίκτυο Hopfield δεν θα βοηθούσε και πολύ στο να καταστούν τα πρότυπα ορθογώνια ούτε θα αυξανόταν σημαντικά η χωρητικότητα. Ως εκ τούτου η νευρογένεση για την περιοχή CA3 θα ήταν άσκοπη.

Η κατάσταση για την περιοχή CA1 είναι διαφορετική. Η οδοντωτή έλικα και η περιοχή CA1 αποτελούν συμπληρωματικά δίκτυα. Το ένα εκτελεί την κωδικοποίηση. Το άλλο εκτελεί την αποκωδικοποίηση σχεδόν ανατρέποντας την κωδικοποίηση. Πρόκειται όντως για την περίπτωση όπου λόγω της στενής σχέσεως μεταξύ κωδικοποίησης και αποκωδικοποίησης η περιοχή CA1 εμφανίζει και αυτή στον ίδιο βαθμό με την οδοντωτή έλικα, το πρόβλημα της καταστροφικής παρεμβολής. Παρόλα αυτά, για αυτόν ακριβώς τον λόγο, είναι αρκετό να λυθεί το πρόβλημα της καταστροφικής παρεμβολής, μόνο στην οδοντωτή έλικα. Εάν η κωδικοποίηση είναι σταθεροποιημένη, η ιδανική αποκωδικοποίηση που διδάχθηκε η CA1 περιοχή είναι επίσης σταθεροποιημένη. Για αυτόν τον λόγο η περιοχή CA1 δεν χρειάζεται καινούργιους νευρώνες. Καταλήγουμε λοιπόν στο συμπέρασμα ότι ενώ η οδοντωτή έλικα χρησιμοποιεί νέους νευρώνες για να αποφύγει την καταστροφική παρεμβολή, η CA1 περιοχή απλά θα προσαρμόζεται πάντοτε ώστε να ανατρέπει ιδανικά την κωδικοποίηση που εκτέλεσε η οδοντωτή έλικα.

Επίσης εάν πράγματι η περιοχή CA1 είχε ανάγκη την χρήση νέων νευρώνων αυτό θα καθιστούσε δύσκολο τον συντονισμό εκπαίδευσης στην οδοντωτή έλικα και στην CA1 περιοχή. Για παράδειγμα ο νέος νευρώνας της CA1 θα έπρεπε να «γνωρίζει» ποιοι από τους νευρώνες της οδοντωτής έλικας είναι παλαιοί(σταθεροποιημένοι) και ποιοι είναι νέοι (εύπλαστοι) ώστε να εκμεταλλευτεί στο μέγιστο τους νέους νευρώνες της CA1 περιοχής. Αυτό όμως φαίνεται απραγματοποίητο.

Είναι αρκετά 30% των νευρώνων?

Από μια απλουστευμένη άποψη, θα μπορούσε κανείς να συμφωνήσει ότι οι νέοι νευρώνες θα πρέπει να προστεθούν όταν εμφανίζονται νέα ερεθίσματα και πρέπει να αποθηκευτούν. Κατ' αυτόν τον τρόπο ο αριθμός των νευρώνων θα έπρεπε να αυξάνει σε

ευθεία αναλογία με τον αριθμό των αποθηκευμένων προτύπων. Είναι εμφανές ότι 30% νέων νευρώνων προστιθεμένων σε ολόκληρη την ζωή είναι πολύ μικρός αριθμός για να στηρίξει την παραπάνω άποψη.

Για να γίνει κατανοητό γιατί 30% θα μπορούσε να είναι ένας επαρκής αριθμός, είναι σημαντικό να διευκρινιστεί η διαφορά μεταξύ *νέου* και *πρωτόγνωρου* ερεθίσματος. Ένα νέο ερέθισμα είναι ένα ερέθισμα που δεν έχει εμφανισθεί πριν αλλά αποτελείται από χαρακτηριστικά που είναι όλα γνωστά. Για παράδειγμα μια λέξη (ερέθισμα) που εμφανίζεται σε ένα κείμενο για πρώτη φορά αλλά είναι δομημένη από γνωστά γράμματα (λατινικοί χαρακτήρες), είναι μια νέα λέξη. Μια πρωτόγνωρη λέξη αντίθετα δεν είναι μόνο μια νέα λέξη αλλά είναι και δομημένη με χαρακτήρες εντελώς άγνωστους (κινέζικοι χαρακτήρες για τους λατινομαθείς). Παίρνουμε λοιπόν ως δεδομένο ότι ένα νέο ερέθισμα μπορεί να αναπαρασταθεί χωρίς δυσκολία με τον ήδη υπάρχοντα κώδικα, ενώ ένα πρωτόγνωρο ερέθισμα χρειάζεται επέκταση του κώδικα για να αναπαραστήσει τους πρωτόγνωρους χαρακτήρες. Φαίνεται λοιπόν λογικό να υποστηριχτεί ότι τα νέα ερεθίσματα απαντώνται σχεδόν με σταθερή συχνότητα σε ολόκληρη την διάρκεια της ζωής, ενώ τα πρωτόγνωρα ερεθίσματα εμφανίζονται ή κατά την πρώιμη ηλικία ή διαφορετικά όταν το περιβάλλον στο οποίο ο οργανισμός διαβιώνει, μεταβάλλεται σημαντικά. Έτσι ο συνολικός αριθμός του 30% νέων νευρώνων φαίνεται να είναι αρκετός για να καλύψει πρωτόγνωρα ερεθίσματα που εμφανίζονται μετά την πρώιμη ηλικία.

Νέοι νευρώνες γεννώνται συνεχώς στην οδοντωτή έλικα. Μερικοί από τους νευρώνες αυτούς ενσωματώνονται στο δίκτυο της οδοντωτής έλικας και γίνονται λειτουργικοί. Πολλοί όμως από αυτούς δεν χρησιμοποιούνται και απομακρύνονται με την διαδικασία της απόπτωσης. Και οι δύο διεργασίες, η γένεση νέων νευρώνων και η ενσωμάτωση, ρυθμίζονται και εξαρτώνται από συμπεριφορικές παραμέτρους.

Κατά την ρύθμιση προκύπτει το πρόβλημα των διαφορετικών χρονικών περιόδων. Εφόσον η γένεση και ενσωμάτωση των νέων νευρώνων χρειάζεται εβδομάδες, ο οργανισμός δεν μπορεί να αρχίσει να γεννά νέους νευρώνες όταν αυτοί χρειάζονται. Θα πρέπει να διαθέτει ορισμένους από αυτούς σε στοκ και όσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα να εκτεθεί σε πρωτόγνωρα ερεθίσματα, τόσο μεγαλύτερο στοκ νέων νευρώνων θα πρέπει να διαθέτει.

Το πρόβλημα των διαφορετικών χρονικών περιόδων μεταξύ εμφάνισης πρωτόγνωρου ερεθίσματος και της καθυστέρησης γένεσης νέων νευρώνων μπορεί να δώσει απάντηση σε δύο παρατηρήσεις. Πρώτα απ' όλα εάν υποθέσουμε ότι νέοι νευρώνες μη ενσωματωμένοι στο δίκτυο δεν μπορούν να διατηρηθούν στην ζωή επί μακρόν, είναι προφανές ότι νέοι νευρώνες θα πρέπει να γεννώνται συνεχώς και πολλοί από αυτούς θα πρέπει να απομακρύνονται ώστε να υπάρχει δυνατότητα μερικοί από αυτούς να είναι διαθέσιμοι στην κατάλληλη αναγκαία στιγμή. Δεύτερον, με στόχο να μη γίνεται μεγάλη σπατάλη εφοδίων κατά την γένεση νέων νευρώνων, η νευρογένεση θα πρέπει να ρυθμίζεται σε σχέση με την αναμενόμενη συχνότητα έκθεσης σε πρωτόγνωρα ερεθίσματα. Εντούτοις από την στιγμή που η γένεση νέων νευρώνων είναι αργή διαδικασία, η πρόβλεψη έκθεσης σε πρωτόγνωρα ερεθίσματα είναι σε κάθε περίπτωση αναξιόπιστη. Κατά συνέπεια θεωρούνται προγνωστικοί μερικοί μη ειδικοί παράγοντες όπως η απλή σωματική άσκηση.

Τέλος είναι προφανές ότι με όλα όσα έχουν περιγραφεί πράγματι έχουν γίνει πολλά και σημαντικά βήματα στον χώρο της γένεσης νέων κυττάρων στον ενήλικα εγκέφαλο. Ο δρόμος όμως είναι ακόμα μακρύς. Και ενώ οι επιστήμονες αντιμετωπίζουν την πρόκληση επιπλέον υποθέσεων και επαλήθευσης απαντήσεων στις συγκεκριμένες ερωτήσεις, που προκύπτουν από το καυτό αυτό θέμα, εμείς, η κοινωνία, αντιμετωπίζουμε την πρόκληση της διατήρησης του υγιούς σκεπτικισμού και ορθής αξιολόγησης αυτών των απαντήσεων.

Βιβλιογραφία

- Altman J. (1962).** Are new neurons formed in the brains of adult mammals? *Science* 135:1127-1128.
- Altman J. (1963).** Autoradiographic investigation of cell proliferation in the brains of rats and cats. Postnatal growth and differentiation of the mammalian brain, with implications for a morphological theory of memory. *Anat Rec* 145:573-591.
- Altman J. (1966).** Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis II. A longitudinal investigation of the kinetics, migration and transformation of cells incorporating tritiated thymidine in infant rats, with special reference to postnatal neurogenesis in some brain regions. *J Comp Neurol* 128:431-474.
- Altman J and Das GD. (1965).** Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol* 124:319-335.
- Altman J. (1992).** “The early stages of nervous system development: neurogenesis and neuronal migration” in : A. Bjorklund, T Hokfelt and H Tohyama (eds) *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, vol 10: Ontogeny of Transmitters and Peptides in the CNS. Elsevier, Amsterdam. pp. 1-31.
- Alvarez-Buylla A, Nottebohm F (1988).** Migration of young neurons in adult avian brain. *Nature* 335:353-354.
- Alvarez-Buylla A, Ling C-Y, Nottebohm F. (1992).** High vocal center growth and its relation to neurogenesis, neuronal replacement and song acquisition in juvenile canaries. *J Neurobiol* 23:396-406.
- Alvarez-Buylla A, Garcia-Verdugo JM, Tramontin AD (2001).** A unified hypothesis on the lineage of neural stem cells. *Nat Rev Neurosci* 2:287-293.
- Ambrogini P, Cuppini R, Cuppini C, Ciaroni S, Cecchini T, Ferri P, Sartini S, Del Grande P, (2000).** Spatial learning affects immature granule cell survival in adult rat dentate gyrus. *Neurosci Lett* 286(1) 21-24.
- Amit DJ. (1989).** Modeling Brain Function: The World of Attractor neural Networks. Cambridge University Press.

- Asn B and Rousset S. (1997).** Avoiding catastrophic forgetting by coupling two reverberating neural networks. *Comptes Rendus de l' Academie des Sciences- Series III- Science de la Vie*, 320(12):989-997.
- Atkinson RC, Siffrin RM. (1968).** Human memory: A proposed system and its control Processes. In W.K.Spence & JT Spence (Eds), *The psychology of learning and motivation: Vol. 1 Advances in research and Theory*. New York: Academic Press, pp 89-195.
- Bailey CH, Kandel ER. (1993).** Structural changes accompanying memory storage. *Ann Rev Physiol* 55:397-426.
- Barnea A and Nottebohm F (1994).** Seasonal recruitment of hippocampal neurons in adult free-ranging black-capped chickadees. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:11217-11221.
- Bentz HJ, Hagstroem M and Palm G. (1989).** Information storage and effective data retrieval in sparse matrices. *Neural Networks*, 2:289-293.
- Bishop CM. (1995).** *Neural Networks for Pattern Recognition*. Oxford University Press.
- Βοσνιάδου Σ. (2001).** Μνήμη. Εισαγωγή στην Ψυχολογία. Εκδ. Gutenberg. Αθήνα σελ. 181-202.
- Boss BD, Peterson GM, Cowan WM. (1985).** On the number of neurons in the dentate gyrus of the rat. *Brain Res* 338:144-150
- Cage F.H., (2000).** Mammalian Neural Stem Cells, *Science*. 287:1433-1438
- Cameron HA, Wooley C. S. McEwen B.S, Gould E. (1993).** Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience* 56:337-344.
- Cameron HA, McKay RD. (2001).** Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. *J Comp Neurol* 435:406-417.
- Cao L, Jiao X, Zuzga DS, Liu Y, FongMD, Young D, During MJ, (2004).** VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning and memory. *Nature Genetics* 36(8):827-835.
- Carleton A, Rochefort C, Morante-Oria J, Desmaisons D, Vincent JD, Gheusi G and Lledo PM. (2002).** Making scents of olfactory neurogenesis. *J Neurophysiology- Paris*, 96:115-122.
- Carlson BM. (2004).** *Human embryology and Developmental Biology*, Third Edition, Mosby, St Louis.

- Cohen NJ, Eichenbaum H. (1993).** Memory, Amnesia and Hippocampal System. Cambridge, MA:MIT Press.
- Carpentier P, Delamanche IS, Le Bert M, Blandhet G, Bouchaud C (1990).** Seizure-related opening of the blood-drain barrier induced by soman: possible correlation with the acute neuropathology observed in poisoned rats. *Neurotoxicology* 11: 493-508.
- Cowan WM. (1979).** The development of the brain *Sci Am* 241: 112-133.
- Churchill JD, Galvez R, Colcombe S, Swain RA, Kramer AF, Greenough WT. (2002).** Exercise, experience and the aging brain. *Neurobiol Aging* 23(5):941-955.
- Daszuta A, Hery M, Banasr M, Hery F, Brezun J. (2001).** Serotonin mediates estrogen stimulation of adult cell proliferation in the rat dentate gyrus. *Soc Neurosci Abstr* 141:1.
- Delp MD, Armstrong RB, Godfrey DA, Laughlin MH, Ross CD, Wilkerson MK. (2001).** Exercise increases blood flow to locomotor, vestibular, cardiorespiratory and visual regions of the brain in miniature swine. *J. Physiol (Lond)* 533:849-859.
- Eichenbaum H. (2002).** The cognitive neuroscience of memory. Oxford University Press. New York.
- Ekdahl CT, Claassen JH, Bonde S, Kokaia Z, Lindvall O. (2003).** Inflammation is detrimental for neurogenesis in adult brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 100(23):13632-13637.
- Endo Y, Nishimura JI, Kobayashi S, Kimura F. (1997).** Long-term glucocorticoid treatments decrease local cerebral blood flow in the rat hippocampus in association with histological damage. *Neuroscience* 79:745-752.
- Endo Y, Nishimura JI, Kobayashi S, Kimura F. (1999).** Chronic stress exposure influences local cerebral blood flow in the rat hippocampus. *Neuroscience* 93:551-555.
- Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH. (1998).** Neurogenesis in the adult human Hippocampus. *Nat. Med* 4:1313-1317.
- French RM. (1997).** Pseudo-recurrent connectionist networks: An approach to the "sensitivity-stability" dilemma. *Connection Science*, 9: 353-379.
- Galli R, Gritti A, Bonfanti L, Vescovi AL. (2003).** Neural stem cells. *Circulation Research* 92(6): 598-626.

- Gould E, McEwen BS, Tanapat P, Galea L.A.M. Fuks E. (1997).** Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *J Neurosci* 17: 2492-2498.
- Gould E, Tanapat P, McEwen BS., Flugge G, Fuchs E. (1998).** Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:3168-3171.
- Gould E, Beylin A, Tanapat P Reeves A, Shors TJ. (1999a).** Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nat neurosci* 2(3):203-205.
- Gould E, Reeves AJ, Fallah M, Tanapat P, Gross CG, Fuchs E. (1999b).** Hippocampal neurogenesis in Old world primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:5263-5267.
- Gould E, Reeves AJ, Graziano MSA, Gross CG. (1999c).** Neurogenesis in the neocortex of Adult Primates. *Science* 286: 548-552.
- Gould E, Vail N, Wagers M, Gross G (2001).** Adult-generated hippocampal and neocortical neurons in macaques have a transient existence. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 10910-10917.
- Gould E and Gross CG. (2002).** Neurogenesis in adult mammals: some progress and problems. *The Journal of Neuroscience*, 22(3):619-623.
- Gross CG. (2000).** Neurogenesis in the adult brain: death of a dogma. *Nat Rev Neurosci* 1:67-73.
- Gueneau G, Privat A, Druet J, Court L. (1982).** Subgranular zone of the dentate gyrus of young rabbits as a secondary matrix. *Dev Neurosci* 5:345-358.
- Jacobs BL. (2002).** Adult brain neurogenesis and depression. *Brain Behav Immun* 16(5): 602-609.
- Jin K, Peel AL, Mao XO, Xie L, Cottrell BA, Henshall DC, Grenberg DA. (2004).** Increased hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 101(1):343-347.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. (2000).** Μνήμη και Μάθηση. Στο *Νευροεπιστήμη και Συμπεριφορά. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης*. σελ 681-698.

Kaplan MS and Hinds JW. (1977). Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs. *Science* 197:1092-1094.

Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH, (1997). More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 386:493-495.

Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH, (1998). Experience-induced neurogenesis in the senescent dentate gyrus. *J Neurosci* 18:3206-3212.

Kempermann G, Brandon EP, Gage FH. (1998). Environmental stimulation of 129/SvJ mice causes increased cell proliferation and neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Curr Biol* 8(16):939-942.

Kempermann G. (2002). Why new neurons? Possible Functions for adult hippocampal neurogenesis. *J Neurosci* 22(3): 635-638.

Kempermann G and Neumann H. (2003). Microglia: The Enemy Within? *Science* 302, 1689-1690.

Kirn JR, Alvarez-Bauylla A, Nottebohm F. (1991). Production and survival of projection neurons in a forebrain vocal center of adult male canaries. *J Neurosci* 11:1756-1762.

Kirn JR, Nottebohm F (1993). Direct evidence for loss and replacement of projection neurons in adult canary brain. *J Neurosci* 13:1654-1663.

Kirn JR, O'Loughlin B, Kasparian S, Nottebohm F. (1994). Cell death and neuronal recruitment in the high vocal center of adult male canaries are temporally related to changes in song. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:7844-7848.

Kirn JR, Fishman Y, Sasportas K, Alvarez-Bauylla A, Nottebohm F. (1999). Fate of new neurons in adult canary high vocal center during the first 30 days after their formation. *J Comp Neurol* 411: 487-494.

Kokaia Z, Lindvall O. (2003). Neurogenesis after ischaemic brain insults. *Curr Opin Neurobiol.* 13(1):127-132.

Kornack DR and Rakic P. (1999). Continuation of neurogenesis in the hippocampus of the adult macaque monkey. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:5768-5773

Kornack DR and Rakic P. (2001b). Cell proliferation without neurogenesis in adult primate neocortex. *Science* 294: 2127-2130.

Kuhn HG, Dickinson-Anson H, Gage FH. (1996). Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age –related decrease of neuronal progenitor proliferation. *J Neurosci* 16:2027-2033.

Lavenex P, Steele MA, Jacobs LF. (2000). Sex differences, but no seasonal variations in the hippocampus of food-caching squirrels: a stereological study. *J Comp Neurol* 425:152-166.

Lemaire V, Koehl M, Le Moal M, Abrous DN (2000). Prenatal stress produces learning deficits associated with inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:11033-11037.

Leuner B, Mendolia-Loffredo S, Kozorovitskiy Y, Samburg D, Gould E, Shors TJ. (2004). Learning enhances the survival of new neurons beyond the time when the hippocampus is required for memory. *J Neurosci.* 24(34):7477-7481.

Li XC, Jarvis ED, Alvarez-Borda B, Lim DA, Nottebohm F. (2000). A relation between behaviour, neurotrophin expression and new neuron survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 8584-8589.

Luskins MB. (1993). Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from a forebrain subventricular zone. *Neuron* 11: 173-189.

McClelland JL, McNaughton BL and O'Reilly RC. (2002). Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: Insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. In Polk T.,A., and Seifert C.,M. editor, *Cognitive Modeling*, pp 499-534. A Bradford Book, The MIT Press.

McCloskey M and Cohen NJ. (1989). Catastrophic interference in connectionist networks: The sequential learning problem. In Bower, G.H., editor, *The psychology of learning and motivation*, volume 24, pages 109-165. Academic Press, New York.

McEwen BS. (2002). Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process. *Neurobiol Aging* 23(5): 921-939.

Merrill DA, Karim R, Darraq M, Chiba AA, Tuszynski MH. (2003). Hippocampal cell genesis does not correlate with spatial learning ability in aged rats. *J Comp Neurol.* 459:(2)201-207.

- Miller MW and Nowakowski RS. (1988).** Use of bromodeoxyuridine-immunoistochemistry to examine the proliferation, migration and time of origin of cells in the central nervous system. *Brain Res* 457:44-52.
- Monje ML, Mizumatsu S, Fike JR, Palmer TD. (2002).** Irradiation induces neural stem cell dysfunction. *Nature med.* 8:955-962
- Monje ML, Toda H., Palmer TD., (2003).** Inflammatory Blockade Restores Adult Hippocampal Neurogenesis. *Science* 302:1760-1764.
- Nilsson M, Perfilieva E, Johansson U, Orwar O, Eriksson PS (1999)** Enriched environment increases neurogenesis in the adult rat dentate gyrus and improves spatial memory. *J Neurobiol* 39:569-578.
- Nottebohm F, (2002).** Why are some neurons replaced in adult brain? *J Neurosci* 22(3):624-628.
- Okano HJ, Pfaff DW, Gibbs RB. (1993).** RB and Cdc2 expression in brain: correlation with 3H-thymidine incorporation and neurogenesis *J Neurosci* 13:2930-2938.
- Ormerod BK, Galea LA. (2001).** Reproductive status influences cell proliferation and cell survival in the dentate gyrus of adult female meadow voles: a possible regulatory role for estradiol. *Neuroscience* 102:369-379.
- Παπαδόπουλος ΧΓ. (1998).** Πρώιμα στάδια ανάπτυξης του κεντρικού νευρικού συστήματος. Στο Παπαδόπουλος ΧΓ, Καραγωγέως Δ, Κούβελας Η, Τριάρχου Α. Ο εγκέφαλος στο χρόνο. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης. σελ 1-17.
- Prickaerts J, Koopmans G, Blokland A, Scheepens A, (2004).** Learning and adult neurogenesis: survival with or without proliferation? *Neurobiol Learn Mem.* 81(1):1-11.
- Rasika S, Nottebohm F, Alvarez-Buylla A (1994).** Testosterone increases the recruitment and/or survival of new HVC neurons in adult female canaries. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:7854-7858.
- Rasika S, Alvarez- Buylla A, Nettebohm F. (1999).** BDNF mediates the effects of testosterone on the survival of new neurons in an adult brain. *Neuron* 22:53-62.
- Santarelli L, Saxe MD, Gross C, et al., (2003).** Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioural effects of antidepressants. *Science* 301:805-809.
- Scharff C, Kirn JR, Macklis J, Nottebohm F. (2000).** Targeted neuronal death affects neuronal replacement and vocal behaviour in adult songbirds. *Neuron* 25:481-492.

Scoville, WB. (1954). The limbic lobe in man. *J Neurosurg.* 11:64-66.

Scoville WB, Milner B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 20::11-21.

Seki T and Arai Y. (1993). Highly polysialylated neural cell adhesion molecule (NCAM-H) is expressed by newly generated granule cells in the dentate gyrus of the adult rat. *J Neurosci* 13: 2351-2358.

Seki T and Arai Y. (1995). Age-related production of new granule cells in the adult dentate gyrus. *NeuroReport* 6:2479-2482.

Seri B, Garcia-Verdugo JM, McEwen BS, Alvarez-Buylla A. (2001). Astrocytes give rise to new neurons in the adult mammalian hippocampus. *J Neurosci* 21:7153-7160.

Shors TJ, Townsend DA, Zhao M, Kozorovitskiy Y, Gould E, (2002). Neurogenesis may relate to some but not all types of hippocampal-dependent learning. *Hippocampus* 12:578-584.

Snyder JS, Kee N, Wojtowicz JM. (2001). Effects of adult neurogenesis on synaptic plasticity in the rat dentate gyrus. *J Neurophysiol* 85:2423-2431.

Squire LR. (1987). *Memory and Brain.* New York: Oxford University Press.

Stanfield BB and Trice JE. (1988). Evidence that granule cells generated in the dentate gyrus of adult rats extend axonal projections. *Exp Brain Res* 72:399-406.

Takahashi T, Nowakowski RS, Caviness Jr VS. (1992). BrdUas an S-phase marker for quantitative studies of cytokinetic behaviour in the murine cerebral ventricular zone. *J Neurocytol* 21:185-197.

Tanapat P, Hastings NB, Reeves AJ, Gould E. (1999). Estrogen stimulates a transient increase in the number of new neurons in the dentate gyrus of the adult female rat. *J Neurosci* 19:5792-5801.

Tanapat P, Hastings NB, Rydel TA, Galea LA, Gould E. (2001). Exposure to fox odor inhibits cell proliferation in the hippocampus of adult rats via an adrenal hormone-dependent mechanism. *J comp Neurol* 437:496-504.

Tillfors M, Furmark T, Marteinsdottir I, Fischer H, Pissiota A, Langstrom B, Fredrikson M. (2001) Cerebral blood flow in subjects with social phobia during stressful speaking tasks: a PET study. *Am J Psychiatry* 158: 1220-1226.

Tramontin AD, Brenowitz EA (1999). A field study of seasonal neuronal incorporation into the song control system of a songbird that lacks adults song learning. *J Neurobiol* 40:316-326.

Tulving E, Shacter DL (1990). Priming and human memory systems. *Science* 247:301-306.

van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH. (1999). Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice *Proc Natl Acad Sci USA*. 96(23):13427-13431.

van der Kooy D and Weiss S. (2000). Why stem cell? *Science* 287: 1439-1441.

Wang S, Scott BW, Wojtowicz JM. (2000). Heterogenous properties of dentate granule neurons in the adult rat. *J Neurobiol* 42:248-257.

Watt FM and Hogan BLM, (2000). Out of Eden: stem cells and their niches. *Science* 287:1427-1430.

Wiskott L, Rasch MJ and Kempermann G. (2004). What is the functional role of adult neurogenesis in the hippocampus? *Cognitive Sciences EPrint Archive (CogPrints)* 4012. 1-39.

Zhang R, Wang Y, Zhang L, Zhang Z, Tsang,W, Lu M,Zhang L, Chopp M. (2002). Sildenafil (Viagra) induces neurogenesis and promotes functional recovery after stroke in rats. *Stroke* 33:2675-2680.