

Ana-Aliana MIRON

**FIZIOLOGIA SISTEMULUI NERVOS
CENTRAL**

Note de curs



Editura
Universității
Transilvania
din Brașov

2024

EDITURA UNIVERSITĂȚII TRANSILVANIA DIN BRAȘOV

Adresa: Str. Iuliu Maniu nr. 41A

500091 Brașov

Tel.: 0268 476 050

Fax: 0268 476 051

E-mail: editura@unitbv.ro

Editură recunoscută CNCSIS, cod 81

ISBN 978-606-19-1770-9 (ebook)

Copyright © Autorul, 2024

Lucrarea a fost avizată de Consiliul Departamentului de Discipline Fundamentale Profilactice și Clinice, Facultatea de Medicină a Universității Transilvania din Brașov.

Cuprins

Cuvânt înainte	7
Listă de abrevieri.....	8

Partea I. INTRODUCERE ÎN FIZIOLOGIA SISTEMULUI NERVOS

CENTRAL..... 9

Capitolul 1. SISTEMUL NERVOS	9
I.1.1. Definirea și funcția sistemului nervos	9
I.1.2. Diviziunea anatomică și funcțională a sistemului nervos.....	9
Capitolul 2. NOȚIUNI DE ANATOMIE A SISTEMULUI NERVOS CENTRAL	12
I.2.1. Creierul	12
I.2.2. Măduva spinării	14
I.2.3. Nivele de funcționare ale SNC	15
Capitolul 3. CELULELE SISTEMULUI NERVOS	16
I.3.1. Neuronii	17
I.3.2. Celulele gliale	21

Partea a II-a. COMUNICAREA NEURONALĂ ȘI

PLASTICITATEA23

Capitolul 1. SINAPSA.....	23
II.1.1. Neuronii presinaptici și postsinaptici	23
II.1.2. Sinapsele - tipuri, fiziologie, funcții.....	24
II.1.3. Neurotransmițătorii	30
II.1.4. Potențiale electrice excitatorii	35
II.1.5. Potențiale electrice inhibitorii	38
II.1.6. Rolul dendritelor	39
II.1.7. Particularități ale transmiterii sinaptice.....	39

Capitolul 2. RECEPTORI, CIRCUITE NEURONALE, PROCESAREA.....	41
INFORMAȚIEI.....	41
II.2.1. Tipuri de receptori	41
II.2.2. Conducerea impulsurilor nervoase.....	42
II.2.3. Procesarea semnalelor nervoase; rețele neuronale	44
II.2.4. Modalități de prelungire a semnalului nervos	47
II.2.5. Stabilitatea circuitelor neuronale.....	48
Capitolul 3. PLASTICITATEA NEURONALĂ.....	49
II.3.1. Regula lui Hebb și plasticitatea sinaptică.....	49
II.3.2. Stimularea și inhibiția pe termen lung.....	51
II.3.3. Neurogeneza și neurodegenerescenta.....	52
Partea a III-a. SISTEME SENZITIVE ȘI MOTORII.....	53
Capitolul 1. SISTEMELE SENZITIVE.....	53
III.1.1. Sistemul somatosenzitiv.....	53
III.1.2. Sistemul vizual.....	76
III.1.3. Sistemul auditiv	90
III.1.4. Sistemul gustativ	97
III.1.5. Sistemul olfactiv	100
III.1.6. Sistemul vestibular.....	102
Capitolul 2. SISTEMUL MOTOR	105
III.2.1. Măduva spinării și reflexele medulare	105
III.2.2. Cortexul cerebral și controlul motor voluntar.....	113
III.2.3. Trunchiul cerebral și controlul motor	117
III.2.4. Cerebelul și coordonarea motorie	118
III.2.5. Ganglionii bazali și controlul motor	122

Partea a IV-a. FUNCȚII COGNITIVE SUPERIOARE.....	126
Capitolul 1. FUNCȚII INTEGRATIVE.....	126
Capitolul 2. CORTEXUL PREFRONTAL: FUNCȚII EXECUTORII	129
IV.2.1. Luarea deciziilor, planificarea și rezolvarea problemelor	129
IV.2.2. Atenție și memorie de lucru	129
Capitolul 3. TRANSFERUL DE INFORMAȚIE ÎNTRE EMISFERE	129
Capitolul 4. GÂNDURILE ȘI CONȘTIENȚA	130
Capitolul 5. MEMORIA	130
IV.5.1. Memoria de scurtă durată.....	131
IV.5.2. Memoria intermediară	132
IV.5.3. Memoria de lungă durată.....	133
IV.5.4. Consolidarea memoriei	133
IV.5.5. Rolul hipocampului în procesele mnezice	134
Capitolul 6. SISTEMUL LIMBIC.....	135
IV.6.1. Rolul hipotalamusului	135
IV.6.2. Bazele fiziologice ale comportamentului.....	137
IV.6.3. Funcțiile hipocampului.....	138
IV.6.4. Rolul amigdalei	139
IV.6.5. Sistemele activatoare ale creierului.....	140
Capitolul 7. FIZIOLOGIA SOMNULUI; CICLUL SOMN-VEGHE	143
IV.7.1. Tipuri de somn.....	143
IV.7.2. Mecanisme și structuri implicate.....	145
IV.7.3. Ciclul somn-veghe.....	146
IV.7.4. Funcțiile fiziologice ale somnului	147
Capitolul 8. ACTIVITATEA ELECTRICĂ A CREIERULUI; UNDELE CEREBRALE	148

Partea a V-a. SISTEMUL NERVOS VEGETATIV	151
Capitolul 1. ANATOMIA ȘI FUNCȚIA SNV	151
V.1.1. Organizarea sistemului nervos simpatic	151
V.1.2. Organizarea sistemului nervos parasimpatic	152
V.1.3. Neurotransmițătorii SNV: acetilcolina și noradrenalina.....	154
V.1.4. Receptorii sistemului nervos vegetativ	156
V.1.5. Efectele stimulării simpatice și parasimpatice.....	157
V.1.6. Rolul medulosuprarenalei.....	160
V.1.7. Reflexele vegetative	160
V.1.8. Răspunsul simpatic la stres.....	161
V.1.9. Controlul sistemului nervos vegetativ	162
V.1.10. Implicații clinico-farmacologice.....	163
 Partea a VI-a. CIRCULAȚIA CEREBRALĂ. LICHIDUL	
CEFALORAHIDIAN. METABOLISMUL CREIERULUI.....	165
Capitolul 1. CIRCULAȚIA CEREBRALĂ	165
Capitolul 2. LICHIDUL CEFALORAHIDIAN	168
Capitolul 3. METABOLISMUL CEREBRAL	170
 Bibliografie.....	171

Cuvânt înainte

Sistemul nervos central stă la baza funcționării noastre ca ființe umane. De la cele mai simple reflexe până la gândurile cele mai complexe, toate își au originea în structurile și rețelele neuronale ale sistemului nervos central.

Această carte își propune să ofere studenților la medicină o introducere detaliată și accesibilă în lumea fascinantă a fiziologiei sistemului nervos central, și să ofere un instrument de studiu pentru înțelegerea mecanismelor complexe care guvernează activitatea creierului și a măduvei spinării.

Noțiunile de fiziologie ale sistemului nervos central sunt prezentate într-o manieră integrativă, astfel încât să faciliteze studenților înțelegerea funcționării organismului uman ca un întreg. Începând cu unitățile structurale de bază ale creierului și principiile generale de funcționare, și continuând cu formarea și mecanismele rețelelor neuronale complexe, cartea oferă o imagine de ansamblu asupra funcționării creierului uman, de la cele mai simple reflexe până la cele mai sofisticate procese mentale.

De asemenea, multe dintre noțiunile de structură și funcție fiziologică sunt corelate și cu elemente de fiziopatologie și farmacologie, înlesnind astfel trecerea dinspre zona preclinică înspre cea clinică.

Materialul este însoțit de elemente vizuale care vin în sprijinul procesului de învățare iar ilustrațiile reprezentative au devenit astfel o componentă didactică de bază.

Îmi doresc ca această carte să fie un instrument valoros în primii ani de formare a viitoarelor generații de studenți.

Listă de abrevieri

SNC-sistem nervos central	PR-potențial de repaus
SNP-sistem nervos periferic	FEM-forța electromotoare
GABA-acid gamma-aminobutiric	PPSE-potențial postsinaptic excitator
GTP-guanozin trifosfat	PPSI-potențial postsinaptic excitator
ATP-adenozin trifosfat	AMPA-acid alfa-amino-3-hidroxi- 5-metil-4-isooxazol-propionic acid
cAMP-ciclic adenozin monofosfat	ARNm-ARN mesager
cGMP-ciclic guanozin monofosfat	SRAA-sistem reticulat activator ascendent
GDP-guanozin difosfat	SRD-sistem reticulat descendent
PA-potențial de acțiune	REM-rapid eye movement
TRH-hormon eliberator de tirotropină	PER-period circadian protein
LH- hormon luteinizant	CRY-crystal protein
LH-RH- hormon eliberator de LH	CLOCK- circadian locomotor output cycles kaput
GH- hormon de creștere	BMAL- Brain and muscle arnt- like
GHIH-hormon inhibitor al GH	EEG-electroencefalogramă
ACTH-adenocorticotrop hipofizar	SNV-sistem nervos vegetativ
α -MSH- α melanocitostimulator	MAO-monoamin-oxidază
TSH-hormon stimulator al tiroidei	COMT-Catecol-O-metil transferază
ADH-hormon antidiuretic	LCR-lichid cefalorahidian
BDNF-factor neurotrofic derivat din creier	
NO-oxid nitric	
H ₂ S-hidrogen sulfurat	
CO- monoxid de carbon	
ChAT-colinacetil transferază	
ATP-aza Na-K-pompa ATP-aza sodiu-potasiu	

Partea I. INTRODUCERE ÎN FIZIOLOGIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Capitolul 1. SISTEMUL NERVOS

I.1.1. Definirea și funcția sistemului nervos

Sistemul nervos este o rețea complexă și interconectată de celule și țesuturi specializate responsabile de coordonarea și reglarea diferitelor procese fiziologice din corpul uman. Poate fi împărțit, grosier, în sistem nervos central (SNC), respectiv creier și măduva spinării, și sistem nervos periferic (SNP), ce include toți nervii și ganglionii din afara creierului și măduvei spinării (Bilston, 2011).

SNC acționează ca un centru de comandă, procesând și integrând informațiile primite de la SNP și apoi inițiind răspunsurile adecvate. Pe de altă parte, sistemul nervos periferic servește drept rețea de comunicare: transmite informații senzoriale din corp către sistemul nervos central și transmite comenzi motorii de la SNC către mușchi și alte organe efectoare (Bilston, 2011).

I.1.2. Diviziunea anatomică și funcțională a sistemului nervos

Sistemul nervos central poate fi împărțit în două componente principale: encefalul și măduva spinării.

Encefalul este mai departe împărțit în mai multe regiuni distincte, fiecare cu funcții specializate:

- a) Cortexul emisferelor cerebrale este responsabil pentru funcțiile cognitive superioare, cum ar fi gândirea conștientă, limbajul și procesele de luare a deciziilor.

- b) Cerebelul, situat în partea din spate a creierului, asigură echilibrul și coordonarea mișcărilor
- c) Trunchiul cerebral, care conectează creierul la măduva spinării, controlează funcții esențiale precum respirația, frecvența cardiacă și tensiunea arterială.
- d) Diencefalul, alcătuit din talamus (cu rol în susținerea proceselor motorii și de limbaj) și hipotalamus, cu rol de conectare a sistemului nervos cu sistemul endocrin (prin intermediul hipofizei) și de secreție a unor neurohormoni (Figura 1).

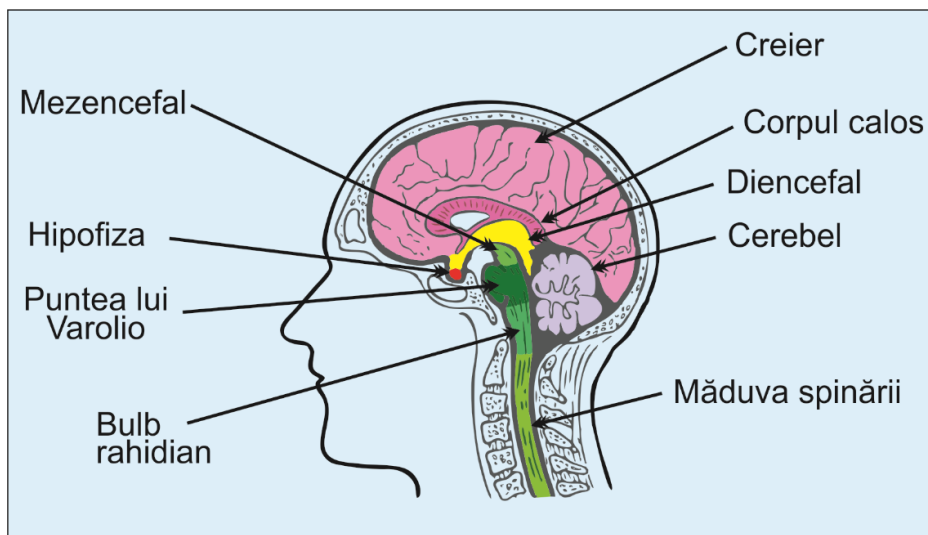


Figura 1. Structurile SNC

Măduva spinării, cealaltă componentă a SNC, servește ca o autostradă de comunicații, transmitând informații senzoriale de la corp la creier și transmitând comenzi motorii de la creier la mușchi. De asemenea, este responsabilă pentru coordonarea acțiunilor reflexe simple, cum ar fi reflexul rotulian.

Sistemul nervos periferic este alcătuit din nervi și ganglioni nervoși localizați în afara creierului și măduvei spinării. Acesta asigură preluarea informațiilor senzoriale și transmiterea răspunsurilor motorii adecvate (Figura 2).

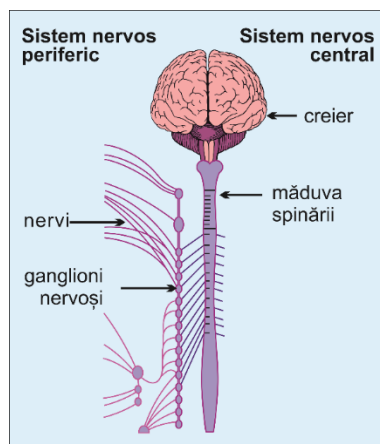


Figura 2. Sistem nervos central și periferic

În plus față de această diviziune anatomică, sistemul nervos poate fi împărțit în două sisteme funcționale majore (Chauvet et al., 2004) :

- a) **Sistemul nervos somatic**, care controlează mișcările voluntare și percepția senzorială conștientă.
- b) **Sistemul nervos vegetativ** controlează automat funcții vitale precum bătăile inimii, respirația și digestia, fiind împărțit astfel:
 - **Sistemul nervos parasimpatic**: controlează activitățile organelor în stare de repaus, cum ar fi digestia, secreția glandulară și funcțiile de înlocuire a resurselor.
 - **Sistemul nervos simpatic**: activează reacția de tip "luptă sau fugă" în organism, crescând frecvența cardiacă, tensiunea arterială și circulația sanguină la nivelul mușchilor, în timp ce reduce activitatea organelor interne în stare de repaus.

În rezumat, sistemul nervos central și sistemul nervos periferic au fiecare funcții specializate, și sunt responsabile pentru o gamă largă de funcții, de la percepția senzorială la controlul motor și procesele cognitive superioare. Ca urmare, o înțelegere detaliată a anatomiei și fiziologiei sistemului nervos este fundamentală pentru domeniul medicinei și al științelor biomedicale (Cantor & Cantor, 1995; Chauvet et al., 2004; McGuigan, 1994).

Capitolul 2. NOȚIUNI DE ANATOMIE A SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

I.2.1. Creierul

Funcționarea SNC nu poate fi înțeleasă fără a deține câteva noțiuni de bază în privința anatomiei. Prin urmare, subcapitolul următor explorează structura anatomică a creierului.

Creierul este compus din patru lobi: frontal, parietal, occipital și temporal. Fiecare dintre acești lobi are o structură particulară și funcții specializate, contribuind la integrarea și procesarea generală a informațiilor în creier, și de asemenea au rol integrat în funcționarea generală a organismului.

Lobul frontal este considerat “centrul de comandă”, și este responsabil în primul rând pentru funcțiile cognitive de ordin superior, cum ar fi luarea deciziilor, rezolvarea problemelor și controlul mișcărilor voluntare. Lobul parietal integrează informații senzoriale, facilitând conștientizarea noastră spațială și înțelegerea mediului nostru fizic. Lobul temporal este implicat în formarea memoriei, procesarea limbajului și percepția auditivă. În cele din urmă, lobul occipital este dedicat procesării vizuale, permițându-ne să interpretăm și să dăm sens lumii vizuale din jurul nostru. (Mulroney & Myers, 2016; Hall & Hall, 2020).

Deși fiecare lob cerebral are funcții specifice, creierul funcționează ca un întreg, iar activitățile noastre mentale și motorii complexe sunt rezultatul interacțiunii dintre diferitele componente ale creierului și ale organismului.

Funcțiile specializate ale lobilor asigură baza cunoașterii, percepției și comportamentului uman; acestea sunt ilustrate în Figura 3.

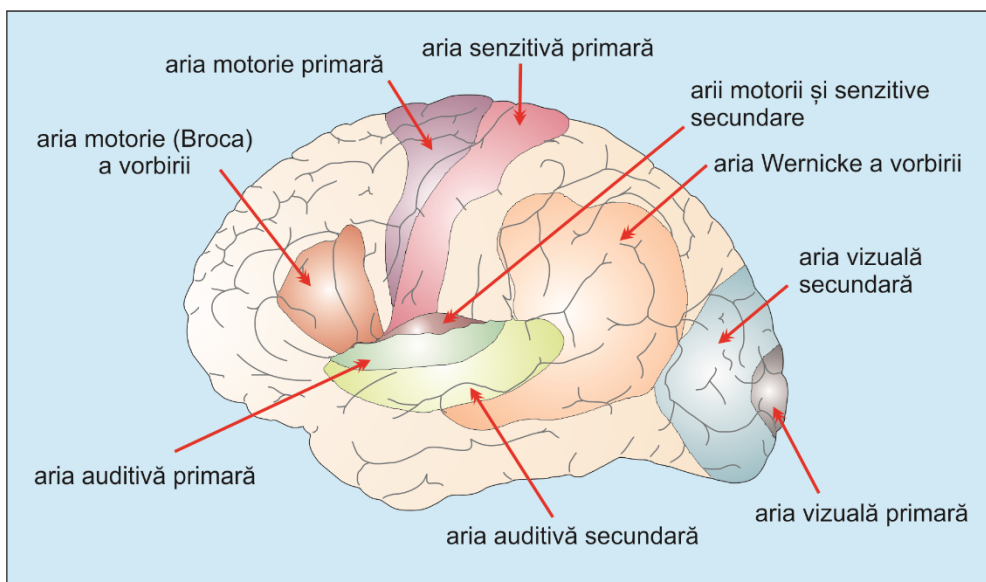


Figura 3. Lobii cerebrali și funcțiile lor

Lobul frontal este cel mai mare dintre cei patru lobi cerebrali și este situat în partea anterioară a creierului. Este împărțit în mai multe regiuni distincte, inclusiv cortexul motor primar, cortexul premotor și cortexul prefrontal. Cortexul motor primar, situat în lobul frontal posterior, este responsabil pentru controlul voluntar al mișcării, în timp ce cortexul premotor, situat anterior cortexului motor primar, ajută la planificarea și coordonarea mișcărilor complexe. Cortexul prefrontal, care ocupă porțiunea anterioară a lobului frontal, este implicat în funcții cognitive de ordin superior, cum ar fi luarea deciziilor, rezolvarea problemelor și memoria de lucru. (Mulroney & Myers, 2016).

Lobul parietal este situat în partea mijlocie a emisferelor cerebrale, posterior de lobul frontal. Cortexul somatosenzitiv primar, situat în lobul parietal posterior, procesează și integrează informațiile senzitive din corp, contribuind la conștientizarea și înțelegerea noastră spațială a mediului fizic. Lobul

parietal inferior este, de asemenea, implicat în procesarea limbajului și în cunoașterea matematică.

Lobul temporal este poziționat lateral pe emisferele cerebrale, sub lobii frontal și parietal. Este compus din mai multe structuri cheie, inclusiv cortexul auditiv primar, care procesează informațiile auditive, și lobul temporal medial, care este important pentru formarea amintirilor declarative. Lobul temporal are un rol semnificativ și în procesarea și înțelegerea limbajului.

Lobul occipital este cel mai mic dintre cei patru lobi cerebrali și este situat în partea posterioară a creierului. Aici se efectuează procesarea de nivel înalt a informațiilor vizuale. Cortexul vizual primar, situat în lobul occipital, primește și procesează informația vizuală de la retină, permițându-ne să percepem și să dăm sens mediului vizual înconjurător. (Hall & Hall, 2020).

I.2.2. Măduva spinării

Măduva spinării, componentă de bază a SNC, servește ca o legătură vitală între creier și restul corpului. Din punct de vedere anatomic, măduva spinării este o structură cilindrică compusă din materie cenușie (conținând corpuri celulare neuronale) și substanță albă (conținând axoni mielinizați). Este localizată în canalul medular al coloanei vertebrale, care îi oferă protecție și suport structural.

Funcțiile primare ale măduvei spinării includ transmiterea informațiilor senzoriale și motorii, precum și coordonarea unor reflexe (reflexele spinale). Informațiile senzoriale, cum ar fi atingerea, temperatura și propriocepția, sunt transmise de la receptori la creier prin măduva spinării. În schimb, informațiile motorii, inclusiv mișcarea voluntară și controlul mușchilor, sunt transmise în sens invers, de la creier la efectori, prin măduva spinării.

Măduva spinării acționează ca un centru de integrare pentru reflexele spinale, generând răspunsuri motorii fără necesitatea unei procesări complexe la nivel cerebral. Aceste reflexe au un rol major în menținerea homeostaziei, apărarea organismului și coordonarea mișcărilor. Unele din funcțiile măduvei pot continua și după secționarea ei în partea superioară. (Hall & Hall, 2020).

I.2.3. Nivele de funcționare ale SNC

a) Nivelul medular

Măduva spinării trebuie conceptualizată ca fiind mai mult decât un simplu efector al comenzilor corticale. De exemplu, circuitele neuronale din cordonul medular pot produce (1) mișcări de mers; (2) reflexe de retragere ale membrelor dinspre stimulii dureroși sau nocivi; (3) reflexe posturale; și (4) reflexe gastrointestinale, sau excreția urinară. De fapt, nivelurile superioare ale SNC funcționează frecvent prin trimiterea de semnale către centrele de control ale cordonului medular. (Hall & Hall, 2020).

b) Nivelul subcortical

Majoritatea activităților subconștiente ale organismului uman sunt controlate de zonele inferioare ale creierului, adică de măduvă, punte, mezencefal, hipotalamus, talamus, cerebel și ganglioni bazali. Astfel, centrii nervoși din măduvă spinării și punte sunt responsabili de reglarea autonomă a funcțiilor cardiovasculare și respiratorii.

Ca și exemple, controlul echilibrului este o funcție combinată a porțiunilor mai vechi ale cerebelului și ale substanței reticulate a măduvei, punții și mezencefalului. Unele reflexe alimentare (de exemplu salivarea ca răspuns la gustul alimentelor), se află sub controlul unor zone din măduvă, punte, mezencefal, amigdală și hipotalamus. De altfel, multe răspunsuri emoționale (furie, răspuns sexual, reacție la durere sau la plăcere), pot apărea chiar și după

distrugerea unei mari părți a cortexului cerebral, demonstrând implicare subcorticală semnificativă în aceste funcții (Hall & Hall, 2020).

c) Nivelul cortical

Cortexul cerebral este un depozit de memorie imens. Cortexul nu funcționează niciodată singur, ci întotdeauna în asociere cu centrii inferioari ai sistemului nervos. Fără intervenția cortexului cerebral, funcțiile centrelor inferioare sunt inexacte, iar cortexul le transformă în operații determinate și precise. Cortexul este deci esențial pentru majoritatea proceselor noastre cognitive, dar nu poate funcționa singur; centrele cerebrale inferioare inițiază “trezirea” cortexului, care în final integrează întreaga informație (Hall & Hall, 2020).

Capitolul 3. CELULELE SISTEMULUI NERVOS

La nivel celular, SNC este alcătuit din două tipuri principale de celule: neuroni și celule gliale (Barha et al., 2016).

Neuronii, denumiți „celule de bază” ale sistemului nervos, sunt unitățile fundamentale responsabile de transmiterea semnalelor electrice în întregul corp. Aceste celule specializate se caracterizează prin capacitatea lor de a genera și propaga potențiale de acțiune, care sunt cruciale pentru comunicarea și coordonarea diferitelor funcții fiziologice (Schulz et al., 2019).

Pe lângă neuroni, SNC conține și o populație diversă de celule gliale, care au rol esențial de susținere, dar și alte implicații mai recent descoperite.

I.3.1. Neuronii

I.3.1.1. Structura neuronului

Neuronii, unitățile fundamentale ale sistemului nervos, sunt celule foarte specializate, caracterizate prin componentele lor structurale distincte. Corpul celular neuronal, sau soma, adăpostește nucleul și majoritatea organitelor celulare, oferind resursele necesare pentru funcționarea celulară.

Din soma se extind dendritele, care reprezintă locațiile primare pentru primirea și integrarea intrărilor sinaptice de la alți neuroni. Dendritele sunt structuri arborizate, ramificate, care măresc suprafața disponibilă pentru conexiunile sinaptice.

Axonul, o proiecție lungă, cilindrică care pornește din somă, este responsabil pentru generarea și propagarea potențialelor de acțiune, semnalele electrice care permit comunicarea între neuroni. Axonii au lungimi variabile, de la câțiva microni până la câțiva metri, în funcție de tipul și localizarea neuronilor. Axonii sunt înveliți într-o teacă de mielină, produsă de oligodendrocite sau celule Schwann din sistemul nervos central, ceea ce crește eficiența transmiterii acestor semnale și în același timp conferă protecție axonilor. În teaca de mielină a axonilor există mici discontinuități, nodurile Ranvier, care facilitează conducerea saltatorie a potențialelor de acțiune.

Deteriorarea tecilor de mielină, care apare în bolile demielinizante (de exemplu în scleroza multiplă), generează blocaje sau încetiniri semnificative ale conducerii nervoase. Clinic, acest lucru se traduce prin apariția unor simptome neurologice, de exemplu parestezii (furnicături), slăbiciune musculară, deficite senzoriale sau tulburări de coordonare motorie.

Structura schematică a unui neuron este ilustrată în Figura 4.

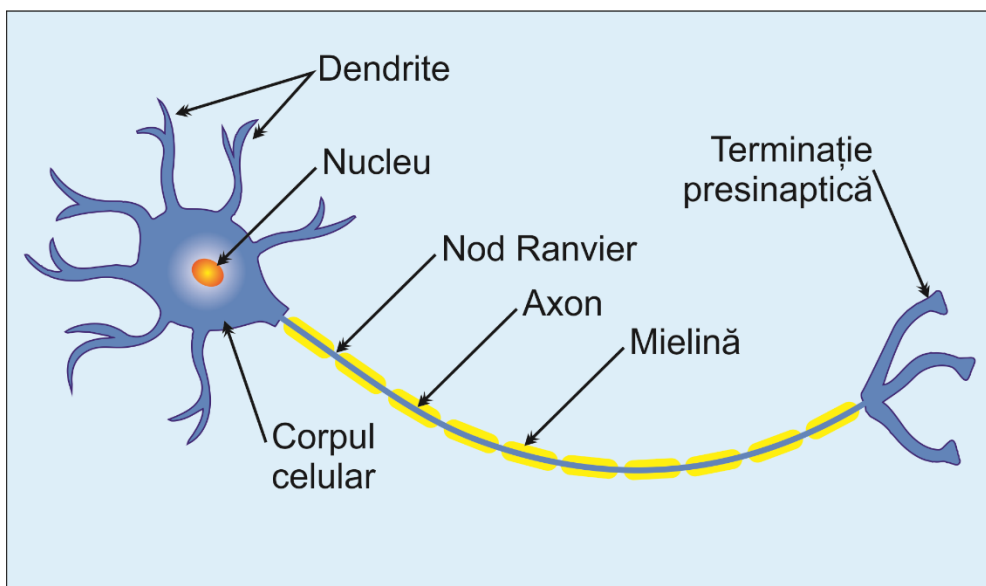


Figura 4. Structura schematizată a unui neuron

La capătul distal al axonului, se găsesc structuri specializate, demielinizate, numite terminații axonale sau butoni sinaptici, care formează conexiuni, sau sinapse, cu dendritele sau corpurile celulare ale altor neuroni. Aceste sinapse facilitează transferul de informații între neuroni, permițând integrarea complexă și procesarea semnalelor neuronale în sistemul nervos central.

I.3.1.2. Tipuri de neuroni

Sistemul nervos central conține o gamă diversă de subtipuri neuronale, fiecare cu caracteristici structurale și funcționale unice. Acești neuroni pot fi clasificați pe baza mai multor criterii, cum ar fi morfologia, profilul neurotransmițătorului și proprietățile electrofiziologice.

a) După morfologie și funcție

Una dintre clasificările morfologice ale neuronilor se poate efectua în funcție de numărul și tipul de prelungiri: neuroni unipolari (o singură prelungire),

pseudounipolari (o singură prelungire care se împarte foarte aproape de soma), bipolari (un axon și o dendrită) și multipolari (un axon și multiple dendrite).

Neuronii piramidali, găsiți predominant în cortexul cerebral, se caracterizează prin corpurile lor celulare distinctive în formă triunghiulară și arborii dendritici apicali și bazali extinși. Acești neuroni sunt cruciali pentru procesarea informațiilor și integrarea impulsurilor excitatorii și inhibitorii. (Hall & Hall, 2020).

Neuronii intercalari (interneuroni) sunt un grup heterogen de neuroni care asigură circuitele locale în SNC. Ei prezintă o gamă largă de morfologii, inclusiv celule -coș, celule candelabru sau celule Martinotti și au rol în modularea activității neuronilor din apropiere.

Celulele Purkinje, situate în cortexul cerebelos, sunt recunoscute prin arborele lor dendritic complicat, foarte ramificat și pentru rolul lor în coordonarea mișcării și a învățării motorii.

Din punct de vedere funcțional, neuronii pot fi senzitivi, motori sau de asociație (intercalari).

Neuronii senzitivi, responsabili de transducția stimulilor externi în semnale electrice, pot fi în continuare subdivizați în diferite subtipuri, cum ar fi mecanoreceptori, termoreceptori și nociceptori, pe baza modalităților specifice pe care le detectează.

Neuronii motori, aflați în cornul ventral al măduvei spinării, sunt esențiali pentru transmiterea semnalelor eferente de la SNC către mușchii periferici, permițând mișcarea voluntară și răspunsurile reflexe. Neuronul motor anterior, de exemplu, diferă de neuronii din alte părți ale măduvei și creierului, prin dimensiunea corpului celular, numărul și lungimea dendritelor, lungimea și

dimensiunea axonului și numărul de butoni terminali, care poate varia de la câțiva până la 200.000 (Hall & Hall, 2020).

Neuronii de asociație sunt de obicei de dimensiune mică, sunt bipolari sau multipolari; ei se interpun și asigură legături între neuronii senzitivi și motori.

b) după tipul de neurotransmițător utilizat

Neuronii glutamatergici, care utilizează neurotransmițătorul excitator glutamat, sunt cel mai abundent tip de neuroni din SNC. Acești neuroni, inclusiv celulele piramidale și mulți neuroni intercalari, joacă un rol crucial în transmiterea excitatoare a informațiilor în sistemul nervos.

Neuronii GABAergici, eliberează neurotransmițătorul inhibitor acid gamma-aminobutiric (GABA) și sunt responsabili pentru modularea activității neuronale și menținerea echilibrului delicat între excitație și inhibiție. Neuronii intercalari, cum ar fi celulele coș și celulele Martinotti, sunt frecvent de natură GABAergică.

Neuronii colinergici, care sintetizează și eliberează neurotransmițătorul acetilcolină, sunt implicați într-o varietate de funcții, inclusiv reglarea excitării, a atenției și a proceselor cognitive. Acești neuroni se găsesc în creierul bazal, trunchiul cerebral și măduva spinării. (Hall & Hall, 2020).

Neuronii monoaminergici produc neurotransmițători precum dopamina, serotonina și norepinefrina. Sunt implicați în controlul dispoziției, recompensei, somnului și al altor procese fiziologice și comportamentale. Neuronii dopaminergici sunt localizați în mezencefal, în timp ce neuronii serotoninergici și noradrenergici se găsesc în trunchiul cerebral.

Neuronii neuropeptidergici, eliberează diferite neuropeptide: substanța P, peptidele opioide și neuropeptida Y, care pot modula excitabilitatea neuronală,

transmiterea sinaptică și o gamă largă de funcții fiziologice și comportamentale. (Hall & Hall, 2020).

c) după proprietățile electrofiziologice

Neuronii fazici, cunoscuți și sub denumirea de neuroni cu spike rapid, se caracterizează prin capacitatea lor de a genera potențiale de acțiune la frecvențe înalte, cu o adaptare redusă. Acești neuroni, care includ celule coș pozitive pentru parvalbumină și celule candelabru, sunt implicați în generarea de oscilații gamma și modularea activității rețelei neuronale.

Neuronii tonici, sau neuronii cu spike obișnuit, prezintă un model mai susținut de declanșare a potențialului de acțiune, cu o adaptabilitate mai mare. Exemple de neuroni tonici includ celulele piramidale și multe subtipuri de neuroni intercalari, cum ar fi celulele Martinotti, care sunt implicate în integrarea și procesarea impulsurilor excitatorii și inhibitorii în sistemul nervos central.

Neuronii pot fi clasificați și pe baza proprietăților lor electrofiziologice intrinseci, cum ar fi potențialul membranal de repaus, rezistența la intrare sau prezența unor canale ionice specifice. Aceste variații ale proprietăților lor contribuie la diversitatea subtipurilor neuronale și la funcțiile lor specializate în circuitele complexe ale sistemului nervos central (Hall & Hall, 2020).

I.3.2. Celulele gliale

Celulele gliale includ astrocitele, microglia, oligodendrocitele și celulele precursorare de oligodendrocite NG2+. Deși inițial se credea că ele au doar rol de suport al neuronilor, în ultimii ani s-a demonstrat că ele sunt implicate și în menținerea structurii, funcției și homeostaziei generale a sistemului nervos (Corty & Freeman, 2013). Astrocitele, de exemplu, oferă suport metabolic neuronilor, reglează mediul extracelular și participă la formarea și menținerea barierei hemato-encefalice.

Celulele microgliale sunt celulele imune rezidente ale SNC, responsabile de răspunsul imun, repararea țesuturilor și fagocitarea resturilor celulare. Oligodendrocitele, la rândul lor, sunt responsabile pentru producerea mielinei, învelișul izolator specializat care înconjoară axonii neuronilor, facilitând astfel transmiterea eficientă a semnalelor electrice (Barha et al., 2016; Corty & Freeman, 2013).

Studii recente au relevat importanța celulelor gliale în dezvoltarea și maturizarea circuitelor neuronale. Ca „arhitecți” în proiectarea circuitelor neuronale, celulele gliale exercită control asupra numărului și conectivității neuronilor, modelând în cele din urmă structura și funcția generală a SNC (Corty & Freeman, 2013). Mai mult, celulele gliale se angajează în comunicare dinamică și direcționată cu neuronii prin eliberarea de vezicule extracelulare, care conțin o varietate de încărcături, cum ar fi proteine, acizi nucleici și molecule de semnalizare lipidice.

Această comunicare intercelulară este esențială pentru coordonarea diferitelor procese fiziologice din creier, inclusiv maturizarea circuitului neuronal, remodelarea sinaptică și menținerea homeostaziei (Corty & Freeman, 2013; Lizarraga-Valderrama & Sheridan, 2021).

Unele tipuri de celule gliale (celule Schwann, oligodendrocite) sunt responsabile de sinteza tecii de mielină; alte tipuri de celule gliale sunt implicate în procesele reparatorii după leziuni ale țesutului cerebral.

Celulele gliale sunt deci implicate în multe procese și funcții esențiale ale sistemului nervos central. Unii autori susțin că disfuncția celulelor gliale ar fi implicată în afecțiuni neurologice, disfuncții cognitive din unele afecțiuni psihiatrice, sau chiar în patologia adictivă. (Tizabi et al., 2024).

Partea a II-a. COMUNICAREA NEURONALĂ ȘI PLASTICITATEA

Mecanismele complexe care stau la baza comunicării și plasticității neuronale au făcut obiectul unor cercetări aprofundate în domeniul neuroștiințelor. Modalitatea de comunicare interneuronală este reprezentată de sinapsă.

Capitolul 1. SINAPSA

În sistemul nervos central, informațiile sunt transmise în principal sub formă de potențiale de acțiune nervoasă, numite impulsuri nervoase, printr-o serie de neuroni. Modalitatea de transmitere poate urma mai multe modele: impulsul poate fi blocat în transmiterea sa de la un neuron la neuron la următorul, transformat dintr-un singur impuls în impulsuri repetitive, sau integrat cu impulsuri de la alți neuroni pentru a crea modele complexe de impulsuri în neuronii următori (Hall & Hall, 2020).

II.1.1. Neuroni presinaptici și postsinaptici

Transmiterea sinaptică este procesul fundamental prin care informațiile sunt transmise între neuronii din sistemul nervos. Acest proces implică eliberarea de neurotransmițători din neuronii presinaptici, care se leagă apoi de receptorii de pe neuronii postsinaptici, declanșând un răspuns.

Neuronul presinaptic este responsabil de stocarea, eliberarea și reciclarea neurotransmițătorilor. Membrana presinaptică (de obicei de la nivelul butonului terminal), conține un grup de vezicule sinaptice care stochează neurotransmițătorii (Eggermont, 1990). Aceste vezicule sunt legate de membrana presinaptică în regiuni specializate numite zone active, unde are loc eliberarea neurotransmițătorilor. Zonele active sunt reglementate de diverse proteine (de exemplu, proteinele RAB, care sunt mici GTP-aze monomerice, implicate în transportul, andocarea și fuzionarea veziculelor sinaptice) (Binotti et al., 2016).

Neuronul postsinaptic este responsabil de primirea și procesarea semnalului transmis de neuronul presinaptic. Membrana postsinaptică, care poate fi un segment al unei dendrite, corp neuronal sau chiar segment axonal, conține receptori de care se leagă neurotransmițătorii eliberați. Legarea neurotransmițătorilor de receptori poate depolariza sau hiperpolariza neuronul postsinaptic, generând apariția unui potențial de acțiune sau conducând la inhibarea descărcării neuronale.

Fanta sinaptică, spațiul dintre membranele presinaptică și postsinaptică, este esențială în transmiterea sinaptică. Aceasta are o dimensiune de aproximativ 200-300 Angstroms, și conține diverse molecule, inclusiv molecule de adeziune celulară și proteine ale matricei extracelulare, care ajută la menținerea integrității structurale a sinapsei și facilitează comunicarea dintre cei doi neuroni (Südhof, 2018) .

II.1.2. Sinapsele - tipuri, fiziologie, funcții

Tipuri de sinapse

În funcție de segmentul neuronal unde are loc sinapsa, aceasta poate fi axo-dendritică, axo-somatică, axo-axonică sau dendro-dendritică.

Din perspectivă funcțională, există două tipuri de sinapse: electrice și chimice. Deși majoritatea sinapselor din creier sunt chimice, cele două tipuri coexistă și interacționează în SNC.

- a) *Sinapsele chimice*: majoritare la nivelul SNC. În aceste sinapse, primul neuron eliberează o substanță chimică numită neurotransmițător, care, la rândul său, acționează asupra proteinelor receptoare din membrana următorului neuron pentru a-l excita, a-l inhiba sau a-i schimba în alt mod sensibilitatea.

b) *Sinapsele electrice*: citoplasmele celulelor învecinate sunt conectate direct prin proteine numite conexine, respectiv grupuri de canale ionice, cunoscute și sub denumirea de *joncțiuni gap*, ce permit mișcarea liberă a ionilor din interiorul unei celule în interiorul celei următoare. Prin joncțiunile gap se transmit, de exemplu, potențiale de acțiune de la o fibră musculară netedă la următoarea în mușchiul neted visceral, și de la o celulă miocardică la alta în mușchiul cardiac (Caire et al., 2024). Cele două tipuri de sinapse sunt ilustrate în Figura 5.

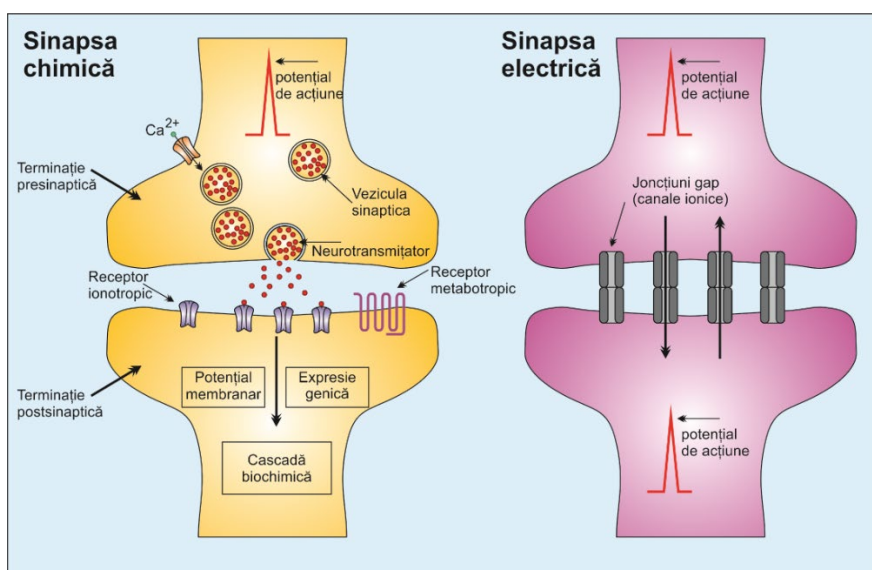


Figura 5. Sinapsa chimică și sinapsa electrică

Modul de transmitere sinaptică

a) Sinapsele chimice au mod de transmitere *unidirecțional* : de la neuronul care secretă neurotransmițătorul, numit neuron presinaptic, la neuronul asupra căruia acționează neurotransmițătorul, numit neuron postsinaptic. Acest fenomen este cunoscut sub denumirea de *principiul conducerii unidirecționale*.

- b) Sinapsele electrice au mod de transmitere *bidirecțională*, ceea ce le permite să contribuie la coordonarea activității unor grupuri mari de neuroni interconectați (de exemplu, creșterea sensibilității neuronale și stimularea descărcării (*firing*) sincrone a unui grup de neuroni interconectați) (Hall & Hall, 2020).

Butonii terminali

Au forme variate, dar majoritatea au formă rotunjită, asemănătoare cu un buton, de unde le provine de fapt și denumirea. Sunt separați prin fanta sinaptică de membrana neuronului postsinaptic. Butonii terminali conțin două structuri importante pentru transmiterea sinaptică: veziculele și mitocondriile.

- a) *Veziculele sinaptice*: conțin neurotransmițătorii - cu rol excitator sau inhibitor, în funcție de tipul receptorului postsinaptic. Veziculele își eliberează conținutul în fanta sinaptică atunci când există potențial de acțiune la nivelul butonului terminal.
- b) *Mitocondriile*: asigură adenzin-trifosfat (ATP) ca substrat energetic pentru sinteza de neurotransmițători (Hall & Hall, 2020).

Modul de funcționare al sinapsei

Membrana presinaptică deține un număr ridicat de canale de calciu voltaj-dependente, care se deschid atunci când apare potențialul de acțiune, permițând calciului să pătrundă în butonul terminal. În prezența calciului, proteine specializate de pe interiorul membranei presinaptice (așa numitul complex SNARE („Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor activating protein receptor”), determină andocarea și fuzionarea veziculelor sinaptice de membrana presinaptică, și ulterior eliberarea neurotransmițătorului în fanta sinaptică, în cantitate direct proporțională cu numărul de ioni de calciu care au intrat. (Purves et al., 2004).

Pe membrana postsinaptică se găsește un număr mare de receptori (proteine). Receptorii postsinaptici au o parte componentă extracelulară, care leagă neurotransmițătorul în fanta sinaptică, și o componentă intracelulară. În funcție de modalitatea de acțiune, receptorii postsinaptici pot fi:

- (1) receptori *ionotropici*-după cuplarea cu neurotransmițătorul, deschid direct canalele ionice (cationice sau anionice);
- (2) receptori *metabotropici*- acționează prin activarea unui mesager secundar (moleculă intracitoplasmică, ce determină activarea altor substanțe din neuronul postsinaptic). (Hall & Hall, 2020).

Canalele ionice se deschid extrem de rapid (fracțiuni de milisecundă) după cuplarea receptorului cu neurotransmițătorul, și se închid la fel de rapid când neurotransmițătorul nu mai este prezent în fanta sinaptică, ceea ce permite un control rapid al neuronului postsinaptic. Canalele ionice pot fi cationice sau anionice.

- a) Canalele cationice sunt încărcate în interior cu sarcină negativă, ceea ce atrage cationii - în principal sodiu (dar și calciu sau potasiu)- și în același timp respinge anionii. Pătrunderea în celulă a ionilor de sodiu, încărcăți pozitiv, exercită o acțiune excitatorie asupra neuronului, deci neurotransmițătorii care deschid canalele cationice sunt neurotransmițători excitatori.
- b) Canalele anionice permit în principal trecerea ionului de clor, și datorită diametrului, trecerea cationilor este blocată. Întrucât deschiderea canalelor anionice determină pasajul ionilor cu sarcină negativă, acțiunea asupra neuronului va fi una inhibitoare, deci neurotransmițătorii care deschid canalele anionice sunt neurotransmițători inhibitori. (Hall & Hall, 2020).

Sistemul mesagerilor secundari este utilizat în zone ale SNC în care sunt necesare modificări prelungite și susținute pe termen lung, ale neuronului postsinaptic (de exemplu, procesele de memorie).

Cel mai frecvent apar receptorii cuplați cu proteina G. Proteina G inactivă este liberă în citosol; are trei subunități: alfa (α), care este porțiunea activatoare a proteinei G, și componentele beta (β) și gamma (γ)- atașate de subunitatea alfa. În stare inactivă, proteina G este legată de guanozin- difosfat (GDP). Când impulsul nervos (potențialul de acțiune) activează receptorul, are loc o modificare conformațională a acestuia, prin care rezultă expunerea unui loc de legare pentru proteina G, pe porțiunea intracelulară a receptorului. Legarea proteinei G de receptor are următoarele rezultate simultane: subunitatea α eliberează GDP și se separă de subunitățile β și γ , legând în schimb guanozin-trifosfat (GTP). (Purves et al., 2004). Ulterior, complexul α - GTP poate efectua una sau mai multe din următoarele:

- Deschiderea unor canale ionice în membrana postsinaptică (de exemplu, canalul de potasiu, care rămâne deschis timp mai îndelungat);
- Activarea ciclic-adenozin-monofosfatului (cAMP) sau ciclic-guanozin-monofosfatului (cGMP) în neuronul postsinaptic, ceea ce determină modificări metabolice și posibil structurale;
- Activarea enzimelor intracelulare, determinând modificări chimice în neuronul postsinaptic;
- Activarea transcripției genice, generând sinteză proteică, ceea ce duce la modificări metabolice și structurale ale neuronului.

După exercitarea acțiunii, când GTP este hidrolizat la GDP, subunitatea α se desprinde de pe sit-ul de legare și se cuplează din nou cu subunitățile β și γ , devenind din nou inactivă. (Hall & Hall, 2020).

Mecanismele moleculare de exercitare a acțiunii excitatorii includ:

- Deschiderea canalelor de sodiu- antrenează influx de sarcini pozitive în neuronul postsinaptic (cel mai frecvent);
- Inhibarea conducerii prin canalele de clor- permite influx de sarcini negative- sau potasiu- antrenează eflux de sarcini pozitive-, sau ambele;
- Diferite modificări metabolice în neuronul postsinaptic, care cresc activitatea celulară sau modifică numărul de receptori membranari (crește numărul receptorilor excitatori sau scade numărul celor inhibitori).

Mecanismele moleculare de exercitare a acțiunii inhibitorii includ:

- Deschiderea canalelor de clor- antrenează influx de sarcini negative în neuronul postsinaptic;
- Stimularea conducerii potasiului în afara celulei;
- Activarea enzimelor recepturale, ceea ce inhibă metabolismul celular, sau modifică numărul de receptori (crește numărul receptorilor inhibitori sau scade numărul celor excitatori). (Hall & Hall, 2020).

Toate procesele implicate în transmiterea sinaptică, durează minim 0.5 milisecunde, fenomen denumit *întârziere sinaptică*, respectiv timpul scurs între apariția potențialului de acțiune (PA) în terminația presinaptică și răspunsul neuronului postsinaptic. Se pare că sincronizarea precisă a întârzierilor sinaptice joacă un rol în diferite funcții ale creierului, cum ar fi percepția senzorială, coordonarea motorie și formarea reprezentărilor neuronale. Prin introducerea unui decalaj temporal, întârzierea sinaptică contribuie la structura temporală generală a tiparelor de descărcare neuronală, care este esențială pentru sincronizarea activității neuronale în cadrul și între regiunile creierului. (Hall & Hall, 2020).

Transmiterea sinaptică poate fie electrică sau chimică, dar cele două modalități coexistă și colaborează; studii recente au arătat că cele două modalități de transmitere pot să coexiste chiar și în cadrul aceleiași sinapse. O caracteristică importantă a sinapselor este *plasticitatea*: transmiterea sinaptică nu este constantă, ci ea se modifică în dinamică, în funcție de starea internă sau de indicațiile externe primite de neuronii pre- și postsinaptici. Această capacitate de schimbare face din sinapsă un loc cheie pentru modificarea puterii circuitului neuronal și joacă un rol în învățare și memorie, dar și în comportamentele adictive (Kauer & Malenka, 2007).

II.1.3. Neurotransmițătorii

Fiecare neuron poate fi conectat la până la 10000 de alți neuroni, transmițându-și reciproc semnale prin intermediul a miliarde de conexiuni sinaptice, ceea ce înseamnă că un anumit neuron trimite mai multe tipuri de semnale prin trimiterea diferitelor tipuri de neurotransmițători. Neuronii înrudiți din punct de vedere funcțional se conectează pentru a forma *rețele neuronale*. Conexiunile dintre neuroni nu sunt însă statice, ci se modifică în timp. Cu cât se trimit mai multe semnale între doi neuroni, cu atât conexiunea devine mai puternică (Purves et al., 2004).

Se cunosc în prezent peste 50 de neurotransmițători majori. Unii dintre cei mai cunoscuți sunt acetilcolina, norepinefrina, epinefrina, serotonina, acidul gamma-aminobutiric (GABA), glutamatul, histamina și glicina.

Neurotransmițătorii pot fi clasificați în:

- a) *Neurotransmițători cu acțiune rapidă*: sunt molecule de dimensiune mică, sintetizate în citosolul butonului presinaptic și absorbiți în veziculele sinaptice prin transport activ. După ce își eliberează conținutul în fanta sinaptică, veziculele sunt reciclate (inițial devin parte a membranei presinaptice, care apoi se invaginează formând noi

vezicule). Își exercită de obicei acțiunea prin deschiderea canalelor ionice (Tabelul 1).

Tabelul 1. *Neurotransmițători cu acțiune rapidă* (adaptat după (Hall & Hall, 2020))

Clasa I	Acetilcolina
Clasa II- Amine	Norepinefrina Epinefrina Dopamina Serotonina Melatonina Histamina
Clasa III- Aminoacizi	Acid gama-aminobutiric (GABA) Glicină Glutamat Aspartat
Clasa IV	ATP Acid arahidonic Oxid nitric Monoxid de carbon

b) *Neurotransmițători cu acțiune lentă*: sunt neuropeptide cu dimensiuni mult mai mari, cu potență mare, ce determină acțiuni prelungite (zile, luni) (Tabelul 2). Sunt sintetizate ca parte integrantă a unor molecule proteice mari, în ribozomii corpului neuronal. Ulterior, sunt scindate în fragmente mai mici și împachetate în vezicule în aparatul Golgi. Aceste vezicule sunt transportate apoi lent (câțiva centimetri/zi) prin citoplasma axonului, și eliberate în fanta sinaptică în răspuns la un potențial de acțiune.

Tabelul 2. *Neurotransmițători cu acțiune lentă* (adaptat după (Hall & Hall, 2020))

Hormoni hipotalamici eliberatori	Hormon eliberator de tirotropină (TRH) Hormonul de eliberare a hormonului luteinizant (LH-RH) Somatostatină (factor inhibitor al hormonului de creștere, GH-IH)
Peptide hipofizare	Hormon adrenocorticotrop hipofizar (ACTH) β -Endorfină Hormonul α -melanocito-stimulator (α -MSH) Prolactină Hormonul luteinizant (LH) Tirotropină (TSH) Hormonul de creștere (GH) Vasopresina (ADH) Oxitocina
Peptide care acționează asupra intestinului și creierului	Leucină enkefalină Metionină enkefalină Substanța P Gastrină Colecistokinină Polipeptid vasoactiv intestinal Factor de creștere nervoasă Factor neurotropic derivat din creier (BDNF) Neurotensină Insulină Glucagon
Peptide din alte țesuturi	Angiotensina II Bradikinină Carnozină Peptide de somn Calcitonină

- c) *Molecule gazoase*, cum sunt oxidul nitric (NO), hidrogenul sulfurat (H₂S) sau monoxidul de carbon (CO).

De multe ori, neurotransmițătorii cu acțiune rapidă și neuropeptidele coexistă în aceiași neuroni; pot fi stocate în aceleași vezicule, și eliberate simultan (co-eliberate) în fanta sinaptică, sau pot fi stocate în vezicule diferite, cu eliberare secvențială datorită sensibilității diferite la ioni de calciu (co-transmisia semnalelor). Un exemplu în acest sens sunt neuronii din nucleul rafeului median, care co-eliberează serotonina și glutamat, și sunt implicați în ciclul somn-veghe.

Acetilcolina este un exemplu de neurotransmițător tipic. Este o moleculă mică, sintetizată în butonul presinaptic din acetil coenzima A și colină, în prezența enzimei colin- acetiltransferază (ChAT), apoi transportată în vezicule. După eliberarea în fanta sinaptică, acetilcolina se descompune din nou la acetat și colină, sub acțiunea enzimei colinesterază, care este prezentă în fanta sinaptică.

Ulterior, o dată cu reciclarea veziculelor, colina este transportată activ înapoi în terminația presinaptică, și reutilizată pentru sinteza de acetilcolină nouă. Acetilcolina este secretată în principal de terminațiile celulelor piramidale mari din cortexul motor; neuroni din ganglionii bazali; neuronii motori care inervează mușchii scheletici; neuronii preganglionari ai sistemului nervos autonom; neuronii postganglionari ai sistemului nervos parasimpatic; și unii dintre neuronii postganglionari din sistemul nervos simpatic. În majoritatea cazurilor, acetilcolina are un efect excitator; în unele cazuri însă poate avea efect inhibitor (de exemplu, în terminațiile periferice parasimpatice, prin care nervul vag inhibă activitatea cardiacă). (Hall & Hall, 2020)

Norepinefrina este secretată de neuroni din trunchiul cerebral și hipotalamus. De exemplu, neuronii secretanți de norepinefrină din locus coeruleus pontin contribuie la creșterea nivelului de veghe. Aici, norepinefrina activează probabil receptori excitatori, dar în alte zone, activează receptori inhibitori. În sistemul nervos simpatic, acetilcolina poate activa ca excitator sau inhibitor. (Hall & Hall, 2020)

Dopamina este secretată de neuronii din substanța neagră, și are efect inhibitor.

Glicina este secretată în principal la nivelul sinapselor din măduva spinării, și este probabil un neurotransmițător inhibitor.

Acidul gamma-aminobutiric (GABA) este secretat în măduva spinării, cerebel, ganglionii bazali, și în multe zone ale corticale, fiind principalul neurotransmițător inhibitor al adultului (poate fi excitator în viața embrionară și prima săptămână postnatal).

Glutamatul este secretat în multe căi senzoriale și zone corticale, fiind principalul neurotransmițător excitator.

Serotonina este secretată în nucleii rafeului median al trunchiului cerebral; acționează ca un inhibitor al căilor durerii în măduvă, iar la nivelul superior cortical, acțiunea ei este de îmbunătățire a dispoziției.

Oxidul nitric este produs în zonele responsabile de comportamentul și memoria; și probabil este implicat în aceste funcții. El se sintetizează pe loc, nu este stocat în vezicule; la nivel postsinaptic, induce modificări metabolice cu efecte mai prelungite. (Hall & Hall, 2020).

II.1.4. Potențiale electrice excitatorii

Potențialele electrice derivă din diferența de distribuție a sarcinilor electrice ale ionilor la nivelul membranei neuronale. Cei mai importanți ioni în acest sens sunt ionii de sodiu, potasiu și clor.

Ionii de sodiu, fiind permanent pompați în afara celulei de către o pompă de sodiu (ATP-aza Na-K), au concentrație mare în spațiul extracelular (142 mEq/L), respectiv mică intracelular (14 mEq/L). Invers, ionii de potasiu sunt permanent introduși în celulă de către ATP-aza Na-K, deci au o concentrație mare intracelular (120 mEq/L) și mica extracelular (4.5 mEq/L). Ionul de clor are concentrație mare în spațiul extracelular (107 mEq/L), respectiv mică intracelular (8 mEq/L), datorită permeabilității membranare, unei pompe de clor, dar mai ales datorită potențialului de repaus de -65mV, care respinge sarcina negativă a clorului, forțând ieșirea acestuia prin canalele de clor. (Hall & Hall, 2020).

Potențialul de repaus (PR) al neuronului (somei) este de aproximativ -65mV. El permite creșterea sau scăderea valorii, deci creșterea sau scăderea excitabilității membranare.

Ecuția lui Nernst este cea care explică fluxurile ionice sub acțiunea unui gradient de concentrație și a unui câmp electric. Această ecuație exprimă potențialul electric care se opune exact mișcării unui ion, conform formulei:

$$FEM \text{ (mV)} = \pm 61 \times \log \left(\frac{\text{concentrația intracelulară}}{\text{concentrația extracelulară}} \right)$$

În această formulă, FEM reprezintă forța electromotoare a unui ion, adică potențialul Nernst în interiorul membranei neuronale.

De exemplu, în cazul ionului de sodiu: cunoscând concentrațiile intra- și extracelulare ale ionilor de sodiu, și aplicând formula, potențialul Nernst al ionului de sodiu se calculează ca: $-61 \times \log (14/142) = +61 \text{ mV}$. Ca urmare, deoarece potențialul de repaus este de -65 mV , ionii de sodiu au tendința să intre în celulă, însă sunt în permanență pompați în afară de către ATP-aza Na-K. Mișcarea ionilor de potasiu și clor poate fi explicată în mod similar. (Hall & Hall, 2020).

În corpul neuronal, potențialul electric se distribuie uniform, întrucât lichidul intracelular este o soluție electrolitică cu capacitate bună de conducție electrică, iar corpul neuronal nu opune rezistență la conducție. *Principiul distribuției uniforme a potențialului electric* joacă un rol important în momentul în care neuronul primește semnale din mai multe surse, acestea putându-se astfel însuma.

Potențialul postsinaptic excitator (PPSE) apare prin deschiderea canalelor de sodiu, secundar acțiunii unui neurotransmițător excitator asupra receptorului postsinaptic specific. Prin pătrunderea ionilor de sodiu încărcăți pozitiv, potențialul de repaus de -65 mV crește la -45 mV . Diferența de potențial în sens pozitiv (în acest caz, $+20 \text{ mV}$) se numește potențial postsinaptic excitator; el este obținut prin descărcări de la mai mulți butoni terminali (întrucât de la un singur buton terminal, se poate obține un potențial de 0.5 mV), și prin însumarea potențialelor. (Hall & Hall, 2020).

Când PPSE crește suficient în sens pozitiv (între $+10$ și $+20 \text{ mV}$), și atinge *pragul excitator* al neuronului (de obicei -45 mV), se inițiază un *potențial de acțiune (PA)*.

PA apare de obicei în segmentul inițial al axonului, deoarece aici se găsesc cele mai multe canale de sodiu voltaj-dependente. Ulterior, PA se transmite mai departe în ambele sensuri: axon, dar și înapoi la soma și către dendrite

(unde, datorită numărului scăzut sau lipsei canalelor de sodiu, se pierde). (Hall & Hall, 2020).

Apariția PA se datorează *sumației spațiale* a semnalelor excitatorii provenite de la mai multe sinapse, cu localizare extinsă pe suprafața neuronală.

Pe de altă parte, deschiderea canalelor ionice sub influența PA poate să aibă loc nu doar o dată, ci succesiv pe toată durata de timp a modificării de potențial, ceea ce va crește potențialul postsinaptic; acest fenomen poartă numele de *sumație temporală*.

Uneori, chiar și prin sumație, PPSE nu atinge pragul de depolarizare; în acest caz, neuronul devine *facilitat*, deci probabil PA va apărea la următorul semnal excitator primit (Hall & Hall, 2020).

Fenomenul de sumație este ilustrat în Figura 6.

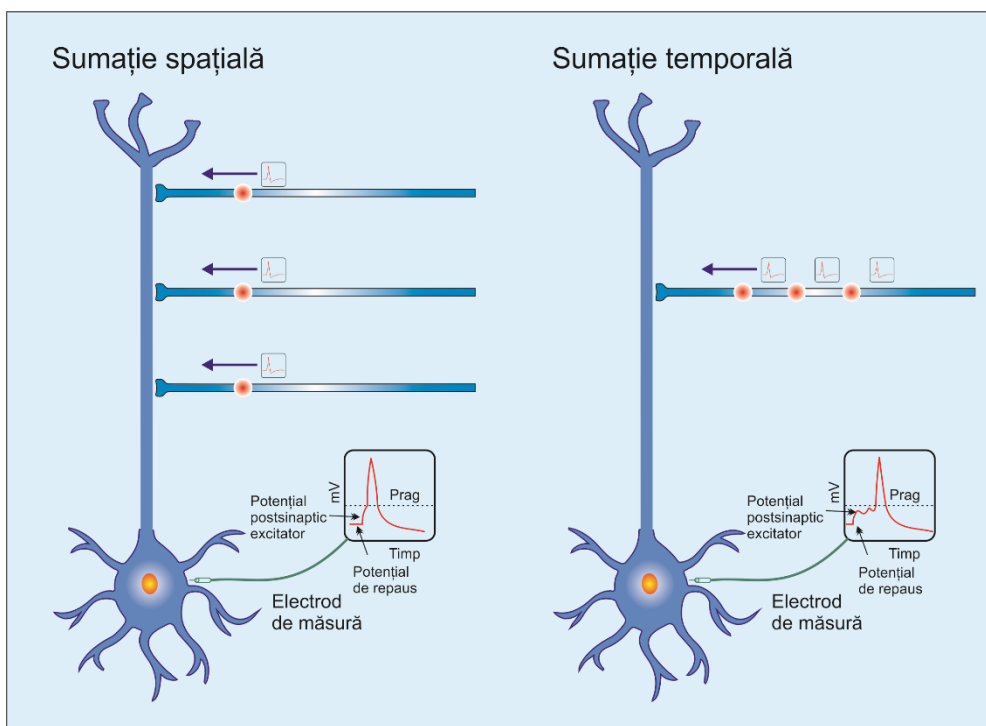


Figura 6. Sumația spațială și temporală a impulsurilor

Cu alte cuvinte, sumația impulsurilor excitatorii este cea care conduce la *starea de excitație neuronală*; când starea de excitație depășește pragul de excitație, neuronul va descărca impulsuri repetitive, atâta timp cât se menține starea de excitație. Există neuroni care au descărcări susținute, sau aproape continue. Descărcarea neuronală susținută (descărcare tonică), adică o rată constantă de generare a PA pe o perioadă extinsă, este importantă pentru o serie de procese cognitive și senzoriale, inclusiv prelucrarea informațiilor, luarea deciziilor și menținerea reprezentărilor neuronale persistente (Engel & Steinmetz, 2019; Graves et al., 2012). Hipocampusul pare a fi o regiune unde au loc frecvent descărcări tonice.

Neuronii piramidali din hipocampus pot astfel descărca tonic potențiale de acțiune individuale, dar pot avea și descărcări în rafală, de înaltă frecvență. Se pare că cele două tipuri de descărcări au roluri diferite (de exemplu, descărcările în rafală par a fi implicate în procesele de memorie) (Graves et al., 2012).

II.1.5. Potențiale electrice inhibitorii

În sinapsele inhibitorii, acțiunea neurotransmițătorului inhibitor asupra receptorului postsinaptic specific va genera deschiderea canalelor de clor și de potasiu, ceea ce determină influxul de clor- încărcat negativ- în celulă, și efluxul de potasiu- încărcat pozitiv- în afara celulei, în conformitate cu modul de funcționare descris anterior (potențialul Nernst). Aceste evenimente generează creșterea sarcinii negative intracelulare, fenomen numit *hiperpolarizare*. Întrucât potențialul astfel creat este mai mic decât potențialul de repaus, neuronul va fi inhibat. Diferența de potențial în sens negativ (față de PR) este numită *potențial postsinaptic inhibitor (PPSI)*. (Hall & Hall, 2020).

În multe căi senzitive, pe lângă inhibiția postsinaptică (PPSI), există și *inhibiție presinaptică*, mecanism care are rolul de a minimaliza extinderea laterală și încrucișarea semnalelor. Inhibiția presinaptică are loc prin eliberarea, la nivelul neuronului presinaptic, a unui neurotransmițător inhibitor (cel mai frecvent GABA), ceea ce duce la deschiderea canalelor de clor, inhibând transmisia semnalului. (Hall & Hall, 2020).

II.1.6. Rolul dendritelor

O mare parte din semnalele excitatorii, la nivelul neuronului motor anterior, se primesc pe calea dendritelor. Ele nu pot, de obicei, să transmit PA (datorită deficitului de canale de sodiu), însă pot transmite semnale în cadrul aceluiași neuron, prin *conducere electrotonică*, adică un curent generat de conducția directă a ionilor, fără generarea unui PA. Acest tip de conducere este decrementală (descrescătoare), datorită faptului că membrana dendritică este subțire și relativ permeabilă pentru ionii de clor și potasiu, astfel încât potențialul excitator se pierde de-a lungul dendritei, proporțional cu distanța dintre sinapsă și soma. Dendritele au însă capacitatea de a însuma potențialele electrice. (Boron & Boulpaep, 2016).

II.1.7. Particularități ale transmiterii sinaptice

Când sinapsele excitatorii sunt stimulate repetat, într-un ritm rapid, rata de descărcare a neuronului postsinaptic scade progresiv (datorită epuizării rezervei de vezicule sinaptice și depășirii ratei de recaptare a neurotransmițătorului, inactivării receptorilor postsinaptici și concentrațiilor ionice postsinaptice), fenomen denumit *oboseală sinaptică*. Rolul ei este foarte important în oprirea hiperexcitabilității (de exemplu, în crizele convulsive).

Modificările pH-ului afectează transmiterea sinaptică:

- Alcaloza crește excitabilitatea neuronală: creșterea pH la 7.8-8.0 determină apariția crizelor convulsive; hiperventilația poate duce la apariția crizelor convulsive la pacienții epileptici (de exemplu, în practica clinică, proba de hiperventilație, respectiv o alcaloză provocată prin respirații controlate voluntar, poate fi utilizată pentru evidențierea pe electroencefalogramă a unor descărcări electrice specifice anumitor tipuri de crize epileptice);
- Acidoza scade excitabilitatea neuronală: scăderea pH sub 7.0 determină comă (de exemplu, în acidoza diabetică sau uremică). (Hall & Hall, 2020).

Transmiterea sinaptică este influențată de multe substanțe chimice, sau medicamente (Tabelul 3).

Tabelul 3. *Substanțe care influențează transmiterea sinaptică* (adaptare după (Hall & Hall, 2020))

Substanțe care cresc excitabilitatea neuronală	Substanțe care scad excitabilitatea neuronală
Cafeina (cafea) Teofilina (ceai) Teobromina (cacao) Stricnina (inhibă neurotransmițătorii inhibitori, determinând spasme musculare tonice severe)	Medicamente anestezice

Capitolul 2. RECEPTORI, CIRCUITE NEURONALE, PROCESAREA INFORMAȚIEI

Receptorii sunt structuri senzoriale specializate care detectează și răspund la stimuli specifici, cum ar fi schimbările chimice, mecanice sau termice (Bilston, 2011). Acești receptori pot fi găsiți în diferite țesuturi și organe, inclusiv în piele, mușchi și viscere, și joacă un rol crucial în detectarea și transmiterea informațiilor senzoriale către sistemul nervos central.

II.2.1. Tipuri de receptori

- a) Mecanoreceptori: pentru sensibilitatea pielii (terminații nervoase libere, discuri Merkel, corpusculi Ruffini, Meissner și Krause); pentru sensibilitatea profundă (terminații nervoase libere, corpusculi Pacini, terminații Ruffini); receptori cu rol în percepția auditivă (receptori cohleari); cu rol în echilibru (receptori vestibulari), baroreceptori din aorta și sinusul carotidian (rol în reglarea tensiunii arteriale);
- b) Termoreceptori- pentru rece și pentru cald;
- c) Chemoreceptori- în papilele gustative, în epiteliul olfactive; receptori din arcul aortic și carotidă, sensibili la concentrația oxigenului; în nucleul supraoptic- sensibili la variații ale osmolarității; în hipotalamus- sensibili la variații ale glucozei, aminoacizilor, acizilor grași;
- d) Nociceptori- terminații nervoase libere; rol în percepția durerii;
- e) Receptori electromagnetici- celule cu conuri și bastonașe; rol în percepția vizuală.

Receptorii au sensibilitate diferențiată, adică sunt înalt sensibili la un anumit tip de stimul, și aproape insensibili la alți stimuli. Senzația percepută la stimularea unui receptor va fi aceeași, indiferent de tipul de stimul (de exemplu, dacă este stimulată o fibră nervoasă a durerii, senzația va fi de

durere, indiferent dacă stimulul este chimic, electric sau mecanic); acest fenomen se explică prin faptul că fiecare tract nervos se termină într-o arie specifică de la nivelul SNC. (Hall & Hall, 2020).

II.2.2. Conducerea impulsurilor nervoase

Receptorii

Acțiunea stimulului asupra receptorului modifică potențialul electric al membranei, schimbare care este denumită *potențial de receptor*.

Potențialul de receptor poate fi declanșat în unul sau mai multe din următoarele moduri:

- (1) prin deformare mecanică, care întinde membrana receptorului și deschide canalele ionice;
- (2) prin aplicarea unei substanțe chimice la nivelul membranei, ceea ce va deschide canalele ionice;
- (3) prin schimbarea temperaturii membranare, se modifică permeabilitatea;
- (4) prin efectele radiațiilor electromagnetice (de exemplu lumina pe un receptor vizual retinian), care induce modificarea permeabilității membranare. (Hall & Hall, 2020).

Efectul final indus de acțiunea stimulului asupra receptorului este vizibilă la nivelul transportului ionilor, ceea ce conduce la modificarea potențialului transmembranar. Când potențialul de receptor depășește pragul de excitabilitate, apare potențialul de acțiune; frecvența acestuia este cu atât mai mare cu cât potențialul de receptor depășește pragul de excitabilitate.

Stimularea foarte intensă a unui receptor determină o creștere suplimentară din ce în ce mai mică a numărului de potențiale de acțiune. Acest principiu de funcționare permite receptorului să fie sensibil la experiențe senzoriale foarte slabe, dar să aibă o rată maximă de PA doar atunci când experiența senzorială

este extremă, adică să aibă o gamă extremă de răspunsuri - de la foarte slab la foarte intens (Boron & Boulpaep, 2016).

O caracteristică importantă a receptorilor este capacitatea de *adaptare*, parțială sau completă, la orice stimul constant. Capacitatea de adaptare diferă în funcție de tipul de receptor; mecanoreceptorii se adaptează aproape complet, unii mai rapid, unii abia după câteva ore (de exemplu, baroreceptorii carotidieni și aortici se adaptează după aproximativ 2 zile). (Hall & Hall, 2020). Modalitatea de adaptare receptorială depinde de asemenea de tipul de receptor. De exemplu, conurile și bastonașele își modifică concentrația de substanțe fotosensibile. Mecanoreceptorii (de exemplu corpusculii Pacini) au alte două modalități: redistribuirea fluidului viscoelastic din interiorul corpusculului, și acomodarea, rezultată cel mai probabil prin inactivarea progresivă a canalelor de sodiu din fibra nervoasă.

Unii receptori au adaptare lentă (așa-numiții receptori tonici), deci continuă să transmită impulsuri către creier atâta timp cât persistă stimulul. Acest fenomen este responsabil de unele funcții majore ale organismului: menținerea echilibrului, menținerea posturii, menținerea tensiunii arteriale sau a concentrației de oxigen. În schimb, receptorii cu adaptare rapidă (receptori fazici), transmit semnale doar la stimulul inițial, iar ulterior doar la creșterea intensității stimulului. Ei au capacitatea de a reacționa foarte rapid la schimbări înregistrate în starea organismului. Receptorii fazici au *funcție predictivă*. De exemplu, receptorii canalelor semicirculare din aparatul vestibular detectează viteza inițială de rotație a capului atunci când o persoană parcurge o curbă. Folosind aceste informații, creierul persoanei poate prezice cât de mult se va rota în următoarele 2 secunde, ajustând astfel dinainte mișcarea picioarelor pentru a evita pierderea echilibrului și căderea. (Hall & Hall, 2020).

Fibrele nervoase

În funcție de necesitatea ca un anumit semnal de la receptor să ajungă mai rapid (de exemplu, impulsuri care să permită ajustarea poziției pentru a evita căderea) sau mai lent (de exemplu, o durere prelungită) către creier, transmiterea are loc prin diferite tipuri de fibre nervoase. Fibrele au diametre variabile, de la 0.5 la 20 micrometri, iar conducerea este cu atât mai rapidă cu cât diametrul este mai mare. Viteza de conducere nervoasă variază astfel între 0.5-120 metri/secundă. În funcție de grosime, viteză de conducere și funcție specifică, fibrele sunt împărțite în tipurile A și C; fibrele de tip A sunt subdivizate în continuare în fibre α , β , γ , și δ . Fibrele de tip A sunt fibre mielinizate mari și medii ale nervilor spinali. Fibrele de tip C sunt fibrele nervoase mici, nemielinizate, care conduc impulsurile la viteze mici; ele reprezintă peste 50% din fibrele senzoriale din nervii periferici și toate fibrele vegetative postganglionare. (Hall & Hall, 2020).

II.2.3. Procesarea semnalelor nervoase; rețele neuronale

La nivelul SNC, neuronii sunt organizați în milioane de rețele neuronale. Fiecare rețea are o organizare proprie și deci un mod de procesare propriu al semnalelor nervoase. Pe de altă parte, toate se supun unor principii de funcționare comune.

O caracteristică importantă a transducerii nervoase este capacitatea de a transmite nu doar prezența unui stimul, ci și *intensitatea semnalului*. De exemplu, diferite grade de intensitate ale durerii pot fi transmise fie utilizând un număr tot mai mare de fibre paralele, fie transmițând mai multe potențiale de acțiune de-a lungul unei singure fibre, respectiv prin sumație spațială și sumație temporală. (Hall & Hall, 2020).

Terminațiile unei fibre nervoase se conectează cu mai mulți neuroni, nu doar cu unul singur. Acolo unde sunt conectate cele mai multe terminații, descărcarea la nivelul butonilor terminali va genera potențial excitator; în schimb, în neuronii adiacenți, unde fibra are mai puține conexiuni, stimulul va fi subliminal (sub pragul de excitație), și va genera *facilitarea* neuronilor. Zona centrală se numește deci zonă excitată sau zonă liminală, iar zonele ei limitrofe se numesc zone facilitate sau zone subliminale. Fenomenul este invers în cazul semnalelor inhibitoare.

În circuitele neuronale apare fenomenul de *divergență* a semnalului, adică un semnal mai slab poate genera excitarea mai multor fibre nervoase care părăsesc rezervorul. Există două tipuri de divergență:

1. De amplificare, sau divergență în același tract- semnalul se răspândește la un număr tot mai mare de neuroni pe măsură ce trece prin rânduri succesive de neuroni. Acest tip de divergență este util pentru controlul mușchilor scheletici: o singură celulă piramidală mare din cortexul motor poate excita până la 10 000 de fibre musculare.
2. Divergența în tracturi multiple: de exemplu, informațiile transmise prin coloanele dorsale medularele urmează două trasee în partea inferioară a creierului: (1) către cerebel; și (2) către talamus și cortexul cerebral.

Convergența semnalelor înseamnă că mai multe semnale, de la mai multe surse, se unesc pentru a excita un singur neuron. De exemplu, neuronii intercalari din măduva spinării primesc semnale convergente de la fibre nervoase periferice, fibre propriospinale, fibre corticospinale, etc. Apoi, semnalele de la neuronii intercalari converg către neuronii motori anteriori, de unde exercită controlul funcției musculare. Convergența permite sumația informației de la diferite surse, și deci permite SNC să efectueze corelarea și sortarea diferitelor tipuri de informații primite. (Hall & Hall, 2020).

În unele situații, un semnal de intrare într-un circuit neuronal determină un semnal excitator care pleacă într-o direcție și, în același timp, un semnal inhibitor care pleacă în altă parte. De exemplu, același set de neuroni din măduva spinării trimite simultan semnale excitatorii și respectiv inhibitorii către mușchi flexori sau extensori, permițând locomoția. Acest tip de circuit este tipic pentru controlul mușchilor antagoniști, și se numește *circuit de inhibiție reciprocă*. (Hall & Hall, 2020).

Fenomenele de divergență și convergență sunt prezente în întreg SNC, și ele stau la baza percepțiilor senzitive, a procesării și integrării corticale a informațiilor complexe, și a transmiterii comenzilor motorii.

Aceste fenomene sunt ilustrate în Figura 7.

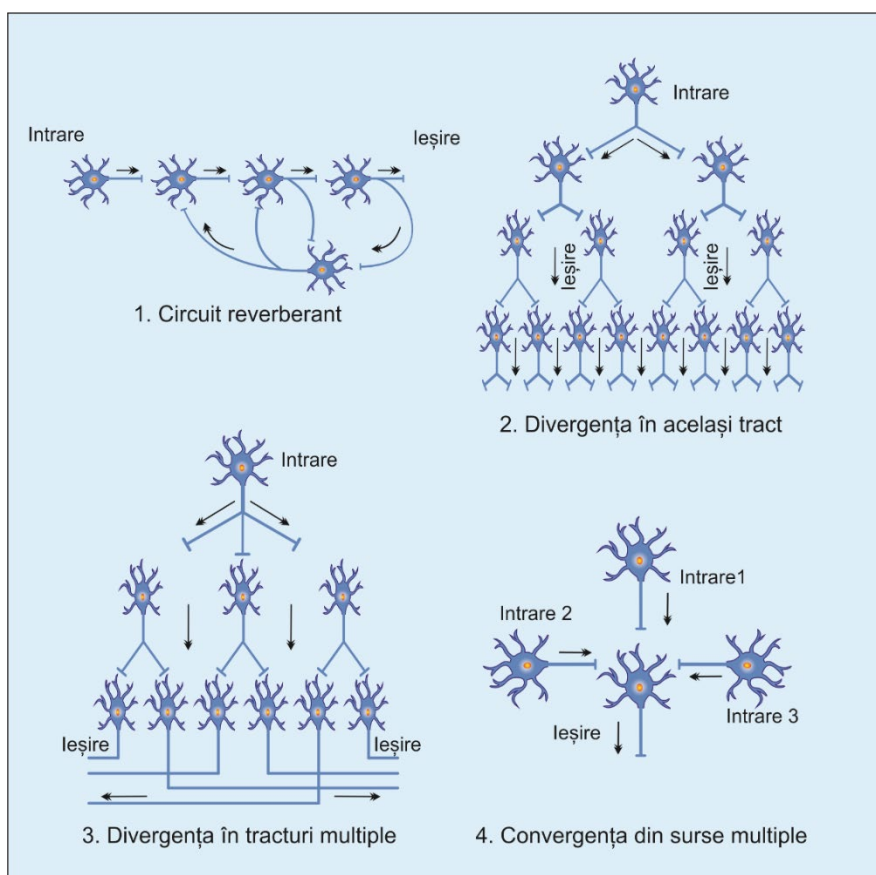


Figura 7. Divergență și convergență în circuitele neuronale

II.2.4. Modalități de prelungire a semnalului nervos

De multe ori, semnalul care intră într-un circuit neuronal determină o descărcare prelungită a semnalului care iese, chiar și după ce semnalul-input s-a încheiat.

Una dintre modalitățile de prelungire a semnalului are loc la nivel sinaptic, unde potențialul postsinaptic poate persista mai mult timp, mai ales în cazul neurotransmițătorilor cu acțiune lentă și prelungită. Neuronul postsinaptic poate deci să rămână în stare de excitație, cât timp persistă potențialul postsinaptic.

O altă modalitate de prelungire a semnalului nervos este aceea a *circuitului reverberant* (Figura 7). Astfel de circuite sunt cauzate de un feedback pozitiv în cadrul circuitului neuronal, ce determină întoarcerea semnalului pentru a re-excita neuronul de intrare al aceluiași circuit. Ca urmare, odată stimulat, circuitul se poate descărca repetat pentru o perioadă lungă de timp. Oprirea bruscă a reverberațiilor este determinată de oboseala sinaptică, iar durata de timp a reverberațiilor este controlată prin semnale provenite din alte părți ale creierului, care pot inhiba sau facilita circuitul. (Hall & Hall, 2020).

Unele circuite neuronale emit *semnale continue* de ieșire, chiar și fără semnale de intrare excitatoare. S-au identificat două mecanisme ce stau la baza acestui fenomen:

- (1) descărcarea neuronală intrinsecă continuă: apare în cerebel sau interneuronii medulari; rata de descărcare poate fi crescută sau scăzută prin impulsuri excitatoare, respectiv inhibitoare;
- (2) circuite reverberante continue (nu pot fi oprite, dar intensitatea lor poate fi scăzută sau crescută prin semnale de intrare accesorii); această modalitate de funcționare este utilizată de sistemul nervos vegetativ pentru controlul tonusului vascular sau intestinal, gradul de constricție a irisului și ritmul cardiac.

Semnalele ritmice emise de unele circuite neuronale rezultă din circuite reverberante sau o succesiune de circuite reverberante secvențiale care transmit semnale excitatorii sau inhibitorii într-o cale circulară de la un grup neuronal la următorul. Un exemplu în acest sens este reglarea respirației: atunci când nivelul de oxigen din sângele arterial scade, receptorii carotidieni detectează această modificare și transmit un semnal către creier. Ca răspuns, creierul mărește frecvența și amplitudinea semnalelor trimise nervului frenic, ceea ce duce la o creștere a ritmului și amplitudinii respirației. (Hall & Hall, 2020).

II.2.5. Stabilitatea circuitelor neuronale

În creier există două modalități de a preveni ca circuitele reverberante să consume circuitele neuronale fără a transmite informație esențială:

A) Circuitele inhibitoare pot fi:

- circuite de feedback inhibitor care se întorc de la terminațiile căilor înapoi la neuronii excitatori inițiali ai aceleași căi (aceste circuite apar în aproape toate căile nervoase senzoriale și inhibă fie neuronii de intrare fie neuronii intermediari din calea senzorială atunci când terminațiile devin excesiv de excitate);
- grupuri neuronale care exercită un control inhibitor grosier asupra unor zone extinse ale creierului (de exemplu, mulți dintre ganglionii bazali exercită influențe inhibitoare asupra întregului sistem de control muscular).

B) Oboseala sinaptică, adică scăderea progresivă a transmisiei sinaptice după o perioadă intensă și prelungită de excitație neuronală. Sensibilitatea căilor nervoase este adaptabilă pe termen scurt, adică după o perioadă de suprautilizare, la nivelul căii nervoase oboseala apare rapid, iar după o perioadă de odihnă sensibilitatea crește. Pe termen lung, sensibilitatea sinaptică este reglată prin fenomenele de up-reglare (în zonele subutilizate) și down-reglare (în zonele hiperactive) ale numărului de receptori sinaptici. (Hall & Hall, 2020).

Capitolul 3. PLASTICITATEA NEURONALĂ

II.3.1. Regula lui Hebb și plasticitatea sinaptică

Plasticitatea neuronală este capacitatea creierului de a se schimba

Mecanismele care stau la baza învățării și formării memoriei au fost mult timp un subiect de cercetare științifică intensă. Una dintre cele mai influente teorii în acest domeniu este regula lui Hebb, care descrie principiile fundamentale ale plasticității sinaptice, un proces crucial în adaptarea rețelelor neuronale la stimuli externi (Parisi et al., 2019).

Plasticitatea sinaptică, capacitatea sinapselor de a se întări sau slăbi ca răspuns la modelele lor de activitate, este considerată pe scară largă ca fiind baza celulară a învățării și formării memoriei. Propunerea fundamentală a lui Hebb, prezentată pentru prima dată în 1949, sugerează că atunci când un neuron presinaptic stimulează în mod repetat și persistent un neuron postsinaptic, conexiunea dintre acestea este întărită (Parisi et al., 2019). Acest proces, adesea denumit mod de învățare Hebbian, este considerat a fi un mecanism cheie prin care apar schimbări dependente de experiență în conectivitatea neuronală.

Observațiile experimentale ale sinaptogenezei reactive și ale germinației ca răspuns la pierderea neuronală au furnizat dovezi timpurii pentru existența plasticității sinaptice. Aceste constatări au demonstrat că sistemul nervos are capacitatea de a forma noi sinapse și că neuronii nedeteriorați pot dezvolta noi ramuri pentru a stabili noi conexiuni sinaptice, evidențiind natura dinamică și adaptivă a rețelelor neuronale.

Se crede că potențarea pe termen lung în hipocamp, o formă bine studiată de plasticitate sinaptică, stă la baza formării amintirilor pe termen lung. Plasticitatea sinaptică este acum recunoscută ca un proces omniprezent, care

apare nu numai ca un mecanism compensatoriu ca răspuns la leziuni, ci și ca un aspect fundamental al funcției cerebrale normale, permițând organismului să se adapteze la mediul său și la ritmurile interne (Bliss et al., 2014; Lu et al., 2008; Marzola et al., 2023; Parisi et al., 2019).

Mecanismele moleculare care guvernează plasticitatea sinaptică au făcut obiectul unor investigații ample. Factorul neurotrofic derivat din creier (BDNF), un regulator cheie al potențării pe termen lung dependente de sinteza proteinelor și al memoriei pe termen lung, a apărut ca un actor crucial în acest proces (Lu et al., 2008). La nivel structural, plasticitatea sinaptică implică încorporarea sau disocierea dinamică a receptorilor AMPA din membrana postsinaptică, precum și creșterea sau constricția spinilor dendritice în care sunt localizate majoritatea sinapselor excitatorii.

Regula lui Hebb și principiile care stau la baza acesteia au avut un impact profund asupra înțelegerii mecanismelor neuronale ale învățării și memoriei. Formularea simplă, dar elegantă a plasticității Hebbiene, în care consolidarea conexiunilor sinaptice este determinată de activitatea corelată a neuronilor pre și postsinaptici, a oferit un cadru conceptual pentru investigarea proprietăților adaptive ale rețelelor neuronale (Parisi et al., 2019).

În timp ce regula lui Hebb oferă o explicație convingătoare pentru procesele fundamentale ale plasticității sinaptice, înțelegerea noastră a bazei neuronale a învățării și memoriei continuă să evolueze. Cercetările în curs privind interacțiunea complexă dintre modificările structurale și funcționale la nivel sinaptic, precum și diversele cascade de semnalizare și regulatorii moleculari implicați, promet să arunce o lumină suplimentară asupra mecanismelor complexe care guvernează capacitatea remarcabilă a creierului de învățare și adaptare pe tot parcursul vieții (Lu et al., 2008; Martin-Aragon et al., 2019; Marzola et al., 2023; Parisi et al., 2019).

Progresele recente în domeniul biologiei celulare au oferit o înțelegere mai detaliată a mecanismelor moleculare care stau la baza plasticității sinaptice. Studiile au examinat o varietate de procese celulare, inclusiv eliberarea veziculelor sinaptice, traficul receptorilor neurotransmițători și modificările induse de activitate în expresia genelor, toate acestea contribuind la natura dinamică a conexiunilor sinaptice (Ho et al., 2011).

În special, hipocampusul, o regiune a creierului esențială pentru învățare și memorie, a fost un punct central pentru studiul plasticității sinaptice. Investigarea plasticității sinaptice hipocampale a dezvăluit o interacțiune complexă a căilor de semnalizare și a semnalelor moleculare care guvernează consolidarea și slăbirea conexiunilor sinaptice (Tyler et al., 2002).

II.3.2. Stimularea și inhibiția pe termen lung

Pe măsură ce domeniul neuroștiințelor continuă să evolueze, este de așteptat ca înțelegerea noastră a plasticității sinaptice și a relației sale cu învățarea și memoria să se aprofundeze. Tehnologiile emergente, cum ar fi microscopia multi-fotonică și instrumentele genetice noi, au permis cercetătorilor să investigheze dinamica structurii și funcției sinaptice cu o rezoluție și o precizie fără precedent. Aceste progrese, combinate cu un număr tot mai mare de dovezi empirice, vor conduce fără îndoială la o înțelegere mai cuprinzătoare a mecanismelor neuronale care stau la baza capacităților adaptative remarcabile ale creierului.

Se crede că stimularea pe termen lung, o formă bine studiată de plasticitate sinaptică, stă la baza formării amintirilor pe termen lung. Invers, inhibiția pe termen lung, o suprimare a plasticității sinaptice, joacă, de asemenea, un rol crucial în procesele adaptative ale rețelelor neuronale. Echilibrul complex și interacțiunea dintre cele două contribuie la capacitatea remarcabilă a creierului de învățare și adaptare pe tot parcursul vieții. Continuarea cercetărilor privind mecanismele precise care stau la baza plasticității sinaptice, inclusiv rolul

neuromodulatorilor, al reglării epigenetice și al modificărilor structurale la nivelul sinapsei, va continua să îmbunătățească înțelegerea noastră a bazei neuronale a cogniției și a comportamentului (Martin-Aragon et al., 2019; Marzola et al., 2023).

II.3.3. Neurogeneza și neurodegenerescenta

Neurogeneza, formarea de noi neuroni, este influențată de o multitudine de factori. Stimulii de mediu, cum ar fi exercițiile fizice și mediile îmbogățite, au dovedit capacitatea de a stimula neurogeneza în creierul adult (Kempermann et al., 1997; van Praag et al., 1999). Exercițiile fizice, de exemplu, au fost asociate cu niveluri crescute de factor neurotrofic derivat din creier, un regulator cheie al creșterii și supraviețuirii neuronale. În plus, îmbogățirea mediului, care oferă oportunități de angajament cognitiv și social, a fost legată de creșterea neurogenezei hipocampale și de îmbunătățirea performanțelor de învățare și memorie (Kempermann et al., 1997; Rampon et al., 2000). De asemenea, s-a constatat că anumite intervenții farmacologice, cum ar fi administrarea de antidepresive, stimulează neurogeneza în creierul adult (Malberg et al., 2000; Santarelli et al., 2003).

Neurodegenerescenta, pe de altă parte, se referă la pierderea progresivă a neuronilor și a conexiunilor sinaptice, care poate duce la afectarea funcției cognitive și la tulburări neurologice debilitante. Boala Alzheimer și boala Parkinson sunt două exemple proeminente de afecțiuni neurodegenerative caracterizate prin deteriorarea treptată a rețelelor neuronale.

Mecanismele care stau la baza neurodegenerescentei implică căi complexe, inclusiv stresul oxidativ, neuroinflamația și acumularea de proteine misfolded. Progresele înregistrate în înțelegerea acestor căi moleculare și celulare au deschis calea către dezvoltarea unor noi abordări terapeutice menite să încetinească sau să inverseze procesele neurodegenerative.

Partea a III-a. SISTEME SENZITIVE ȘI MOTORII

Capitolul 1. SISTEMELE SENZITIVE

Simțurile somatice pot fi clasificate în trei tipuri fiziologice: (1) simțurile mecanoreceptive, respectiv senzațiile tactile și de poziție, care sunt stimulate de deplasarea mecanică a unor țesuturi ale corpului; (2) simțurile termoreceptive, care detectează căldura și frigul; și (3) simțul durerii, care este activat de factori care lezează țesuturile.

Simțul tactil include atingerea, presiunea, vibrația, iar simțul pozițional include simțurile poziției statice și al vitezei de mișcare. În funcție de localizarea receptorilor, senzațiile somatice pot fi:

- exteroceptive: de la suprafața corpului;
- proprioceptive: legate de starea fizică a corpului, inclusiv senzațiile legate de poziția corpului, din tendoane și mușchi, senzațiile de presiune provenite de la tălpi, sau senzația de echilibru;
- viscerele: provin de la viscerele corpului (senzațiile provenite de la organele interne);
- profunde: provin din țesuturile profunde (fascii, mușchi, oase). Și sunt reprezentate de presiunea profundă, durerea profundă și vibrații. (Hall & Hall, 2020).

III.1.1. Sistemul somatosenzitiv

III.1.1.1. Simțul tactil

Este important de reținut faptul că, deși uneori clasificate ca simțuri diferite, atingerea, presiunea și vibrația sunt percepute de aceleași tipuri de receptori,

diferă doar localizarea lor sau tipul de transmitere. Diferențele pot fi sistematizate astfel:

- senzația tactilă rezultă din stimularea receptorilor tactili epidermici sau dermici;
- senzația de presiune apare prin deformarea țesuturilor mai profunde;
- senzația de vibrație este rezultatul unor semnale senzitive rapid repetitive. (Hall & Hall, 2020).

Receptorii tactili

Există mai multe tipuri de receptori tactili, cu structuri și localizări diferite. Acestea sunt ilustrate în Figura 8, și detaliate mai jos.

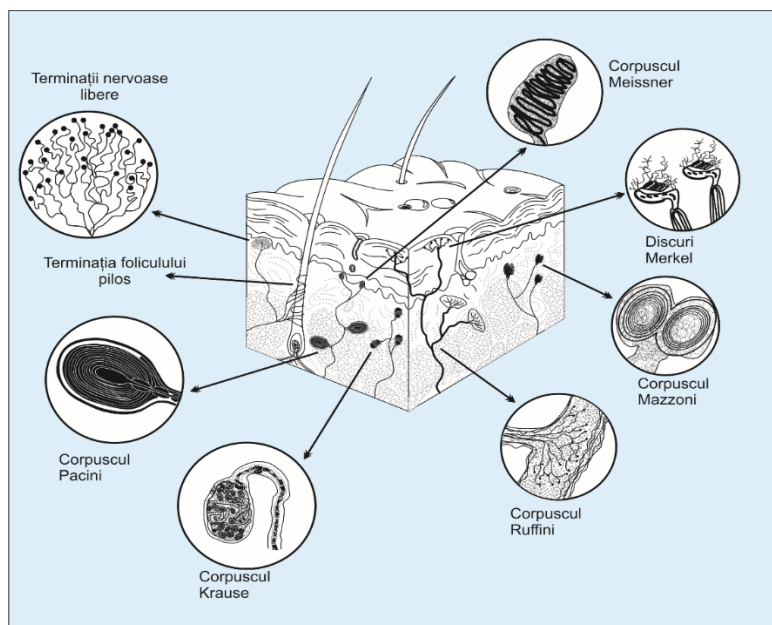


Figura 8. Tipuri de receptori tactili

Terminațiile nervoase libere se găsesc peste tot în derm și multe alte țesuturi, și detectează atingerea și presiunea. La nivelul corneei, spre exemplu, se găsesc doar terminații nervoase libere, care detectează și cea mai ușoară atingere sau presiune.

Corpusculii Meissner sunt terminații nervoase alungite, încapsulate, ale unei fibre nervoase mari, mielinizate, de tip A β . În interiorul capsulei se află mai multe filamente nervoase terminale ramificate. Corpusculii Meissner sunt prezenți în părțile nepăroase ale pielii și foarte abundenți în vârful degetelor, buze și alte zone ale pielii unde este necesară discernerea localizării spațiale a senzației tactile. Corpusculii Meissner se adaptează într-o fracțiune de secundă după stimulare, deci sunt extrem de sensibili la mișcarea obiectelor pe suprafața pielii, dar și la vibrațiile de joasă frecvență.

Discurile Merkel sunt abundente pe vârfurile degetelor, buze; transmit un semnal inițial puternic, dar care se adaptează parțial, și apoi un semnal continuu mai slab, care se adaptează lent. Cu alte cuvinte, ei permit percepția atingerii continue a pielii. Discurile Merkel sunt frecvent grupate într-o unitate receptoare numită cupolă, care prin așezarea ei determină o ușoară proeminență a epidermului, și care are o sensibilitate crescută. Fiecare cupolă este inervată de o singură fibră nervoasă mielinizată mare, de tip A β . Acești receptori au rol în localizarea senzațiilor tactile și determinarea texturii. (Hall & Hall, 2020).

Receptorii de la baza firelor de păr detectează contactul inițial cu pielea și mișcarea unui obiect pe piele.

Corpusculii Ruffini sunt terminații încapsulate multiramificate, localizați în straturile profunde ale pielii și capsulele articulare. Datorită faptului că se adaptează foarte lent, ei înregistrează deformarea continuă a țesuturilor, cum ar fi atingerea prelungită și grea și semnalele de presiune, dar și deformări mecanice în articulații, mai exact rotațiile, cu o precizie de până la două grade.

Corpusculii Pacini se găsesc imediat sub piele, dar și profund, în fascii. Se adaptează foarte rapid, în câteva sutimi de secundă, deci sunt stimulați de

compresia rapidă a țesuturilor. Ca urmare, ei detectează în principal vibrațiile țesuturilor. (Hall & Hall, 2020).

Transmiterea impulsurilor tactile

Aproape toți receptorii tactili transmit semnalul prin fibre de tip A-beta, cu viteze de 30-70 metri/secundă. Excepție fac terminațiile nervoase libere, care transmit semnal în principal prin fibre subțiri mielinizate de tip A-gamma (cu viteze de 5-30 metri/secundă) sau prin fibre tip C, nemielinizate (cu viteze sub 2 metri/sec). Tipul de transmitere este diferențiat în funcție de necesitatea organismului de a le percepe (de exemplu, presiunea, atingerea difuză, gâdilatul- se transmit prin fibrele cu conducere mai lentă, în schimb durerea acută se transmite prin fibre cu conducere rapidă).

În ceea ce privește vibrația, aceasta este detectată de către toți receptorii tactili, dar fiecare detectează anumite frecvențe ale vibrației, în funcție de caracteristicile de adaptare ale fiecăruia, detaliate anterior (de exemplu, corpusculii Pacini detectează frecvențe de 30-800 cicli/secundă, și transmit semnal prin fibre rapide; vibrațiile de 2-80 cicli/secundă stimulează mai degrabă corpusculi Meissner, cu adaptare mai lentă).

Senzația de prurit și gâdilat este percepută de către terminații nervoase libere foarte sensibile și dedicate acestui tip de percepție, localizate aproape exclusiv în straturile superficiale ale pielii. Impulsurile se transmit prin fibre foarte mici de tip C, nemielinizate. Se presupune că scopul senzației de prurit este de a atrage atenția asupra unor stimuli superficiali ușori (parazit pe piele); semnalele transmise declanșează reflexul de grataj, pentru a îndepărta stimulul iritant. Pruritul scade sau se oprește dacă stimulul dispare sau dacă gratajul intens produce durere, care suprimă reflexul de grataj din măduvă prin inhibiție laterală. (Hall & Hall, 2020).

Căile senzitive ale simțului tactil

Informațiile senzitive somatice intră în măduva spinării prin rădăcinile dorsale ale nervilor spinali, iar ulterior sunt conduse către creier prin două căi: lemniscul medial din coloana dorsală și calea anterolaterală.

Lemniscul medial (Panglica Reil) transmite semnale prin coloana dorsală, iar după decusație continuă transmiterea contralaterală către talamus. Conține fibre nervoase mielinizate mari, ce transmit cu viteze de 30 - 110 metri/secundă. De asemenea, aici se găsesc fibre cu un grad crescut de orientare spațială în raport cu originea lor, adică pe această cale se transmit semnale de la stimuli pentru care organismul are nevoie de o localizare spațială și temporală precisă (fibrele ce provin din părțile inferioare se găsesc în partea centrală, iar cele care intră succesiv din părți superioare ale corpului, formează straturi laterale succesive).

Fibrele nervoase care intră în coloanele dorsale trec fără întrerupere până la măduva dorsală, unde fac sinapse în nucleii coloanei dorsale (nucleii cuneat și gracil). De acolo, neuronii de ordinul al doilea decusează imediat în partea opusă a trunchiului cerebral și continuă în sus prin lemniscul medial până la talamus. Pe traseu, fiecărui lemnisc medial i se alătură fibre suplimentare din nucleii senzitivi ai nervului trigemen, care aduc aceleași informații dar din zona capului. (Hall & Hall, 2020).

Fibrele lemniscului medial se termină în zona de releu senzorial talamic, denumită complexul ventrobazal, de unde fibrele nervoase de ordinul al treilea se proiectează către girusul postcentral al cortexului cerebral, numit aria somatosenzitivă I, dar și către o zonă mai mică din cortexul parietal lateral, numită aria somatosenzitivă II.

În talamus se păstrează orientarea spațială: partea din spate a corpului este reprezentată în porțiunile cele mai laterale ale complexului ventrobazal, iar capul și fața sunt reprezentate de zonele mediale ale complexului. Datorită încrucișării lemniscului medial, partea stângă a corpului este reprezentată în partea dreaptă a talamusului, iar partea dreaptă a corpului este reprezentată în partea stângă a talamusului. (Hall & Hall, 2020).

Calea anterolaterală implică sinapsa în coarnele dorsale ale măduvei, apoi încrucișarea și ascensiunea contralaterală prin cordoanele albe anterolaterale ale măduvei, până în zonele inferioare ale creierului și talamus. Căile anterolaterale conțin fibre mielinizate mai mici, care transmit cu viteze de până la 40 metri/secundă. Aceste căi au pot transmite diferite senzații: durere, cald, rece, senzații tactile grosiere.

Diferențele față de lemniscul medial sunt următoarele:

- a) vitezele de transmisie sunt doar 1-3- 1/2 față de cele din lemnisc , adică 8 - 40 metri/secundă;
- b) gradul de localizare spațială a semnalelor este slabă;
- c) gradația intensității este mult mai puțin precisă (10-20 gradații, în loc de 100, câte percepe lemniscul medial);
- d) capacitatea de a transmite semnale rapid schimbătoare sau rapid repetitive este slabă.

Calea antero-laterală are deci o transmisie mai grosieră decât lemniscul medial. (Hall & Hall, 2020).

Tipurile de senzații transmise prin cele două căi sunt sistematizate în Tabelul 4.

Tabelul 4. *Căi de transmitere somatosenzitive* (adaptare după Hall & Hall, 2020).

Lemnisc medial	Calea anterolaterală
1. Senzații tactile care necesită un grad ridicat de localizare al stimulului	1. Durere
2. Senzații tactile care necesită gradația fină a intensității	2. Senzații termice (cald, rece)
3. Senzații fazice, cum ar fi senzațiile vibratorii	3. Senzații grosiere de atingere și presiune, cu capacitate redusă de localizare
4. Senzații care semnalează mișcarea unui obiect pe piele	4. Senzații de gădilat și prurit
5. Senzații de poziție de la nivelul articulațiilor	5. Senzații sexuale
6. Senzații de presiune cu grad fin de apreciere a intensității	

Cortexul somatosenzitiv

Cortexul cerebral conține aproximativ 50 de arii specifice, denumite ariile Brodmann, care diferă din punct de vedere histologic. Semnalele senzitive se termină imediat posterior de scizura centrală (girusul postcentral, corespunzător ariilor Brodmann 1, 2 și 3). Jumătatea anterioară a lobului parietal este zona implicată în recepționarea și interpretarea semnalelor somatosenzitive, dar și jumătatea posterioară pare să ofere interpretarea acestora. Lobul occipital recepționează semnalele vizuale, lobul temporal pe cele auditive, iar jumătatea posterioară a lobului frontal reprezintă cortexul motor, care generează impulsuri motorii ca răspuns la semnalele somatosenzitive.

Lobul parietal anterior are două arii somatosenzitive distincte, I și II. Aria somatosenzitivă I are un grad ridicat de localizare a diferitelor părți ale corpului, în timp ce în aria somatosenzitivă II, despre funcția căreia se cunosc mai puține date, localizarea este mai slabă; astfel, aria II primește semnale de la aria I, dar îndepărtarea ariei II nu pare să aibă vreun efect asupra răspunsului neuronal din aria I. Aria somatosenzitivă I este cea cunoscută sub denumirea de *cortex somatosenzitiv*. Reprezentarea diferitelor părți ale corpului în cortexul somatosenzitiv este direct proporțională cu numărul de receptori specializați prezenți în segmentul respectiv (homunculus senzitiv), și este ilustrată în Figura 9.

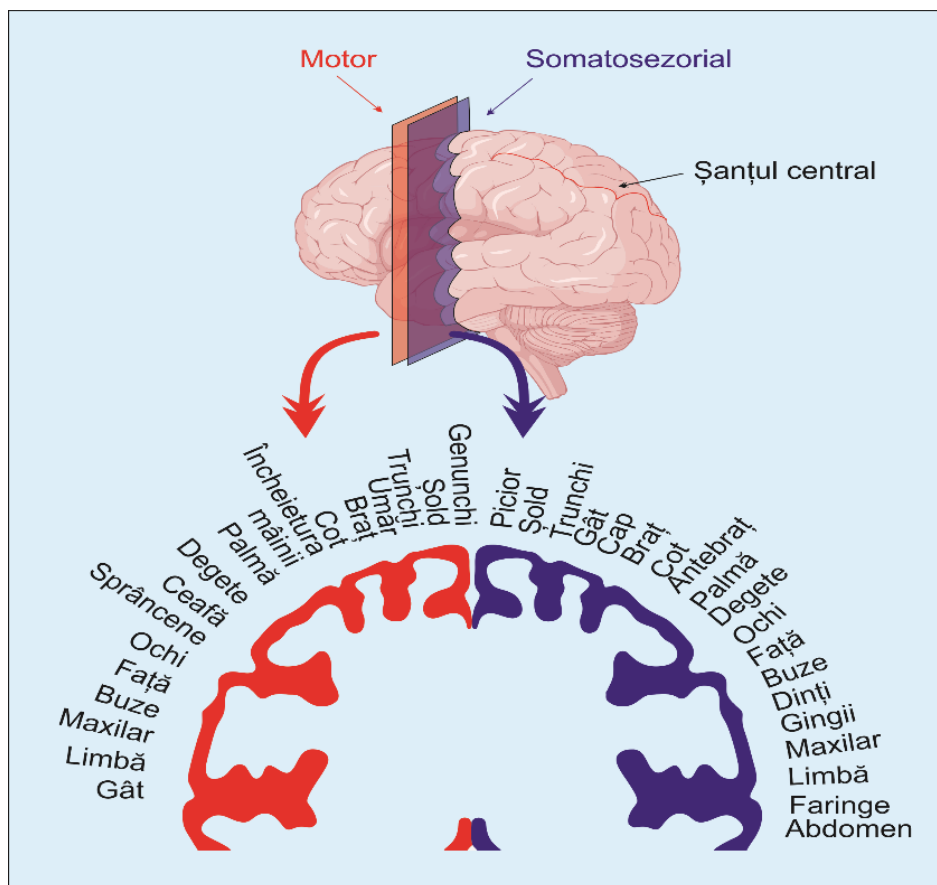


Figura 9. Cortexul senzitiv și motor

Cortexul cerebral conține 6 *straturi de neuroni*, fiecare strat având o funcție specifică, iar transmiterea la aceste nivele are loc astfel:

1. Semnalul senzorial recepționat excită inițial stratul neuronal IV; semnalul se răspândește apoi spre suprafața cortexului și, de asemenea, către straturile mai profunde.
2. Straturile I și II primesc semnale de intrare difuze, nespecifice, de la centrii cerebrale inferioare, care au rol facilitator, deci controlează nivelul general de excitabilitate al regiunilor stimulate.
3. Neuronii din straturile II și III trimit axoni către porțiuni ale cortexului cerebral de pe partea opusă a creierului prin corpul calos.
4. Neuronii din straturile V și VI trimit impulsuri spre zone profunde ale sistemului nervos. În stratul V se găsesc neuroni mai mari, ce trimit semnale către zone mai îndepărtate (ganglioni bazali, trunchi cerebral sau măduva spinării), unde controlează transmiterea semnalelor. Din stratul VI, un număr foarte de mare de axoni se extind până la talamus, unde furnizează semnale prin care controlează nivelul de excitație al semnalelor senzitive care ajung la talamus. (Hall & Hall, 2020).

Din punct de vedere funcțional însă, neuronii din cortexul somatosenzitiv sunt aranjați în *coloane verticale* ce traversează cele 6 straturi. O coloană are diametru între 0.3-0.5 mm, și conține cam 10.000 de corpuri neuronale. Fiecare coloană procesează un singur tip de senzație. La unele nivele (de exemplu nivelul IV), neuronii dintr-o coloană funcționează aproape independent de alți neuroni, însă la alte nivele, neuronii interacționează, ceea ce permite integrarea informațiilor senzitive și analiza sensului acestora (Figura 10).

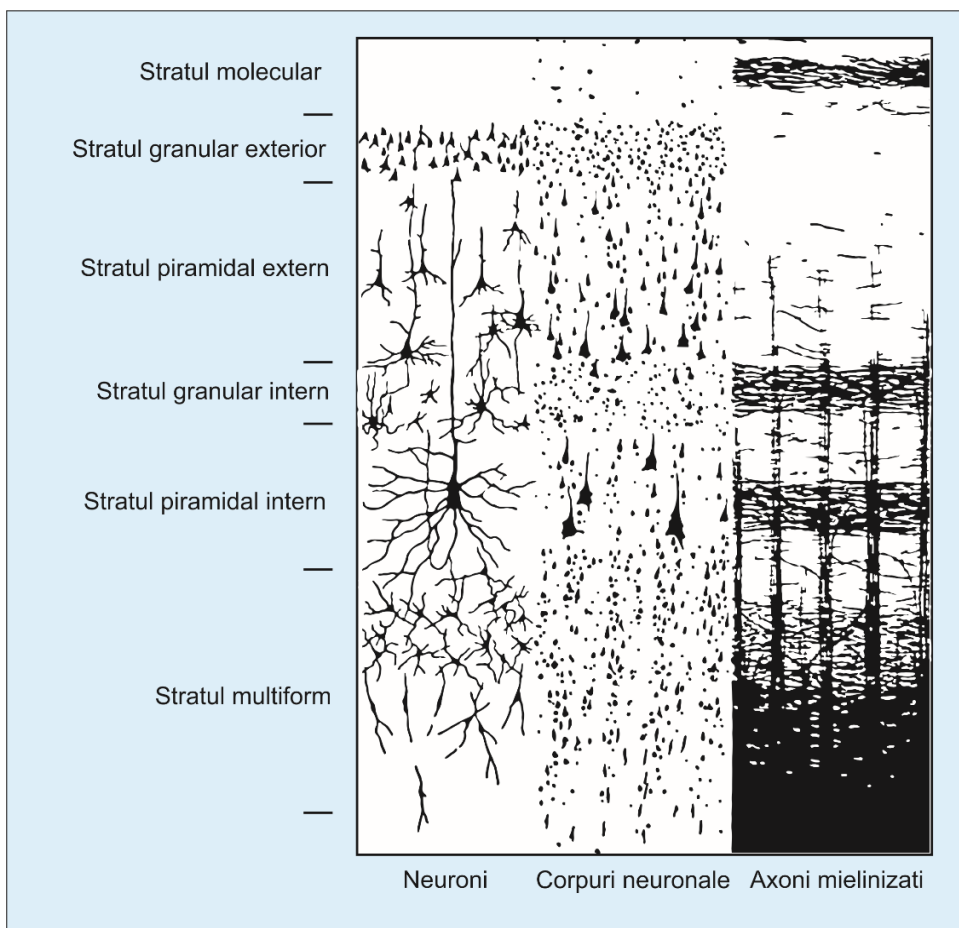


Figura 10. Structura cortexului somatosenzitiv

Procesul de interpretare și integrare devine și mai complex, întrucât semnalele senzitive se transmit și mai departe, în *aria somatosenzitivă de asociație*. Aceasta este localizată în ariile Brodmann 5 și 7, în spatele ariei somatosenzitive I. Aria asociativă combină informații care sosesc din mai multe puncte ale ariei somatosenzoriale I, dar și din alte zone (nucleii ventrobazali și alte zone ale talamusului, cortexul vizual și auditiv), astfel încât poate să integreze și să interpreteze semnificația acestora. (Hall & Hall, 2020).

Aria somatosenzitivă I are deci următoarele funcții: localizarea cu înaltă precizie a stimulilor, aprecierea presiunii și greutateii unor obiecte, aprecierea

formelor și a texturii. Afectarea ariei I permite păstrarea senzațiilor cald-rece, dar cu localizare grosieră.

Particularități ale funcției somatosenzitive

În lemniscul medial, la fiecare sinapsă apare fenomenul de *divergență*. Neuronii corticali care au cele mai multe descărcări sunt cei localizați în centrul zonei corespunzătoare receptorului respectiv.

Pe calea cordoanelor dorsale se transmite și informația necesară pentru *discriminarea în două puncte*, respectiv capacitatea cortexului de a sesiza faptul că 2 obiecte ating pielea simultan în 2 puncte distincte. Această capacitate variază în funcție de zona epidermică, mai exact de numărul receptorilor tactili specializați prezenți (de exemplu, pe vârful degetului, o persoană poate discrimina 2 puncte separate aflate la distanță de 1-2 mm, dar în zona spatelui, pentru a distinge punctele separat, distanța trebuie să fie de 30-70 mm). (Hall & Hall, 2020).

O altă caracteristică importantă a transmiterii somatosenzitive este fenomenul de *inhibiție laterală*. Practic, la excitarea căilor senzitive, acestea transmit simultan, la fiecare nivel sinaptic, și semnale inhibitorii laterale către neuronii adiacenți, pe care îi inhibă. Fenomenul de inhibiție laterală are deci rolul a bloca transmiterea laterală a semnalelor excitatorii.

În plus, cortexul transmite *semnale corticofugale*, în sens invers- de la cortex către centrii senzitivi inferiori și măduvă. Aceste semnale sunt de tip inhibitor, și au rolul de a scădea transmisia către centrii senzitivi atunci când stimularea este prea puternică. Controlul corticofugal este de altfel utilizat de toate sistemele senzoriale. (Hall & Hall, 2020).

Unele căi senzitive mai au și capacitatea de a înregistra și transmite schimbări extrem de rapide ale condițiilor periferice (chiar și schimbări ale stimulilor

care apar în 1/400 sec). Spre exemplu, pot fi detectate vibrații de până la 700 cicl/secundă. Capacitatea persoanei de a detecta vibrații aplicate în diferite segmente corporale reprezintă una dintre modalitățile clinice de testare a integrității cordoanelor posterioare medulare.

Mai trebuie menționat și faptul că receptorii senzitivi operează într-o gamă foarte largă de intensități ale stimulului. Una dintre explicațiile acestui fenomen este *principiul Weber-Fechner*: gradațiile de intensitate a stimulului sunt discriminate proporțional cu logaritmul intensității stimulului. Cu alte cuvinte, cu cât intensitatea stimulării de fond este mai mare, cu atât mai mare trebuie să fie schimbarea suplimentară pentru ca creierul să detecteze schimbarea. O altă posibilă explicație este funcționarea conform *legii puterii*:

$$\text{Intensitatea semnalului interpretat} = K \times (\text{Stimul } k)^y$$

În această formulă, exponentul y și constantele K și k sunt diferite pentru fiecare tip de senzație. (Hall & Hall, 2020).

III.1.1.2. Simțul pozițional

Numit și simț proprioceptiv, simțul pozițional poate fi subdivizat în: simțul poziției statice, care înseamnă percepția conștientă a orientării diferitelor părți ale corpului unele față de altele, și simțul vitezei de mișcare, denumit și percepție kinestezică.

Receptorii poziționali

Percepția poziției presupune percepția simultană a tuturor gradelor de rotație și unghiurilor de flexie/extensie ale tuturor articulațiilor, precum și viteza lor de schimbare. Ca urmare, este necesară integrarea informațiilor provenite de la o multitudine de receptori (tactili superficiali, profunzi, articulari).

Fusurile neuromusculare sunt importante pentru percepția gradului de flexie articulară, dar și pentru controlul mișcării musculare.

Corpusculii Vater-Pacini (receptori kinestezici din periost și articulații), *terminațiile nervoase libere* și *corpusculii tendinoși Golgi* aduc informații suplimentare legate de întinderea ligamentelor și a țesuturilor profunde, necesare pentru menținerea posturii.

Corpusculii Pacini și fusurile neuromusculare sunt receptorii adaptați pentru detectarea schimbărilor rapide, și sunt probabil implicați în percepția vitezei de mișcare. (Hall & Hall, 2020).

Transmiterea impulsurilor poziționale

Informațiile legate de poziție se transmit către talamus prin intermediul lemniscului medial. Sunt 2 categorii de neuroni talamici care răspund la rotația articulară:

- Neuroni cu câmp receptiv larg: Acești neuroni sunt stimulați maximal atunci când articulația execută o rotație completă. Ei codifică informații despre amplitudinea mișcării și pot fi implicați în percepția globală a poziției articulare.
- Neuroni cu câmp receptiv îngust: Acești neuroni sunt stimulați maximal atunci când articulația execută o rotație minimă. Ei sunt mai sensibili la schimbările mici de poziție și pot fi implicați în controlul fin al mișcării.

Datorită acestei diversități neuronale, sistemul nervos poate detecta atât mișcări ample, cât și de finețe, permițându-ne să ne adaptăm la o varietate de situații și să executăm mișcări fine și precise. Informațiile transmise de acești neuroni contribuie la construirea unei reprezentări mentale a poziției corpului nostru în spațiu, ceea ce este esențial pentru planificarea și executarea

mișcărilor. Astfel, creierul poate ajusta continuu forța și direcția contracțiilor musculare pentru a menține o postură stabilă și a executa mișcări fluide. (Hall & Hall, 2020).

Integrarea impulsurilor poziționale

După ce ajung la talamus, informațiile sunt transmise către cortexul somatosenzitiv, unde sunt integrate cu informații provenite de la alți receptori senzoriali și sunt folosite pentru a construi o reprezentare detaliată a corpului și a mediului înconjurător. Împreună cu informația provenită de la analizatorul vizual, vestibular și tactil, stimulii proprioceptivi contribuie și la menținerea posturii și a echilibrului. Leziunile la nivelul lemniscului medial sau al talamusului pot duce la tulburări de sensibilitate, dificultăți de coordonare și tulburări de echilibru.

III.1.1.3. Simțul nociceptiv

Durerea poate fi clasificată ca durere rapidă (ascuțită, acută, electrică, etc- de exemplu cea resimțită la înțeparea cu un ac), percepută la 0.1 secunde după aplicarea stimulului, și durere lentă (mocnită, cronică), percepută după 1 secundă de la stimul, care apare în cazul distrucției tisulare.

Receptorii durerii; stimulii dureroși

Terminațiile nervoase libere, răspândite în piele, periost, pereți arteriali, suprafețe articulare, falx și tentorium din cutia craniană, servesc drept receptori pentru durere.

Durerea poate fi provocată de stimuli mecanici, termici sau chimici. Durerea rapidă este produsă de stimuli mecanici și termici, iar cea lentă poate fi produsă de oricare din cele trei tipuri. Substanțele chimice care determină durerea chimică sunt bradikinina, serotonina, ionii de potasiu, acizii,

histamina, acetilcolina și enzimele proteolitice. Prostaglandinele și substanța P cresc sensibilitatea terminațiilor dureroase, dar nu le excită direct. Substanțele chimice au un rol important în apariția durerii lente după lezarea țesuturilor.

O trăsătură importantă a receptorilor durerii este adaptabilitatea foarte scăzută. Mai mult decât atât, durerea lentă se poate accentua progresiv dacă stimulul persistă. Creșterea sensibilității receptorilor de durere se numește *hiperalgezie*. (Hall & Hall, 2020).

În cazul leziunilor termice, viteza de lezare tisulară este la rândul ei un stimul pentru durere. În cazul distrugerilor produse prin ischemie, leziune mecanică, etc, intensitatea durerii este proporțională cu rata de lezare tisulară (fie prin creșterea ionilor de potasiu, fie prin proteoliza enzimatică directă a terminațiilor nervoase, care declanșează senzația de durere prin creșterea permeabilității membranare la ioni). În plus, în urma distrugerii tisulare, se eliberează substanțe algogene (cum este bradikinină). În cazul ischemiei, mecanismul este acumularea acidului lactic, rezultat din metabolismul anaerob, în asociere cu eliberarea de bradikinină, enzime proteolitice și probabil alte substanțe eliberate din celulele distruse. În cazul spasmului muscular, durerea apare prin stimularea directă a receptorilor mecanosensibili, dar și prin efectul de ischemiere pe care îl are spasmul. (Hall & Hall, 2020).

Transmiterea duală a durerii

Cele două tipuri de durere descrise anterior se transmit pe căi diferite.

Durerea rapidă este transmisă prin fibre de tip A-delta, cu viteze de 6-30 metri/secundă. Durerea lentă este transmisă prin fibre de tip C, la viteze de 0.5-2 metri/secundă. Se pare că durerea are o transmitere duală: după un stimul dureros, inițial este percepută durerea acută (care are rolul de a determina

individul să îndepărteze rapid stimulul dureros) iar apoi, după câteva secunde, începe să fie percepută durerea lentă, care persistă mai mult și poate crește progresiv în intensitate (cu scopul de a determina individul să îndepărteze stimulul dureros persistent). (Hall & Hall, 2020). Căile de transmitere a durerii sunt ilustrate în Figura 11.

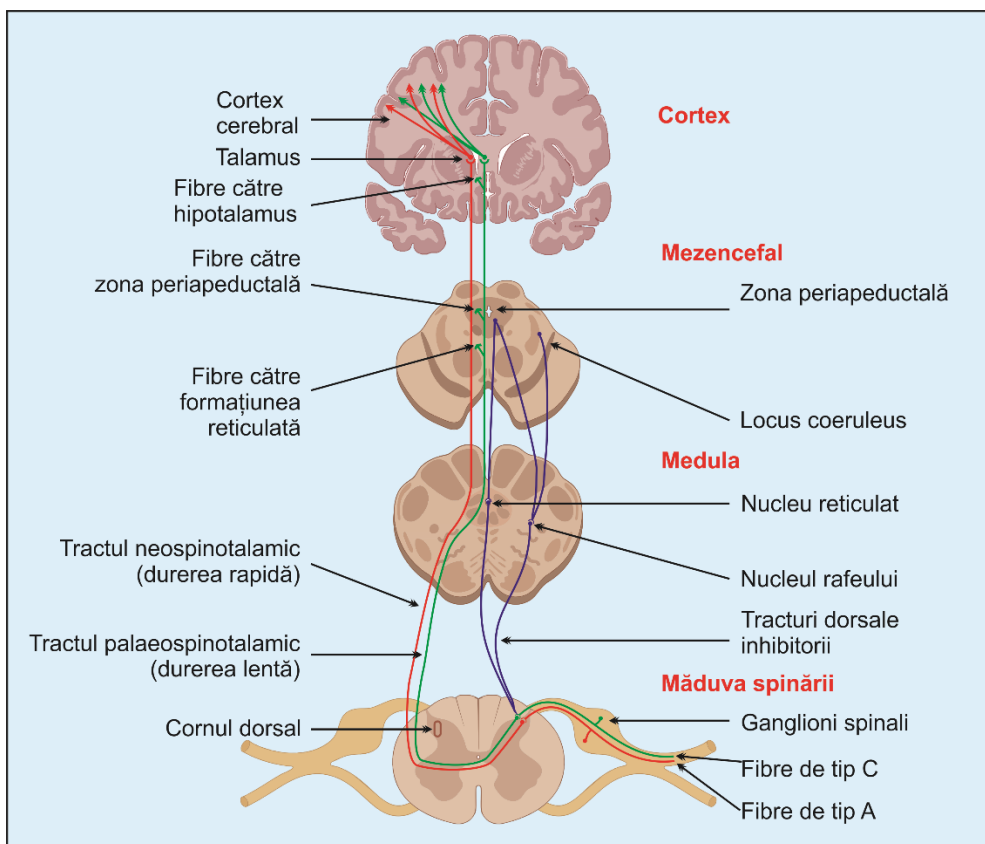


Figura 11. Căile ascendente ale transmiterii durerii

Fibrele care transmit impulsuri dureroase se termină în coarnele dorsale, iar de aici pleacă fibre ascendente pe două căi: tractul neospinotalamic și tractul palaeospinotalamic. Trăsăturile caracteristice ale celor două căi sunt sintetizate în Tabelul 5.

Tabelul 5. *Căile aferente de transmitere a durerii* (după (Hall & Hall, 2020))

Tractul neospinotalamic	Tractul paleospinotalamic
-transmite durerea rapidă -fibre A-delta -se termină în lamina marginalis a coarnelor dorsale -deutoneuronii fac sinapsă în talamusul lateral, complexul ventro-bazal, cu cel de al treilea neuron -proiecția corticală se face în aria somatosenzorială I (comună cu proiecția sensibilității tactile fine transmisă de fibrele Aβ, ceea ce face posibilă percepția caracteristicilor durerii) -neurotransmițător: probabil glutamat	-conduce durerea lentă -fibre tip C -se termină în lamina II și III a coarnelor dorsale (substantia gelatinosa) -determină percepția emoțională negativă a durerii -deutoneuronii fac sinapsă în: nucleii intralaminari din talamus, și în nucleii formațiunii reticulate a măduvei, zona tectală a mezencefalului, zona periapeductală -axonii neuronilor din nucleii intralaminari fac sinapse în cortexul de asociație, determinând aspecte senzoriale ale durerii; la nivelul sistemului limbic (rol în reacția afectiv-emoțională) și în hipotalamus (determinând reacții vegetative de tip vasomotor și secretor) -neuronii din formațiunea reticulată și nucleii intralaminari talamici determină starea de alertă -neurotransmițător: probabil substanța P (eliberare mai lentă, durată mai lungă) -localizarea stimulului este imprecisă

Sistemul analgezic

Cunoscut și sub numele de *sistem opioid endogen*, sistemul analgezic joacă un rol de bază în modularea și percepția durerii. Este constituit dintr-o rețea de neuroni care eliberează peptide opioide endogene, cum ar fi endorfinele, encefalinele sau dinorfinele, care se leagă de receptorii opioizi din SNC. Activarea acestor receptori, în special a receptorilor mu-opioizi, poate duce la o reducere a percepției durerii și la percepția unei stări de bine (Stein, 2016).

De la neuronii din zona cenușie periapeductală și zonele periventriculare ale mezencefalului și punții, pornesc impulsuri către nucleii pontini și medulari; de aici, semnale de ordinul II sunt transmise mai departe descendent, prin cordonul dorsolateral, până la un complex inhibitor al durerii, localizat în coarnele dorsale ale măduvei, blocând semnalele de durere.

Principalii neurotransmițători implicați în sistemul analgezic sunt serotonina și encefalina. Multe terminații ale neuronilor din centrii menționate anterior secretă encefalină atunci când sunt excitați, iar unii secretă serotonină, care la rândul ei determină și secreție de encefalină. Aceasta determină inhibiție pre- și postsinaptică la nivelul fibrelor C și A-delta. (Hall & Hall, 2020).

Sistemul opioid endogen poate fi activat de diverși stimuli, inclusiv exercițiul fizic, stresul și anumiți agenți farmacologici, cum ar fi analgezicele opioide. Eliberarea de opioide endogene poate duce la o reducere a percepției durerii, dar și la alte efecte fiziologice, cum ar fi sedarea, euforia și depresia respiratorie (Fields, 2004; Ossipov et al., 2014).

Opioidele endogene sunt molecule rezultate din descompunerea a 3 proteine mari: pro-opio-melanocortina, proencefalina și prodinorfina. Printre cele mai importante sunt β -endorfina (în hipotalamus și hipofiză), met-enkefalina, leu-

encefalina (în trunchiul cerebral și măduvă), și dinorfina (în cantități mici, în trunchiul cerebral și măduvă).

În plus, stimularea fibrelor A-beta care pleacă de la receptorii tactili au efect deprimant asupra conducerii durerii din aceeași zonă (de exemplu, stimularea prin frecare a tegumentului adiacent unei zone dureroase poate atenua durerea). (Hall & Hall, 2020).

Tipuri particulare de durere

Durerea proiectată sau iradiată se explică prin faptul că ramurile fibrelor durerii viscerale fac sinapsă în măduva spinării pe aceiași deutoneuroni care primesc și semnale dureroase tegumentare. Localizarea tegumentară a durerii proiectate depinde de segmentul dermatomal din care viscerul a avut originea embrionară (nu de localizarea actuală a organului). De exemplu, inima a avut originea în zona gâtului și a toracelui superior; ca urmare, durerea în cazul afecțiunilor cardiace (ischemie, infarct miocardic) iradiază laterocervical, peste mușchiul pectoral, scapular, în braț, în zona substernală și torace superior (mai frecvent pe partea stângă). (Hall & Hall, 2020).

Durerea viscerală este explicată de modul de acțiune al receptorilor de la acest nivel. Astfel, o afectare localizată a viscerelor provoacă rareori dureri severe (de exemplu, intestinul poate fi secționat cu pacientul treaz, fără a provoca o durere semnificativă), însă stimularea difuză a terminațiilor nervoase

dureroase din viscere provoacă durere severă (cum se întâmplă în ischemia intestinală).

Durerea parietală este generată de iritarea sau afectarea concomitentă a peritoneului, pleurei sau pericardului, ce apare în afecțiunea unui viscer. Cele două tipuri de durere au transmitere diferită: durerea viscerală propriu-zisă se transmite prin fibre senzitive din sistemul nervos vegetativ, în timp ce durerea

parietală este condusă direct prin nervii spinali, deci localizarea va fi exact deasupra zonei dureroase.

Hiperalgezia apare atunci când o cale nervoasă a durerii devine excitată excesiv. Posibile mecanisme pentru acest fenomen sunt sensibilitatea exagerată a receptorilor pentru durere (hiperalgezie primară)-cum apare de exemplu după arsuri solare, când eliberarea de prostaglandine, histamină, etc în urma arsurii, produce sensibilizarea receptorilor tegumentari, sau facilitarea transmiterii durerii (hiperalgezie secundară)- întâlnită în lezări ale măduvei sau talamusului. (Hall & Hall, 2020).

Nevralgia trigeminală generează o durere lancinantă în teritoriul de distribuție al nervului trigemen sau glosfaringian, pe o parte a feței. Deseori durerea este declanșată de un factor mecanic (înghițirea bolului alimentar). Mecanismul poate fi legat de afectarea nervului propriu-zis, sau a nucleului din trunchiul cerebral.

Sindromul Brown-Sequard apare prin secționarea unilaterală a măduvei. Datorită distribuției căilor nervoase în măduvă, sub zona secționată pe partea afectată se pierde complet funcția motorie, în timp ce funcția senzitivă este afectată diferit pe ambele părți: senzațiile termice și dureroase se pierd contralateral, iar ipsilateral se pierd senzațiile kinestezice, posturale, tactile vibratorii, de localizare fină și discriminarea în două puncte. (Hall & Hall, 2020).

Cefaleea extracraniană are origini externe creierului. Cauzele acestui tip de cefalee sunt sistematizate în Tabelul 7.

Tabelul 7. *Tipuri de cefalee extracraniană* (adaptare după Hall & Hall, 2020)

Cauza durerii	Mecanismul de producere	Simptom clinic
Spasm muscular	Tensiunea emoțională determină spasm al mușchilor scalpului și gâtului	Descrisă de obicei în zonele unde s-a produs spasmul; asemănătoare cu cefaleea intracraniană
Iritația mucoasei nazale și a sinusurilor	Mucoasa nazală și sinusală au receptori pentru durere; stimularea lor, prin sumație, poate genera cefalee	Durere retroorbitală, frontală (în sinuzita frontală), la nivelul feței (în sinuzita maxilară)
Afectări oculare	Dificultățile de focalizare generează contracția tonică a mușchiului ciliar	Durere retroorbitală
	Expunere excesivă la raze ultraviolete determină iritația conjunctivei, sau arsuri retiniene	Durere retroorbitală sau iradiată la nivelul capului

Diverse tipuri de *cefalee intracraniană* sunt detaliate în Tabelul 6.

Tabelul 6. *Tipuri de cefalee intracraniană* (adaptare după Hall J.E., 2021)

Cauza durerii	Mecanismul de producere	Simptom clinic
Meningita	Inflamația meningelui a durei, și a zonelor adiacente sinusurilor venoase	Durere extremă, a întregului cap
Scăderea presiunii lichidului cefalorahidian (LCR)	Greutatea creierului întinde/ tracționează dura	Durere mai difuză, posibil în partea inferioară, spre gât
Migrena	Teorii: -Vasospasm reflex, și ischemie secundară, urmată de vasodilatație și distensia pereților vasculari -disfuncție psihogenă, vasospasm datorat excesului de potasiu în lichidul extracelular -predispoziție genetică	Simptome prodromale: greață, pierdere parțială a vederii, aura vizuală Durere intensă, frecvent de tip hemicranie, uneori însoțită de grețuri, vărsături, fotosensibilitate. Durează 24-48 ore, răspuns greu la antialgice uzuale
Consumul de alcool	-Iritație meningiană directă exercitată de alcool -Deshidratare	

Cefaleea intracraniană nu se datorează lezării creierului (aproape lipsit de receptori pentru durere), ci este mai degrabă cauzată de tracționarea sinusurilor venoase din jurul creierului, deteriorarea tentoriumului, întinderea durei de la baza creierului, sau lezarea vaselor de sânge ale meningelui. (Hall & Hall, 2020).

III.1.1.4. Simțul termic

Receptori termici

La fel ca și în cazul durerii, percepția termică este diferită pentru indivizi diferiți. Discriminarea termică se efectuează prin intermediul receptorilor pentru rece, cald și de durere (în cazul temperaturilor extreme). Receptorii termici sunt localizați în epiderm și derm, în număr diferit în funcție de zonă.

Receptorii pentru cald sunt cel mai probabil terminații nervoase libere, și conduc impulsuri prin fibre de tip C, cu viteză de 0.4-2 metri/secundă. Cei pentru rece sunt de 3-10 ori mai numeroși decât cei pentru cald, și sunt reprezentați de terminațiile nervoase ramificate ale unui tip special de fibră A-delta mielinizată, prin care impulsul se transmite cu viteză de 20 metri/secundă. Este posibil ca unele terminații nervoase libere să funcționeze și ca receptori pentru rece. Receptorii termici au capacitate de adaptare, dar nu completă: de exemplu, în timpul scăderii temperaturii, persoana simte mult mai intens frigul decât atunci când este expusă la o temperatură scăzută dar constantă. (Hall & Hall, 2020).

Temperatura modifică rata reacțiilor chimice intracelulare de peste două ori la fiecare 10°C. Cu alte cuvinte, percepția termică este probabil determinată de stimularea chimică a terminațiilor, modificată de temperatură, și nu din efectele fizice directe ale căldurii sau frigului asupra terminațiilor nervoase. (Hall & Hall, 2020).

Transmiterea senzațiilor termice

La temperaturi foarte scăzute, sunt stimulate fibre de durere-rece. Dacă temperatura crește la +10-15° C, încetează impulsurile durere-rece și suunt stimulați receptorii pentru rece. La peste 30° C, începe stimularea receptorilor pentru cald, care scade progresiv către 49 °C, iar de la 45 °C începe stimularea durere-cald (și paradoxal, și durere-rece, probabil prin lezarea termică a terminațiilor nervoase). (Hall & Hall, 2020).

Transmiterea impulsurilor termice se supune principiului sumăției spațiale; astfel, poate fi detectată chiar și o schimbare extrem de mică a temperaturii, de 0.01°C, dacă afectează întreaga suprafață corporală simultan.

Semnalele termice sunt transmise pe căi paralele cu cele pentru durere. La intrarea în măduva spinării, semnalele se transmit prin tractul posterolateral Lissauer și apoi se termină în lamelele I, II și III ale coarnelor dorsale, la fel ca cele pentru durere. De la măduvă, impulsul este condus prin fibre lungi, ascendente care se încrucișează și trec în tractul senzitiv anterolateral opus, și se termină în zonele reticulare ale trunchiului cerebral și în complexul ventrobazal talamic. De aici, câteva semnale termice se transmit și către cortexul somatosenzitiv. (Hall & Hall, 2020).

III.1.2. Sistemul vizual

Capacitatea de refracție a ochiului

Ochiul uman este un instrument optic remarcabil, capabil să capteze și să proceseze lumina, permițându-ne astfel să percepem lumea din jurul nostru. În centrul acestui sistem vizual se află mai multe interfețe și structuri care refractă lumina, prin colaborarea cărora lumina este focalizată pe retină, unde celulele fotoreceptoare transpun semnalele optice în impulsuri electrice pentru a fi interpretate de creier (Margalit & Sadda, 2003).

Ochiul deține 4 interfețe cu capacitate de refracție a luminii: interfața dintre aer și suprafața anterioară a corneei; interfața dintre suprafața posterioară a corneei și umoarea apoasă; interfața dintre umoarea apoasă și suprafața anterioară a cristalinului, și interfața dintre suprafața posterioară a cristalinului și umoarea vitroasă. Irisul, o mică diafragmă pigmentată, controlează cantitatea de lumină care ajunge la cristalin ajustându-și dimensiunea pupilei. Cristalinul, o structură flexibilă din spatele irisului, focalizează și mai mult lumina, modificându-și forma în funcție de distanța la care se află obiectul vizualizat (D. Atchison, 2023).

Din punct de vedere optic, putem considera ochiul ca un întreg, funcționând deci ca o singură lentilă. Aceasta are punctul central la 17 mm în fața retinei, și o putere totală de refracție de 59 dioptrii (dintre care 2/3 se datorează suprafeței anterioare a corneei, iar restul se datorează lentilei interne a ochiului). Acest sistem focalizează o imagine pe retină într-un mod similar cu o lentilă de sticlă care focalizează o imagine pe o hârtie; imaginea va fi deci inversată, și răsturnată față de obiect. (Hall & Hall, 2020).

Acomodarea

Procesul de acomodare în ochiul uman implică ajustarea dinamică a puterii de refracție a ochiului pentru a focaliza lumina de la obiecte aflate la diferite distanțe pe retină. Acest proces este mediat de mușchiul ciliar, care are două tipuri de fibre, meridionale și circulare, prin care controlează forma și curbura cristalinului. În timpul acomodării, contracția mușchiului ciliar, relaxând ligamentele capsulei cristalinului, îl face să devină mai convex, mărindu-i puterea de refracție și permițând ochiului să focalizeze obiectele din apropiere. Dimpotrivă, relaxarea mușchiului ciliar duce la aplatizarea cristalinului, diminuând puterea de refracție și permițând focalizarea pe obiectele îndepărtate. Această ajustare a formei cristalinului este un mecanism esențial

pentru menținerea unei acuități vizuale clare pe o gamă largă de distanțe de vizualizare (D. A. Atchison, 1995; Glasser & Campbell, 1998). Structura ochiului și acomodarea sunt ilustrate în Figura 12.

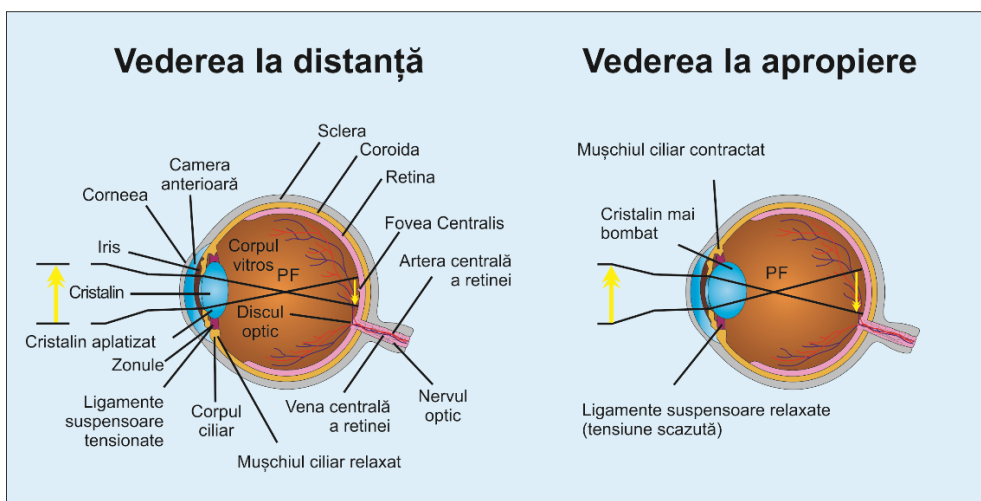


Figura 12. Structura ochiului și acomodarea

Capacitatea de acomodare scade o dată cu vârsta, datorită pierderii elasticității cristalinului (prin denaturarea proteinelor componente), fenomen care poartă numele de *prezbiopie*. *Hipermetropia* reprezintă scăderea capacității de a focaliza obiecte apropiate (ochi prea scurt, sistem lenticular prea slab), iar *miopia* reprezintă scăderea capacității de a focaliza obiecte îndepărtate (ochi prea lung sau refracție exagerată a sistemului lenticular). Curbura exagerată a corneei generează *astigmatism*, adică o eroare de refracție care nu poate fi compensată de mecanismele de acomodare ale ochiului. Opacifierea unor zone ale cristalinului, prin denaturarea unor proteine, este procesul întâlnit în *cataractă*.

Acomodarea este controlată predominant prin intermediul nervilor parasimpatici. Stimularea simpatică are un efect suplimentar foarte slab de relaxare a mușchiului ciliar. Acomodarea cristalinului este reglată prin

feedback negativ, modificând constant puterea de refracție a cristalinului pentru a obține acuitate vizual maximală în orice moment. (Hall & Hall, 2020).

Modificarea diametrului pupilar

Modificarea diametrului pupilar (posibilă între 1.5-8 mm) controlează cantitatea de lumină care ajunge la retină. Aceasta este proporțională cu suprafața pupilei sau cu pătratul diametrului pupilar. Diametrul pupilar are un rol și în modificarea adâncimii de focalizare. Adâncimea de focalizare maximală apare atunci când pupila este extrem de mică, deoarece, în acest fel, aproape toate razele trec prin centrul lentilei, iar majoritatea razelor centrale sunt întotdeauna focalizate.

Controlul diametrului pupilar se realizează astfel: stimularea nervilor parasimpatici excită mușchiul sfîcterului pupilar, reducând diametrul pupilar (mioză), iar stimularea nervilor simpatici excită fibrele radiale ale irisului și determină dilatarea pupilei (midriază).

Reflexul pupilar fotomotor începe cu detectarea luminii de către retină, care declanșează un semnal care circulă prin nervul optic până la nucleul pretectal din creierul mijlociu. De acolo, semnalul este transmis nucleului Edinger-Westphal, o componentă a sistemului nervos parasimpatic care inervează mușchiul sfîcter pupilar, determinând contracția pupilei ca răspuns la lumină (Gamlin & Reiner, 1991). Ca urmare, lezarea nucleului Edinger-Westphal, întâlnită în encefalite, alcoolism, sifilis, va determina blocarea reflexului fotomotor.

Rolul lichidelor intraoculare

Umoarea apoasă este secretată de procesele ciliare, în cantități de 2-3 microlitri/minut. Reprezintă o secreție activă a celulelor epitelului proceselor ciliare. Prima etapă este transportul activ de ioni de sodiu în spațiile

intercelulare; aceștia atrag apoi ioni de clor și bicarbonat, ceea ce determină osmoza apei din capilare în spațiile intercelulare. Soluția rezultată trece, prin pupilă, în camera anterioară a ochiului, transportând și nutrienți (glucoză, aminoacizi, etc). De aici, lichidul curge anterior de cristalin și în unghiul dintre corneea și iris, iar apoi printr-o rețea de trabecule, pătrunzând în final în canalul Schlemm, care se varsă în venele extraoculare. (Hall & Hall, 2020).

Rolul principal al umorii apoase este de a menține presiunea intraoculară (normală între 12-20 mmHg, cu o medie de 15 mmHg). Nivelul acestei presiuni este determinat în principal de rezistența la scurgerea umorii apoase din camera anterioară în canalul Schlemm. Rata de curgere a fluidului în canal crește o dată cu creșterea presiunii. La aproximativ 15 mmHg în ochiul normal, cantitatea de lichid care părăsește ochiul prin canalul Schlemm este de obicei în medie de 2,5 μ l/min și este egală cu afluxul de lichid din corpul ciliar. În glaucom, creșterea presiunii intraoculare determină diferite grade de afectare a vederii până la pierderea completă a acesteia, prin comprimarea nervului optic.

Umoarea vitroasă sau *corpul vitros* se găsește între suprafața posterioară a cristalinului și retină. Este o masă gelatinoasă unită de o rețea fibrilară fină (molecule de proteoglican foarte alungite). Apa și substanțele dizolvate pot difuza lent în corpul vitros, dar fluxul de lichid este foarte redus. (Hall & Hall, 2020).

Retina

Retina este compusă din două tipuri principale de fotoreceptori: bastonașe (circa 100 milioane) și conuri (aproximativ 3 milioane). Bastonașele sunt mai sensibile la lumină și sunt responsabile de vederea periferică și nocturnă, în timp ce conurile sunt concentrate în maculă, în special în fovea centralis, și

sunt responsabile de vederea centrală clară și detaliată și de percepția culorilor (Margalit & Sadda, 2003; Shoukat et al., 2023).

Din punct de vedere funcțional, retina este compusă din 10 straturi:

- (1) stratul pigmentar;
- (2) strat fotoreceptor care conține bastonașe și conuri;
- (3) membrana limitantă externă;
- (4) stratul nuclear extern care conține corpurile celulare ale bastonașelor și conurilor;
- (5) strat plexiform extern;
- (6) strat nuclear intern;
- (7) strat plexiform intern;
- (8) strat ganglionar;
- (9) stratul fibrelor nervului optic;
- (10) membrana limitantă internă (Figura 13).

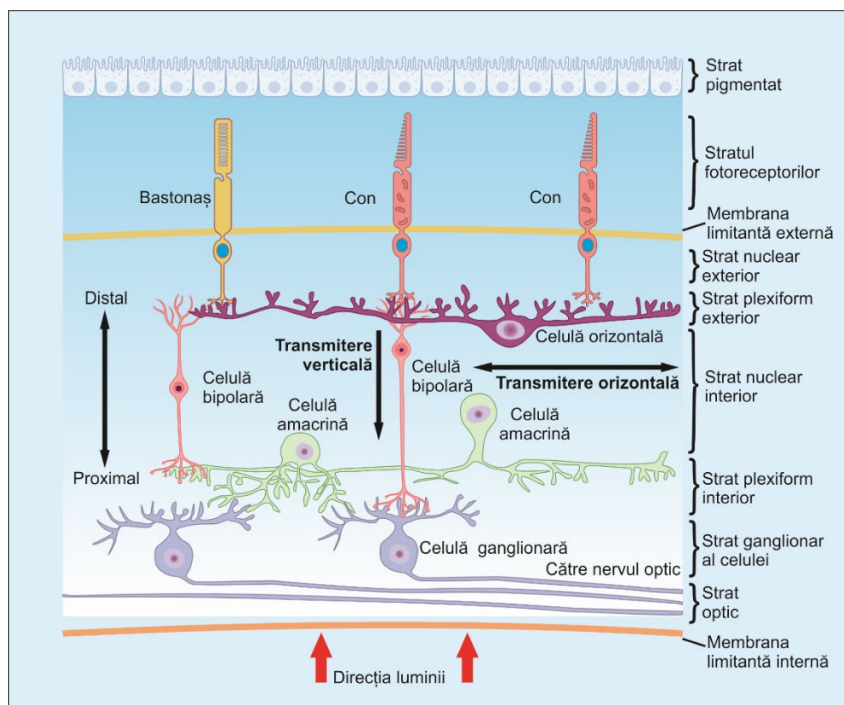


Figura 13. Structura retinei

Fiecare con și bastonaș conține, în segmentele exterioare, peste 1000 de discuri, formate prin plierea membranelor. Discurile conțin rodopsină și alți pigmenți, care sunt de fapt proteine conjugate. Segmentele interne conțin citoplasma, cu organele celulare. Porțiunea sinaptică se conectează cu celulele bipolare și celulele orizontale.

Fovea este o zonă mică, de aproximativ 1 mm, în centrul retinei, iar fovea centralis, de 0.3 mm, este compusă predominant din celule cu conuri, lungi și subțiri, cu diametru de 1,5 micrometri. În porțiunile periferice ale retinei, bastonașele au un diametru de 2 - 5 micrometri, iar conurile au diametre între 5 -8 micrometri. (Hall & Hall, 2020).

Stratul pigmentar al retinei conține melanină, un pigment negru care are rolul de a preveni reflexia luminii. Acest strat mai are și rolul de a stoca vitamina A (precursor al substanțelor fotosensibile) în cantități mari.

Celulele cu conuri și bastonașe conțin substanțe chimice care se descompun la expunerea la lumină și, în acest proces, excită fibrele nervoase. În bastonașe se găsește rodopsina, iar în conuri iodopsina. Rodopsina este o combinație a proteinei scotopsină cu un pigment carotenoid: 11-cis retinal. Forma cis a retinalului este importantă întrucât este singura care se poate lega cu scotopsina pentru a sintetiza rodopsină.

Celulele amacrine sunt interneuroni cu structuri și funcții diverse: unele fac parte din calea de transmitere a impulsurilor de la bastonașe; unele au un răspuns de scurtă durată la apariția unui stimul vizual; unele răspund scurt și intens la dispariția stimulului vizual; unele răspund la schimbări în intensitatea luminii, iar altele la mișcarea unui punct luminos într-o anumită direcție. (Hall & Hall, 2020).

Celulele ganglionare se găsesc în retină în număr de aproximativ 1.6 milioane; fiecare celulă ganglionară primește semnale de la mai multe celule cu bastonașe și conuri. Acest număr scade progresiv în retina centrală, și de asemenea de aici pleacă un număr proporțional mai mare de fibre ale nervului optic față de periferia retinei, ceea ce explică de altfel acuitatea vizuală maximală în centrul retinei. Pe de altă parte, datorită numărului mai mare de bastonașe în periferia retinei, aceasta este mai sensibilă la lumina slabă. Celulele ganglionare pot fi clasificate în:

- magnocelulare (celule M sau alfa), care își trimit proiecțiile în stratul magnocelular al nucleului geniculat lateral talamic; conduc mai rapid, au răspunsuri mai scurte, și nu sunt sensibile la stimuli colorați, dar sunt sensibile la stimuli alb-negru.
- parvocelulare (celule P sau beta), care își trimit proiecțiile în stratul parvocelular al nucleului geniculat lateral talamic; conduc mai lent, au răspunsuri mai susținute, și sunt sensibile la stimuli colorați.
- un al treilea tip mai puțin cunoscut, care conține melanopsină, și trimite proiecții în nucleul suprachiasmatic hipotalamic, având probabil o implicare în menținerea ritmului circadian. (Hall & Hall, 2020).

Mecanismul percepției vizuale

După absorbția energiei luminoase, rodopsina se descompune extrem de rapid, datorită fotoactivării electronilor din porțiunea retiniană a rodopsinei. Acest lucru duce la schimbarea instantanee a formei cis- la forma trans- a retinalului (cu formă fizică diferită), care începe să se desprindă astfel de scotopsină. Rezultă batorodopsina, compus instabil care se descompune rapid la lumiiiodopsină, care la rândul ei se descompune la metarodopsină I, apoi la metarodopsină II, și în final rămâne scotopsina și trans-retinalul. Metarodopsina II, numită și *rodopsină activată*, este cea care determină

excitarea celulelor cu bastonașe. Ulterior, retinal-izomeraza catalizează transformarea trans- retinalului în cis-retinal, și ciclul se reia. (Hall & Hall, 2020).

A doua cale de formare a rodopsinei explică rolul vitaminei A: trans-retinal este convertit inițial la trans-retinol, care este o formă a vitaminei A. Apoi, acesta este transformat în 11-cis retinol sub influența enzimei izomerază, iar 11-cis retinol este transformat în 11-cis retinal, care se combină cu scotopsina pentru a forma o rodopsină nouă.

Atunci când rodopsina se descompune, aceasta scade conductanța membranei bastonașelor pentru ionii de sodiu, producând hiperpolarizarea. În condiții normale de întuneric, când bastonașele nu sunt excitate, există o electronegativitate redusă în interiorul membranei lor, de aproximativ -40 milivolți (datorită intrării ionilor de sodiu prin canale cGMP-dependente). Activarea rodopsinei duce la închiderea acestor canale de sodiu, ceea ce crește nivelul de electronegativitate în interiorul membranei, hiperpolarizând-o. (Hall & Hall, 2020).

În celulele cu conuri, proteinele de care se leagă retinalul sunt ușor diferite, și se numesc fotopsine. În fiecare con, se găsește doar unul din cei trei pigmenți color, deci conurile au sensibilitate selectivă pentru albastru, verde sau roșu. Stimularea egală a tuturor conurilor sensibile la roșu, albastru și verde, stă la baza percepției luminii albe. Dacă un grup de conuri lipsește, persoana nu poate distinge unele culori de altele (daltonism).

Transmiterea semnalelor vizuale

În retină se găsesc mai multe tipuri de celule neuronale:

1. Fotoreceptorii- bastonașele și conurile- transmit semnale către stratul plexiform extern, unde fac sinapsă cu celulele bipolare și cu celulele orizontale

2. Celulele orizontale- transmit semnalele orizontal în stratul plexiform extern, de la bastonașe și conuri către celulele bipolare;
3. Celulele bipolare- transmit semnale pe verticală, de la bastonașe, conuri și celule orizontale către stratul plexiform, unde fac sinapsă cu celulele ganglionare și celulele amacrine;
4. Celulele amacrine- transmit semnale fie direct de la celulele bipolare la celulele ganglionare, fie orizontal în interiorul stratului plexiform intern, de la axonii celulelor bipolare la dendritele celulelor ganglionare sau către alte celule amacrine;
5. Celulele ganglionare- transmit semnale de ieșire de la retină în creier prin nervul optic;
6. Celulele interplexiforme-transmit semnale inhibitorii retrograd, de la stratul plexiform intern către cel extern (probabil cu rol de inhibiție laterală). (Hall & Hall, 2020).

Semnalul este transmis diferit în funcție de tipul de fotoreceptor: de la conuri-celule bipolare- celule ganglionare, iar de la bastonașe-celule bipolare-celule amacrine-celule ganglionare.

Ca și neurotransmițător sinaptic, ambele tipuri de fotoreceptori eliberează glutamat. Multe celule amacrine secretă însă și alți neurotransmițători inhibitori (GABA, glicină, dopamină, acetilcolină, indolamină). Încă nu se cunosc exact neurotransmițătorii utilizați de celelalte tipuri de celule. (Hall & Hall, 2020).

Celulele ganglionare sunt singurele care transmit semnale prin intermediul potențialelor de acțiune; restul utilizează conducerea electrotonică (flux direct al curentului electric), ceea ce permite o conducere gradată a puterii semnalului, și nu pe principiul “totul sau nimic” al potențialelor de acțiune. (Hall & Hall, 2020).

Potențialele de acțiune din celulele ganglionare sunt repetitive; aceste celule descarcă și transmit impulsuri (5- 40 impulsuri /secundă) și în lipsa stimulului, asigurând deci o stimulare de fond, peste care se suprapun descărcările generate de un stimul luminos. Multe celule ganglionare răspund la schimbări ale intensității luminii. În ce privește transmisia vederii colorate, semnalul, fiind potențial electric, este același indiferent de la care stimul colorat provine, diferă doar tipul și proporția de celulă cu care este excitată (verde, roșu albastru) și stimulează mai departe celula ganglionară. În plus, unele celule ganglionare sunt excitate de un tip de cromatofor, și inhibate de altul, ceea ce contribuie la percepția culorilor. (Hall & Hall, 2020).

Integrarea stimulilor vizuali

Impulsurile retiniene pornesc către creier prin cei doi nervi optici; fibrele provenite de la jumătatea nazală a retinei se încrucișează la nivelul chiasmei optice, apoi se unesc cu fibrele ce provin din jumătatea temporală ipsilaterală, formând tractul optic. Fibrele fiecărui tract optic fac apoi sinapsă în nucleul geniculat lateral talamic și ulterior către cortexul vizual primar din zona fisurii calcarine a lobului occipital medial.

Fibre vizuale ajung și la:

- nucleul suprachiasmatic al hipotalamusului (controlul ritmului circadian);
- nucleele pretectale (mișcările reflexe ale ochilor pentru focalizare, și activarea reflexului pupilar);
- coliculul superior (controlul mișcărilor direcționale rapide ale ochilor);
- nucleul geniculat lateral ventral al talamusului și zonele bazale adiacente (probabil pentru control comportamental). (Hall & Hall, 2020).

Nucleul geniculat lateral talamic are 6 straturi, care primesc informații de la zone diferite. Straturile II, III, și V (de la ventral la dorsal) primesc semnale de la jumătatea laterală a retinei ipsilaterale, în timp ce straturile I, IV și VI primesc semnale de la jumătatea medială a retinei contralaterale. Straturile I și II conțin neuronii magnocelulari, ce asigură o conducere rapidă către cortexul vizual dar numai pentru alb-negru, iar straturile III-VI conțin neuronii parvocelulari, ce conduc informații legate de culori, la o viteză moderată. Acest nucleu mai primește și semnale de control de la zona reticulată a mezencefalului, și de la fibre corticofugale, ca urmare el are funcția de a controla transmiterea semnalelor către cortexul vizual. (Hall & Hall, 2020).

Cortexul vizual, localizat în porțiunea medială a lobului occipital, se subîmparte în cortex vizual primar și ariile vizuale secundare.

Cortexul vizual primar (aria vizuală I) se află în zona fisurii calcarine, de la lobul occipital către zona medială a cortexului occipital bilateral. Această zonă este punctul terminus al semnalelor vizuale directe. Structura și organizarea cortexului vizual primar este similară cu a celorlalte zone somatosenzoriale: 6 straturi neuronale, respectiv coloane verticale, de 30-50 micrometri, reprezentând unități funcționale. Impulsurile vizuale se termină în stratul IV. Ariile vizuale secundare sunt arii de asociație, localizate în jurul cortexului vizual primar. Aici sunt descompuse și analizate diferitele aspecte ale imaginilor vizuale recepționate. (Hall & Hall, 2020).

Principii și concepte fundamentale în percepția vizuală

Acuitatea vizuală este capacitatea ochilor de a percepe detalii fine și de a distinge obiecte cu claritate. Practic, ea este o măsură a rezoluției spațiale (*discriminare spațială*) a sistemului vizual, indicând capacitatea de a distinge elemente vizuale foarte apropiate (puncte, linii, contur, etc). Fovea este mai mică de 0,5 milimetri diametru, ceea ce înseamnă că acuitatea vizuală maximă

apare în mai puțin de 2 grade ale câmpului vizual. Acuitatea vizuală scade progresiv spre periferia retinei, ajungând să fie de peste 10 ori mai slabă la marginea retinei față de zona centrală a foveei. (Hall & Hall, 2020).

Percepția luminii albe are loc prin stimularea egală a tuturor conurilor sensibile la roșu, albastru și verde. *Vederea color* se datorează stimulării în raport diferit a celulelor cu conuri sensibile la albastru, verde și roșu, iar *perceperea contrastului* se datorează fenomenului de inhibiție laterală prin semnale inhibitorii pornite de la celulele orizontale, și faptului că celulele bipolare răspund o parte prin depolarizare (efect excitator) iar o parte prin hiperpolarizare (efect inhibitor). (Hall & Hall, 2020).

Adaptarea la lumină sau la întuneric are la bază capacitatea de autoreglare a retinei. Adaptarea la lumină are loc datorită scăderii nivelului de substanțe fotosensibile (întrucât majoritatea au fost descompuse la retinal și opsine). Adaptarea la întuneric se bazează pe procesul invers, plus creșterea conversiei vitaminei A la retinal. În plus, mai intervin și modificarea diametrului pupilar și fenomenul de adaptare a conducerii nervoase. (Hall & Hall, 2020).

Mișcarea paralaxă este un concept fundamental în domeniul percepției vizuale, care se referă la deplasarea aparentă a obiectelor din câmpul vizual pe măsură ce observatorul își schimbă poziția. Acest reper dinamic de adâncime provine din mișcarea relativă dintre observator și obiectele observate, permițând creierului să aprecieze distanțele relative și structura tridimensională a mediului (Grassini & Laumann, 2021; Kim et al., 2015).

Vederea binoculară și fuzionarea imaginilor este explicată astfel: la nivelul cortexului vizual are loc fuzionarea imaginilor provenite de la cele două retine; dacă imaginile nu se suprapun perfect, sunt transmise semnale către nervii oculomotori, determinând convergența, divergența sau rotația ochilor pentru a

efectua corecția. Disfuncția acestui mecanism de fuzionare a imaginilor este responsabilă de apariția strabismului. (Hall & Hall, 2020).

Vederea stereotactică implică integrarea indiciilor de discordanță binoculară pentru a extrage informații despre adâncime (Grassini & Laumann, 2021). Micile diferențe dintre imaginile captate de cei doi ochi sunt prelucrate de cortexul vizual, permițând percepția adâncimii și a structurii tridimensionale. Creierul trebuie să reconcilieze imaginile provenite de la cele două retine și să extragă informațiile relevante privind adâncimea. Această integrare sofisticată permite oamenilor să se orienteze și să se deplaseze în medii complexe și să interacționeze cu obiectele într-un mod precis și coordonat. (Kim et al., 2015).

Integrarea și analiza complexă a poziției în spațiu (*tridimensionalitatea*), a mișcării obiectelor și aprecierea grosieră a formei are loc în aria mediotemporală posterioară și cortexul occipito-parietal, datorită semnalelor primite de la celulele ganglionare de tip M din retină, care transmit semnale rapide, dar formează imagini alb-negru. Analiza detaliilor vizuale și a culorilor are loc în ariile vizuale secundare din zonele inferioare, mediale și ventrale ale cortexului occipital și temporal. Aceasta este deci zona responsabilă de recunoașterea literelor, citit, determinarea texturii, determinarea detaliată a culorilor. (Hall & Hall, 2020).

Celulele simple și celulele complexe din cortexul vizual sunt responsabile de *aprecierea direcției de orientare a liniilor și marginilor*. De exemplu, o linie orientată într-o direcție diferită excită un set diferit de celule simple (localizate în stratul IV). În plus, există neuroni stimulați doar de linii sau margini de anumite lungimi specifice, de forme cu unghiuri specifice sau de imagini cu caracteristici specifice. (Hall & Hall, 2020).

Capacitatea de a fixa privirea se datorează mișcărilor de fixare, care sunt controlate de două mecanisme neuronale. Unul este mecanismul de fixare

voluntară (controlat de cortexul premotor), care permite persoanei să își miște ochii în mod voluntar pentru a găsi obiectul pe care dorește să fixeze cu vederea. Celălalt este mecanismul de fixare involuntară (controlat de ariile vizuale secundare), care menține ochii pe obiect odată ce acesta a fost găsit. Acesta din urmă este important în a menține sau readuce imaginea în fovee, în ciuda unor mișcări continue, imperceptibile, care apar în mod normal la nivelul ochiului. (Hall & Hall, 2020).

Mișcările sacadice sunt responsabile de percepția vizuală a unei scene aflate în mișcare continuă (de exemplu, în mers cu mașina); acest lucru are loc prin fixarea privirii pe un punct important după altul în câmpul vizual, sărind de la unul la altul de 2-3 ori pe secundă. Salturile se numesc sacade, iar mișcările sunt numite mișcări opticocinetice. Mișcările sacadice au loc și în timpul cititului, de la un rând la altul, doar că aici ochii sunt în mișcare, nu imaginea. Ele joacă un rol important și în fixarea pe obiecte în mișcare (mișcarea de urmărire).

Coliculi superiori sunt responsabili pentru mișcarea ochilor și a capului înspre un stimul vizual brusc (Hall & Hall, 2020).

III.1.3. Sistemul auditiv

Structura urechii- aspecte anatomice și funcționale

Urechea umană este o structură complexă, responsabilă de funcția esențială a auzului. Urechea poate fi împărțită în următoarele trei părți principale: urechea externă, urechea medie și urechea internă, fiecare dintre acestea având un rol fundamental în procesul auditiv (Dobie et al., 2004).

Urechea externă, formată din pavilionul urechii (pavilionul auricular) și canalul auditiv, colectează undele sonore și le direcționează către timpan (membrana timpanică) în urechea medie. Pavilionul urechii acționează ca o

pâlnie, amplificând și concentrând undele sonore, pe care ulterior canalul auditiv le direcționează către timpan.

Urechea medie este o cavitate mică, plină cu aer, care adăpostește cele trei oscioare, ciocănel, scăriță și nicovală. Ele formează un lanț care transmite vibrațiile timpanului către fereastra ovală, o membrană care separă urechea medie de urechea internă. Vârful mânerului ciocănelului este atașat la centrul membranei timpanice într-un punct de fixare, care este tensionat constant de mușchiul tensor al timpanului, ceea ce permite ca vibrațiile sonore de pe orice porțiune a membranei timpanice să fie transmise oscioarelor. Lanțul osicular va crește forța mișcărilor, ca răspuns la vibrații, și ca urmare vibrația va fi transmisă lichidului cohlear.

După un sunet puternic, în 40-80 milisecunde se declanșează o contracție reflexă a mușchiului tensor al timpanului și simultan al mușchiului stapedian (al scăriței), care au acțiuni antagonice, ceea ce va genera creșterea rigidității lanțului osicular, deci scăderea transmiterii osiculare a vibrației. Acest fenomen poartă numele de *reflex de atenuare*, și are rolul de a proteja cohleea de vibrațiile prea puternice, dar și de a masca zgomotele de fond. De asemenea, acțiunea celor doi mușchi scade sensibilitatea auditivă la propria voce. (Hall & Hall, 2020).

Receptorii auditivi

Urechea internă este compusă din două structuri principale: cohleea, un organ în formă de spirală care transformă vibrațiile sonore în semnale electrice, și sistemul vestibular, care este responsabil de menținerea echilibrului și a orientării spațiale. Cohleea este umplută cu lichid și conține mii de celule păroase specializate care transformă vibrațiile mecanice ale ferestrei ovale în impulsuri nervoase, care sunt apoi transmise creierului pentru interpretare (Dobie et al., 2004). Localizarea cohleei în labirintul osos face ca aceasta să

recepționeze vibrațiile cutiei craniene. Cohleea este împărțită în trei camere pline cu lichid: scala vestibuli, scala media și scala tympani. Scala media (canalul cohlear), găzduiește *organul Corti*, așezat pe membrana bazilară.

Organul Corti este cel care conține receptorii auditivi, respectiv *celulele păroase*, organizate astfel: un strat de celule păroase interne (diametru 12 micrometri), și 3-4 straturi de celule păroase externe (diametru 8 micrometri). Acestea dețin stereocili, proiectați în endolimfă (cu compoziție asemănătoare cu lichidul cefalorahidian).

Vibrația sonoră determină mișcarea ferestrei ovale, ceea ce generează deplasarea lichidului din scala media, respectiv mișcarea stereocililor. Această acțiune declanșează deschiderea canalelor ionice, generând semnalul electric. Celulele păroase fac sinapse bazal și lateral cu o rețea de terminații nervoase cohleare, care preiau semnalul și îl transmit mai departe la ganglionul spiral Corti, care trimite axoni în nervul cohlear. (Hall & Hall, 2020).

Mecanismul percepției auditive

Vibrația sonoră determină mișcarea ferestrei ovale, ceea ce generează deplasarea lichidului din scala media, respectiv mișcarea stereocililor.

Stereocilii sunt structuri rigide, datorită compoziției proteice. Mișcarea lichidului determină o mișcare de îndoire a stereocililor, care prin transducție mecanică declanșează deschiderea canalelor cationice, permițând pătrunderea ionilor de potasiu și declanșarea depolarizării la nivelul membranei stereocililor. Depolarizarea deschide canale de calciu voltaj-dependente, iar ca urmare a influxului de calciu, depolarizarea se intensifică. Mișcarea în sens opus a cililor determină hiperpolarizare. Trebuie menționat aici și faptul că endolimfa are o concentrație crescută de ioni de potasiu și concentrație scăzută de sodiu; întrucât aceste concentrații reprezintă exact opusul celor din

perilimfă, generează astfel *potențialul endocohlear*, un potențial electric constant de aproximativ +80 millivolți, cu pozitivitatea în interiorul scalei medii și negativitatea în exterior. (Hall & Hall, 2020).

Celulele păroase fac sinapse bazal și lateral cu o rețea de terminații nervoase cohleare, care preiau semnalul și îl transmit mai departe la ganglionul spiral Corti, care trimite axoni în nervul cohlear. Neurotransmițătorul eliberat de celulele păroase în sinapse se presupune că ar fi glutamatul (Figura 14).

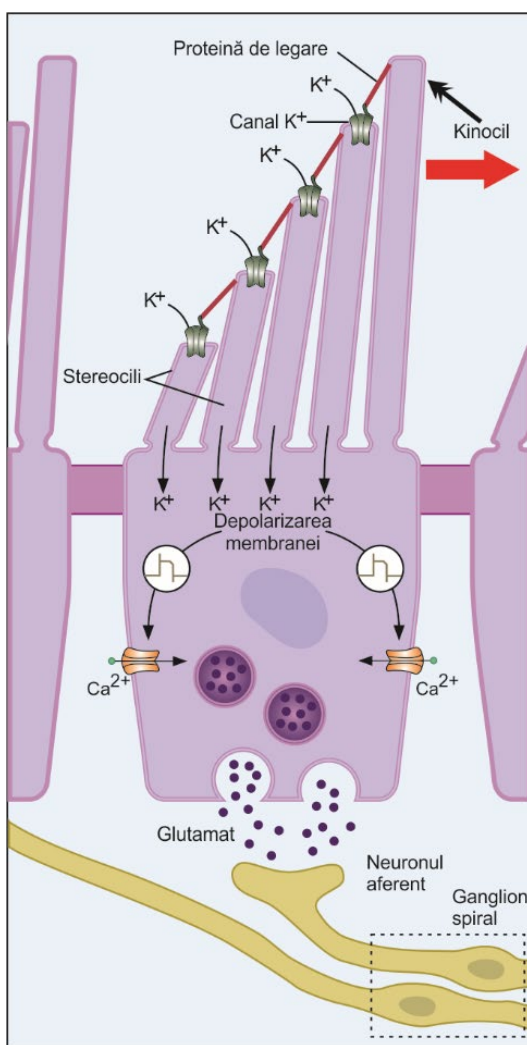


Figura 14. Semnalul nervos în celulele păroase

Transmiterea semnalelor auditive

Se pare că semnalele auditive sunt transmise predominant de către celulele păroase interne; stratul de celule păroase externe pare a avea mai degrabă rolul de a controla sensibilitatea stratului intern la diferite sunete (“tuning”).

De la ganglionul spiral Corti, fibrele nervoase pleacă spre nucleii cohleari dorsal și ventral ai măduvei, unde fac sinapsă cu deutoneuronul. De aici, majoritatea fibrelor trec în partea opusă și se termină în nucleul olivar superior, iar câteva către nucleul olivar ipsilateral.

De la nucleul olivar superior, calea auditivă trece în sus prin lemniscul lateral. Unele fibre se termină în nucleul lemniscului lateral, iar altele îl ocolesc și fac sinapsă direct în coliculul inferior. De aici, calea trece la nucleul geniculat medial, unde toate fibrele fac sinapsă. Ulterior, fibrele se îndreaptă către cortexul auditiv, situat în principal în girusul superior al lobului temporal.

Calea auditivă trimite colaterale pleacă și în alte direcții, întrucât sistemul auditiv are multiple implicații la nivelul SNC:

- în direcția sistemului reticulat al trunchiului cerebral (rol în activarea întregului SNC ca răspuns la stimul auditiv), și
 - către vermisul cerebelos (rol în activarea în cazul unui zgomot brusc).
- (Hall & Hall, 2020).

Un deficit în funcționarea celulelor păroase, sau un blocaj în transmiterea pe calea auditivă, are ca și rezultat surditatea neurosenzorială, o afecțiune în care, deși sunetul ajunge la cohlee, el nu poate fi procesat corect sau transmis mai departe în mod corespunzător către zona cortexului auditiv.

Calea de transmitere a semnalelor auditive este ilustrată în Figura 15.

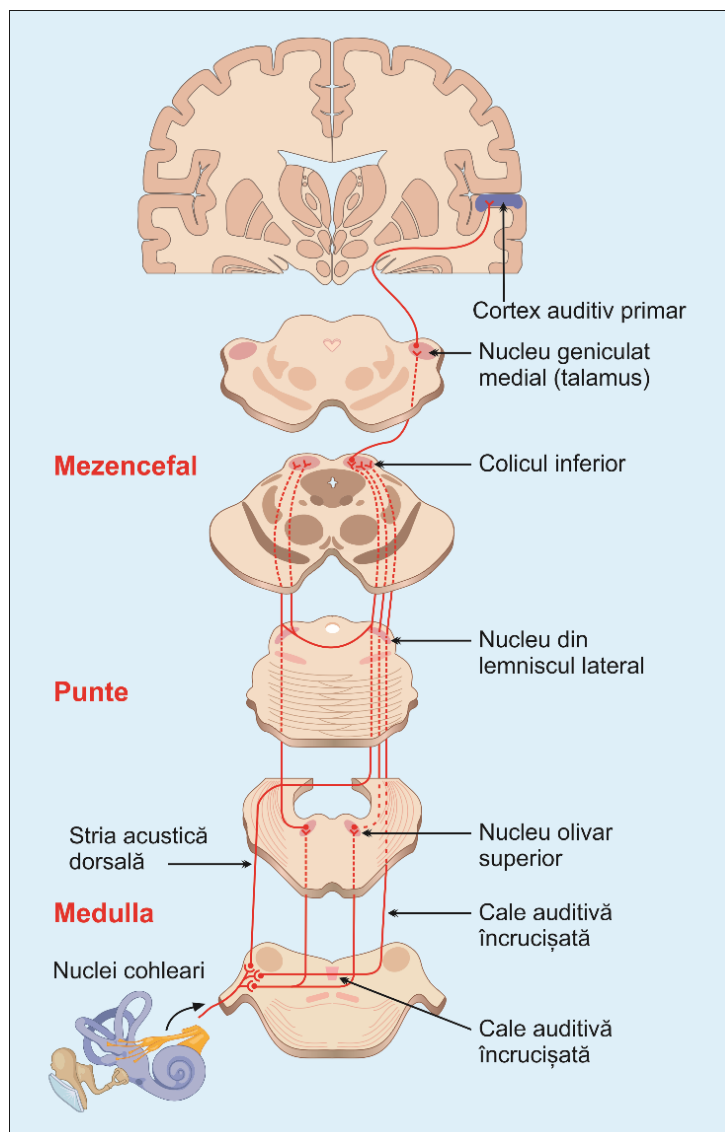


Figura 15. Calea de transmitere auditivă

Integrarea stimulilor auditivi

O caracteristică importantă a membranei bazilare este faptul că are regiuni cu rezonanță diferită, în funcție de frecvența undelor sonore; celulele păroase din zona care rezonază vor fi cele stimulate maximal. Această *organizare tonotopică* permite sistemului auditiv să descompună semnalele sonore complexe în componente constitutive de frecvență. Principalul mijloc de

discriminare a frecvențelor sonore este reprezentat deci de locul de stimulare maximală al fibrelor nervoase bazilare. (Hall & Hall, 2020).

Discriminarea amplitudinii sunetului are la bază 3 mecanisme:

- creșterea amplitudinii vibrațiilor membranei bazilare,
- sumația spațială a celulelor păroase excitate, și
- stimularea celulelor păroase externe, care se presupune că alertează cortexul în legătură cu amplitudinea crescută.

Discriminarea schimbărilor în intensitatea sunetului are loc în conformitate cu legea puterii: percepția este proporțională cu logaritmul intensității reale (măsurată cu un instrument non-uman). Datorită acestui fenomen, intensitățile sonore sunt de obicei exprimate în logaritm al intensităților lor reale. O creștere de 10 ori a energiei sonore se numește 1 bel, iar 0,1 bel se numește 1 decibel. Un decibel reprezintă o creștere reală a energiei sonore de 1,26 ori. (Hall & Hall, 2020).

Frecvențele audibile pentru un individ normal se situează între 20-20000 cicli/secundă, și se pot modifica în funcție de presiunea sunetului; în plus, ele scad pe măsura înaintării în vârstă.

Cortexul auditiv se găsește în principal în zona supratemporală a girusului temporal superior, dar se extinde și pe partea laterală a lobului temporal, pe o mare parte din cortexul insular și chiar pe porțiunea laterală a operculului parietal. Cortexul auditiv este subîmpărțit în cortex auditiv primar (primește impulsuri de la corpul geniculat medial) și secundar (activat de impulsuri de la cortexul primar, și având rol de asociație). (Hall & Hall, 2020).

Cortexul auditiv primar este subîmpărțit în 6 hărți tonotopice, fiecare având probabil rol diferit (percepția sunetelor ascuțite, direcția sunetului, etc); această zonă este implicată în recunoașterea pattern-urilor de ton și secvență

auditivă. Neuronii corticali răspund la o gamă mai redusă de frecvențe, probabil datorită inhibiției laterale. În cortexul de asociație, neuronii pot asocia diferite frecvențe între ele, sau le corelează cu informații provenite de la alte arii senzitive.

Direcția orizontală din care provine sunetul este determinată de prin două mijloace principale: intervalul de timp dintre intrarea sunetului într-o ureche și intrarea sa în urechea opusă, și diferența dintre intensitățile sunetelor în cele două urechi. Nucleul olivar este responsabil de determinarea direcției sunetului.

La fel ca și în cazul altor analizatori, și aici se aplică, la toate nivelele, semnale inhibitorii, cele mai importante fiind cele de la nucleul olivar superior la organul Corti, care au capacitatea de a reduce sensibilitatea acustică a acestora cu până la 20 decibeli. Mecanismul este important pentru selecția sunetelor (de exemplu pentru a asculta un singur instrument dintr-o orchestră). (Hall & Hall, 2020).

III.1.4. Sistemul gustativ

Gustul

Gustul, o funcție a papilelor gustative, dar completat de miros și simț tactil de la nivelul cavității bucale, este cel care permite indivizilor să selecteze alimente în funcție de dorințe, dar și de necesitățile organismului.

Gusturile primare sunt acru, sărat, dulce, amar și umami; percepția gustului înseamnă de fapt o combinație a acestora.

Gustul acru se datorează stimulării prin acizi; intensitatea acestei senzații este deci proporțională cu logaritmul concentrației de ioni de hidrogen.

Gustul sărat apare prin stimularea cu săruri ionizate, în special cu ioni de sodiu.

Gustul dulce este indus de mai multe substanțe: zaharuri, alcooli, aldehide, cetone, amide, glicoli, esteri, unii aminoacizi, etc.

Gustul amar se datorează substanțelor organice cu lanțuri lungi și care conțin azot, și alcaloizilor (chinină, cafeină, stricnină, nicotină). Sensibilitatea la gust amar este mai mare decât pentru celelalte gusturi. De cele mai multe ori, gustul amar intens este respins, lucru important deoarece multe plante otrăvitoare conțin alcaloizi, care au gust amar.

Gustul umami (în traducere: delicios), reprezintă un gust plăcut, dar diferit calitativ de celelalte patru gusturi. Se regăsește în alimente ce conțin L-glutamat (extracte din carne, brânză maturată), și probabil are rolul de a stimula ingestia de proteine.

Receptorii gustativi

Mugurii gustativi, în jur de 3000-10000 la adult, au dimensiuni de 1/16 mm lungime și 1/30 mm diametru, și sunt alcătuiți din celule epiteliale de suport și celule gustative. În fiecare mugure se găsesc aproximativ 100 de celule gustative. Acestea au o durată de viață de aproximativ 10 zile, și sunt continuu înlocuite de celule noi. Vârfurile exterioare ale celulelor gustative sunt dispuse în jurul unui mic por, în care proemină microvili ai celulelor gustative. Aceștia constituie suprafața receptoare pentru gust. În jurul corpului celulelor gustative se găsește o rețea terminală ramificată de fibre nervoase gustative. În apropierea lor, sub membrana celulelor gustative, se găsesc un număr mare de vezicule, ce conțin probabil neurotransmițătorul responsabil de transmiterea impulsurilor. Fiecare mugure gustativ este stimulat de un anumit

gust primar, dar la concentrații mari, pot fi stimulați și de 2 sau mai multe. (Hall & Hall, 2020).

Mecanismul percepției gustului

Substanța cu proprietăți gustative se leagă de o proteină-receptor de pe ciliile celulelor gustative, ceea ce determină deschiderea canalelor ionice și pătrunderea ionilor de sodiu sau hidrogen, ducând la depolarizarea membranei, și apariția potențialului de receptor. Tipul de proteină-receptor va determina tipul de gust perceput: pentru gustul sărat, aceasta deschide canalele de sodiu; în cazul gustului dulce, este un receptor cuplat cu proteina G, care activează un sistem de mesager secundar (T1R2 și T1R3); gustul umami are ca receptor un complex T1R1/ T1R3; gustul amar are receptorul T2R (cuplat cu proteina G); gustul acru pare a fi asociat cu deschiderea canalelor ionice. (Hall & Hall, 2020).

Transmiterea stimulilor gustativi

După stimulare, mugurii gustativi transmit rapid impulsul, dar se adaptează după câteva secunde și ulterior transmit un semnal continuu dar de intensitate mai mică, atâta timp cât persistă stimulul.

Impulsurile gustative provenind din cele două treimi anterioare ale limbii trec mai întâi în nervul lingual, apoi prin corda tympani în nervul facial și, în final, în tractul solitar din trunchiul cerebral. Semnalele de la papilele circumvalate din regiunile posterioare ale limbii, gurii și gâtului sunt transmise prin nervul glosofaringian atât în tractul solitar, dar și la un nivel ușor mai posterior. Câteva semnale gustative sunt transmise în tractul solitar prin intermediul nervului vag.

Toate fibrele gustative fac sinapsă în trunchiul cerebral posterior, în tractul solitar. De aici, pleacă fibre către nucleul ventral posterior medial talamic, care

transmite mai departe către vârful inferior al girusului postcentral din cortexul parietal, și în zona insulară operculară adiacentă. Aceste zone sunt în imediata apropiere a zonei somatosenzoriale corespunzătoare limbii. Multe semnale de la tractul solitar pornesc și înspre nucleii salivatori inferiori, de unde mai departe este controlată secreția glandelor salivare. (Hall & Hall, 2020).

Integrarea stimulilor gustativi

Zonele corticale implicate sunt lobul insular, centrul primar al procesării gustului, unde informația despre gust este integrată cu alte senzații, precum textura și temperatura alimentelor; operculul frontal, implicat în percepția conștientă a gustului și în asocierea gustului cu experiențele emoționale; lobul parietal, care integrează gustul cu alte informații despre mediu, cum ar fi mirosul și vederea, iar amigdala și hipocampus contribuie la asocierea gustului cu experiențe plăcute sau neplăcute.

III.1.5. Sistemul olfactiv

Mirosul are rolul important de a determina selecția alimentelor, în asociere cu simțul gustativ. Pragul pentru mirosuri este foarte scăzut, iar discriminarea gradelor de intensitate este mai mică decât în cazul altor senzori. Este important de amintit faptul că zonele olfactive primitive ale creierului au evoluat ulterior în structuri implicate în controlul emoțional și comportamental (sistemul limbic).

Receptorii olfactivi

Membrana olfactivă, localizată în partea superioară a cavității nazale, are o suprafață de aproximativ 5 cm². *Celulele olfactive* sunt celule nervoase bipolare, în număr de aproximativ 100 de milioane. Pe extremitatea lor mucoasă se găsesc cili olfactivi (0,3 micrometri în diametru și până la 200 micrometri lungime), care se proiectează în mucusul din cavitatea nazală, și

care, în răspuns la mirosuri, stimulează celulele olfactive. Printre celulele olfactive se găsesc multe glande Bowman mici care secretă mucus pe suprafața membranei olfactive.

Mecanismul percepției mirosurilor

Mecanismul de stimulare a celulelor olfactive este următorul: substanța odorizantă se dizolvă în mucusul din cavitatea nazală, apoi se leagă de un receptor de pe membrana cilului olfactiv. Receptorii sunt cuplați cu proteina G; prin legarea de substanță, determină activarea adenilat-ciclazei, generând formarea mesagerului secundar cAMP, care la rândul lui deschide canalele de sodiu, permițând pătrunderea ionilor de sodiu în celulă, și deci depolarizarea acesteia, urmată de transmiterea potențialului de acțiune prin nervul olfactiv. (Hall & Hall, 2020).

Căile de transmitere a stimulilor olfactivi

Celulele olfactive transmit continuu potențiale de acțiune (între 2-3/secundă până la 20/secundă), iar la aplicarea stimulului olfactiv, depolarizarea duce la creșterea potențialelor de acțiune la 20-30/secundă. Rata impulsurilor din nervul olfactiv este proporțională cu logaritmul intensității stimulului (se supune deci legii puterii). Receptorii olfactivi sunt foarte adaptabili (cam 50% în prima secundă după stimulare); adaptabilitatea olfactivă pare să fie datorată și mecanismelor centrale (fibre de la cortex către celulele granulare din bulbul olfactiv, care au rol inhibitor). De asemenea, semnalele inhibitorii par a fi implicate în diferențierea mirosurilor. (Hall & Hall, 2020).

De la celulele olfactive, axoni scurți pleacă spre bulb- nervul olfactiv I- și se termină în glomerulii din bulbul olfactiv. Neuronii de ordinul doi (celulele mitrale) formează tractul olfactiv care pornește către tuberculii olfactivi, iar de aici pleacă mai departe către:

- Cortexul piriform- zona primară a cortexului olfactiv, implicată în procesarea conștientă a mirosurilor;
- Amigdală- implicată în procesarea emoțională a mirosurilor și în asocierea mirosurilor cu amintiri și experiențe emoționale;
- Cortexul entorinal- implicat în memorie, în special amintiri legate de mirosuri;
- Nucleul accumbens- implicat în sistemul de recompensă; poate fi activat de anumite mirosuri plăcute.

Integrarea stimulilor olfactivi

Aria olfactivă medială este localizată anterior de hipotalamus, și este implicată în răspunsurile bazale la mirosuri: lingerea buzelor, salivarea, impulsuri emoționale de bază asociate mirosului.

Aria olfactivă laterală, respectiv cortex piriform, prepiriform și porțiunea corticală a nucleilor amigdalieni, trimite semnale către sistemul limbic, fiind implicată în răspunsuri complexe sau comportamentale la mirosuri. De asemenea, această zonă trimite impulsuri directe (fără stație intermediară în talamus) și către paleocortex și zona anteromedială a lobului temporal.

Analiza conștientă a mirosurilor pare să implice o cale de transmitere mai nou descoperită, care trece prin talamus. (Hall & Hall, 2020).

III.1.6. Sistemul vestibular

Sistemul vestibular este o componentă esențială a sistemului senzorial, responsabilă de menținerea echilibrului, orientarea în spațiu și coordonarea mișcărilor ochilor cu mișcările capului. Aceste funcții complexe sunt îndeplinite datorită existenței unei permanente colaborări dintre sistemul vestibular și celelalte sisteme, de exemplu cel vizual și cel proprioceptiv.

Receptorii vestibulari

Analizatorul vestibular este format din saculă, utriculă (organe otolitice, care detectează mișcările liniare ale capului și accelerația liniară) și poziția capului în raport cu gravitația) și cele trei canale semicirculare (structuri în formă de arc, ce detectează mișcările de rotație ale capului) (Figura 16).

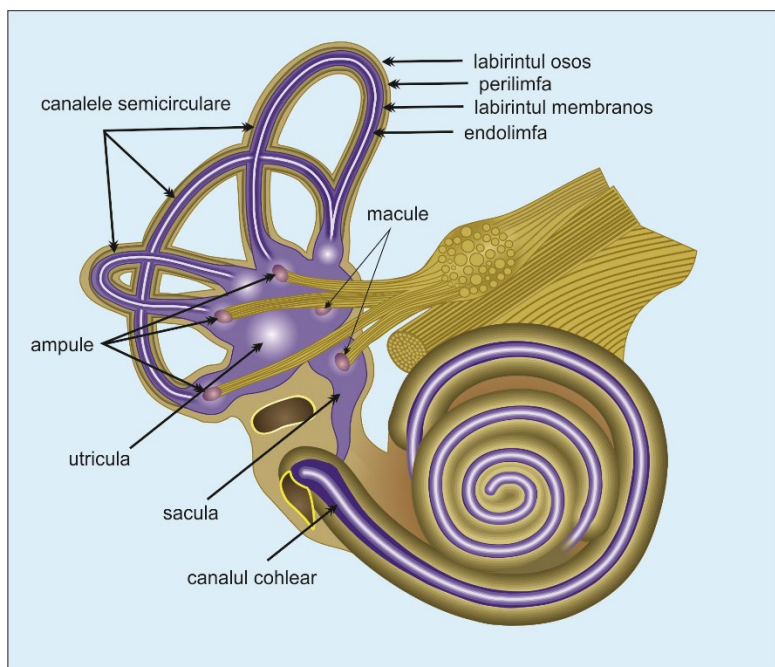


Figura 16. Analizatorul vestibular

Receptorul vestibular- *macula*- se găsește în interiorul utriculei (rol în orientarea în poziția ortostatică) și saculei (rol în orientarea în poziția clinostatică). Macula este acoperită de un strat gelatinos, în care se găsesc cristale de carbonat de calciu (otoliți); tot în maculă se găsesc celule păroase, ai căror cili proemină în stratul gelatinos. Baza și lateralele celulelor păroase fac sinapsă cu terminațiile senzitive ale nervului vestibular. Celulele păroase au mai mulți stereocili și câte un kinocil (mai mare și situat lateral), atașați între ei prin filamente minuscule. Astfel, la îndoirea stereociliilor către kinocil, atașamentele tracionează toți stereocilii, deschizând astfel canale cationice și

producând depolarizarea membranei. Mișcarea inversă produce hiperpolarizare. În condiții normale, fibrele care pleacă de la celulele păroase transmit continuu impulsuri (100/ secundă), iar la stimulare, numărul impulsurilor crește semnificativ. Fiecare celulă este orientată diferit, răspunzând deci la mișcări diferite ale capului. (Hall & Hall, 2020).

Canalele semicirculare (anterior, posterior și lateral) sunt așezate pentru a reprezenta cele trei planuri spațiale. Fiecare canal are un capăt mai larg, numit ampulă; atât canalele cât și ampula sunt pline cu endolimfă. În ampulă se găsește o mică creastă (crista) pe care este așezată o masă gelatinoasă numită cupulă. Celulele păroase din crista își proiectează cilii în cupulă.

Mecanismul percepției mișcării

Mișcarea capului determină mișcarea fluidului din canalele semicirculare, deci și a cupulei, iar îndoirea cililor și kinocilului produce depolarizare, respectiv hiperpolarizare (în funcție de direcția de mișcare). Apoi, impulsul este transmis prin nervul vestibular către SNC, semnalizând schimbarea în rotația capului și viteza de schimbare.

Invers, oprirea rotației determină oprirea mișcării canalelor, cu continuarea mișcării endolimfei, datorită inerției, ceea ce va determina hiperpolarizare. Canalele sunt stimulate deci de începerea și oprirea rotației capului, și mai mult decât atât, ele au funcție predictivă (transmit semnale anticipatorii pentru corectarea poziției și menținerea echilibrului). (Hall & Hall, 2020).

Otoliții sunt cei care, datorită greutateii și mișcării lor, sunt esențiali pentru percepția mișcării liniare sau distincției între orto- și clinostatism. La accelerația capului, otoliții “cad” pe cilii celulelor păroase, determinând în SNC percepția căderii pe spate; ca urmare, corpul se apleacă înainte, până când

se egalează mișcarea otoliților declanșată de accelerație. Macula nu este stimulată însă de viteza liniară.

Căile de transmitere și integrarea impulsurilor vestibulare

Calea principală pentru reflexele de echilibru începe în nervii vestibulari, care sunt excitați de aparatul vestibular. Calea trece apoi la nucleii vestibulari și la cerebel. Apoi, semnalele sunt trimise în nucleii reticulați ai trunchiului cerebral, precum și descendent către măduva spinării, prin tractul vestibulospinal și prin tractul reticulospinal.

La menținerea echilibrului aduc informații semnificative proprioceptorii din zona gâtului, dar și din celelalte părți ale corpului, analizatorul vizual, dar și alte sisteme senzitive.

Capitolul 2. SISTEMUL MOTOR

Ierarhia controlului motor se extinde de la reflexele medulare la planificarea corticală, cu o integrare complexă a informațiilor senzoriale la fiecare nivel.

III.2.1. Măduva spinării și reflexele medulare

Reflexele medulare sunt răspunsuri rapide, automate, involuntare, la diferiți stimuli, sub coordonarea măduvei spinării; ele au rol în apărarea organismului și adaptarea la mediu. Materia cenușie din măduvă este zona integrativă a reflexelor motorii medulare. Fiecare segment al acesteia conține milioane de neuroni; o parte sunt neuroni care fac sinapse cu fibrele senzitive, inițiind astfel reflexe simple, alții sunt neuroni motori (alfa și gamma, localizați în coarnele anterioare) și neuroni intercalari (Figura 17).

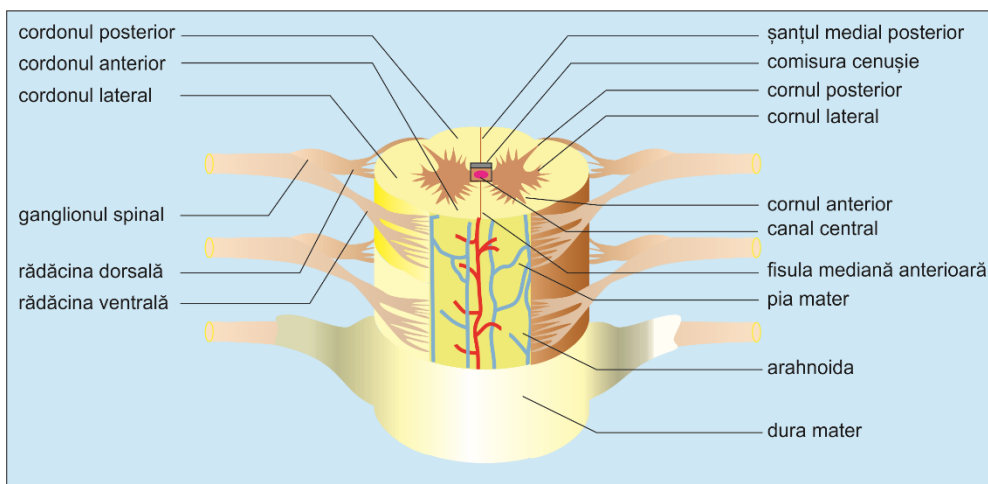


Figura 17. Structura măduvei spinării

Neuronii medulari

Motoneuronii alfa trimit fibre mari ($A\alpha$), de 14 micrometri; fiecare fibră se ramifică pe traseu, ajungând să stimuleze câteva sute de fibre musculare (Figura 18).

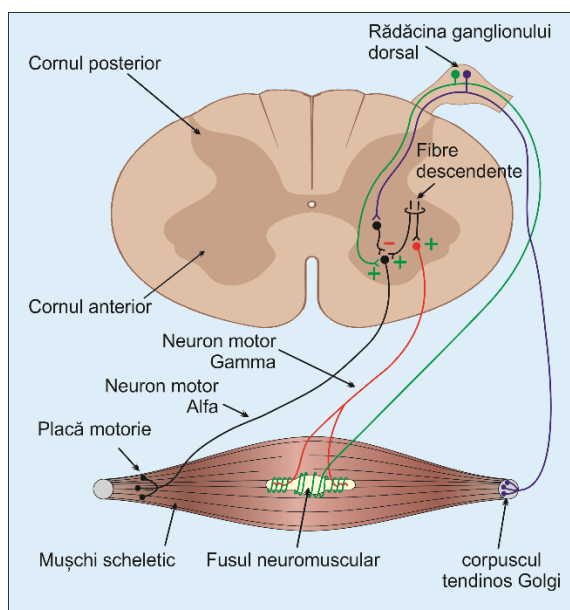


Figura 18. Inervația mușchilor scheletici

Motoneuronii gamma transmit prin fibre $A\gamma$, de 5 micrometri, care ajung la fibrele intrafusale (din fusul neuromuscular). (Hall & Hall, 2020).

Neuronii intercalari (interneuronii) sunt mult mai numeroși; sunt foarte excitabili, pot avea 1500 descărcări/secundă, și uneori au descărcări spontane; fac sinapse cu neuronii motori din coarnele anterioare, și sunt responsabili de funcția integrativă a măduvei. Majoritatea impulsurilor senzitive din nervii spinali și impulsurilor corticale ajung întâi la interneuroni, care transmit mai departe semnalele către neuronii motori, după procesare.

Celulele Renshaw sunt neuroni mici, localizați tot în coarnele anterioare, și care transmit semnale inhibitorii către neuronii motori (au deci rol în inhibiția laterală).

Neuronii din diferite segmente medulare sunt conectați prin fibrele propriospinale, care stau la baza reflexelor multisegmentale (de exemplu, mișcări simultane coordonate ale mai multor membre). Din perspectiva circuitelor neuronale, în măduvă se găsesc toate tipurile de circuite: convergente, divergente, cu descărcări repetitive.

Receptorii periferici

Sistemul muscular transmite constant informații legate de starea lui (tensiune, schimbări survenite), necesare pentru controlul motor. Receptorii responsabili de colectarea acestor informații sunt: fusurile neuromusculare (transmit informații despre lungime și viteza de schimbare a lungimii mușchiului), și corpusculii tendinoși Golgi (tensiunea în tendon și viteza ei de schimbare).

Fusurile neuromusculare au în centru mici fibre musculare intrafusale, care nu au însă în zona centrală filamente de miozină sau actină, ci au rol de receptor senzitiv, stimulat de întinderea capetelor fusului. În zona receptorului se găsesc terminații aferente senzitive primare (anulospirale) și secundare (tip

II). Capetele sunt contractile, și primesc impulsuri excitatorii prin fibre A γ de la neuronii medulari gamma. (Hall & Hall, 2020).

Fibrele intrafusale pot fi:

- Fibre cu sac nuclear-cu nucleii grupați în centrul fibrei, primesc impulsuri excitatorii de la neuroni gamma-d („dynamic”);
- Fibre cu lanț nuclear-cu nucleii aliniați într-un singur rând, primesc impulsuri excitatorii de la neuronii gamma-s („static”)- rol în menținerea tonusului postural (Figura 19).

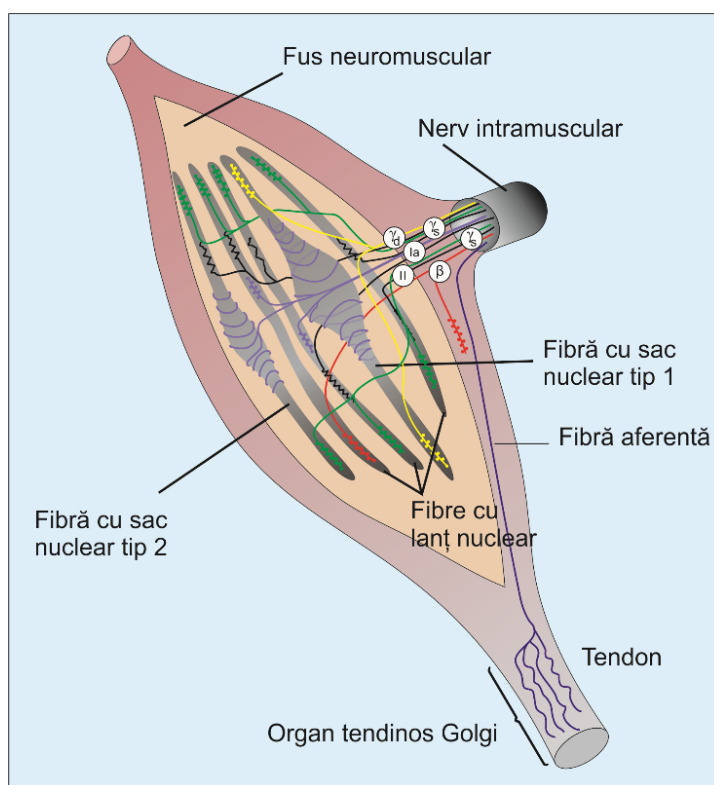


Figura 19. Fusul neuromuscular

Răspunsul static este cel declanșat de întinderea lentă a receptorului, care transmite impulsuri prin terminațiile primare și secundare, proporțional cu gradul de întindere, și continuă câteva minute.

Răspunsul dinamic este declanșat de întinderea bruscă a receptorului, care transmite impulsuri prin terminațiile primare doar atâta timp cât mușchiul se întinde.

Fusurile pot trimite către măduva spinării fie un număr crescut de impulsuri pentru a indica întinderea unui mușchi, fie un număr redus de impulsuri pentru a indica faptul că mușchiul nu este întins. (Hall & Hall, 2020).

Corpusculii neurotendinoși Golgi sunt receptori specializați, localizați la joncțiunea dintre mușchi și tendon. Spre deosebire de fusurile neuromusculare, care monitorizează lungimea mușchiului, corpusculii Golgi sunt sensibili la tensiunea dezvoltată în tendon, oferind astfel informații despre forța musculară. Sunt formațiuni alungite, încapsulate, care conțin terminații nervoase mielinizate care se împletesc în jurul fibrelor de colagen din tendon.

Când forța exercitată de mușchi asupra tendonului crește, fibrele de colagen se întind, comprimând terminațiile nervoase ale corpusculului Golgi. Această stimulare generează potențiale de acțiune care sunt transmise către măduva spinării, prin fibre cu conducere rapidă, care fac sinapsă în coarnele posterioare, apoi se continuă prin căi ascendente lungi (de exemplu, tractul spinocerebelos, către cerebel). Semnalul medular local excită un singur neuron intercalar, care inhibă motoneuronul anterior. Reflexele tendinoase previn tensionarea excesivă a mușchiului. (Hall & Hall, 2020).

Reflexe medulare

Reflexul miotatic (de întindere)

Reflexul de întindere musculară este un arc reflex monosinaptic care asigură menținerea tonusului muscular și stabilitatea posturală (Figura 20).

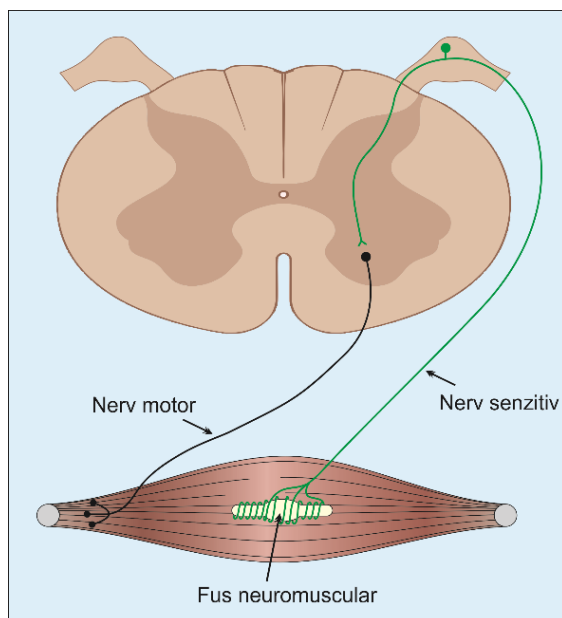


Figura 20. Reflexul miotatic (de întindere)

Ori de câte ori un mușchi este întins brusc, excitarea fusurilor determină contracția reflexă a fibrelor musculare scheletice mari ale mușchiului întins și a mușchilor sinergici. Reflexul de întindere dinamic se opune modificărilor bruște în lungimea mușchiului, iar cel static are rolul de a păstra gradul de contracție musculară relativ constant. Cele două au funcția de a fluidiza contracția musculară, care altfel ar fi bruscă și sacadată. (Hall & Hall, 2020).

Bucula gamma, formată din motoneuronii gamma și conexiunile lor cu fusurile neuromusculare și motoneuronii alfa, reprezintă un mecanism fundamental pentru reglarea tonusului muscular și a sensibilității proprioceptive (circuit de tip feed-back negativ: motoneuron gamma-fus neuromuscular-motoneuron alfa). Prin intermediul acestui circuit, sistemul nervos central poate modula activitatea musculară în funcție de cerințele funcționale și de informațiile senzitive. Cu alte cuvinte, bucla gamma contribuie la menținerea tonusului muscular, coordonarea mișcărilor de finețe, sau creșterea forței musculare în funcție de necesități (Purves et al., 2004).

Circuitul Renshaw este un mecanism de feedback negativ care reglează activitatea neuronilor motori și contribuie la coordonarea mișcărilor noastre: o dată cu activarea neuronilor motori, se trimit impulsuri și către celulele Renshaw, care mai departe trimit impulsuri inhibitorii către motoneuronii activați inițial (vezi Figura 18). Rolul acestui circuit este de a asigura fluiditatea și precizia mișcărilor, dar și de a preveni oboseala musculară.

Tonusul postural rezultă din echilibrul dintre circuitul tonigen (în care sunt implicați fusul neuromuscular, organul tendinos Golgi și motoneuronii) și cel corector (în care acționează bucla gamma și circuitul Renshaw), modificat permanent și adaptat condițiilor de moment, prin influențele supramedulare, subcorticale și corticale.

Clinic, tonusul muscular se poate evalua prin intermediul reflexelor osteotendinoase. Clonusul- contracții musculare oscilatorii, apare atunci când reflexul miotatic este facilitat de impulsuri cerebrale. (Hall & Hall, 2020).

Reflexele de flexie și de retragere

Reflexele de flexie sunt declanșate de aplicarea unui stimul dureros la nivelul unui membru, ceea ce determină flexia membrului (reflex nociceptiv); reflexele de retragere sunt declanșate de aplicarea unui stimul dureros în altă parte decât un membru. Când o regiune a corpului este stimulată nociv (de exemplu, atinsă de un obiect fierbinte), receptorii senzitivi din piele sunt activați. Acești receptori transmit impulsuri nervoase către măduva spinării, unde fac sinapsă cu neuronii intercalari. Aceștia, la rândul lor, fac sinapsă cu motoneuronii alfa, care prin stimulare determină contracția mușchilor flexori și retragerea membrului. (Hall & Hall, 2020).

Circuitele neuronale pentru reflexul de flexie implică neuronii intercalari, înaintea celor motori din coarnele anterioare; reflexul este deci polisaptic.

Circuitele care intră în acțiune sunt:

- circuite divergente, pentru a răspândi reflexul la mușchii necesari pentru retragere;
- circuite de inhibiție reciprocă, pentru inhibarea mușchilor antagoniști;
- circuite reverberante, ce provoacă descărcări ulterioare, chiar și după încetarea stimulului (cu durată proporțională cu intensitatea stimulului).

Mușchii efectori implicați în reflexele de flexie/ retragere depind de zona în care se aplică stimulul dureros. (Hall & Hall, 2020).

Reflexul de extensie încrucișată reprezintă apariția extensiei la nivelul membrului de parte opusă față de partea la nivelul căreia se aplică stimulul. Explicația constă în faptul că semnalele de la nervii senzitivi trec de partea opusă a măduvei și excită mușchii extensori. Acest reflex implică și el mai mulți neuroni intercalari.

Reflexele posturale și locomotoare

Reflexul postural este un ansamblu complex de mecanisme reflexe care permit organismului să-și mențină echilibrul și postura în mod automat și involuntar. Aceste reflexe sunt esențiale pentru activitățile noastre zilnice, de la statul în picioare până la mers și alergare.

Reflexul postural este un răspuns rapid și adaptativ al sistemului nervos la schimbările în poziția corpului sau la perturbațiile externe, și implică o serie de receptori senzoriali, căi neuronale și efectori musculare care colaborează pentru menținerea centrului de greutate deasupra bazei de susținere a corpului. (Hall & Hall, 2020).

Receptorii implicați în reflexele posturale sunt: receptorii vestibulari (detectează schimbările de poziție ale capului față de centrul de gravitație),

proprioceptorii (oferă informații despre lungimea mușchiului, tensiunea în tendon și poziția articulațiilor); receptorii cutanați (detectează presiunea, contactul cu suprafețele și vibrațiile), receptorii vizuali (furnizează informații despre poziția corpului în raport cu mediul înconjurător).

Reacția pozitivă de sprijin este explicată astfel: locul exact al presiunii la nivel plantar determină direcția în care se va extinde membrul; presiunea laterală determină extensia în acea direcție, efect care ajută la împiedicarea căderii de aceeași parte. (Hall & Hall, 2020).

Reflexele de mers au ca punct de pornire stimulii senzitivi de la nivel plantar, și stimuli de la receptorii posturali. Practic, flexia membrului este urmată la aproximativ o secundă de extensia lui, apoi ciclul se repetă. Datorită inervației reciproce a celor două membre, când un picior este împins în față, celălalt se mișcă în spate.

Șocul spinal apare în urma unei leziuni a măduvei spinării. Aceasta se manifestă prin pierderea temporară sau permanentă a funcțiilor motorii, senzoriale și vegetative sub nivelul leziunii. Clinic, prima etapă este caracterizată de hipotensiune (prin pierderea activității simpatice), paralizie musculară (prin abolirea reflexelor musculare), abolirea reflexelor sacrate (de control sfincterian). În etapa următoare, de recuperare, unele funcții pot începe să se refacă, în funcție de severitatea leziunii și de nivelul la care s-a produs. (Hall & Hall, 2020).

III.2.2. Cortexul cerebral și controlul motor voluntar

Cortexul motor este împărțit în cortexul motor primar, aria premotorie; și aria motorie suplimentară.

Cortexul motor primar este localizat în girusul precentral (aria Brodmann 4); este organizat somatotopic, adică diferite zone ale cortexului controlează

mișcările diferitelor părți ale corpului. Această organizare poate fi reprezentată grafic sub forma unui "homunculus motor", unde dimensiunea fiecărei părți a corpului este proporțională cu aria cortexului motor care o controlează. Este responsabilă de generarea mișcărilor de finețe și precizie.

Aria premotorie se găsește la 1-3 cm anterior de cortexul motor primar. Este responsabilă de generarea mișcărilor musculare complexe și de coordonarea mai multor segmente corporale pentru a finaliza o acțiune. Pentru a obține aceste rezultate, partea cea mai anterioară a zonei premotorii dezvoltă mai întâi o „imagine motorie” a mișcării musculare totale care urmează să fie efectuată. Apoi, în cortexul premotor posterior, această imagine excită fiecare model succesiv de activitate musculară necesar pentru realizarea imaginii.

În aria premotorie se găsește o clasă particulară de neuroni numită *neuroni oglindă*, care devin activi atunci când o persoană efectuează o anumită sarcină motorie, sau atunci când observă aceeași sarcină efectuată de către alții. Ei par a fi implicați în înțelegerea acțiunilor altora, imitație și învățare prin imitație, empatie, și dezvoltarea limbajului. (Hall & Hall, 2020). Neuronii oglindă reprezintă ținta multor cercetări în ultima perioadă. Se presupune că ei ar fi implicați în patogeneza unor afecțiuni neuropsihice (cum ar fi tulburările din spectrul autist), contribuind la dificultățile în a înțelege și a răspunde la semnalele sociale (limbajul non-verbal), sau dificultățile de învățare prin imitație.

Aria motorie suplimentară este localizată în șanțul longitudinal și se extinde câțiva centimetri către cortexul frontal superior. Ea colaborează cu aria premotorie, pentru mișcări de atitudine, mișcările de fixare ale diferitelor segmente ale corpului, mișcări de poziționare a capului și a ochilor, etc. (Figura 21).

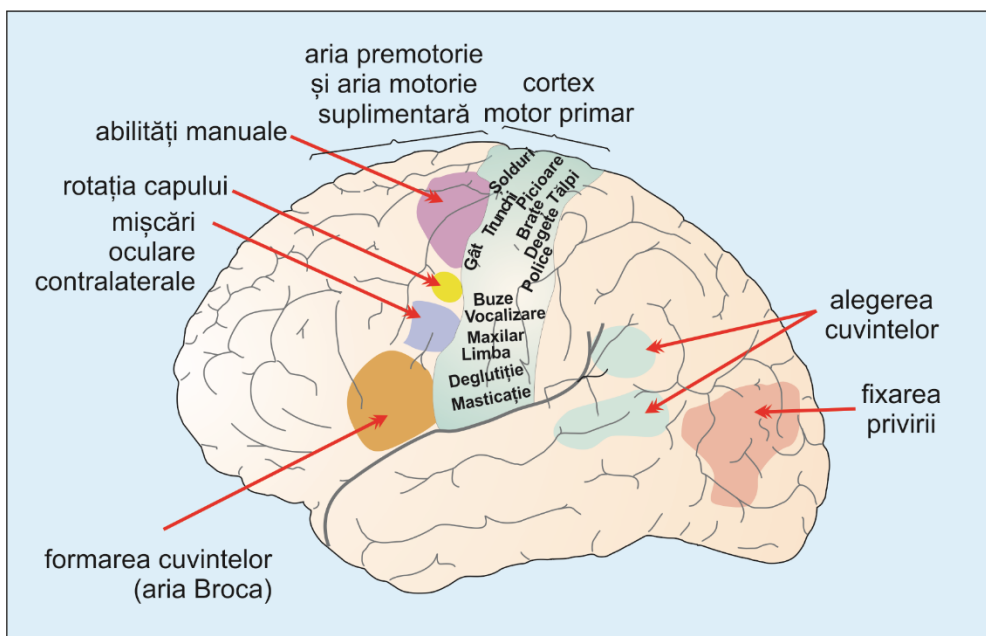


Figura 21. Cortexul motor

Trebuie menționate câteva zone particulare din cortexul motor: aria Broca sau aria motorie a vorbirii (localizată chiar deasupra șanțului sylvian, este implicată în formarea cuvintelor, și este în legătură strânsă cu aria de control respirator, astfel că se poate coordona activarea corzilor vocal prin respirație simultan cu mișcările gurii și ale limbii, pentru a realiza vorbirea); zona de control voluntar al mișcărilor oculare; zona de control a rotației voluntare a capului (în funcție de un stimul vizual dorit).

Structural, cortexul motor este alcătuit din 6 straturi de neuroni, cu organizare pe coloane verticale, la fel ca și cortexul somatosenzorial. Fiecare coloană funcționează ca o unitate, și stimulează un grup de mușchi sinergici sau chiar un singur mușchi. Neuronii din fiecare coloană au funcție de procesare și integrare a aferențelor primite din mai multe surse, pentru a determina răspunsul motor adecvat; în plus, ei au și rol de amplificare a semnalelor. Neuronii piramidali transmit de altfel semnalele dinamice (contractie inițială

rapidă și puternică) și tonice (de menținere a forței contracției cât timp este necesar). (Hall & Hall, 2020).

Căile descendente reprezintă modalitatea de transmitere a semnalelor de la cortex către măduva spinării, direct prin tractul corticospinal, sau indirect, prin căi ce trec prin ganglionii bazali, cerebel sau nucleii din trunchiul cerebral.

Fasciculul corticospinal (piramidal) este alcătuit din fibre provenind de la ariile cortexului motor (60%) și cortexului somatosenzitiv (40%). Majoritatea fibrelor din fascicul sunt mici, și conduc semnale tonice către măduvă, iar 3% sunt fibre mari, mielinizate, care conduc foarte rapid (70 m/sec) impulsuri de la neuronii piramidali Betz din cortexul motor. Fibrele fascicului piramidal trec în sens descendent prin toate etajele ale trunchiului cerebral (Figura 22).

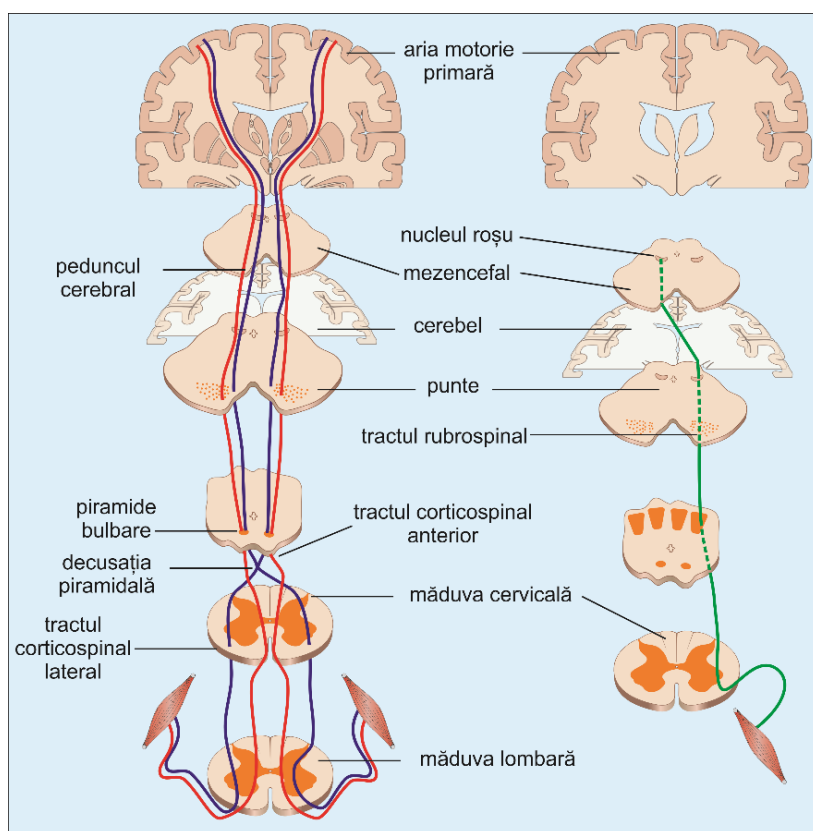


Figura 22. Căile descendente

Decusația piramidală reprezintă punctul de încrucișare a majorității fibrelor corticospinale, care ulterior formează fasciculul corticospinal lateral. O minoritate a acestor fibre nu se încrucișează, constituind fasciculul corticospinal anterior. De-a lungul traiectului, fibrele corticospinale emit colaterale către nucleii motori ai nervilor cranieni (nucleii caudat și putamen, nucleul roșu, nucleii vestibulari, substanța reticulată, punte, nucleii olivari inferiori), asigurând astfel controlul atât asupra musculaturii striate somatice, cât și asupra celei viscerale (Purves et al., 2004).

Nucleul roșu din mezencefal primește aferențe de la cortex, prin fasciculul corticorubral, și trimite eferențe către măduvă, prin fasciculele rubrospinale, care fac sinapsă o parte cu neuronii intercalari, o parte direct cu motoneuronii din coarnele anterioare. Calea cortico-rubro-spinală este o cale accesorie pentru controlul mișcărilor fine. (Hall & Hall, 2020).

În plus, informațiile care parvin în mod constant de la sistemul somatosenzitiv/proprioceptiv la cortexul motor, permit reglarea cu precizie a contracțiilor musculare (de exemplu, în cazul în care un obiect este ținut în mână, receptorii tactili pot, la nevoie, să crească stimularea musculară și să determine strângerea în pumn a obiectului). (Hall & Hall, 2020). Lezarea cortexului motor (de exemplu, prin accident vascular cerebral) are ca rezultat diverse grade de paralizie a mușchilor corespondenți zonei lezate.

III.2.3. Trunchiul cerebral și controlul motor

Trunchiul cerebral este alcătuit din bulbul rahidian (medulla oblongata), punte și mezencefal. Conține nucleii motorii și senzitivi care îndeplinesc pentru regiunile feței și capului aceleași funcții pe care le asigură măduva de la gât în jos. În plus, asigură multe funcții de control, pentru: respirație, sistemul cardiovascular, funcție gastrointestinală, mișcări stereotipe ale corpului, echilibru, mișcări oculare. Nu în ultimul rând, trunchiul cerebral este o stație

intermediară pentru impulsurile corticale către periferie. Este implicat în mișcările coordonate ale întregului corp și în menținerea echilibrului, prin nucleii reticulari și respectiv nucleii vestibulari.

Nucleii reticulari se împart în nucleii reticulari pontini și nucleii reticulari bulbari, care au funcție antagonistă: nucleii pontini excită musculatura antigravitațională, iar nucleii bulbari o relaxează. Nucleii reticulari pontini trimit semnale excitatorii descendente, prin fasciculul reticulospinal din cordonul medular anterior, la motoneuronii din coarnele anterioare ale măduvei, către mușchii axiali ai coloanei vertebrale și mușchii extensori ai membrelor. Ei primesc aferențe de la nucleii vestibulari și cerebeloși, pentru menținerea echilibrului. Pe de altă parte, nucleii bulbari transmit semnale inhibitorii către aceiași mușchi, și primesc aferențe de la fasciculul corticospinal, rubrospinal și alte căi motorii. Acest sistem se află sub control superior al cortexului cerebral.

Nucleii vestibulari transmit semnale excitatorii puternice către mușchii cu acțiune antigravitațională, prin tractul vestibulospinal lateral și medial; ei au rol de a controla selectiv contracția acestor grupe de mușchi, pentru menținerea echilibrului, ca răspuns la aferențele de la sistemul vestibular. (Hall & Hall, 2020).

III.2.4. Cerebelul și coordonarea motorie

Cerebelul este responsabil de coordonarea mișcărilor musculare rapide (alergare, vorbire, cântat la pian, etc), prin faptul că ajută la secvențierea și monitorizarea activităților motrice și face ajustări corective în timpul execuției lor. Cerebelul primește informații de la cortexul motor, dar și semnale continue de la receptori senzitivi periferici (poziție, viteză de mișcare, etc). Cerebelul compară mișcarea efectivă cu cea intenționată de cortexul motor, iar dacă cele două nu sunt identice, transmite semnale înapoi la cortexul motor pentru a corecta mișcarea. De asemenea, ajută cortexul în anticiparea următoarei mișcări și planificarea ei în avans. (Hall & Hall, 2020).

Structură

Anatomic, cerebelul este împărțit în trei lobi: lobul anterior, lobul posterior și lobul floclonodular. În mijloc se găsește o bandă îngustă- vermisul, responsabil de majoritatea funcțiilor de control cerebelos al mușchilor axiali, gâtului, umerilor și bazinului. De o parte și de alta a vermisului sunt emisferele cerebeloase, fiecare cu o zonă intermediară (rol în controlul mușchilor distali ai membrelor) și una laterală (rol în secvențiere, planificare și coordonare motorie). Vermisul și zona intermediară sunt somatotopice (au reprezentări topografice ale corpului).

Cortexul cerebelos este format din stratul molecular, stratul celulelor Purkinje și stratul celulelor granulare (Figura 23).

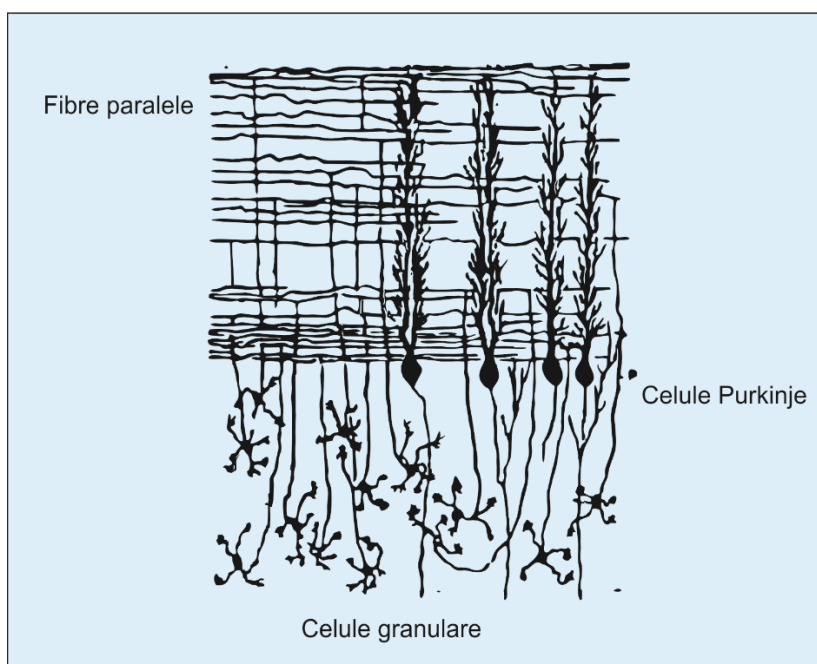


Figura 23. Structura cortexului cerebelos

Unitatea funcțională a cortexului cerebelos este o celulă Purkinje și o celulă corespondentă din nucleii profunzi. Eferențele din unitatea funcțională pleacă

de la celula din nucleii profunzi; ea primește permanent semnale excitatorii (de la creier sau periferie) și inhibitorii (de la celula Purkinje). Ambele tipuri de celule au descărcări continue, dar care pot fi modulate. Astfel, celulele în coșuleț și celulele stelate din cerebel transmit semnale inhibitorii, realizând fenomenul de inhibiție laterală. (Hall & Hall, 2020).

Conducere nervoasă

Aferențele cerebelului sunt transmise prin fibre cățăătoare și fibre mușchiulare. Fibrele cățăătoare fac sinapsă cu celulele Purkinje, cărora le produc potențiale de acțiune de tipul *vârf-complex* (un vârf inițial amplu, apoi vârfuri mai mici). Fibrele mușchiulare fac sinapsă cu celulele granulare, care la rândul lor trimit axoni către stratul molecular, unde axonii se divid în două ramuri dispuse paralel cu folium-ul cerebelos (fibre nervoase paralele). Ele produc potențiale de tip *vârf simplu*. (Hall & Hall, 2020).

Aferențele cerebelului sunt:

- căi aferente din alte zone ale creierului (calea corticopontocerebeloasă, fasciculele olivocerebelos, vestibulocerebelos, reticulocerebelos);
- căi aferente din periferie (fascicul spinocerebelos posterior-predominant de la fusurile neuromusculare, și anterior- stimulat de impulsurile care ajung la coarnele anterioare);
- de la substanța reticulată din trunchi și nucleul olivar inferior, care la rândul lor au primit aferențe prin fasciculele spinoreticular și spinoolivar.

Nucleii profunzi ai cerebelului (dentat, fastigial, globos și emboliform) primesc aferențe de la cortexul cerebelos și de la căile senzitive.

Eferențele cerebelului:

- O cale care pornește din vermis, apoi trece prin nucleii fastigiali și merge în regiunile bulbară și pontină ale trunchiului cerebral;
- O cale care își are originea în zona intermediară a emisferei cerebeloase și apoi trece prin nucleii profunzi, apoi nucleii talamici, ajunge la cortexul cerebral, și de aici la mai multe structuri ale liniei mediane ale talamusului și apoi la ganglionii bazali, nucleul roșu și formațiunea reticulară a trunchiului cerebral;
- O cale care pornește din zona laterală a emisferelor, trece prin nucleii profunzi, apoi prin nucleii talamici și ajunge la cortexul cerebral. (Hall & Hall, 2020).

Funcțiile cerebelului

Funcția principală a cerebelului este de a furniza semnale rapide de activare pentru mușchii agoniști și semnale simultane de oprire pentru mușchii antagoniști la începutul unei mișcări (“turn on/ turn off”), și semnale opuse la încheierea mișcării (“turn off/ turn on”).

Sensibilitatea circuitelor cerebeloase (mai ales răspunsul celulelor Purkinje la stimularea celulelor granulare) se adaptează “din mers”, adică pe măsura exersării unei mișcări, astfel încât mișcarea devine din ce în ce mai precisă. (Hall & Hall, 2020).

Cerebelul are trei nivele funcționale:

- Vestibulocerebelul- lobul floclunodular- este responsabil de menținerea echilibrului, în colaborare cu trunchiul cerebral și măduva;
- Spinocerebelul-vermis și zonele intermediare adiacente- coordonarea mișcărilor segmentelor distale ale membrilor (mai ales mâini și degete);

- Cerebrocerebelul- zonele laterale- funcționează în bucle de feed-back cu cortexul senzitiv și motor, pentru planificarea și secvențierea mișcărilor voluntare.

Cerebelul este de asemenea responsabil de amortizarea pendulărilor motorii; în cazul afectării cerebelului, prin lipsa aceste funcții, apare tremorul intențional. O altă funcție importantă este de control automat al mișcărilor balistice (de exemplu, mișcările de dactilografieri/ tastare) și al mișcărilor sacadice ale ochilor; circuitele cerebeloase realizează acest lucru prin semnalele inițiale excitatorii și apoi inhibitorii trimise către efectori.

Afectarea cerebrocerebelului determină pierderea capacității de planificare și secvențiere a mișcărilor, ceea ce se traduce prin apariția unor mișcări complexe necoordonate și lipsite de o secvență ordonată. În plus, această zonă cerebeloasă are și funcție predictivă, inclusiv pentru fenomenele vizuale și auditive (de exemplu, capacitatea unei persoane de a aprecia cât de repede se apropie de un obiect). (Hall & Hall, 2020).

III.2.5. Ganglionii bazali și controlul motor

Ganglionii bazali, alături de cerebel, reprezintă un sistem motor accesoriu (extrapiramidal), ce funcționează în colaborare strânsă cu cortexul și controlul corticospinal.

Structură

Ganglionii bazali sunt reprezentați de: putamen, nucleul caudat, globus pallidus, nucleul subthalamic și substanța neagră. Putamen și nucleul caudat constituie neostriatumul; globus pallidus (paleostriatum) împreună cu putamen constituie nucleul lentiform, iar neostriatumul împreună cu nucleul lentiform (deci cei trei nuclei - caudat, putamen și palid) constituie corpul

striat. Majoritatea fibrelor senzitive și motorii ce conectează măduva cu creierul trec printre nucleul caudat și putamen, spațiu denumit capsula internă.

Conducere nervoasă

Aferențe:

- De la cortexul cerebral, prin intermediul capsulei interne și externe, dar și de la talamus (nucleii intralaminari);
- Conexiuni interne reciproce: între striat și substanța neagră, între globus pallidus și nucleul subtalamic; conexiune între neostriat și globus pallidus.

Eferențe:

- De la neostriat către talamus și cortex;
- De la paleostria către talamus, nucleu roșu, formațiune reticulată și olivă bulbară.

Circuitele motorii sunt:

- circuitul putaminal- cu rol în executarea pattern-urilor complexe de activități motorii (de exemplu scrisul, aruncarea mingii la coșul de baschet, etc). Leziuni în acest circuit vor conduce la apariția mișcărilor atetozice (globus pallidus), hemibalism (nucleu subtalamic) și coree (putamen); lezarea substanței negre generează rigiditate, akinezie și tremor (boala Parkinson);
- Circuitul caudat- cu rol în controlul cognitiv al activității motorii (acțiunea declanșată ca rezultat al gândului). Nucleul caudat primește deci multiple aferențe de la zonele corticale de asociație.

Cele două circuite sunt ilustrate în Figura 24.

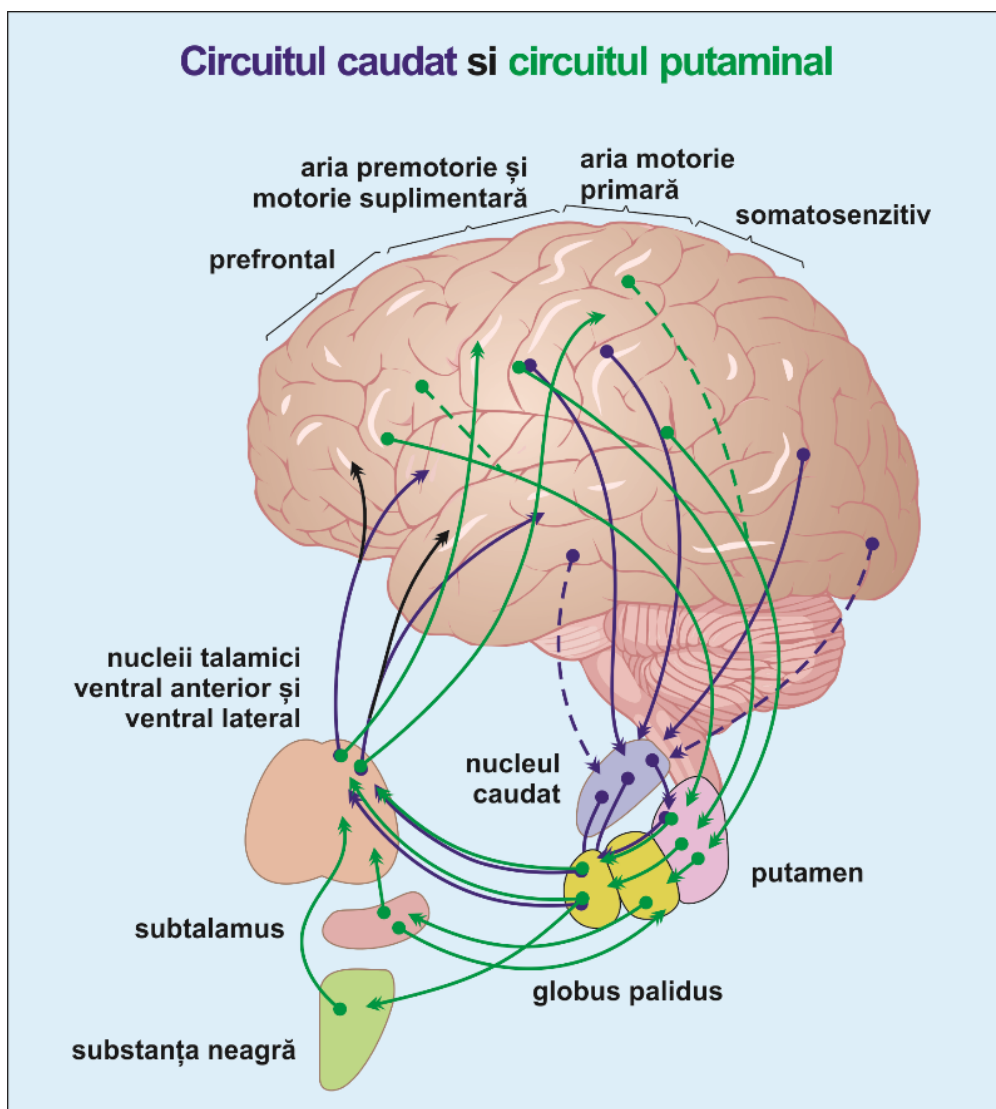


Figura 24. Circuitele caudat și putaminal

Circuitele nonmotorii ale nucleilor bazali sunt: circuitul prefrontal (implicat în planificarea conștientă a mișcărilor), circuitul limbic (implicat în modularea emoțională) și circuitul oculomotor (rol în modularea mișcărilor oculare) (Eisinger et al., 2018) .

Neurotransmițătorii utilizați în circuitele ganglionilor bazali sunt:

- GABA- căile de la nucleul caudat și putamen la globus pallidus și substanța neagră, care sunt bucle de feed-back negativ cortex-nuclei bazali-cortex, ce conferă stabilitate controlului motor;
- Dopamina- căi între substanța neagră, nucleul caudat și putamen;
- Acetilcolina- căi de la cortex către nucleii caudat și putamen;
- Norepinefrina, serotonina, encefalina;
- Glutamatul – numeroase căi ce transmit semnale excitatorii.

Semnalele excitatorii mediate de glutamat sunt contrabalansate de neurotransmițătorii inhibitori (GABA, dopamina, serotonina). De exemplu, în boala Huntington, o afecțiune ereditară autozomal dominantă, pierderea neuronilor GABA-ergici din nucleul caudat și putamen duce la apariția mișcărilor coreiforme ale membrelor și trunchiului. (Hall & Hall, 2020).

Funcția ganglionilor bazali

Nucleii bazali sunt asociați cu funcția de modulare a inițierii mișcărilor (realizată de către cortexul motor), dar se pare că au și rol în modularea unor aspecte non-motorii ale comportamentului.

Funcția de modulare a mișcărilor se referă la controlul vitezei de execuție și al amplitudinii mișcărilor, și se desfășoară prin strânsă asociere cu cortexul (de exemplu, lezarea cortexului parietal posterior produce agnozie- incapacitatea de a percepe/ recunoaște corect obiecte sau chiar părți ale propriului corp). (Hall & Hall, 2020).

Partea a IV-a. FUNCȚII COGNITIVE SUPERIOARE

Capitolul 1. FUNCȚII INTEGRATIVE

Cortexul cerebral conține peste 80 de miliarde de neuroni. Histologic, au fost identificate 6 straturi de neuroni (vezi Figura 10); majoritatea neuronilor sunt de 3 tipuri: granulari, fusiformi și piramidali. Majoritatea aferențelor senzitive se termină în stratul IV, iar majoritatea eferențelor pleacă din straturile V și VI; straturile I, II și III au predominant funcție de asociație.

Neuronii granulari funcționează ca neuroni intercalari, transmițând semnale în cortex; unii sunt inhibitori (utilizează GABA ca neurotransmițător), iar alții sunt excitatori (utilizează glutamat). Neuronii piramidali și fusiformi sunt cei care trimit eferențe din cortex. (Hall & Hall, 2020).

Funcțiile ariilor motorii și somatosenzitive au fost detaliate în capitolele anterioare. Ariile de asociație sunt cele care primesc aferențe de la ariile primare (motorii și senzitive) dar și din alte zone subcorticale, centralizează informația și o analizează. Pe lângă ariile motorie și somatosenzitivă secundare, care au funcție asociativă, mai sunt identificate următoarele arii de asociație:

- Aria de asociație parieto-occipitotemporală- interpretează semnale de la toate ariile senzitive din vecinătate;
- Aria dintre cortexul parietal posterior și occipital superior asigură analiza permanentă a coordonatelor spațiale ale corpului și mediului înconjurător;
- Aria de asociație din girusul angular- rol în procesarea inițială a limbajului vizual (citit) (leziuni în girusul angulat conduc la alexie);

- Aria de asociație prefrontală- rol în planificarea și secvențierea activităților motorii complexe;
- Aria de asociație limbică- responsabilă de comportament, emoții și motivație;
- Aria Wernicke- rol în înțelegerea și integrarea limbajului;
- Aria Broca (aria premotorie a vorbirii) -rol în programarea exprimării verbale (Hall & Hall, 2020).

Ariile de asociație pot prelua și integra informații de la un singur sistem senzorial (de exemplu, aria de asociație vizuală), sau de la mai multe sisteme, senzoriale și motorii; acestea din urmă sunt implicate în funcțiile cognitive complexe (limbaj, memorie), procesarea emoțiilor, comportament.

Principalele arii corticale sunt ilustrate în Figura 25.

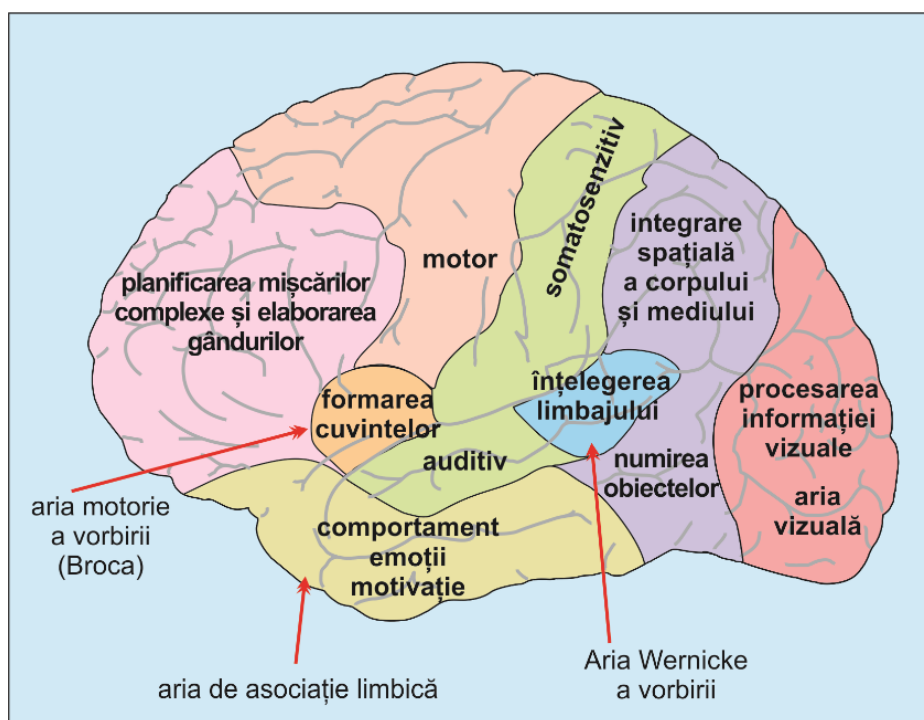


Figura 25. Arii funcționale corticale

Aria Wernicke, localizată în spatele cortexului auditiv primar, în partea posterioară a girusului superior al lobului temporal, este zona de confluență a informațiilor de la lobiile cerebrale; este mai dezvoltată în emisfera dominantă (respectiv cea stângă, pentru dreptaci), și are rol integrativ superior. Această zonă are funcții complexe, fiind responsabilă pentru capacitatea de a citi, sau de a aranja cuvintele citite într-un mod coerent (de exemplu, în unele situații de afectare patologică a ariei Wernicke, pacienții sunt capabili să înțeleagă cuvintele scrise- fiecare separat, însă nu pot înțelege constructul sau sensul propoziției întregi) (Hall & Hall, 2020).

Secvența implicată în comunicarea verbală este următoarea:

- (1) recepția în aria auditivă primară a semnalelor sonore care codifică cuvintele;
- (2) interpretarea cuvintelor în aria Wernicke;
- (3) determinarea, tot în zona lui Wernicke, a gândurilor și a cuvintelor care urmează să fie rostite;
- (4) transmiterea de semnale din zona Wernicke către zona Broca prin intermediul fasciculului arcuat;
- (5) activarea programelor motorii în aria Broca pentru controlul formării cuvintelor;
- (6) transmiterea semnalelor corespunzătoare în cortexul motor pentru a controla mușchii implicați în vorbire (Hall & Hall, 2020).

Pe de altă parte, cortexul parieto-occipitotemporal din emisfera non-dominantă are un rol important în înțelegerea și interpretarea muzicii, a experiențelor vizuale nonverbale (inclusiv limbaj nonverbal), relațiile spațiale dintre individ și mediul înconjurător, semnificația intonațiilor vocii, etc.

Capitolul 2. CORTEXUL PREFRONTAL: FUNCȚII EXECUTORII

IV.2.1. Luarea deciziilor, planificarea și rezolvarea problemelor

Cortexul prefrontal este o zonă cu implicații multiple: rezolvarea problemelor complexe, secvențierea unor sarcini pentru a atinge un scop, capacitatea de a rezolva sarcini simultan, etc. De asemenea, are rol în capacitatea de concentrare a gândirii pentru atingerea unui scop. În cazul pacienților lobotomizați, s-a constatat și inadecvare socială și o scădere a nivelului de agresivitate, însă acestea sunt probabil rezultatul pierderii unor zone din cortexul de asociație limbic.

IV.2.2. Atenție și memorie de lucru

O altă funcție a cortexului prefrontal este aceea de elaborare a gândurilor (creșterea nivelului de abstractizare și profunzime). Capacitatea cortexului prefrontal de a ține evidența mai multor informații simultan și de a determina reamintirea acestor informații instantaneu, atunci când este nevoie de ele, este numită „memorie de lucru” (de exemplu, s-a dovedit că există zone separate în cortexul prefrontal pentru stocarea memoriei temporare a formei obiectelor, a mișcărilor, etc).

Prin corelarea acestor capacități, oamenii pot să anticipeze, să planifice în avans, să amâne o acțiune ca răspuns la un stimul senzitiv, să rezolve probleme complexe (matematice, filozofice, legale), să anticipeze consecințele unei acțiuni, să acționeze conform legilor morale. (Hall & Hall, 2020).

Capitolul 3. TRANSFERUL DE INFORMAȚIE ÎNTRE EMISFERE

Corpul calos este cel care asigură numeroasele conexiuni neuronale bidirecționale între majoritatea zonelor corticale ale celor două emisfere.

Porțiunile anterioare ale lobilor temporali, inclusiv amigdala, sunt interconectate prin fibre care trec prin comisura anterioară. Rolul acestor conexiuni este de a asigura transmiterea informației de la emisferă la cortexul corespondent din emisfera contralaterală.

Emisferele au capacități independente de stocare a memoriei, comunicare, conștiință, și control motor. Corpul calos are rolul de a facilita cooperarea dintre ele la nivelul subconștient, iar comisura anterioară are rol în unificarea răspunsurilor emoționale ale celor două emisfere. (Hall & Hall, 2020).

Capitolul 4. GÂNDURILE ȘI CONȘTIENȚA

Conform *teoriei holistice*, un gând este rezultatul unui „model” de stimulare simultană a mai multor părți ale sistemului nervos, implicând cortexul cerebral, talamusul, sistemul limbic și formațiunea reticulară a trunchiului cerebral. Se consideră că talamusul, sistemul limbic și formațiunea reticulară a trunchiului cerebral conferă calități generale ale gândurilor (plăcere, neplăcere, durere, confort, etc). Implicarea cortexului este cea care conferă calități particulare, de finețe, de exemplu senzația texturii de mătase, recunoașterea modelului rectangular al unei cărămizi, etc. Starea de conștiință poate fi deci conceptualizată ca o conștientizare în flux continuu a mediului înconjurător și a gândurilor noastre. (Hall & Hall, 2020).

Capitolul 5. MEMORIA

Mecanismul prin care se stochează amintirile este modificarea sensibilității transducerii sinaptice ca rezultat al activității neuronale anterioare. Aceste căi noi sau facilitate se numesc trasee de memorie; odată activate, ele pot fi reacesate selectiv, și astfel amintirea poate fi reprodusă. Interesant este faptul

că trasee de memorie pot să apară la orice nivel în sistemul nervos, chiar și în măduva spinării.

Procesul de memorie este legat de două fenomene: *sensibilizarea* și respectiv *habituarea* sinaptică. Capacitatea creierului de a ignora informații care nu au consecințe este rezultatul fenomenului de habituare, respectiv inhibiția transmiterii sinaptice pe căile de transmitere a acestor informații. Pe de altă parte, informațiile care au consecințe (de exemplu, plăcere sau durere), au parte de facilitarea transmiterii sinaptice și formarea de trasee de memorie, fenomen numit sensibilizare sinaptică. (Hall & Hall, 2020).

În funcție de durata persistenței, memoria poate fi clasificată în memorie de scurtă durată (secunde, minute), intermediară (zile, săptămâni) și de lungă durată (ani). O categorie particulară este memoria de lucru, care este predominant o memorie de scurtă durată. În funcție de tipul de informație stocată, memoria mai poate fi declarativă (memorarea detaliilor unui gând integrat, de exemplu o experiență), sau memoria abilităților (asociată cu activități motorii).

IV.5.1. Memoria de scurtă durată

Un exemplu tipic este memorarea unui număr de telefon pentru câteva minute; memoria rămâne doar atâta timp cât persoana se mai gândește la acel număr. O explicație posibilă este un semnal nervos care se transmite pe un traseu de memorie temporar, într-un circuit de tip reverberant; o altă posibilă explicație este facilitarea sau inhibiția sinaptică, și acțiunea sinaptică a unui neurotransmițător care are durată de acțiune de câteva secunde- minute. (Hall & Hall, 2020). Mulți autori susțin faptul că o expunere excesivă la ecrane ar putea afecta capacitatea de a menține informații în memoria de scurtă durată (prin afectarea proceselor de atenție, întreruperea proceselor cognitive, afectarea semnificativă a somnului, etc).

IV.5.2. Memoria intermediară

Acest tip de memorie rezultă prin modificări chimice sau fizice temporare, sau ambele, în terminațiile presinaptice sau în membrana postsinaptică. Procesele implicate și aici sunt habituarea și facilitarea sinaptică. Mecanismele au fost studiate la melcul *Alypsia*, și se pare că implică două sinapse: una între terminația neuronului senzitiv și neuronul care urmează a fi stimulat, și una între o terminație presinaptică – facilitatoare- și terminația senzitivă. Unii autori au sugerat ca mecanism modificările pe termen lung induse în membrana postsinaptică de acțiunea mai multor surse asupra aceluiași neuron. (Hall & Hall, 2020).

La nivel molecular, habituarea are loc datorită închiderii progresive a canalelor de calciu în membrana terminației senzitive menționate anterior, ceea ce determină scăderea influxului de calciu și ca urmare eliberare mai redusă de neurotransmițător. Cauza închiderii canalelor de calciu nu este încă elucidată. (Hall & Hall, 2020).

Mecanismul molecular în cazul facilitării implică următoarele etape:

1. Stimularea terminalului facilitator simultan cu terminalul senzorial determină eliberarea de serotonină la nivelul sinapsei facilitatoare;
2. Serotonina acționează asupra receptorilor specifici din membrana terminalului senzorial; receptorii activează adenilciclaza din interiorul membranei; urmează formarea de adenozin monofosfat ciclic (cAMP);
3. cAMP activează o proteină kinază care determină fosforilarea unei proteine care face parte din canalele de potasiu din membrana terminalului senzorial; aceasta blochează canalele pentru potasiu, pentru o perioadă de minute- săptămâni;
4. Lipsa conducției potasiului determină un potențial de acțiune foarte prelungit în terminalul sinaptic;

5. Potențialul de acțiune prelungit determină activarea prelungită a canalelor de calciu, permițând influx masiv de calciu; acest lucru determină o eliberare mult mai mare de transmițător de către sinapsă, facilitând transmiterea sinaptică către neuronii următori. (Hall & Hall, 2020).

IV.5.3. Memoria de lungă durată

Mecanismul presupus a fi implicat în memoria de lungă durată este acela de modificare structurală la nivel sinaptic. Studiile pe animale nevertebrate au identificat următoarele modificări structurale:

1. Creșterea locurilor de eliberare a veziculelor pentru secreția de neurotransmițător;
2. Creșterea numărului de vezicule eliberate;
3. Creșterea numărului de terminații presinaptice;
4. Modificarea structurii dendritelor, permițând transmiterea unor semnale mai puternice.

S-a constatat că numărul de neuroni și conexiunile lor se modifică semnificativ în timpul procesului de învățare. Numărul de conexiuni neuronale este determinat de factori specifici de creștere nervoasă eliberați retrograd din celulele stimulate. (Hall & Hall, 2020).

IV.5.4. Consolidarea memoriei

Consolidarea memoriei reprezintă procesul de transformare a memoriei de scurtă durată sau intermediară în memorie de lungă durată. Procesul necesită 5-10 minute pentru o consolidare minimă, și aproximativ o oră pentru consolidare mai stabilă, întrucât necesită sinteză de ARN mesager (ARNm) și sinteză proteică în neuroni. Cu alte cuvinte, prin accesarea repetată a memoriei de scurtă durată, vor fi inițiate procesele sinaptice chimice și fizice care

generează memoria de lungă durată. Repetiția stimulează deci transformarea memoriei de scurtă durată în memorie de lungă durată.

O caracteristică importantă a memoriei noi este “codificarea” (sortarea) pe clase de informații. O informație nouă este întâi procesată- respectiv comparată cu informații mai vechi- apoi stocată alături de alte informații de același tip. (Hall & Hall, 2020).

IV.5.5. Rolul hipocampului în procesele mnezice

Hipocampusul este printre cele mai importante căi eferențiale din zonele de „recompensă” și „pedeapsă” ale sistemului limbic, ca urmare reprezintă o parte semnificativă din procesele motivaționale.

Hipocampusul și nucleii dorsomediali talamici, au rol important în luarea deciziei de a memora un gând, pe baza sistemului de recompensă și pedeapsă. Talamusul de altfel pare a fi implicat în căutarea informațiilor în “depozite”, iar lezarea lui conduce la amnezie retrogradă (incapacitatea de a-și aminti informații din trecut).

Îndepărtarea sau lezarea hipocampusului afectează capacitatea de stocare pe termen intermediar și lung a memoriei verbale și simbolice (memoria declarativă), generând amnezie anterogradă (incapacitatea de a fixa informații noi). (Hall & Hall, 2020).

Capitolul 6. SISTEMUL LIMBIC

Sistemul limbic (din latinescul „limbus” = margine, graniță), este un grup de structuri cerebrale situate pe ambele părți ale talamusului, imediat sub lobul temporal medial al telencefalului. Structurile sistemului limbic formează o rețea complexă, implicată în controlul emoțiilor, și cuprind: cortexul limbic (girusul cingulat, girusul parahipocampic); formația hipocampică (girusul dentat, hipocampul, complexul subicular); amigdala; aria septală, și hipotalamusul.

IV.6.1. Rolul hipotalamusului

Hipotalamusul este elementul central al sistemului limbic, atât anatomic, cât și funcțional. Sistemul limbic mai include: septumul, zona paraolfactivă, nucleul talamic anterior, porțiuni ale ganglionilor bazali, hipocampului și amigdalei; cortexul limbic este așezat în jurul acestor structuri, în forma unui inel, și asigură comunicarea bidirecțională între acestea și neocortex (Figura 26).

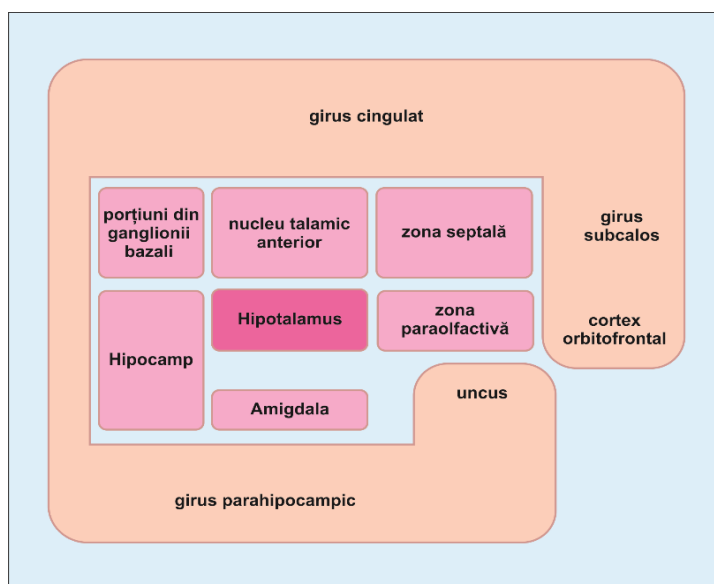


Figura 26. Reprezentare schematică a sistemului limbic

Hipotalamusul este intens implicat în reglarea comportamentului, dar și a funcțiilor vegetative ale organismului (condiții interne cum ar fi temperatura corporală, osmolaritatea lichidelor corporale, aportul alimentar și hidric, controlul greutateii corporale), care par a fi strâns legate de comportament. (Hall & Hall, 2020).

Hipotalamusul are o comunicare bidirecțională cu toate structurile sistemului limbic, și trimite eferențe către zona reticulată a trunchiului cerebral (și de aici către nervii periferici ai sistemului nervos vegetativ), către talamusul anterior și cortexul limbic, și către zona infundibulară hipotalamică (implicată în controlul secreției hipofizare).

Funcțiile controlate de hipotalamus includ:

- Reglarea cardiovasculară: stimularea zonelor posterioare și laterale ale hipotalamusului determină creșterea tensiunii și pulsului, iar stimularea ariei preoptice are efect invers;
- Reglarea temperaturii corporale: prin neuronii sensibili la temperatură din aria preoptică;
- Reglarea balanței hidrice: prin neuronii din centrul setei (localizat în hipotalamusul lateral), care sunt sensibili la concentrațiile de electroliți, dar și prin neuronii din nucleii supraoptici, care secretă hormonul antidiuretic ca răspuns la stimulare prin creșterea osmolarității;
- Reglarea contracției uterine și a ejecției laptelui matern: prin eliberarea de oxitocină din nucleii paraventriculari;
- Reglarea aportului alimentar loc prin intermediul mai multor zone: centrul foamei, situat în zona laterală hipotalamică; centrul sațietății,

localizat în nucleii ventromediali; nucleul arcuat; corpii mamilari, ce controlează reflexe legate de alimentație;

- Reglarea secreției hipofizei anterioare, prin secreția de hormoni eliberatori și inhibitori specifici (de exemplu, hormonul eliberator de corticotropină, hormonul eliberator al gonadotropinei, etc);
- Reglarea ritmului circadian: prin nucleul suprachiasmatic, ai cărui neuroni au descărcări ritmice, care stabilesc ciclurile zilnice fiziologice. Mecanismul molecular al ceasului biologic este legat de sinteza ciclică a proteinelor PER și CRY, care are loc prin transcripția genelor PER1, PER2, PER3 și respectiv CRY1 și CRY2, sub acțiunea activatorilor transcripționali CLOCK și BMAL1. Reglarea ritmului circadian este ajustabilă în funcție de schimbări în mediul înconjurător (temperatură, aferențe de la retină prin tractul retinohipotalamic). (Hall & Hall, 2020).

IV.6.2. Bazele fiziologice ale comportamentului

Hipotalamusul este intens implicat și în reglarea comportamentului; astfel, stimularea hipotalamusului lateral determină, pe lângă sete și foame, și creșterea globală a nivelului de activitate, mergând uneori până la furie intensă; stimularea nucleului ventromedial generează, pe lângă sațietate, și senzația de liniște interioară; stimularea unei zone din nucleul paraventricular generează frică și reacție asociată pedepsei, iar apetitul sexual poate fi stimulat din mai multe zone hipotalamice. Lezarea zonelor sau nucleilor hipotalamici are efecte exact opuse. (Hall & Hall, 2020).

Pe de altă parte, structurile sistemului limbic au rol în reglarea comportamentală de tip “recompensă și pedeapsă”, care are loc datorită componentei afective a stimulilor senzitivi (plăcuți/ neplăcuți), și care reprezintă un determinant major al comportamentului uman. Centrii principali

ai recompensei sunt localizați în nucleii hipotalamici lateral și ventromedial; alte localizări include septumul, amigdala, zone ale talamusului și ganglionilor bazali. Centrii principali ai pedepsei sunt localizați în mezencefal, zonele periventriculare ale hipotalamusului și talamusului; alți centri se găsesc în amigdală și hipocampus. (Hall & Hall, 2020).

Se pare că stimularea centrilor pedepsei pot inhiba aproape complet centrii recompensei, ceea ce dovedește faptul că frica și pedeapsa au prioritate față de plăcere și recompensă. Mai mult decât atât, stimularea intensă a centrilor pedepsei (mai ales zonele periventriculare și laterale ale hipotalamusului) declanșează furie și comportament de luptă, reacții care în mod normal sunt modulate prin semnale inhibitorii de la nucleii ventromediali hipotalamici. (Hall & Hall, 2020).

O implicație importantă a sistemului recompensă-pedeapsă este legată de procesele de învățare și memorie: aplicarea repetată a unui stimul indiferent duce la scăderea intensității răspunsului cortical, prin fenomenul de habituație; în schimb, aplicarea repetată a unui stimul încărcat afectiv (plăcut sau neplăcut) va genera răspunsuri corticale de intensitate crescândă, adică un răspuns *întărit*. (Hall & Hall, 2020).

IV.6.3. Funcțiile hipocampului

Hipocampus are multiple conexiuni, predominant indirecte, cu celelalte structuri ale SNC, respectiv zone cortical, amigdală, septum, hipotalamus, corpi mamilari. Majoritatea stimulilor senzitivi determină activarea unor zone din hipocampus, care la rândul lui trimite eferențe către talamus, hipotalamus, sau alte structuri din sistemul limbic, prin intermediul fornixului. Stimularea diferitelor zone hipocampice produce răspunsuri de tip plăcere, furie, pasivitate sau apetit sexual crescut.

O particularitate structurală a cortexului hipocampic este faptul că are doar trei straturi neuronale în loc de șase. O caracteristică funcțională este hiperexcitabilitatea neuronilor hipocampici, care pot prezenta descărcări focale de tip epileptic după aplicarea unor stimuli electrici minori. Acest fenomen explică efectele psihomotorii ale crizelor hipocampice (halucinații olfactive, vizuale, auditive, tactile, etc, ce survin pe fondul conștienței păstrate).

Așa cum a fost descris anterior, hipocampul este intens implicat în procesele de învățare și memorie. Hipocampul pare a fi cel care transmite semnalele ce determină creierul să repete informațiile noi până când se produce stocarea lor permanentă; fără hipocamp, consolidarea pe termen lung a memoriei declarative este sever afectată sau abolită. (Hall & Hall, 2020).

IV.6.4. Rolul amigdalei

Amigdala este un conglomerat de mici nucleii, localizați imediat sub polul anteromedial al lobilor temporali. Are numeroase conexiuni bidirecționale cu hipotalamusul, precum și cu alte zone ale sistemului limbic.

O aferență importantă este o ramură majoră a tractului olfactiv, care se termină în nucleii corticomediale, care au rol în comportamentul asociat cu stimulii olfactivi. Pe de altă parte, nucleii bazolaterali ai amigdalei sunt intens implicați în controlul și reglarea comportamentală nelegată de stimulii olfactivi. O altă aferență importantă este de la ariile de asociație auditivă și olfactivă. Amigdala trimite eferențe către: ariile corticale de la care a primit aferențe, hipocamp, septum, talamus și hipotalamus. (Hall & Hall, 2020).

Stimularea amigdalei produce efecte similare cu cele obținute prin stimularea hipotalamusului (furie, pedeapsă, durere, frică, plăcere, recompensă, apetit sexual crescut). În plus, au mai fost observate mișcări involuntare: mișcări

tonice (ridicarea capului sau aplecarea corpului); mișcări circulare; ocazional mișcări clonice, ritmice, sau mișcări asociate cu olfacția și alimentația (mestecare, înghițire). Întrucât amigdala pare a fi cel mai intens conectată cu frica, stimularea excesivă a amigdalei este corelată cu senzațiile de frică irațională, cum sunt anxietatea sau panica (Ressler, 2010).

Interesant este faptul că unele efecte sunt inițiate din amigdală și abia apoi trimise prin hipotalamus: creșterea sau scăderea presiunii arteriale și a ritmului cardiac, creșterea sau scăderea motilității și secreției gastrointestinale; defecare sau micțiune; midriaza și mai rar mioza; piloerecția, și chiar secreția unor hormoni hipofizari anteriori, în special gonadotropinele și hormonul adrenocorticotropic.

Amigdala trimite constant către sistemul limbic informații referitoare la statusul curent al organismului, în raport cu mediul extern și intern, și pare să aibă rolul de a crește nivelul de conștientizare a comportamentului și de a-l adapta în funcție de condiții.

Ablația amigdalei generează așa-numitul sindrom Klüver-Bucy, caracterizat prin curiozitate extremă, lipsa fricii, uitare rapidă, tendința de a duce orice obiect la gură, și apetit sexual exagerat. (Hall & Hall, 2020).

IV.6.5. Sistemele activatoare ale creierului

Pentru a-și îndeplini funcțiile, creierul are nevoie de semnale activatoare permanente; acestea provin de la trunchiul cerebral, fie prin formațiunea reticulată, care determină o activitate neuronală de fond continuă, fie prin sisteme neurohormonale, respectiv eliberare de neurotransmițători inhibitori sau facilitatori.

Sistemul reticulat activator

Formațiunea reticulată este alcătuită dintr-o structură de tip rețea (de unde îi provine și numele), cu delimitare imprecisă, ce conține nuclei și neuroni din trunchiul cerebral, inclusiv punte și mezencefal. Formațiunea reticulată este implicată în controlul trezirii, conștienței, ritmului circadian, ciclului somn-veghe, controlului cardiovascular și respirator, modulării durerii și habituării (Mangold & Das, 2023).

Formațiunea reticulată primește aferențe de la măduva spinării, căile senzoriale, talamus și cortex și trimite eferențe în întregul sistem nervos. Din punct de vedere funcțional, ea poate fi divizată în: sistemul reticular activator ascendent (SRAA), cuprinzând căile ascendente către cortexul cerebral, și sistemul reticular descendent (SRD), ce cuprinde căi descendente (tracturi reticulospinale) către măduva spinării, controlând astfel tonusul musculaturii centrale și reflexele spinale (Augustine, 2016).

SRAA este compus din mai multe circuite neuronale care conectează partea dorsală a mezencefalului și ventrală a punții cu cortexul cerebral, prin tracturi care se proiectează prin talamus și hipotalamus. Neurotransmițătorii utilizați includ dopamina, noradrenalina, serotonina, histamina, acetilcolina și glutamatul. Calea talamică este alcătuită în principal din neuroni colinergici din tegmentul pontin, în timp ce calea hipotalamică este alcătuită din neuroni care eliberează dopamină, noradrenalină, serotonină și histamină. Hipotalamusul lateral inervează toate nivelele SRAA și coordonează activitatea din cadrul întregului sistem, prin neuroni care eliberează orexină (Schwartz & Kilduff, 2015).

Nivelul de activitate din SRAA este determinat de numărul și tipul de semnale periferice (senzitive) pe care le primește; de exemplu, semnalele de durere

cresc mult activitatea SRAA, determinând astfel creierul să acorde atenție în acea zonă. În plus, circuitul SRAA-cortex funcționează ca o buclă de feedback pozitiv, susținând activarea continuă și chiar crescătoare a creierului (activarea corticală prin gândire sau activitate motorie determină trimiterea de semnale către SRAA, care la rândul ei trimite semnale excitatoare înapoi către cortex).

Talamusul este o componentă importantă în sistemul activator, întrucât aici se primesc aferențe de la zone corticale corespondente și se trimit eferențe către cortex, pe modelul circuitelor reverberante.

În controlul activității cerebrale mai intervine și *sistemul reticulat inhibitor*, care inhibă zona facilitatoare reticulară din partea superioară a trunchiului cerebral, scăzând astfel activitatea cerebrală. Unul dintre mecanisme este excitarea neuronilor serotoninergici, și eliberarea de serotonină (neurotransmițător inhibitor). (Hall & Hall, 2020).

Controlul neurohormonal al activității corticale

Cele mai studiate sisteme neurohormonale cu rol în controlul activității corticale sunt următoarele:

1. Sistemul noradrenergic: neuronii din locul coeruleus trimit eferențe în întregul creier, și secretă norepinefrină. Aceasta are predominant rol excitator. Sistemul noradrenergic are a fi implicat în procesul de visare și deci de somn REM (“rapid eye movement”);
2. Sistemul dopaminergic: implică neuronii din substanța neagră a mezencefalului, care trimit eferențe către nucleii caudat și putamen, dar și către hipotalamus și sistemul limbic, și secretă dopamină. Aceasta are cel mai probabil rol inhibitor în ganglionii bazali, dar excitator în alte zone ale SNC;

3. Sistemul serotoninergic: serotonina este secretată de nucleii rafeului median, care trimit eferențe către diencefal, cortex și măduvă (aici secreția de serotonină poate suprima durerea). Serotonina este un neurotransmițător inhibitor, și are un rol important în inducția somnului fiziologic;
4. Sistemul colinergic: neuronii gigantocelulari ce fac parte din sistemul reticulat activator din punte și mezencefal sunt cei care secretă acetilcolina, cu rol excitator, și trimit eferențe către cortex și către măduvă. (Hall & Hall, 2020).

Alte sisteme neurohormonale și neurotransmițători care acționează la nivelul SNC sunt: encefaline, GABA, glutamat, vasopresină, ACTH, hormonul α -melanocito-stimulator (α -MSH), neuropeptida-Y, epinefrină, histamină, endorfine, angiotensină II și neurotensină.

Capitolul 7. FIZIOLOGIA SOMNULUI; CICLUL SOMN-VEGHE

Somnul poate fi definit ca o stare tranzitorie de inconștiență, din care individul poate fi trezit. Este un proces fiziologic complex; mai mult decât o perioadă de repaus, somnul este și un moment în care organismul se regenerează și își consolidează funcțiile cognitive.

IV.7.1. Tipuri de somn

Somnul este împărțit în două tipuri principale, iar la rândul lor, fiecare dintre acestea constă într-o succesiune de stadii.

1. *Somnul Non-REM (Non-Rapid Eye Movement):*

Această fază este împărțită în patru stadii și este caracterizată printr-o activitate cerebrală progresiv mai lentă.

- Stadiul 1: Tranziția de la veghe la somn, caracterizată prin unde cerebrale alfa și theta;
- Stadiul 2: Somn superficial, cu apariția fusurilor de somn (unde cerebrale în formă de fus) și a complexelor K (unde cerebrale de mare amplitudine);
- Stadiile 3 și 4: Somn profund, caracterizat prin unde delta lente și de mare amplitudine, esențial pentru refacerea fizică (Figura 27).

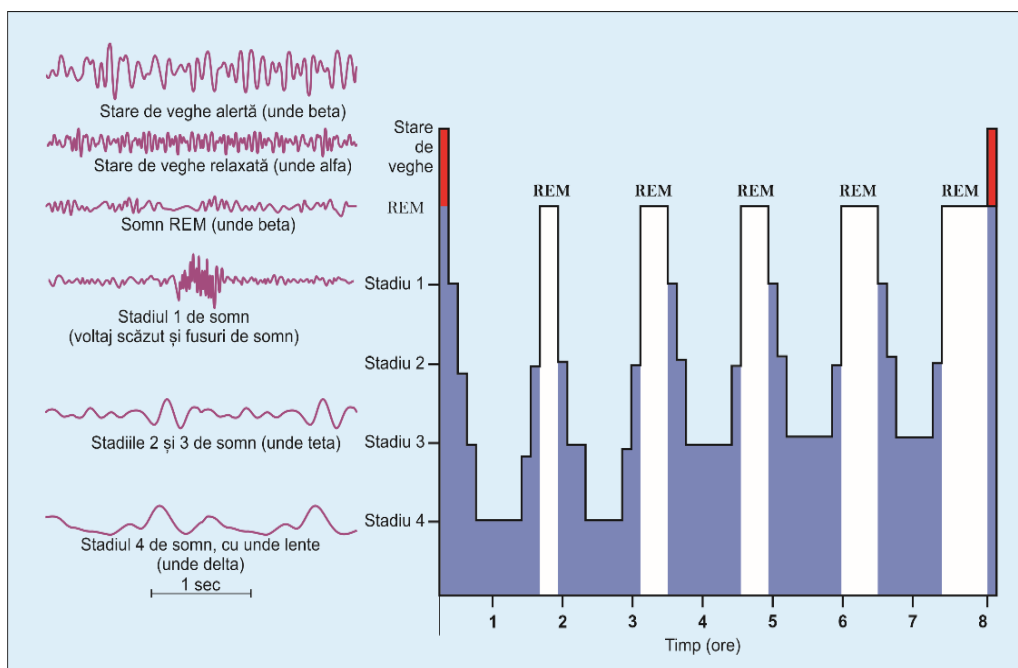


Figura 27. Fazele somnului și undele caracteristice

Somnul profund cu unde lente apare de obicei în prima oră după o perioadă de deprivare de somn. Este foarte odihnitor, și caracterizat de scăderea tonusului muscular și vegetativ (de exemplu, tensiunea arterială, frecvența respiratorie și rata metabolismului bazal pot să scadă cu 10-30%). Interesant este faptul că

și în somnul profund pot să apară vise, însă acestea nu sunt însoțite de activitate musculară, și nu se consolidează în memorie. (Hall & Hall, 2020).

2. *Somnul REM (Rapid Eye Movement):*

Această fază, numită și somn paradoxal, se caracterizează printr-o activitate cerebrală similară stării de veghe, mișcări rapide ale ochilor și paralizie musculară. În această fază au loc visele vii (Kandel et al., 2000).

Somnul REM apare sub forma unor episoade scurte, de 5-30 minute, ce ocupă cam 25% din totalul duratei de somn, și care apar aproximativ la fiecare 90 minute. Frecvența și episoadelor REM crește spre dimineață. Somnul REM are câteva caracteristici importante:

- este o formă activă de somn, asociată cu vise și mișcări musculare active;
- trezirea de către stimuli senzitivi este mai dificilă decât în timpul somnului cu unde lente, dar trezirea matinală are loc spontan în timpul somnului REM (vezi Figura 27);
- tonusul muscular este puternic inhibat de zonele de control spinal;
- ritmul cardiac și respirator sunt neregulate;
- apar mișcări rapide ale ochilor, dar și mișcări musculare neregulate;
- metabolismul creierului crește cu până la 20%; undele pe EEG sunt similare cu cele din starea de veghe (de aici și denumirea de somn paradoxal). (Hall & Hall, 2020).

IV.7.2. Mecanisme și structuri implicate

Somnul se datorează unui proces inhibitor activ, ce pare că pornește dintr-un centru situat sub nivelul pontin.

Unele zone specifice din creier produc somn aproape fiziologic în cazul în care sunt stimulate, iar lezarea lor produce o stare de veghe continuă:

- nucleii rafeului din punte și bulb: neuroni care secretă serotonină; trimit eferențe către coarnele posterioare ale măduvei, unde inhibă semnalele senzitive, inclusiv durerea; trimit eferențe și către formațiunea reticulată a trunchiului cerebral, talamus, hipotalamus, sistem limbic, neocortex;
- nucleul tractului solitar;
- zone din diencefal (zona suprachiasmatică hipotalamică, unele zone talamice). (Hall & Hall, 2020).

Experimentele cu animale au condus la descoperirea unor substanțe care sunt secretate în cantitate mare în lichidul cefalorahidian în condiții de deprivare de somn; două dintre acestea sunt peptida muramyl, și peptida inductoare a somnului delta (DSIP). (Hall & Hall, 2020).

Stimularea unor zone ale creierului prin acetilcolina secretată de neuronii din formațiunea reticulată a trunchiului cerebral poate produce o activitate similară cu cea din somnul REM; acest mecanism pare a fi implicat în apariția episoadelor de somn REM. (Hall & Hall, 2020).

IV.7.3. Ciclul somn-veghe

Mecanismele implicate în ciclul somn-veghe sunt complexe, și încă nu sunt complet elucidate. La nivel de circuite cerebrale, o variantă plauzibilă este următoarea: când centrii somnului nu sunt activați, nu sunt inhibați nucleii mezencefalici și pontini din formațiunea reticulată, ei putând să devină activi spontan. Această activitate excită cortexul cerebral și sistemul nervos periferic, ambele trimițând semnale de feedback pozitiv către acești nuclei, activându-i suplimentar (această buclă de feed-back pozitiv menține deci starea de veghe). După câteva ore de veghe, probabil prin fenomenul de oboseală sinaptică, iar feed-back-ul pozitiv se estompează și devine dominantă acțiunea centrilor de somn. (Hall & Hall, 2020).

Pe de altă parte, orexina secretată de neuronii hipotalamici pare să aibă un rol important în menținerea stării de veghe, datorită acțiunii sale excitatorii (lipsa orexinei sau a receptorilor ei specifici a fost identificată la pacienții cu narcolepsie).

La nivel hormonal, ciclul somn-veghe poate fi explicat, simplist, astfel: nervul optic semnalizează stimularea de către lumina dimineții; nucleul suprachiasmatic declanșează eliberarea de cortizol și alți hormoni ce stimulează trezirea; când se întunecă, nucleul suprachiasmatic semnalizează hipofizei, care eliberează melatonina (Reddy et al., 2018).

IV.7.4. Funcțiile fiziologice ale somnului

Deprivarea chiar și parțială de somn pentru câteva zile afectează semnificativ performanța cognitivă și fizică, productivitatea și starea de sănătate (de exemplu, șobolanii deprivați de somn timp de 2-3 săptămâni pot deceda).

La nivel de SNC, somnul menține echilibrul dintre diferiți centri neuronali, deci echilibrul funcțiilor psihice; astfel, după o perioadă prelungită de veghe, pe lângă lentoare cognitivă, mai pot apărea iritabilitate, comportament anormal și chiar episoade psihotice.

Printre funcțiile fiziologice ale somnului, se numără:

- maturizarea neuronală;
- facilitarea învățării sau memorării;
- ștergerea direcționată a sinapselor pentru a „uita” informațiile neimportante care ar putea aglomera rețeaua sinaptică;
- cogniția;
- eliminarea deșeurilor metabolice generate de activitatea neuronală în timpul stării de veghe;
- conservarea energiei metabolice (de exemplu, somnul prelungit din timpul unor infecții sau în recuperarea după boli). (Hall & Hall, 2020).

Capitolul 8. ACTIVITATEA ELECTRICĂ A CREIERULUI; UNDELE CEREbraLE

Undele cerebrale reprezintă activitatea electrică sincronizată care rezultă din descărcările electrice colective ale neuronilor cerebrali. Undele cerebrale au importante implicații cognitive și fiziologice, servind ca mijloc de comunicare și coordonare între diferite regiuni ale creierului.

Gama de frecvențe a undelor cerebrale care poate fi împărțită în benzi distincte: delta (0,5-4 Hz), theta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz), beta (12-30 Hz), gamma și mu. Înregistrarea undelor cerebrale are loc cu ajutorul electroencefalogramei (EEG). (Hall & Hall, 2020).

Fiecare tip de undă este asociată cu funcții și stări specifice ale creierului:

- *undele alfa* au o frecvență de 8-13 cicli/sec, și voltaj de 50 mV. Sunt înregistrate mai intens în zona occipitală. Undele alfa dispar în timpul somnului profund. Sunt observate la adulți sănătoși, în stare de veghe, de obicei în stare de relaxare sau în timp ce se efectuează sarcini ce nu necesită atenție concentrată (probabil au un rol în inhibarea procesării senzoriale irelevante pentru sarcină) (Roohi-Azizi et al., 2017); când atenția se concentrează pe o activitate specifică, undele alfa sunt înlocuite cu unde beta;
- *undele beta* au frecvență de 14-80 cicli/secundă, au voltaj mai mic decât undele alfa, și sunt asincrone. Sunt înregistrate mai ales în zonele parietale și frontale, în timpul activării lor specifice;

- *undele delta* reprezintă toate undele EEG cu frecvență sub 3.5 cicli/sec; au voltaj de 2-4 ori mai mare decât celelalte unde; sunt observate în timpul somnului profund, la copii sau în patologii cerebrale severe;
- *undele teta* au frecvențe de 4-7 cicli/sec; apar în mod normal în regiunile parietală și temporală la copii, și în timpul stresului emoțional la unii adulți; sunt asociate cu procesarea emoțională, codificarea memoriei și gândirea creativă (Gu et al., 2021);
- *Undele gamma* au frecvența de 38 - 80 Hz. Aceste unde apar în timpul activităților mentale intense, cum ar fi studiul și rezolvarea problemelor;
- *Undele mu* au frecvențe între 8 și 13 Hz și se suprapun parțial cu alte tipuri de unde cerebrale; reflectă declanșarea sincronă a neuronilor motori în stare de repaus (Satapathy et al., 2019).

În timpul somnului profund, în primul stadiu începe să scadă voltajul undelor EEG, iar din loc în loc apar așa-numitele *fusuri de somn* (unde alfa grupate în fusuri, care apar periodic); în stadiile 2, 3 și 4, frecvența undelor începe să scadă progresiv, până când în stadiul 4 rămân doar unde delta. În somnul REM, undele sunt neregulate (asincrone) și cu frecvență mare, activitate similară cu cea din starea de veghe. În timpul perioadelor de activitate, undele au tendința să devină asincrone și cu voltaj mai mic. (Hall & Hall, 2020).

Amplitudinea și modelele de sincronizare ale undelor cerebrale pot furniza informații valoroase despre afecțiunile neurologice sau psihiatrice subiacente. De exemplu, în schizofrenie s-a remarcat o activitate crescută în banda gamma, care poate reflecta perturbări ale comunicării neuronale și ale procesării informațiilor. Pe de altă parte, în tulburarea de hiperactivitate cu

deficit de atenție, sau în tulburarea obsesiv-compulsivă, au fost observate modificări ale puterii și coerenței oscilațiilor în benzile beta și teta (Roohi-Azizi et al., 2017).

În epilepsie, apar descărcări neuronale excesive, necontrolate, care, în funcție de localizare, pot genera simptome minime sau convulsii generalizate. Interesant este faptul că electroencefalograma poate detecta activitatea electrică anormală caracteristică crizelor epileptice, chiar dacă acestea nu se produc în timpul înregistrării. Acest lucru este posibil deoarece se pot identifica așa-numitele "descărcări epileptiforme", care reprezintă semnale electrice anormale și pot indica o predispoziție către crize. Diverse tehnici aplicate în timpul înregistrărilor (de exemplu, hiperventilația), pot dezvălui descărcări epileptiforme neidentificate până atunci și pot confirma o suspiciune de diagnostic.

Se consideră că fenomenele de cuplare și sincronizare a undelor au un rol important în integrarea informațiilor și coordonarea proceselor cognitive și senzorio-motorii.

Studiul undelor cerebrale, inițial utilizat în scop diagnostic, s-a extins în prezent și pentru aplicații terapeutice. Astfel, diferite tehnici de stimulare cerebrală neinvazivă, cum ar fi stimularea transcraniană cu curent alternativ și stimularea magnetică transcraniană repetitivă, modulează oscilațiile cerebrale atât la persoanele sănătoase, cât și în anumite patologii (anxietate, depresie, etc.) (Cambiaghi et al., 2023).

Partea a V-a. SISTEMUL NERVOS VEGETATIV

Sistemul nervos vegetativ (SNV) este porțiunea din sistemul nervos care controlează majoritatea funcțiilor viscerale ale corpului. Are rol în controlul presiunii arteriale, a motilității gastrointestinale, secreției gastrointestinale, golirii vezicii urinare, transpirației, temperaturii corporale, etc. Sistemul nervos vegetativ intră în acțiune extrem de rapid (de exemplu, frecvența cardiacă se poate dubla în 3-5 secunde).

Capitolul 1. ANATOMIA ȘI FUNCȚIA SNV

SNV este activat de centri din măduva spinării, trunchiul cerebral și hipotalamus, dar primește și aferențe corticale, mai ales de la sistemul limbic. Funcționarea SNV are la bază de multe ori reflexele viscerale, care declanșează răspunsuri subconștiente.

Eferențele vegetative sunt transmise prin sistemul nervos simpatic și sistemul nervos parasimpatic.

V.1.1. Organizarea sistemului nervos simpatic

Fibrele nervoase simpatică își au originea în măduva spinării împreună cu nervii spinali, între segmentele medulare toracal T1 și lombar L2. Fiecare cale simpatică este compusă din neuronul preganglionar și neuronul postganglionar.

Neuronul preganglionar este localizat în coarnele intermedio-laterale ale măduvei, iar fibrele ies împreună cu nervul spinal, prin canalul spinal, apoi se separă de acesta, și ajung la ganglionii din lanțul simpatic. Aici, pot face sinapsă cu neuronul postganglionar în ganglionul în care intră, sau cu un alt ganglion din lanț, sau pot ieși împreună cu unul dintre nervii simpatici și să

facă sinapsă într-un ganglion simpatic periferic. Deci, neuronul postganglionar poate fi localizat fie în lanțul simpatic, fie periferic. Fibrele lui ajung predominant la organul visceral, însă o parte din fibre (mici, de tip C) se reîntorc în măduvă, iar de aici pleacă spre periferie împreună cu nervii scheletici, fiind responsabile de controlul vaselor de sânge, glandelor sudoripare și mușchilor piloerectori ai firelor de păr. (Hall & Hall, 2020).

Fibrele simpatice se distribuie astfel:

- fibre simpatice din segmentul T1 se termină în zona capului;
- de la T2 se termină în zona gâtului;
- de la T3, T4, T5 și T6 în torace;
- din T7, T8, T9, T10 și T11 în abdomen;
- de la T12, L1 și L2 în picioare.

O parte din fibrele nervoase simpatice preganglionare trec, fără să facă sinapsă, până la medulara suprarenală, unde se termină direct pe celulele neuronale modificate ale acesteia, care secretă epinefrină și norepinefrină, și care funcționează în acest caz ca neuron postganglionar.

V.1.2. Organizarea sistemului nervos parasimpatic

Spre deosebire de sistemul nervos simpatic, care pregătește organismul pentru o reacție rapidă de tip „luptă sau fugă”, sistemul parasimpatic are rol în activități de tip odihnă și digestie.

Sistemul nervos parasimpatic poate fi împărțit în două componente: diviziunea craniană, ce controlează funcțiile organelor de la cap, până la cavitățile toracică și abdominală, și diviziunea pelvină, ce inervează și controlează activitatea organelor localizate în pelvis.

Fibrele parasimpatice pleacă din sistemul nervos central prin nervii cranieni III, VII, IX și X; alte câteva fibre părăsesc zona inferioară a măduvei prin al doilea și al treilea nerv sacral (ocazional primul și al patrulea).

75% din toate fibrele parasimpatice se găsesc în nervii vagi (nervul cranian X), și se distribuie către întregul torace și abdomen. Nervii vagi asigură inervația parasimpatcă a plămânilor, inimii, esofagului, stomacului, intestinului subțire, jumătății proximale a colonului, ficatului, vezicii biliare, pancreasului, rinichilor și porțiunilor superioare ale ureterelor. (Hall & Hall, 2020).

Fibrele parasimpatice din al treilea nerv cranian inervează sfincterul pupilar și mușchiul ciliar al ochiului. Fibre de la al șaptelea nerv cranian se distribuie către glandele lacrimale, nazale, și submandibulare, iar fibrele din nervul cranian IX se distribuie la glanda parotidă.

Fibrele parasimpatice sacrale se găsesc în nervii pelvini, care trec prin plexul sacral la nivelurile S2 și S3. Ulterior, se distribuie la colonul descendent, rect, vezica urinară și porțiunile inferioare ale ureterelor, și către organele genitale externe. (Hall & Hall, 2020).

Cu excepția câtorva nervi cranieni, fibrele preganglionare parasimpatice au un traseu neîntrerupt până la viscere, iar neuronul postganglionar se găsește în peretele organului. Fibrele postganglionare sunt deci foarte scurte, de maxim câțiva centimetri, până când se termină în țesutul visceral (Figura 28).

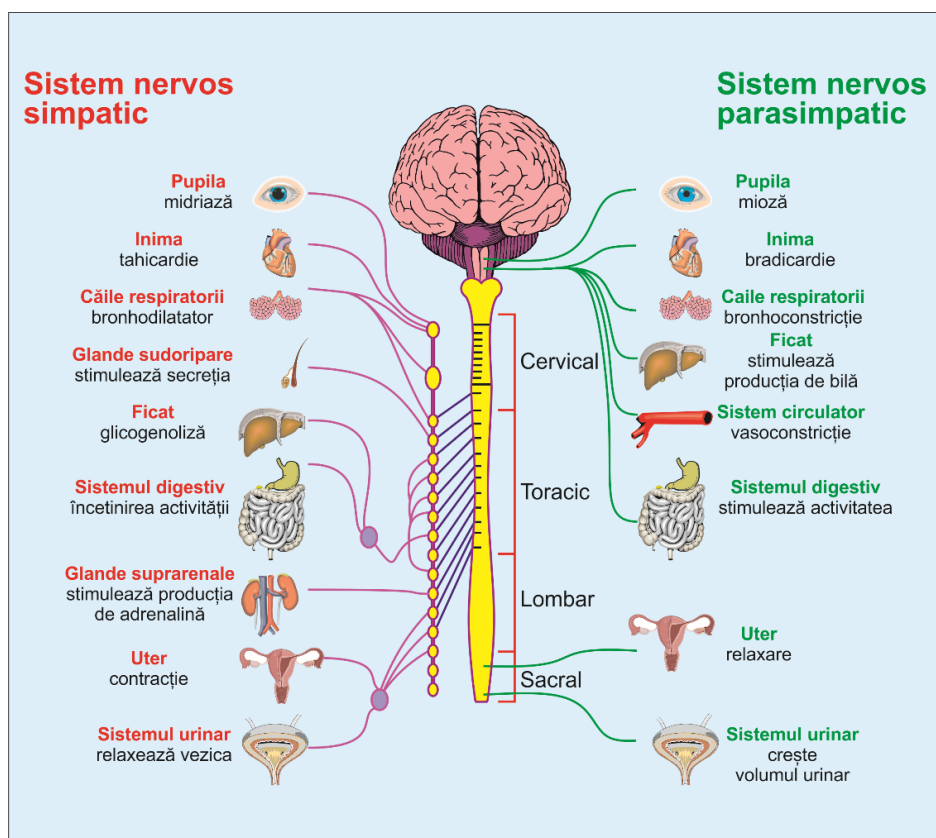


Figura 28. Sistemul nervos simpatic și parasimpatic

V.1.3. Neurotransmițătorii SNV: acetilcolina și noradrenalina

Toți neuronii preganglionari, atât simpatici cât și parasimpatici, sunt colinergici (secretă acetilcolină). Acetilcolina are efect excitator asupra neuronilor postganglionari.

Neuronii postganglionari parasimpatici sunt majoritar colinergici, iar cei simpatici sunt predominant adrenergici (secretă noradrenalină)- cu excepția fibrelor simpatică care inervează glandele sudoripare și câteva vase sanguine.

Majoritatea fibrelor nervoase parasimpatică și simpatică au la capătul terminal mici dilatații asemănătoare unor bulbi, în care se găsesc veziculele cu neurotransmițător, dar și mitocondrii (necesare pentru asigurarea ATP în

vederea sintezei neurotransmițătorilor). Apariția potențialului de acțiune determină depolarizarea, ceea ce crește permeabilitatea membranei fibrelor la ioni de calciu; influxul de calciu este necesar pentru secreția neurotransmițătorilor din vezicule. (Hall & Hall, 2020).

Sinteza acetilcolinei are loc din Acetil-coenzima A și colină, sub influența *acetilcolintransferazei*. Sinteza are loc în dilatațiile terminale ale fibrelor parasimpatice, iar acetilcolina rămâne stocată în vezicule până la utilizare. După eliberare în țesut, persistă câteva secunde, apoi este scindată la colină și ion acetat, sub acțiunea catalizatoare a *acetilcolinesterazei* (care se găsește în țesutul conjunctiv, legată de collagen și glicozaminoglicani), în mod similar cu procesele ce au loc în sinapsa neuromusculară. Ulterior, colina este transportată în terminația nervoasă și reutilizată. (Hall & Hall, 2020).

Sinteza de noradrenalină este inițiată la nivelul axoplasmei fibrelor adrenergice, și finalizată în veziculele secretoare. Reacțiile sunt următoarele: tirozina este hidroxilată la Dopa; Dopa este decarboxilat la Dopamină; dopamina este transportată în vezicule, apoi este hidroxilată la noradrenalină. Sinteza de noradrenalină are loc și la nivelul medulosuprarenalei, unde mai are loc încă o reacție de metilare, prin care 80% din noradrenalină se transformă în adrenalină. După secreția de către terminațiile nervoase, majoritatea noradrenalinei este recaptată în terminații printr-un proces de transport activ; restul, fie difuzează în sânge, fie este distrus local de către enzimele tisulare (de exemplu, monoamin-oxidaza (MAO) din terminațiile nervoase, sau catecol-O-metil-transferaza (COMT) din țesuturi). Noradrenalina secretată de terminațiile nervoase rămâne activă câteva secunde, în schimb noradrenalina și adrenalina secretate de medulosuprarenală rămân active până când difuzează în țesut, și sunt distruse de COMT. (Hall & Hall, 2020).

V.1.4. Receptorii sistemului nervos vegetativ

Receptorii acetilcolinei sunt de două tipuri: *muscarinici*, cuplați cu proteina G, și *nicotinici*, care sunt canale ionice ligand-dependente și se găsesc la nivelul ganglionilor vegetativi și în joncțiunile neuromusculare.

Receptorii cuplați cu proteina G pot acționa în două moduri:

- 1) modificarea permeabilității membranare pentru ioni, prin deschiderea sau închiderea unor canale ionice; de exemplu, deschiderea canalelor de sodiu sau calciu determină influxul acestora, rezultând depolarizarea membranei, respectiv excitarea celulei; deschiderea canalelor de potasiu permite efluxul acestuia, determinând inhibiția celulei;
- 2) activarea unui sistem de mesager secundar; de exemplu, cuplarea noradrenalinei de receptorul specific determină activarea adenilat-ciclazei, ceea ce duce la creșterea sintezei de cAMP. (Hall & Hall, 2020).

Receptorii pentru noradrenalină se subîmpart în *alfa* (1 și 2) și *beta* (1, 2 și 3); toți sunt receptori cuplați cu proteina G. Noradrenalina acționează predominant pe receptorii alfa, și mai puțin pe beta, iar adrenalina acționează în mod egal pe ambele tipuri de receptori.

Receptorii alfa și beta își exercită acțiunile diferit, în funcție de tipul de mesager secundar pe care îl activează; de exemplu, receptorii beta activează sistemul adenilat ciclază-cAMP, însă receptorii alfa pot activa multe alte sisteme de mesageri secundari.

Efectele stimulării receptorilor adrenergici sunt sintetizate în Tabelul 8.

Tabelul 8. *Receptorii alfa și beta adrenergici* (adaptare după Hall, J.E., 2021)

Receptorii alfa	Receptorii beta
Vasoconstricție	Vasodilatație (β_2)
Dilatarea irisului	Tahicardie (β_1)
Relaxare intestinală	Creșterea rezistenței miocardului (β_1)
Contrația sfincterului intestinal	Relaxare intestinală (β_2)
Piloerecție	Relaxarea uterului (β_2)
Contrația sfincterului vezical	Bronhodilatație (β_2)
Inhibă eliberarea neurotransmițătorilor (α_2)	Calorigeneză (β_2)
	Glicogenoliza (β_2)
	Lipoliza (β_1)
	Relaxarea peretelui vezical (β_2)
	Termogeneză (β_3)

V.1.5. Efectele stimulării simpatice și parasimpatice

Echilibrul între acțiunile sistemului nervos simpatc și cele ale sistemului nervos parasimpatc este esențial pentru menținerea bunei funcționări a organismului uman.

Majoritatea organelor sunt controlate cu precădere de unul dintre cele două sisteme, simpatc sau parasimpatc, care au în general efecte excitatorii (sistem simpatc) sau inhibitorii (parasimpatc), uneori exercitate la nivelul aceluiași organ. Efectele celor două sisteme sunt prezentate în Tabelul 9.

Tabelul 9. *Efectele simpatice și parasimpatice* (adaptare după Hall, J.E., 2021)

Organ/Sistem	Stimulare simpatică (reacție “luptă sau fugi”)	Stimulare parasimpatică (odihnă și digestie)
Inimă	Creștere frecvență cardiacă, creștere forță contracție, dilatație coronară - β_2 /constricție- α	Scădere frecvență cardiacă, scădere forță contracție; dilatație coronară
Tensiune arterială	Creștere (prin creșterea forței cardiace și a rezistenței vaselor de sânge)	Scădere ușoară
Arteriole sistemice	Vasoconstricție (majoritatea vaselor), vasodilatație în mușchi scheletici (β_2 și colinergic)	-
Sânge	Crește coagularea, glicemia, lipidemia	-
Metabolism bazal	Creștere semnificativă	-
Activitate mintală	Stimulare	-
Plămâni	Bronhodilatație	Bronhoconstricție
Tub digestiv	Inhibă peristaltism, crește tonus sfîncterian	Stimulează peristaltism, relaxează sfîncterele
Glande (salivare, lacrimale, pancreatice, gastrice)	Vasoconstricție și secreție redusă	Stimulează intens secreția
Secreție medulosuprarenală	Stimulează secreția	-
Ficat	Glicogenoliză	Glicogenogeneza

Organ/Sistem	Stimulare simpatică (reacție “luptă sau fugi”)	Stimulare parasimpatică (odihnă și digestie)
Vezică și căi biliare	Relaxare	Contractie
Rinichi	Scade excreția de urină; crește secreția de renină	-
Vezică urinară	Relaxează detrusor, contractă trigonul vezical	Contractă detrusor, relaxează trigonul vezical
Glande sudoripare	Stimulează secreția; stimulează secreția odorifică a glandelor apocrine	Stimulează transpirații palmare
Ochi	Midriază (dilatare)	Mioză (constricție) Contractia mușchiului ciliar
Mușchi piloerectori	Contractie	-

Este interesant de remarcat faptul că sistemul vegetativ devine activ la o frecvență a stimulării mult mai mică decât sistemul neuromuscular.

În plus, cele două sisteme, simpatic și parasimpatic, sunt active în permanență; rata lor bazală de activitate este denumită *tonus simpatic*, respectiv *tonus parasimpatic*. Acest tonus are rol în menținerea activității organelor (de exemplu, secționarea nervului vag duce la atonie intestinală și gastrică; tonusul parasimpatic intestinal poate fi scăzut sau crescut de creier; tonusul simpatic menține diametrul arteriolar contractat la aproximativ jumătate din diametrul lor, iar stimularea suplimentară crește gradul de vasoconstricție). Tonusul simpatic este de asemenea menținut și cu ajutorul hormonilor secretați de glanda medulosuprarenală. (Hall & Hall, 2020).

După denervare simpatică, tonusul simpatic este compensat în maximum câteva săptămâni, prin mecanisme intrinseci ce țin de organul afectat, și prin creșterea sensibilității tisulare la catecolaminele circulante (hipersensibilizarea după denervare, prin up-reglarea receptorilor în membrana postsinaptică). În cazul sistemului parasimpatic, compensarea durează mai mult, timp de luni de zile. (Hall & Hall, 2020).

V.1.6. Rolul medulosuprarenalei

Stimularea simpatică a medulosuprarenalei determină secreția și eliberarea crescută de adrenalină și noradrenalină în circulație și ulterior către țesuturi. Efectele lor asupra organelor sunt similare stimulării nervoase simpatice, dar cu durată de 5-10 ori mai lungă. Organele sunt stimulate dual, atât nervos, cât și prin intermediul hormonilor medulosuprarenalieni circulanți; cele două mecanisme se susțin și, la nevoie, se substituie unul pe celălalt. În plus, hormonii circulanți asigură stimulare și la nivelul țesuturilor care nu au inervație simpatică.

Noradrenalina circulantă are efectele menționate în capitolul anterior. Adrenalina are efect stimulator mai intens asupra receptorilor beta, ca urmare efectul ei de stimulare cardiacă este mai intens; efectul vasoconstrictor la nivelul mușchilor este mai redus, și are un efect metabolic de 5-10 ori mai puternic decât al noradrenalinei. (Hall & Hall, 2020).

V.1.7. Reflexele vegetative

Reglarea activității viscerale are loc prin intermediul reflexelor vegetative, sau autonome. Câteva exemple în acest sens sunt:

- Reglarea tensiunii arteriale: baroreceptorii din peretele arterial, stimulați de creșterea tensiunii arteriale, trimit impulsuri către trunchiul cerebral, de unde mai departe este inhibată transmiterea

simpatică și stimulată cea parasimpatică, restabilind tensiunea normală;

- Reflexul pupilar: expunerea la lumină determină contracția pupilei, în timp ce întunericul determină dilatarea acesteia;
- Transpirația: creșterea temperaturii corpului stimulează glandele sudoripare să își crească secreția, pentru a pierde căldură prin transpirație;
- Digestia: mirosul de alimente apetisante sau prezența alimentelor în cavitatea bucală inițiază semnale către nucleii nervilor vag, glossofaringian și nucleii salivare ale creierului, care trimit impulsuri parasimpatice înapoi către glandele bucale și gastrice, crescând secreția; prezența alimentelor în stomac stimulează secreția de suc gastric și peristaltismul; reflexul de defecație are loc de asemenea prin intermediul sistemului parasimpatic;
- Micțiunea: distensia vezicii urinare declanșează contracția musculaturii vezicale și relaxarea sfîcterului;
- Reflexele sexuale, inițiate atât de stimuli psihici, cât și locali, la bărbat determină inițial erecția (funcție predominant parasimpatică), și apoi ejacularea (funcție predominant simpatică). (Hall & Hall, 2020).

V.1.8. Răspunsul simpatic la stres

Atunci când hipotalamusul este activat de frică sau durere extremă, apar descărcări simpatice generalizate, generând o reacție numită *reacție de stres*. În alte situații, sistemul simpatic se activează în zone care, deși pot fi extinse, rămân izolate (de exemplu, în cursul termoreglării, sistemul simpatic controlează fluxul sanguin în tegumente și transpirația, dar fără a modifica

stimularea celorlalte organe). Pe de altă parte, sistemul parasimpatic are un control înalt specific: de exemplu, reflexul cardiac parasimpatic scade sau crește frecvența cardiacă, fără să afecteze semnificativ forța de contracție. (Hall & Hall, 2020).

Reacția simpatică la stres are scopul de a crește capacitatea organismului de a desfășura o activitate fizică în forță (luptă sau fugă). Astfel, apar: creșterea tensiunii arteriale; creșterea fluxului sanguin în mușchi, în paralel cu scăderea fluxului în tractul digestiv și rinichi; creșterea globală a ratei metabolismului celular; creșterea glicemiei; creșterea glicolizei hepatice și musculare; creșterea activității mintale; creșterea coagulabilității. Această reacție poate fi declanșată și de stresul psihic sau emoțional (de exemplu, furia extremă), nu doar de cel fizic. (Hall & Hall, 2020).

Stresul cronic generează activarea prelungită a sistemului nervos simpatic, ceea ce explică efectele nocive constatate: hipertensiune, tahicardie, tulburări de somn, oboseală, anxietate, iritabilitate, tulburări digestive, etc.

V.1.9. Controlul sistemului nervos vegetativ

Substanța reticulată activatoare din trunchiul cerebral, zone din bulb, punte, mezencefal, precum și alți câțiva nuclei, controlează funcțiile vegetative. Cele mai importante funcții controlate de la nivelul trunchiului cerebral sunt tensiunea arterială, frecvența cardiacă și respiratorie (Figura 29).

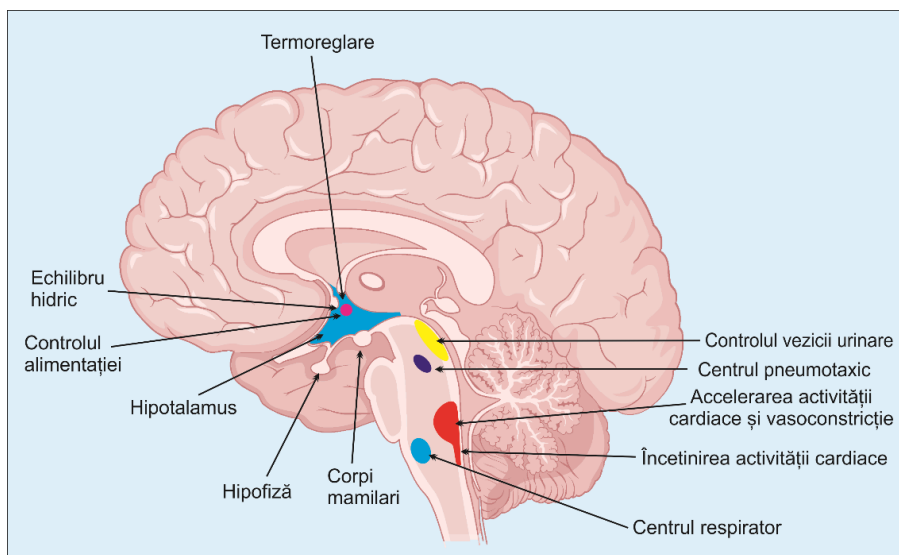


Figura 29. Controlul sistemului nervos vegetativ

Acești centri se află, la rândul lor, sub influența hipotalamusului și a cortexului. Aceste influențe superioare explică, de exemplu, efectul unor factori de stres psihic de a genera ulcer gastric sau duodenal, constipație, tahicardie.

V.1.10. Implicații clinico-farmacologice

Întrucât sistemul nervos vegetativ controlează funcții atât de importante în organism, medicamente care acționează, direct sau indirect, asupra acestuia, sunt utilizate pe scară largă în practica clinică.

Cele mai frecvente mecanisme de acțiune includ:

- **Mimetismul neurotransmițătorilor:** unele medicamente imită acțiunea neurotransmițătorilor naturali, cum ar fi acetilcolina sau noradrenalina, activând sau blocând receptorii specifici.

- Modificarea sintezei sau degradării neurotransmițătorilor: medicamentele pot influența producția sau descompunerea neurotransmițătorilor, modificând astfel nivelul acestora la nivelul sinapsei.
- Modularea receptorilor: anumite medicamente se pot lega de receptori neurotransmițătorilor, modificându-le sensibilitatea sau eficacitatea.

Clasele de medicamente cu acțiune asupra SNV sunt: agoniști și antagoniști alfa sau beta- adrenergici, agoniști și antagoniști colinergici, anticolinesterazice, și spasmolitice (care pot reduce sau elimina spasmele musculare fie prin acțiunea asupra receptorilor muscarinici, fie prin acțiune la nivelul musculaturii netede). (Brunton & Knollmann, 2023).

De exemplu, beta-blocantele sunt utilizate pentru capacitatea lor de a reduce frecvența cardiacă (propranolol-blocant al receptorilor β_1 și β_2 , sau metoprolol, atenolol, nebivolol- blocante ale receptorilor β_1). Medicamentele α -blocante, (antagoniști α -adrenergici) reprezintă o clasă de medicamente utilizate în tratamentul hipertensiunii arteriale și a hipertrofiei benigne de prostată. Neostigmina este un medicament parasimpatomimetic, inhibitor al acetilcolinesterazei, utilizat pentru tratamentul miasteniei gravis, ileusului paralitic și al atoniei vezicii urinare.

Alte medicamente inhibitoare de acetilcolinesterază sunt utilizate în demența Alzheimer, pentru potențialul de a îmbunătăți funcția cognitivă (donepezil, rivastigmină). Atropina blochează acțiunea acetilcolinei pe receptori muscarinici, și are utilitate în aplicații locale în oftalmologie, pentru obținerea midriazei, sau, în administrare sistemică, ca antidot pentru intoxicații cu substanțe cu efect muscarinic (ciuperci, compuși organofosforici) sau când este necesară creșterea frecvenței cardiace (Hall & Hall, 2020).

Partea a VI-a. CIRCULAȚIA CEREBRALĂ. LICHIDUL CEFALORAHIDIAN. METABOLISMUL CREIERULUI

Funcționarea creierului nu ar fi posibilă fără aportul de oxigen asigurat de fluxul sanguin cerebral, sau în lipsa circulației și compoziției corespunzătoare a lichidului cefalorahidian.

Capitolul 1. CIRCULAȚIA CEREBRALĂ

Alimentarea cu sânge a creierului este asigurată de patru artere mari: două carotide și două vertebrale, care prin unire formează poligonul Willis, la baza creierului. De aici, arterele se împart de-a lungul suprafeței creierului și dau naștere arterelor piale, care se ramifică ulterior în artere penetrante și arteriole. Vasele penetrante sunt separate de țesutul cerebral prin spațiul Virchow-Robin. Ele pătrund în țesutul cerebral, formând arteriole intracerebrale, care se ramifică în capilare. La nivelul capilarelor are loc schimbul de oxigen, nutrienți, dioxid de carbon și metaboliți între sânge și țesutul cerebral. (Hall & Hall, 2020).

Reglarea circulației cerebrale

Cantitatea de sânge care trece prin creier într-un anumit interval de timp este foarte mare în comparație cu alte organe, proporțional cu masa lor. Fluxul sanguin cerebral poate să crească chiar și cu 150% ca răspuns la activitatea neuronală.

Principalii factori care influențează fluxul sanguin cerebral sunt:

- *Dioxidul de carbon*- produce vasodilatație cerebrală; mecanismul probabil este formarea de acid carbonic, prin combinare cu apa, urmată de disocierea acestui acid pentru a forma ioni de hidrogen;
- *Ionii de hidrogen*-au efect vasodilatator (ca urmare, același efect îl vor avea și alte substanțe care determină creșterea concentrației ionilor de hidrogen cum sunt acidul lactic, acidul piruvic, sau alți produși de metabolism acizi);
- *Oxigenul*- scăderea concentrației de oxigen are efect vasodilatator, la fel ca în cazul vaselor coronariene sau mușchilor scheletici; scopul este menținerea unei concentrații de oxigen optime pentru funcționarea creierului, care are un consum de aproximativ 3.5 ml oxigen/100 grame țesut cerebral/ minut; la scăderi marcate ale concentrației de oxigen se poate instala starea comatoasă;
- *Substanțe eliberate de astrocite*, ca răspuns la diferiți stimuli, și care pot produce vasodilatație sau vasoconstricție: oxid nitric, metaboliți ai acidului arahidonic, ioni de potasiu, adenzină și alte substanțe (Hall & Hall, 2020).

Efectul vasodilatator al ionilor de hidrogen și al dioxidului de carbon este de maximă importanță, întrucât creșterea concentrației ionilor de hidrogen este un deprimant al activității neuronale, iar pe de altă parte, îndepărtarea dioxidului de carbon conduce la îndepărtarea acidului carbonic; astfel, aceste două mecanisme de control ajută la menținerea pH-ului în limite normale.

În plus, mecanismele de autoreglare ale circulației cerebrale protejează creierul de efectele nedorite ale variațiilor tensiunii arteriale, chiar și cele care pot apărea în mod uzual în timpul zilei: creșteri prin activitate fizică sau scăderi în timpul somnului. De exemplu, în preeclampsie (alterarea funcției vasculare și hipertensiune survenite în timpul sarcinii), disfuncția mecanismului de

autoreglare poate duce la creșterea fluxului sanguin cerebral proporțional cu tensiunea arterială, leziuni endoteliale, edem cerebral și crize convulsive. (Hall & Hall, 2020).

Sistemul nervos simpatic, care asigură inervația arterelor cerebrale, contribuie la reglarea circulației cerebrale prin producerea vasoconstricției în cazul unor creșteri bruște și la valori mari ale tensiunii arteriale; acest mecanism are rolul de a preveni hemoragia cerebrală ce ar putea fi provocată de tensiunea arterială crescută.

O particularitate a circulației cerebrale este faptul că vasele capilare cerebrale, răspunzătoare de microcirculația cerebrală, au o permeabilitate mai mare decât restul capilarelor din corp, ceea ce ajută la prevenirea distensiei lor excesive în cazul creșterii presiunii. (Hall & Hall, 2020).

Accidentele vasculare cerebrale apar atunci când circulația sanguină a unei zone din creier este întreruptă. Această întrerupere poate fi cauzată de un blocaj, cel mai frecvent un tromb, producând accidentul vascular ischemic, sau ruptura unui vas de sânge, rezultând într-un accident vascular cerebral hemoragic. Simptomele, în oricare dintre etiologii, pot varia în funcție de localizarea și extinderea zonei afectate. Explorările imagistice (tomografia computerizată, tehnicile de inagistică prin rezonanță magnetică, angiografia) au devenit un instrument extrem de valoros pentru diagnosticarea precoce a accidentelor vasculare cerebrale.

Capitolul 2. LICHIDUL CEFALORAHIDIAN

Lichidul cefalorahidian (LCR) se găsește în ventriculii cerebrali, cisternele din afara creierului, și spațiul subarahnoidian din jurul creierului și măduvei spinării. Una dintre funcțiile sale majore este de amortizor, susținând greutatea creierului și protejându-l de șocuri, întrucât ambele au aproximativ aceeași densitate. Spre exemplu, o lovitură în zona capului poate determina leziune cerebrală în zona diametral opusă, printr-un mecanism de contralovitură. Același mecanism poate produce lezare cerebrală în cazul unei accelerări-decelerări bruște.

Lichidul cefalorahidian este secretat de plexurile coroide din cei patru ventriculi cerebrali, și în special din cei laterali. De asemenea, suprafețele ependimale ale ventriculilor și membranele arahnoidiene secretă mici cantități de LCR. Circuitul este ventricul lateral- ventriculul III- apeductul lui Sylvius- ventriculul IV- prin orificiile Lushka și Magendie în cisterna magna, care se continuă cu spațiul subarahnoidian. Excesul de LCR trece în sângele venos, prin pasaj liber prin vilii arahnoidieni (prelungiri ale sinusurilor venoase durale). (Hall & Hall, 2020).

Mecanismul secreției LCR

Procesul de formare a LCR se bazează în principal pe transportul activ al sodiului. Ionii de sodiu, încărcăți pozitiv, atrag ioni de clor încărcăți negativ, crescând astfel cantitatea de clorură de sodiu osmotice activă în LCR, ceea ce duce la osmoza apei prin membrană, respectiv secreția de fluid. În LCR mai ajung, din capilare, și mici cantități de glucoză, ioni de potasiu și bicarbonat, astfel încât LCR final are presiune osmotică și concentrație de ioni de Na aproape de valorile plasmatic; ioni de clor cu 15% mai mult, ioni de potasiu

cu 40% mai puțin, și glucoză cu 30% mai puțin decât în plasmă. (Hall & Hall, 2020).

Circulația limfatică a creierului este asigurată prin intermediul vililor arahnoidieni, care sune permeabili pentru proteinele care trec din capilare în spațiul interstițial cerebral. Acești vili sunt permeabili chiar și pentru alte macromolecule, sau pentru unele celule sanguine.

Presiunea LCR este reglată tot prin intermediul vililor arahnoidieni, care funcționează ca niște valve, permițând trecerea LCR în sinusurile venoase și prevenind reîntoarcerea sângelui, atunci când presiunea LCR este cu 1.5 mmHg peste presiunea sângelui din sinusurile venoase. Creșterea patologică a presiunii LCR se întâlnește în patologii tumorale ale creierului, în hidrocefalie, hemoragii sau infecții cerebrale (Hall & Hall, 2020).

Bariera hematoencefalică, formată din celulele endoteliale ale capilarelor cerebrale, acționează ca un filtru selectiv între sângele circulant și țesutul cerebral, împiedicând pasajul anumitor substanțe către creier. Este înalt permeabilă pentru apă, oxigen, dioxid de carbon și substanțe liposolubile (alcool, anestezice); ușor permeabilă pentru electroliți (sodiu, potasiu, clor), și aproape impermeabilă pentru proteinele plasmatică. Ea lipsește însă în anumite zone hipotalamice sau hipofizare, acolo unde difuziunea mai facilă permite osmo- sau chemoreceptorilor să detecteze modificări survenite în compoziția sângelui, pentru a o putea regla prin mecanismele specifice.

Edemul cerebral este o complicație severă a perturbării circulației cerebrale, și apare fie prin creșterea presiunii în capilarele cerebrale sau prin lezarea pereților capilarelor. O cauză frecventă este contuzia cerebrală. Perfuzarea unei soluții osmotice (manitol) poate reprezenta o soluție terapeutică. (Hall & Hall, 2020).

Capitolul 3. METABOLISMUL CEREBRAL

În stare de veghe, metabolismul cerebral reprezintă 15-20% din metabolismul total, deși masa creierului reprezintă doar 2% din masa corpului. Procesele metabolice sunt utilizate în principal pentru transportul ionilor prin membrana neuronală (eflux de sodiu și calciu, influx de potasiu).

Spre deosebire de alte țesuturi, creierul nu are metabolism anaerob semnificativ, astfel încât o scădere bruscă a concentrației de oxigen are efecte semnificative, mai ales având în vedere metabolismul crescut al neuronilor.

Majoritatea energiei necesare creierului este asigurată de glucoză, prin intermediul capilarelor cerebrale. O particularitate a țesutului cerebral este aceea că transportul glucozei în neuroni nu necesită prezența insulinei; glucoza este transportată prin membrana neuronală prin transportori specifici (GLUT). Insulina, prin efectul hipoglicemiant, are totuși efecte asupra activității cerebrale. Rolul ei la nivelul creierului este încă incomplet elucidat, și reprezintă subiectul unor cercetări științifice actuale.

Bibliografie

- Atchison, D. 2023. *Optics of the human eye*. Boca Raton (FL): CRC Press.
- Atchison, D. A. (1995). Accommodation and presbyopia. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 15(4), 255–272.
- Augustine, J. R. (2016). Chapter 9: The Reticular Formation. In *Human Neuroanatomy. 2nd Ed*, pp. 141–153. New Jersey: John Wiley & Sons.
- Barha, C. K., Nagamatsu, L. S., & Liu-Ambrose, T. (2016). Chapter 4 - Basics of neuroanatomy and neurophysiology. In *Neuroepidemiology*, Eds. M. J. Aminoff, F. Boller, & D. F. Swaab. Vol. 138, 53–68. Elsevier.
- Bilston, L. E. (2011). An Introduction to the Biomechanics of the Nervous System. In *Neural Tissue Biomechanics*, 1–9. Springer.
- Binotti, B., Jahn, R., & Chua, J. J. E. (2016). Functions of Rab Proteins at Presynaptic Sites. *Cells*, 5(1):7, 2-3.
- Bliss, T. V. P., Collingridge, G. L., & Morris, R. G. M. (2014). Synaptic plasticity in health and disease: introduction and overview. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 369(1633): 20130129, 2-4.
- Boron, W.F., Boulpaep, E.L., (2016). *Medical Physiology 3rd Edition*. Elsevier.
- Brunton, L.L., Knollmann, B.C. (2023). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14th Edition*. New York: McGraw-Hill
- Caire, M. J., Reddy, V., & Varacallo, M. (2024). *Physiology, Synapse*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Cambiaghi, M., Cordaro, M., Dossena, S., Cuzzocrea, S., & Buffelli, M. (2023). Non-invasive brain stimulation techniques in neurological and neuropsychiatric disorders: Physiological and molecular evidence. In *Frontiers in Systems Neuroscience* .Vol. 17, 1-2.
- Cantor, S. R., & Cantor, S. G. (1995). Physiological description of the neuron

- and the human nervous system. *Proceedings of the 1995 IEEE International Frequency Control Symposium (49th Annual Symposium)*, 3–9.
- Chauvet, S., Dessaud, E., & de Lapeyrière, O. (2004). Molecular mechanisms leading to spinal motoneurons specialization in vertebrates. *Medecine sciences (Paris)*. Vol. 20, No. 2, 135–139.
- Corty, M. M., & Freeman, M. R. (2013). Architects in neural circuit design: Glia control neuron numbers and connectivity. *Journal of Cell Biology*. 203(3), 395–405.
- Dobie, R. A., Van Hemel, S., & Council, N. R. (2004). Basics of sound, the ear, and hearing. In *Hearing loss: Determining eligibility for social security benefits*. Eds. Dobie, R.A., Van Hemel, S., 42-68 Washington DC.: National Academies Press.
- Eggermont, J. J. (1990). The Correlative Brain. In *The Correlative Brain: Theory and Experiment in Neural Interaction*, Ed. J. J. Eggermont, 267–281. Berlin; Heidelberg: Springer.
- Eisinger, R. S., Urdaneta, M. E., Foote, K. D., Okun, M. S., & Gunduz, A. (2018). Non-motor Characterization of the Basal Ganglia: Evidence From Human and Non-human Primate Electrophysiology. *Frontiers in Neuroscience*, 12(385), 2-10.
- Engel, T. A., & Steinmetz, N. A. (2019). New perspectives on dimensionality and variability from large-scale cortical dynamics. *Current Opinion in Neurobiology*, 58, 181–190.
- Fields, H. (2004). State-dependent opioid control of pain. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(7), 565–575.
- Gamlin, P., & Reiner, A. (1991). The Edinger-Westphal nucleus: Sources of input influencing accommodation, pupilloconstriction, and choroidal blood flow. *The Journal of Comparative Neurology*, 306(3), 425–438.
- Glasser, A., & Campbell, M. C. W. (1998). Presbyopia and the optical changes in the human crystalline lens with age. *Vision Research*, 38(2), 209–229.

- Grassini, S., & Laumann, K. (2021). *Immersive visual technologies and human health*. Proceedings of the 32nd European Conference on Cognitive Ergonomics, Article No.: 6, pp. 1 - 6
- Graves, A. R., Moore, S. J., Bloss, E. B., Mensh, B. D., Kath, W. L., & Spruston, N. (2012). Hippocampal Pyramidal Neurons Comprise Two Distinct Cell Types that Are Countermodulated by Metabotropic Receptors. *Neuron*, 76(4), 776–789.
- Gu, Y., Sainburg, L. E., Kuang, S., Han, F., Williams, J. W., Liu, Y., Zhang, N., Zhang, X., Leopold, D. A., & Liu, X. (2021). Brain Activity Fluctuations Propagate as Waves Traversing the Cortical Hierarchy. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 31(9), 3986–4005.
- Hall, J. E., & Hall, M. E. (2020). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology 14th Edition E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Ho, V. M., Lee, J.-A., & Martin, K. C. (2011). The Cell Biology of Synaptic Plasticity. *Science (New York, N.Y.)*, 334(6056), 623–628.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S., Hudspeth, A. J., & Mack, S. (2000). *Principles of neural science 4th Edition*. New York: McGraw-Hill Health Professions Division.
- Kauer, J. A., & Malenka, R. C. (2007). Synaptic plasticity and addiction. *Nature reviews. Neuroscience*, 8(11), 844–858.
- Kempermann, G., Kuhn, H. G., & Gage, F. H. (1997). More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature*, 386(6624), 493–495.
- Kim, H. R., Angelaki, D. E., & DeAngelis, G. C. (2015). A novel role for visual perspective cues in the neural computation of depth. *Nature Neuroscience*, 18(1), 129–137.
- Lizarraga-Valderrama, L. R., & Sheridan, G. K. (2021). Extracellular vesicles and intercellular communication in the central nervous system. *FEBS Letters*, 595(10), 1391–1410.
- Lu, Y., Christian, K., & Lu, B. (2008). BDNF: A key regulator for protein

- synthesis-dependent LTP and long-term memory? *Neurobiology of Learning and Memory*, 89(3), 312–323.
- Malberg, J. E., Eisch, A. J., Nestler, E. J., & Duman, R. S. (2000). Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(24), 9104–9110.
- Mangold, S. A., & Das, J. M. (2023). *Neuroanatomy, reticular formation*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Margalit, E., & Sadda, S. R. (2003). Retinal and Optic Nerve Diseases. *Artificial Organs*, 27(11), 963–974.
- Martin-Aragon, S., Bermejo-Bescós, P., González, P., & Benedí, J. (2019). Homeostatic Plasticity and Therapeutic Approaches in Neurodegeneration. *Biogenic Amines in Neurotransmission and Human Disease EBook*. Ed. A. Uçar. London: IntechOpen Limited.
- Marzola, P., Melzer, T., Pavesi, E., Gil-Mohapel, J., & Brocardo, P. S. (2023). Exploring the Role of Neuroplasticity in Development, Aging, and Neurodegeneration. *Brain sciences*, 13(12), 1610.
- McGuigan, F. J. (1994). Stress management through progressive relaxation. *International Journal of Stress Management*, 1(2), 205–214.
- Mulroney, S. & Myers, A. (2016). *Netter's Essential Physiology, 2nd Edition*. Elsevier.
- Ossipov, M. H., Morimura, K., & Porreca, F. (2014). Descending pain modulation and chronification of pain. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 8(2), 143-151.
- Parisi, G. I., Kemker, R., Part, J. L., Kanan, C., & Wermter, S. (2019). Continual lifelong learning with neural networks: A review. *Neural Networks*, 113, 54–71.
- Purves, D., Augustine, G.J., Fitzpatrick, D., Hall, W.C., LaMantia, A-S., Mcnamara, J.O., Williams, S.M. 2004. *Neuroscience: Third Edition*.

- Sunderland (MA). Sinauer Associates, Inc.
- Rampon, C., Jiang, C. H., Dong, H., Tang, Y. P., Lockhart, D. J., Schultz, P. G., Tsien, J. Z., & Hu, Y. (2000). Effects of environmental enrichment on gene expression in the brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(23), 12880–12884.
- Reddy, S., Reddy, V., & Sharma, S. (2018). *Physiology, circadian rhythm*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Ressler, K. J. (2010). Amygdala activity, fear, and anxiety: modulation by stress. *Biological Psychiatry*, 67(12), 1117–1119.
- Roohi-Azizi, M., Azimi, L., Heysieattalab, S., & Aamidfar, M. (2017). Changes of the brain's bioelectrical activity in cognition, consciousness, and some mental disorders. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 31, 2-5.
- Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., Surget, A., Battaglia, F., Dulawa, S., Weisstaub, N., Lee, J., Duman, R., Arancio, O., Belzung, C., & Hen, R. (2003). Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science (New York, N.Y.)*, 301(5634), 805–809.
- Satapathy, S. K., Dehuri, S., Jagadev, A. K., & Mishra, S. (2019). *EEG brain signal classification for epileptic seizure disorder detection*. Academic Press.
- Schulz, M., Salamero-Boix, A., Niesel, K., Alekseeva, T., & Sevenich, L. (2019). Microenvironmental Regulation of Tumor Progression and Therapeutic Response in Brain Metastasis. *Frontiers in Immunology*, 10, 1713.
- Schwartz, M. D., & Kilduff, T. S. (2015). The neurobiology of sleep and wakefulness. *Psychiatric Clinics*, 38(4), 615–644.
- Shoukat, A., Akbar, S., Hassan, S. A., Iqbal, S., Mehmood, A., & Ilyas, Q. M. (2023). Automatic Diagnosis of Glaucoma from Retinal Images Using Deep Learning Approach. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 13(10), 1738.

- Stein, C. (2016). Opioid Receptors. *Annual Review of Medicine*, 67, 433–451.
- Südhof, T. C. (2018). Towards an Understanding of Synapse Formation. *Neuron*, 100(2), 276–293.
- Tizabi, Y., Getachew, B., Hauser, S. R., Tsytsarev, V., Manhães, A. C., & da Silva, V. D. A. (2024). Role of Glial Cells in Neuronal Function, Mood Disorders, and Drug Addiction. *Brain sciences*, 14(6), 558.
- Tyler, W. J., Alonso, M., Bramham, C. R., & Pozzo-Miller, L. D. (2002). From acquisition to consolidation: On the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning. *Learning and Memory*, 9(5), 224–237.
- van Praag, H., Christie, B. R., Sejnowski, T. J., & Gage, F. H. (1999). Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(23), 13427–13431.