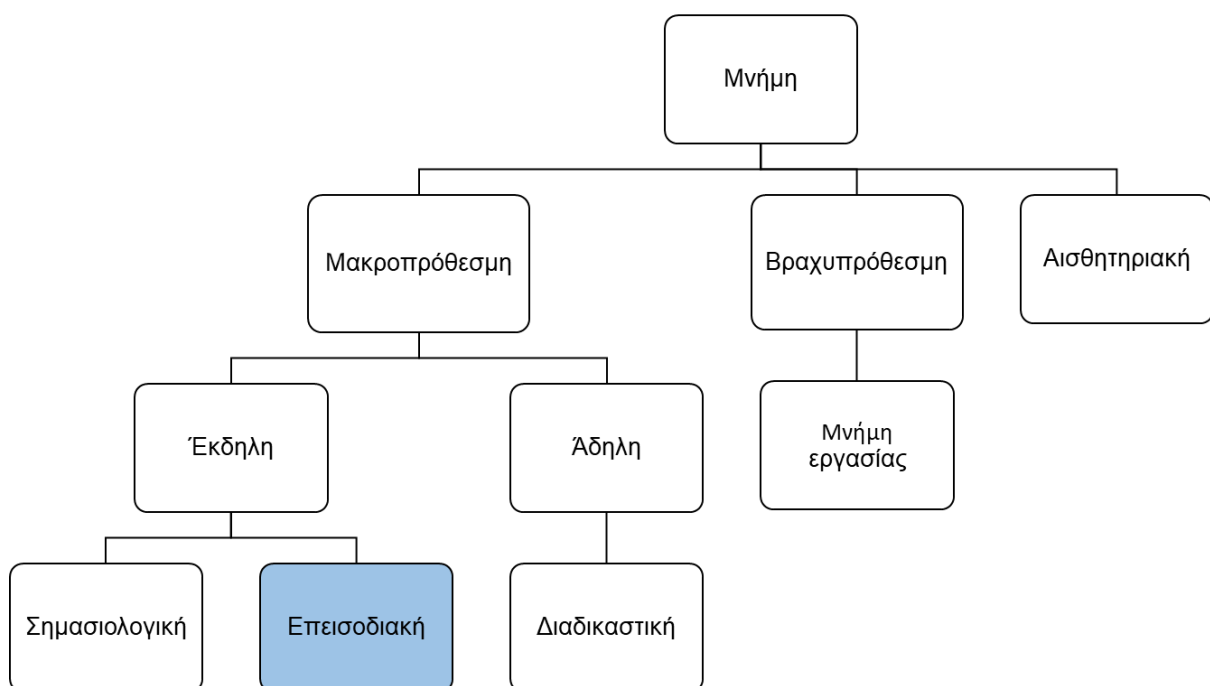


From Correlation to Causation: Understanding Episodic Memory Networks

Ahsan Khan et al. Neurosci Bull. 2025 Aug.

Από τη συσχέτιση στην αιτιότητα: Κατανοώντας τα δίκτυα της επεισοδιακής μνήμης

Ομάδα 9: Ρώμα Χρυσοβαλάντου, Κολοβού Αικατερίνη-Μαρία



Η μνήμη ορίζεται ως η ικανότητα του εγκεφάλου να κωδικοποιεί, αποθηκεύει και ανακτά πληροφορίες. Είναι μία από τις πιο θεμελιώδεις γνωστικές λειτουργίες και στηρίζεται σε πολλαπλά, αλληλεπιδρώντα εγκεφαλικά συστήματα.

Η μνήμη διαχωρίζεται στην βραχυπρόθεσμη και τη μακροπρόθεσμη. Η μακροπρόθεσμη διακρίνεται σε ασυνείδητη και συνειδητή. Με τη σειρά της η ασυνείδητη κατηγοριοποιείται στη διαδικαστική, ενώ η συνειδητή στη σημασιολογική και την επεισοδιακή.

Περίληψη

Η επεισοδιακή μνήμη, δηλαδή η ικανότητα ανάκλησης προσωπικών εμπειριών που σχετίζονται με συγκεκριμένο χρόνο και τόπο, στηρίζεται σε εξειδικευμένες δομές του μέσου κροταφικού λοβού (MTL), με κεντρικό πυρήνα τον ιππόκαμπο. Ο ιππόκαμπος λειτουργεί ως «κόμβος» για τον σχηματισμό, την οργάνωση και την ανάκληση μνημονικών ιχνών και συνεργάζεται στενά με μετωπιαίες και βρεγματικές περιοχές, σχηματίζοντας δίκτυα που υποστηρίζουν την κωδικοποίηση, εδραίωση και ανάκληση των αναμνήσεων. Παρά την πρόοδο, δεν είναι πλήρως κατανοητό πώς αυτές οι περιοχές αλληλεπιδρούν αιτιακά ώστε να παραχθεί μια επιτυχημένη μνημονική λειτουργία.

Τα τελευταία χρόνια, οι μη επεμβατικές τεχνικές εγκεφαλικής διέγερσης (NIBS), και ιδιαίτερα η διακρανιακή μαγνητική διέγερση (TMS), έχουν προσφέρει νέες δυνατότητες στη μελέτη των μηχανισμών της επεισοδιακής μνήμης. Σε αντίθεση με τις μελέτες βλαβών ή τη νευροαπεικόνιση που παρέχουν μόνο συσχετίσεις, η TMS επιτρέπει άμεση και στοχευμένη παρέμβαση σε συγκεκριμένες εγκεφαλικές περιοχές, δίνοντας τη δυνατότητα διερεύνησης αιτιωδών σχέσεων ανάμεσα στη νευρική δραστηριότητα και τις μνημονικές διεργασίες.

Στη βιβλιογραφία που εξετάζεται, παρουσιάζεται η εξελισσόμενη κατανόηση της επεισοδιακής μνήμης από ψυχολογική και νευροβιολογική σκοπιά, περιγράφονται τα δίκτυα που τη στηρίζουν και αναλύονται μελέτες που χρησιμοποίησαν TMS για την τροποποίηση μνημονικών λειτουργιών. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στον εντοπισμό φλοιικών περιοχών που μπορούν να αξιοποιηθούν ως στόχοι διέγερσης για τη ρύθμιση των δικτύων επεισοδιακής μνήμης. Τέλος, εξετάζονται οι μελλοντικές προοπτικές της μη επεμβατικής εγκεφαλικής διέγερσης για τη βαθύτερη κατανόηση των μηχανισμών της μνήμης και τη δυνητική εφαρμογή της σε κλινικά ή γνωσιακά πλαίσια.

Εισαγωγή

Η επεισοδιακή μνήμη (episodic memory) αποτελεί μια από τις πιο σύνθετες και θεμελιώδεις γνωστικές διεργασίες (νοητικές λειτουργίες που χρησιμοποιεί ο εγκέφαλος για να αποκτήσει, να επεξεργαστεί, να αποθηκεύσει και να χρησιμοποιήσει πληροφορίες: προσοχή, αντίληψη, μνήμη, σκέψη, γλώσσα, μάθηση) του ανθρώπινου εγκεφάλου. Επιτρέπει στο άτομο να «ταξιδεύει νοητικά στο παρελθόν» (mental time travel) και να αναβιώνει προσωπικά γεγονότα με τον τρόπο που τον βίωσε αρχικά. Αυτή η ικανότητα δεν είναι σημαντική μόνο για την επιστημονική μελέτη της μνήμης αλλά έχει

και ουσιαστικές κλινικές προεκτάσεις. Η πληρέστερη κατανόηση των μηχανισμών της επεισοδιακής μνήμης μπορεί να συμβάλλει στη δημιουργία θεραπευτικών παρεμβάσεων για ασθενείς με διαταραχές μνήμης- όπως η νόσος Alzheimer, η σχιζοφρένεια, η διαταραχή μετατραυματικού στρες (PTSD) και άλλες νευρολογικές και ψυχιατρικές καταστάσεις.

Πρόσφατες εξελίξεις στις νευροεπιστήμες έχουν εμπλουτίσει σημαντικά τις γνώσεις μας γύρω από τη λειτουργία της επεισοδιακής μνήμης. Μέσα από σύγχρονες μεθόδους, έχουν εντοπιστεί κομβικές φλοιϊκές περιοχές- κυρίως στον μετωπιαίο (frontal), βρεγματικό (parietal) και κροταφικό λοβό (temporal lobe)- οι οποίες σχηματίζουν ένα δυναμικό δίκτυο που υποστηρίζει την κωδικοποίηση (encoding), την εδραίωση (consolidation) και την ανάκληση (retrieval) μνημονικών πληροφοριών.

Η πρώτη κλασική πηγή κατανόησης της μνήμης προήλθε από μελέτες βλαβών. Το εμβληματικό παράδειγμα του Henry Molaison (H.M) αποτελεί ορόσημο: η χειρουργική αφαίρεση μεγάλου μέρους των δομών του ιππόκαμπου οδήγησε σε σοβαρή ανικανότητα δημιουργίας νέων επεισοδιακών μνημών. Η περίπτωση αυτή έδειξε ότι ο ιππόκαμπος αποτελεί κεντρικό κόμβο της μνημονικής λειτουργίας. Αντίστοιχες μελέτες που αφορούσαν βλάβες στο μετωπιαίο και βρεγματικό λόγο αποκάλυψαν πως αυτές οι περιοχές συμβάλλουν σε πιο «στρατηγικές» πτυχές της μνήμης, όπως η οργάνωση λεκτικών πληροφοριών ή η επεξεργασία χωρικών στοιχείων. Αυτό οδήγησε στην αναγνώριση ενός πιο εκτεταμένου μνημονικού δικτύου• όχι μόνο του MTL (μέσος κροταφικός λοβός) αλλά και των μετωπιαίων και βρεγματικών περιοχών (fronto-parietal regions).

Με τη χρήση fMRI (λειτουργική μαγνητική τομογραφία), PET (τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων), MEG (μαγνητοεγκεφαλογραφία) και EEG (ηλεκτροεγκεφαλογράφημα) κατέστη δυνατό να συσχετιστούν συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου με συγκεκριμένες μνημονικές λειτουργίες όμως αυτές οι τεχνικές παραμένουν συσχετιστικές: δείχνουν ποιες περιοχές ενεργοποιούνται, όχι αν είναι απαραίτητες αιτιακά.

Στα τέλη του 20ού αιώνα, η εμφάνιση μη επεμβατικών τεχνικών εγκεφαλικής διέγερσης όπως η TMS (διακρανιακή μαγνητική διέγερση) και η TES (διακρανιακή ηλεκτρική διέγερση) έδωσαν τη δυνατότητα για αιτιακή διερεύνηση της μνήμης. Με αυτές τις τεχνικές οι ερευνητές μπορούσαν πλέον να διεγείρουν συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου και να παρατηρήσουν

άμεσα αλλαγές στη μνημονική απόδοση. Η TMS απέκτησε ιδιαίτερη βαρύτητα καθώς είναι ακριβής, ασφαλής και εύχρηστη.

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος πλέον αντιμετωπίζεται ως ένα λειτουργικό δίκτυο. Συνεπώς, η διέγερση μιας περιοχής μέσω TMS δεν έχει μόνο τοπικές επιδράσεις αλλά προκαλεί αλλαγές σε διασυνδεδεμένες περιοχές. Αυτό καθιστά εφικτή την έμμεση τροποποίηση βαθύτερων δομών, όπως ο ιππόκαμπος, οι οποίες δεν είναι άμεσα προσιτές στη μη επεμβατική διέγερση, αλλά μπορούν να επηρεαστούν μέσω της συνδεσιμότητας τους.

Η ανακάλυψη της επεισοδιακής μνήμης

Οι ρίζες αυτής της ανακάλυψης του συστήματος της επεισοδιακής μνήμης, βρίσκονται στην περίπτωση του ασθενούς Henry Molaison(H.M.) στις αρχές της δεκαετίας του 1950. Ο H.M., ο οποίος υπέφερε από σοβαρή επιληψία, υποβλήθηκε σε χειρουργική επέμβαση με σκοπό την αφαίρεση του ιππόκαμπου (hippocampus) και γειτονικών δομών του μέσου κροταφικού λοβού (medial temporal lobe structures). Αν και η επέμβαση μείωσε επιτυχώς τις επιληπτικές κρίσεις, είχε ακούσιες και δραματικές συνέπειες: ο ασθενής εμφάνισε σοβαρή οπισθοδρομική (retrograde amnesia) και προσθοδρομική αμνησία (anterograde amnesia). Οπισθοδρομική αμνησία ορίζεται η αδυναμία ανάκλησης παλιών αναμνήσεων που σχηματίστηκαν πριν από ένα τραυματικό γεγονός ή βλάβη στον εγκέφαλο, ενώ η προσθοδρομική είναι η αδυναμία σχηματισμού νέων μακροπρόθεσμων αναμνήσεων μετά από έναν τραυματισμό ή βλάβη.

Η περίπτωση του H.M. αποτέλεσε την πρώτη αδιαμφισβήτητη ένδειξη ότι ο ιππόκαμπος είναι απολύτως κρίσιμος για τη διατήρηση και δημιουργία μακροχρόνιων μνημών (long-term memory formation). Παρόλα αυτά, μέχρι εκείνη την εποχή, η επεισοδιακή μνήμη δεν ήταν αναγνωρισμένη ως ξεχωριστό σύστημα. Η μεγάλη θεωρητική τομή ήρθε το 1972 από τον Endel Tulving.

Ο Endel Tulving διαχώρισε για πρώτη φορά τη δηλωτική μνήμη σε δύο διακριτά συστήματα: τη σημασιολογική μνήμη (semantic memory), η οποία

αφορά τη γνώση για έννοιες, λέξεις και γεγονότα του κόσμου, και την επεισοδιακή μνήμη (episodic memory), η οποία αφορά την ανάκληση προσωπικών εμπειριών μέσα σε συγκεκριμένο χωροχρονικό πλαίσιο. Ο Tulving όρισε την επεισοδιακή μνήμη ως ένα σύστημα που καταγράφει και αποθηκεύει πληροφορίες για συγκεκριμένα επεισόδια ή γεγονότα μαζί με τις χρονικές και χωρικές τους σχέσεις.

Την ίδια περίοδο, ο Jerry Fodor, στο έργο του “The Modularity of Mind”, πρότεινε ότι ο νους αποτελείται από αυτόνομα συστήματα εισόδου (modular input systems) που επεξεργάζονται διαφορετικούς τύπους πληροφοριών. Τα συστήματα αυτά τροφοδοτούνται από «κεντρικές» γνωσιακές διεργασίες (central systems) που λαμβάνουν αποφάσεις και παράγουν συμπεριφορικές αντιδράσεις (υπάρχουν δηλαδή νοητικές λειτουργίες στο «κέντρο» της σκέψης μας, οι οποίες αποφασίζουν πώς θα δράσουμε και καθοδηγούν τη συμπεριφορά μας). Η θεωρία αυτή επηρέασε σημαντικά τη μετέπειτα μοντελοποίηση της μνήμης.

Ο Morris Moscovitch, βασιζόμενος στις ιδέες του Fodor, πρότεινε το 1992 ένα νευροψυχολογικό μοντέλο μνήμης όπου η επεισοδιακή μνήμη δεν εδράζεται σε μία μόνο περιοχή, αλλά σε ομάδες νευρώνων κατανεμημένες στον MTL και στη νεοφλοιϊκή περιοχή (neocortex=κύριος φλοιός του εγκεφάλου στα θηλαστικά, περιοχή που επιτρέπει την σύνθετη ανθρώπινη συμπεριφορά και τη συνείδηση).

Η ιδέα ότι η μνήμη προκύπτει από κατανεμημένα δίκτυα (distributed networks) και όχι από μεμονωμένες δομές ήταν ριζοσπαστική για την εποχή.

Στο 1996, η μελέτη PET του Nyberg και των συνεργατών του αποτέλεσε από τις πρώτες που αναζήτησαν νευρωνικούς δείκτες (neural markers) της κωδικοποίησης και ανάκλησης επεισοδιακών μνημών (νευρωνικοί δείκτες: σήματα στον εγκέφαλο που μας δείχνουν τι κάνει ή πώς αντιδρά το νευρικό σύστημα).

Τα ευρήματα αυτής της έρευνας ήταν πως:

-Κατά την κωδικοποίηση ενεργοποιούνται κυρίως περιοχές του αριστερού μετωπιαίου λοβού. Παράλληλα, εξειδικευμένες δομές υποστηρίζουν διαφορετικού τύπου πληροφορίες:

- Αντικείμενα: αριστερός ιππόκαμπος
- Χωρικές πληροφορίες: δεξιός βρεγματικός λοβός ατρακτοειδής έλικα
- Χρονική πληροφορία: αριστερός fusiform gyrus (εγκάρσιος κροταφικός γύρος= δομή του εγκεφάλου που βρίσκεται στον κροταφικό λοβό, πιο συγκεκριμένα στην κάτω επιφάνεια του έσω και μέσου κροταφικού λοβού, ανάμεσα στον βρεγματικό και τον ινιακό λοβό)

-Η ανάκληση σχετίζεται κυρίως με τον δεξιό μετωπιαίο λοβό, ενώ επιμέρους περιοχές εξειδικεύονται ανά τύπο μνήμης:

- Αντικείμενα: δεξιός κατώτερος μετωπιαίος και κροταφικές περιοχές
- Χώρος: αριστερός μετωπιαίος λοβός
- Χρόνος: πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου

Αυτή η μελέτη έδειξε ότι η επεισοδιακή μνήμη είναι πολυδιάστατη και ότι κάθε διάσταση ενός επεισοδίου ενεργοποιεί διαφορετικές νευρωνικές περιοχές.

Μελέτη fMRI από τους Wagner et al. επιβεβαίωσε ότι η ισχυρότερη ενεργοποίηση στον αριστερό προμετωπιαίο φλοιό (left prefrontal cortex) και τον κροταφικό φλοιό (temporal cortex) κατά την κωδικοποίηση προβλέπει ποια στοιχεία θα ανακληθούν αργότερα με επιτυχία.

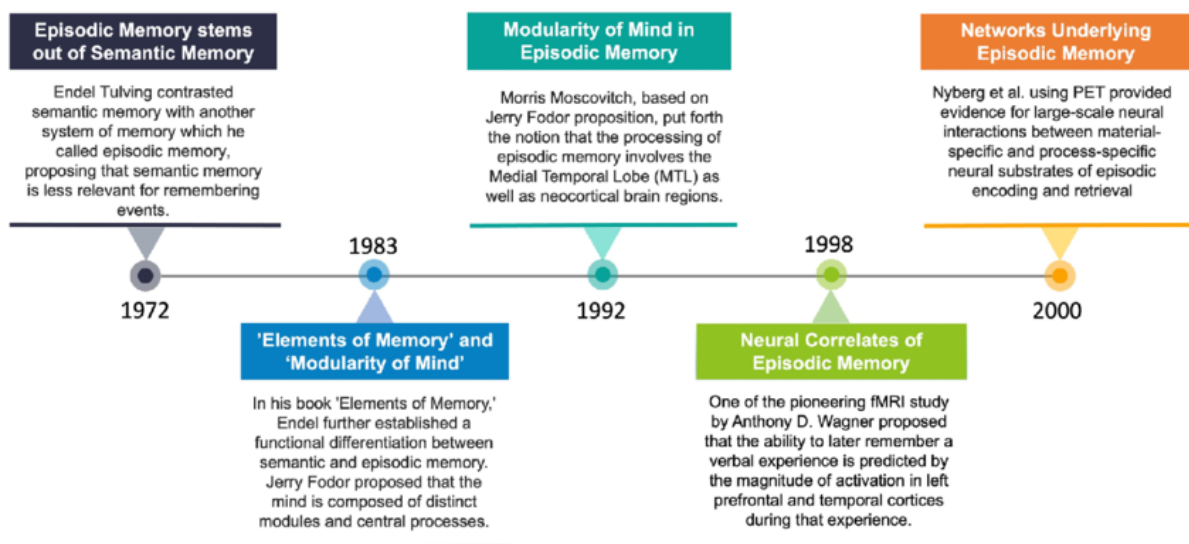
Η μελέτη των Nyberg et al. έδειξε ότι η μνήμη υποστηρίζεται από δίκτυα που περιλαμβάνουν δύο τύπους εγκεφαλικών περιοχών:

1. Περιοχές εξειδικευμένες για είδος υλικού (material-specific regions):
Αυτές οι περιοχές ενεργοποιούνται ανάλογα με τον τύπο της πληροφορίας που επεξεργάζεται ο εγκέφαλος, π.χ. αντικείμενα, χώροι ή χρόνος.

2. Περιοχές εξειδικευμένες για διαδικασία (process-specific regions): Αυτές οι περιοχές συμμετέχουν σε συγκεκριμένες διαδικασίες της μνήμης, όπως η κωδικοποίηση ή η ανάκληση, ανεξάρτητα από το είδος της πληροφορίας.

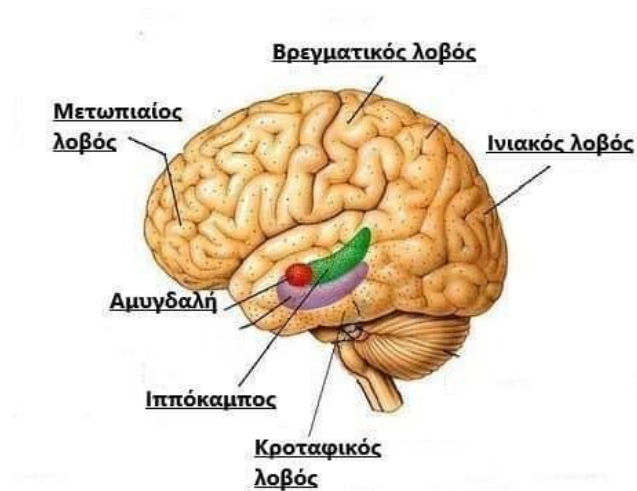
Οι προσεγγίσεις αυτές οδήγησαν σε μια θεμελιώδη αναγνώριση:

Η επεισοδιακή μνήμη δεν είναι η λειτουργία μιας μεμονωμένης δομής, αλλά προϊόν αλληλεπίδρασης κατανεμημένων εγκεφαλικών δικτύων.



Εικόνα 1. Σύνοψη επισκόπηση των θεμελιωδών μελετών για την επεισοδιακή μνήμη κατά τον 20ό αιώνα

Ο ρόλος διακριτών εγκεφαλικών περιοχών στις διεργασίες επεισοδιακής μνήμης



Οι πρώτες θεμελιώδεις μελέτες για την επεισοδιακή μνήμη απέδειξαν ότι ο μετωπιαίος φλοιός (frontal cortex), ο βρεγματικός φλοιός (parietal cortex) και οι δομές του μέσου κροταφικού λοβού (Medial Temporal Lobe, MTL) αποτελούν κρίσιμους κόμβους του συστήματος μνήμης. Ωστόσο, παρέμενε ανοιχτό το ερώτημα πώς κάθε περιοχή συμμετέχει στους διαφορετικούς μηχανισμούς της επεισοδιακής μνήμης — δηλαδή στην κωδικοποίηση (encoding), στη βραχυπρόθεσμη διατήρηση (short-term maintenance), στην εδραίωση (consolidation) και στην ανάκληση (retrieval). Η σύγχρονη έρευνα έχει πλέον καταλήξει σε ένα ολοκληρωμένο μοντέλο όπου κάθε εγκεφαλική περιοχή συνεισφέρει με διακριτό ρόλο, αλλά όλες λειτουργούν μέσα σε ένα αλληλοσυνδεόμενο δίκτυο (episodic memory network).

Κωδικοποίηση επεισοδιακής μνήμης

Η κωδικοποίηση της επεισοδιακής μνήμης είναι το πρώτο στάδιο κατά το οποίο ο εγκέφαλος μετατρέπει μια εμπειρία σε μνημονικό ίχνος, γνωστό ως engram. Το engram αποτελεί το νευρωνικό αποτύπωμα της μνήμης, δηλαδή τη σύνδεση μεταξύ ομάδων νευρώνων που ενεργοποιούνται ταυτόχρονα και επιτρέπει την αποθήκευση και ανάκληση της εμπειρίας. Οι λεπτομέρειες του επεισοδίου, όπως εικόνες, ήχοι, χώρος και συναισθήματα, επεξεργάζονται αρχικά στους αντίστοιχους αισθητικούς φλοιούς και δεσμεύονται στον ιππόκαμπο, ο οποίος συνδέει τα στοιχεία σε ένα συνεκτικό επεισόδιο.

Η επιτυχής κωδικοποίηση απαιτεί στοχευμένη προσοχή και γνωστικό έλεγχο, που υποστηρίζονται από τον προμετωπιαίο φλοιό (PFC) και τον βρεγματικό φλοιό. Οι πλάγιες περιοχές του PFC (LPFC) διευθύνουν τον στοχευμένο έλεγχο, ενώ οι μέσες περιοχές (mPFC) οργανώνουν και συσχετίζουν νέες με παλαιές μνήμες, συνεργαζόμενες με τον ιππόκαμπο για την ενσωμάτωση πληροφοριών. Ο βρεγματικός φλοιός σταθεροποιεί τις αναπαραστάσεις που ενεργοποιούνται στον ιππόκαμπο.

Οι συναισθηματικά φορτισμένες εμπειρίες ανακαλούνται πιο ζωντανά, καθώς η αυξημένη προσοχή και η ενεργοποίηση του συστήματος εγρήγορσης ενισχύουν την κωδικοποίηση. Η αμυγδαλή ενισχύει τη συνδεσιμότητα με τον ιππόκαμπο, οδηγώντας στη δημιουργία ισχυρότερου engram και πιο ανθεκτικών αναμνήσεων. Παρά το ότι δεν αποτελεί τυπικά μέρος του πυρήνα του επεισοδικού μνημονικού δικτύου, η αμυγδαλή παίζει καθοριστικό ρόλο στον συναισθηματικό χρωματισμό της μνήμης.

Βραχυπρόθεσμη διατήρηση μετά την κωδικοποίηση

Μετά την κωδικοποίηση ακολουθεί η φάση της βραχυπρόθεσμης διατήρησης (short-term maintenance), διάρκειας λίγων δευτερολέπτων, κατά την οποία οι νεοδημιουργημένες μνημονικές αναπαραστάσεις παραμένουν ενεργές ώστε να μην χαθούν. Οι αναπαραστάσεις είναι τα νευρωνικά μοτίβα που αντιπροσωπεύουν τις πληροφορίες στον εγκέφαλο, δηλαδή η

«απεικόνιση» των εικόνων, ήχων, χώρου και συναισθημάτων που περιλαμβάνει ένα επεισόδιο.

Κατά τη short-term maintenance, αυτά τα μοτίβα επανενεργοποιούνται (reactivation) μέσω κυκλωμάτων που συνδέουν τον ιππόκαμπο με τον νεοφλοιό, διατηρώντας προσωρινά ζωντανό το μνημονικό ίχνος.

Η διαδικασία υποστηρίζεται από εσωτερικά κατευθυνόμενη προσοχή (top-down attention), κυρίως μέσω του βρεγματικού φλοιού, που κατευθύνει την προσοχή προς τις εσωτερικές αναπαραστάσεις αντί για εξωτερικά ερεθίσματα, «φρεσκάροντας» τα μνημονικά ίχνη και μειώνοντας τη φθορά τους. Είναι αξιοσημείωτο ότι οι νευρωνικές αναπαραστάσεις κατά τη short-term maintenance μοιάζουν περισσότερο με αυτές της ανάκλησης παρά με την αρχική κωδικοποίηση.

μνημη εργασίας

Η βραχυπρόθεσμη διατήρηση μοιράζεται ομοιότητες με την εργαζόμενη μνήμη (working memory), καθώς και στις δύο περιπτώσεις η πληροφορία παραμένει ενεργή, αλλά η εργαζόμενη μνήμη περιλαμβάνει επιπλέον ενεργό επεξεργασία ή χειρισμό των πληροφοριών, ενώ η short-term maintenance περιορίζεται στη διατήρηση των επεισοδίων. Ο πλάγιος ραχιαίος προμετωπιαίος φλοιός (DLPFC) συμμετέχει και στις δύο διαδικασίες, ενισχύοντας την οργανωμένη επεξεργασία στην εργαζόμενη μνήμη και υποστηρίζοντας παράλληλα τη σταθεροποίηση και τη μακροπρόθεσμη αποθήκευση των μνημονικών ίχνων.

Εδραίωση επεισοδιακής μνήμης

Η εδραίωση της επεισοδιακής μνήμης (episodic memory consolidation) είναι η διαδικασία κατά την οποία οι νέες μνημονικές αναπαραστάσεις σταθεροποιούνται και αποθηκεύονται για μελλοντική ανάκληση. Περιλαμβάνει τη συναπτική συγκράτηση, που ενισχύει τις συνάψεις αμέσως μετά την κωδικοποίηση, και τη συστημική συγκράτηση, κατά την οποία οι μνήμες γίνονται λιγότερο εξαρτώμενες από τον ιππόκαμπο και περισσότερο από τον νεοφλοιό. Η συστημική συγκράτηση συμβαίνει κυρίως κατά τον ύπνο, καθώς η

βαθιά φάση ύπνου επιτρέπει συγχρονισμένη δραστηριότητα μεταξύ ιππόκαμπου (ripples), θαλαμοφλοιικών ταλαντώσεων (spindles=Σύντομες, γρήγορες ταλαντώσεις που συνδέουν τον θάλαμο με τον φλοιό) και αργών νεοφλοιικών ταλαντώσεων (slow oscillations= αργές, ρυθμικές ταλαντώσεις στον νεοφλοιό κατά τον βαθύ ύπνο) μετατρέποντας τις ευμετάβλητες μνήμες σε πιο σταθερές και αποθηκευμένες στον νεοφλοιό.

Ο ιππόκαμπος διατηρεί ρόλο στις μνήμες που συνδέονται με το πλαίσιο, ενώ ο νεοφλοιός υποστηρίζει τις μη-εξαρτώμενες από το πλαίσιο αναπαραστάσεις. Μελέτες δείχνουν ότι στα πρώτα στάδια μάθησης ο ιππόκαμπος και ο προμετωπιαίος φλοιός (PFC) ενεργοποιούνται ταυτόχρονα, με τον PFC να ενισχύει τη μακροπρόθεσμη μνήμη, ενώ η συμμετοχή του ιππόκαμπου μειώνεται με το χρόνο. Γρήγορη κωδικοποίηση μνημονικών ιχνών στον βρεγματικό φλοιό υποδεικνύει ότι οι μνήμες μπορούν να σταθεροποιηθούν στον φλοιό νωρίτερα απ' ό,τι πίστευαν παλαιότερες θεωρίες.

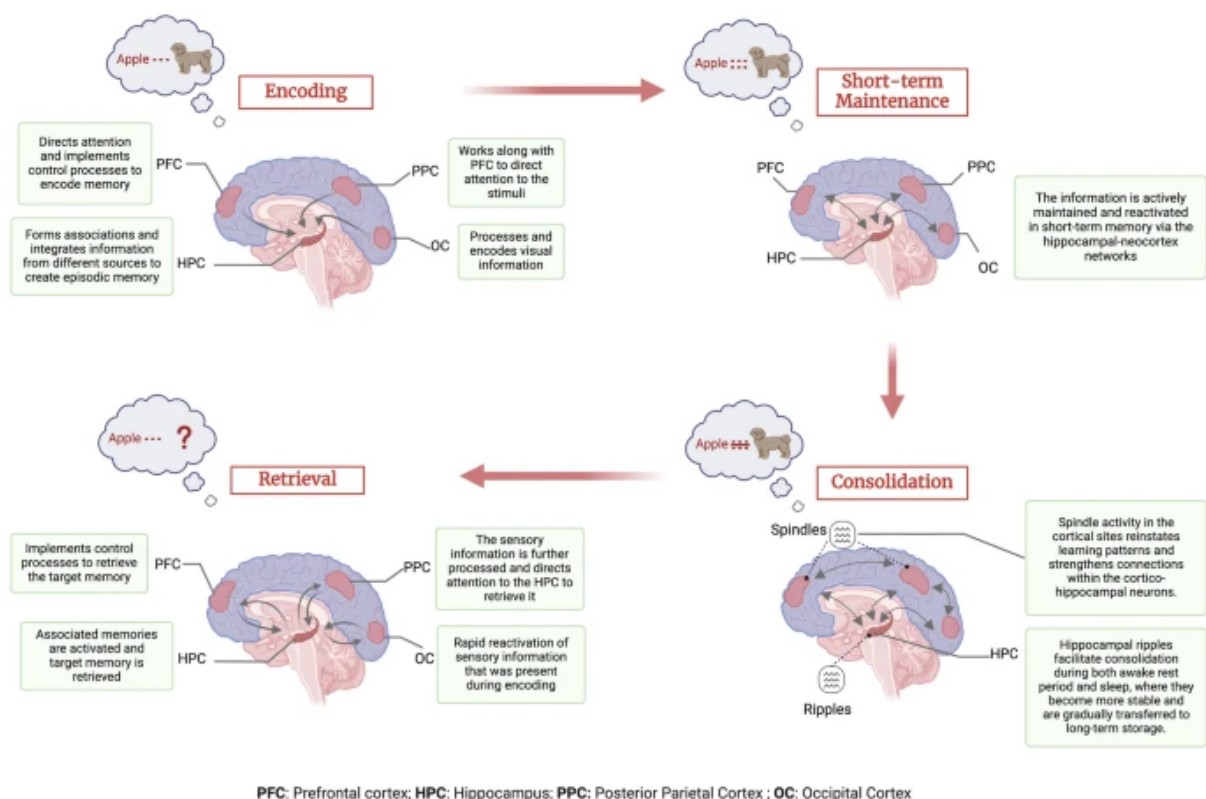
Ανάκληση επεισοδικής μνήμης

Κατά την ανάκληση, κατάλληλα εσωτερικά ή εξωτερικά ερεθίσματα (cues) ενεργοποιούν τις μνημονικές αναπαραστάσεις στον νεοφλοιό, επιτρέποντας την αναπαράσταση ενός προηγούμενου επεισοδίου. Η θεωρία Transfer-Appropriate Processing (TAP) υποστηρίζει ότι η επιτυχημένη ανάκληση συμβαίνει όταν οι γνωστικές διαδικασίες που χρησιμοποιήθηκαν κατά την αρχική κωδικοποίηση επαναλαμβάνονται κατά την ανάκληση. Νευροβιολογικά μοντέλα δείχνουν ότι οι ίδιες περιοχές και μοτίβα δραστηριότητας ενεργοποιούνται και κατά την κωδικοποίηση και κατά την ανάκληση.

Σύγχρονα μοντέλα θεωρούν την ανάκληση ως ανασυνθετική ή κατασκευαστική διαδικασία, όπου ο ιππόκαμπος ανασυνθέτει τις νεοφλοιικές αναπαραστάσεις σε συνεκτικά γεγονότα, τροποποιώντας τις μνήμες μέσω αφαίρεσης, ενσωμάτωσης ή λήθης. Σύμφωνα με τη Hippocampal Memory

Indexing Theory, ο ιππόκαμπος λειτουργεί ως ευρετήριο που ενεργοποιεί τα αντίστοιχα νεοφλοιικά μοτίβα.

Γενικές περιοχές γνωστικού ελέγχου, όπως ο προμετωπιαίος φλοιός (PFC), συμμετέχουν στην αναστολή μη σχετικών μνημών, ενώ η βρεγματική περιοχή, σύμφωνα με το μοντέλο Attention to Memory (AtoM), κατευθύνει την προσοχή στην ανάκληση, σε αμφίδρομη συνεργασία με τον ιππόκαμπο. Συνολικά, η λειτουργία του επεισοδικού μνημονικού δικτύου εξαρτάται από τη συνεργασία των διακριτών περιοχών σε όλα τα στάδια της μνήμης: κωδικοποίηση → βραχυπρόθεσμη διατήρηση → συγκράτηση → ανάκληση.



Εικόνα 2. Η εικόνα παρουσιάζει ένα απλοποιημένο μοντέλο της διαδικασίας της επεισοδιακής μνήμης, από την κωδικοποίηση μέχρι το στάδιο της ανάκλησης. Κατά τη διαδικασία της κωδικοποίησης, η παρουσία ενός ερεθίσματος (για παράδειγμα η λέξη «Μήλο» μαζί με μια εικόνα σκύλου, και οι συμμετέχοντες καλούνται να θυμηθούν τη σύνδεση) ενεργοποιεί ένα ευρύ φάσμα φλοιϊκών περιοχών στους μετωπιαίους, βρεγματικούς και ινιακούς λοβούς του εγκεφάλου. Αυτές οι περιοχές κατευθύνουν την πληροφορία στον ιππόκαμπο για να κωδικοποιηθεί.

Αυτή η επεισοδική πληροφορία διατηρείται ενεργά στη βραχυπρόθεσμη μνήμη μέσω επαναλαμβανόμενης αλληλεπίδρασης μεταξύ ιππόκαμπου και νεοφλοιϊκών περιοχών, πριν να υποβληθεί σε συγκράτηση (consolidation). Κατά τη συγκράτηση, τα spindles του ύπνου στον φλοιό λειτουργούν ως «γέφυρα» μεταξύ φλοιού και ιππόκαμπου, προκαλώντας την ενεργοποίηση των ripples στον ιππόκαμπο. Αυτά τα ripples ενισχύουν τις συνδέσεις εντός του ιππόκαμπου και προβάλλονται πίσω στον φλοιό, ενδυναμώνοντας την αποθηκευμένη πληροφορία στα φλοιϊκά δίκτυα.

Όταν αργότερα παρουσιάζεται ένα cue ανάκλησης (π.χ. η λέξη «Μήλο»), προκαλεί μερική επανενεργοποίηση του αρχικού μοτίβου φλοιϊκής δραστηριότητας. Το επανενεργοποιημένο μοτίβο στη συνέχεια προβάλλεται στον ιππόκαμπο. Η αλληλεπίδραση μεταξύ της δραστηριότητας που προκαλεί το cue και του αποθηκευμένου φλοιϊκού μοτίβου οδηγεί στην επανενεργοποίηση της ιπποκαμπικής αναπαράστασης, η οποία με τη σειρά της επιτρέπει την πλήρη επανέκδοση του αρχικού φλοιϊκού μοτίβου δραστηριότητας. Τα ξεχωριστά διπλά βέλη στην εικόνα αντιπροσωπεύουν αυτά τα δύο ξεχωριστά φαινόμενα.

Δικτυωμένοι για να θυμόμαστε: δίκτυα επεισοδικής μνήμης

Αν και μεμονωμένες περιοχές του εγκεφάλου είναι απαραίτητες για τις διαδικασίες της επεισοδικής μνήμης, στην πραγματικότητα είναι η συντονισμένη δραστηριότητα ανάμεσα σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου – αυτό που εδώ ονομάζουμε δίκτυα επεισοδικής μνήμης – που στηρίζει ουσιαστικά αυτές τις λειτουργίες. Έτσι, τα δίκτυα επεισοδικής μνήμης αναφέρονται στα αλληλοσυνδεόμενα εγκεφαλικά τμήματα τα οποία συμμετέχουν στην κωδικοποίηση, τη βραχυπρόθεσμη διατήρηση, την εδραίωση και την ανάκληση των επεισοδικών αναμνήσεων.

Οι ερευνητές έχουν χρησιμοποιήσει διάφορες μεθόδους νευροαπεικόνισης, όπως fMRI, PET, MEG και EEG, για να κατανοήσουν πώς αυτές οι περιοχές συμβάλλουν συλλογικά στις διαδικασίες της επεισοδιακής μνήμης ως δίκτυο. Με τον καιρό, έχουν προταθεί αρκετά θεωρητικά μοντέλα που προσπαθούν να εξηγήσουν τους συνεργατικούς ρόλους αυτών των εγκεφαλικών περιοχών. Στις επόμενες ενότητες, συζητάμε αυτά τα μοντέλα με σκοπό να κατανοήσουμε καλύτερα τη συνεργατική φύση της επεισοδιακής μνήμης.

Το σύστημα μνήμης του μέσου κροταφικού λοβού (MTL)

Το σύστημα MTL έγινε ξεκάθαρο στα τέλη του 20ού αιώνα μέσα από μια σειρά θεμελιωδών μελετών. Αρχικά υπήρχε σύγχυση για τον ρόλο της αμυγδαλής στην επεισοδιακή μνήμη. Η μελέτη του Mishkin (1978) έδειξε ότι σοβαρή μνημονική διαταραχή εμφανίζεται μόνο όταν οι βλάβες περιλαμβάνουν τόσο τον ιππόκαμπο όσο και την αμυγδαλή, επιβεβαιώνοντας τα ευρήματα από τον ασθενή H.M. Μελέτες των Zola-Morgan και Squire έδειξαν επίσης ότι εκτεταμένες βλάβες στον MTL προκαλούν σταθερή και σοβαρή αμνησία.

ενδορρινικός

Ανατομικά δεδομένα από τον Insausti έδειξαν ότι ο ενδοριβδικός φλοιός (ERC) λαμβάνει τις περισσότερες εισόδους από τον περριρινικό (PRC) και τον παραϊπποκάμπειο φλοιό (PHC). Στη συνέχεια αποδείχθηκε ότι βλάβες στις περιοχές PRC και PHC — με τον ιππόκαμπο και την αμυγδαλή ανέπαφους — μπορούν επίσης να προκαλέσουν σημαντική διαταραχή επεισοδιακής μνήμης. Αυτά τα ευρήματα οδήγησαν στη διαμόρφωση του MTL framework, ενός μοντέλου που θεωρεί ότι η επεισοδιακή μνήμη εξαρτάται από ένα δίκτυο δομών: ιππόκαμπος, ERC, PRC και PHC, οι οποίες δρουν συντονισμένα για τη δημιουργία μακροπρόθεσμων μνημονικών ιχνών.

Σύμφωνα με το μοντέλο, ο νεοφλοιός επεξεργάζεται τις αισθητηριακές και βραχυπρόθεσμες πληροφορίες, ενώ οι δομές του MTL τις αποθηκεύουν

και τις μετατρέπουν σε σταθερές μακροπρόθεσμες μνήμες, που με τον χρόνο επαναενοποιούνται σε φλοιϊκές περιοχές. Παρότι το MTL framework βελτίωσε σημαντικά την κατανόηση της μνήμης, τείνει να αντιμετωπίζει το MTL ως απομονωμένο σύστημα και υποτιμά τον ρόλο των ευρύτερων εγκεφαλικών δικτύων, καθώς και τις δυναμικές αλλαγές που υφίστανται οι μνήμες με τον χρόνο.

Το PMAT πλαίσιο

Το συγκεκριμένο μοντέλο προτείνει ότι οι περιοχές του μέσου κροταφικού λοβού (MTL) δεν λειτουργούν μεμονωμένα, αλλά εντάσσονται σε δύο ευρύτερα αλληλοσυνδεόμενα δίκτυα: το οπίσθιο-μέσο (Posterior Medial, PM) και το πρόσθιο-κροταφικό (Anterior Temporal, AT) σύστημα.

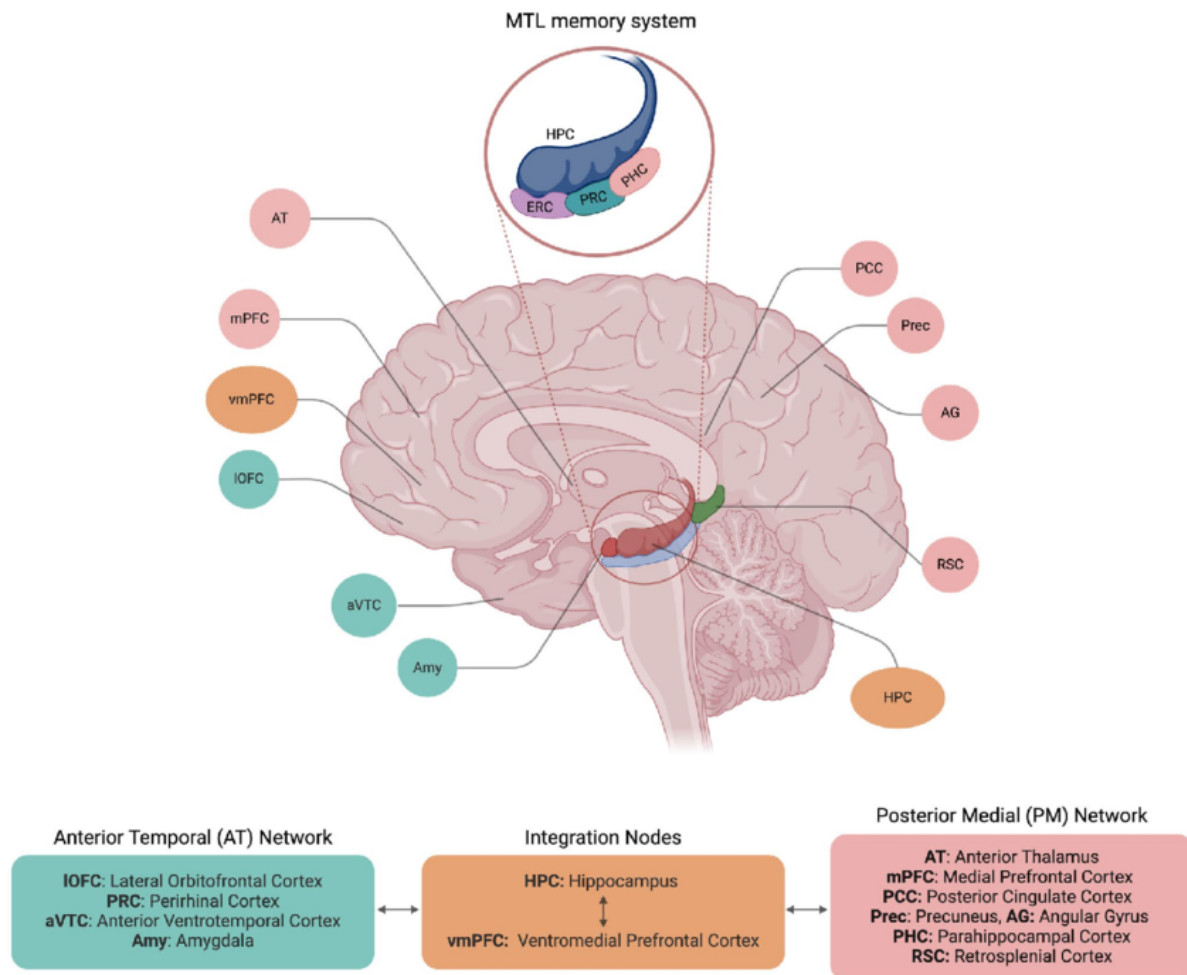
Το PM δίκτυο περιλαμβάνει περιοχές όπως τον παραϊπποκάμπειο φλοιό (PHC), τον ρετροσπληνικό φλοιό (RSC), το οπίσθιο **προσαγωγίο** (PCC), τον **precuneus**, **τον γωνιακό** ^{την γωνιακή} **έλικα**, τον πρόσθιο θάλαμο και τον μέσο προμετωπιαίο φλοιό (mPFC). Το PM σύστημα εξειδικεύεται στην επεξεργασία συμφραζομένων και στη μακροπρόθεσμη αποθήκευση πληροφοριών σχετικών με το περιβάλλον.

Το AT δίκτυο περιλαμβάνει τον περριρινικό φλοιό (PRC), τον πρόσθιο κοιλιακό κροταφικό φλοιό (aVTC), την αμυγδαλή και τον πλάγιο οσφρητικό-μετωπιαίο φλοιό (lateral OFC). Το AT σύστημα εστιάζει στην επεξεργασία και αναπαράσταση πληροφοριών αντικειμένων και εννοιών.

Τα δύο αυτά συστήματα επικοινωνούν με τον ιππόκαμπο μέσω διαφορετικών τμημάτων του **ενδοριβδικού** φλοιού (ERC): το PM δίκτυο συνδέεται κυρίως με το οπίσθιο-μέσο ERC, ενώ το AT συνδέεται με το πρόσθιο-πλάγιο ERC.

Ο ιππόκαμπος και ο κοιλιομεσομετωπιαίος φλοιός (vmPFC) λειτουργούν ως σημεία ολοκλήρωσης των δύο συστημάτων, επιτρέποντας τη σύζευξη πληροφοριών για την υποστήριξη της επεισοδιακής μνήμης.

Το PMAT framework κατέδειξε ότι η επεισοδιακή μνήμη δεν στηρίζεται μόνο σε απομονωμένες δομές του MTL, αλλά σε κατανεμημένα, πολυλειτουργικά φλοιϊκά δίκτυα που συνεργάζονται για την κωδικοποίηση, την οργάνωση και την ανάκληση των αναμνήσεων.



Εικόνα 3. Τα πλαίσια PMAT και MTL.

Το σχήμα απεικονίζει τις περιοχές που προσδιορίζονται στο πλαίσιο PMAT. Τα πράσινα πλαίσια αντιστοιχούν στο δίκτυο AT, ενώ τα ανοιχτά μπορντό πλαίσια αντιπροσωπεύουν το δίκτυο PM. Επιπλέον, επισημαίνονται δύο κόμβοι ολοκλήρωσης — ο ιππόκαμπος και ο κοιλιομεσομετωπιαίος φλοιός (vmPFC) — που επικοινωνούν μεταξύ τους και λειτουργούν ως διεπαφή ανάμεσα στα δίκτυα AT και PM. Παράλληλα, παρουσιάζεται το μνημονικό σύστημα του MTL, με τις περιοχές που περιλαμβάνονται σε αυτό το μοντέλο.

Το δίκτυο προεπιλεγμένης λειτουργίας και πέρα από αυτό

Η αναγνώριση των δικτύων του εγκεφάλου σε κατάσταση ηρεμίας (resting-state networks) οδήγησε σε μια σημαντική αλλαγή στη νευροεπιστήμη: η έρευνα μετακινήθηκε από την ανάλυση μεμονωμένων περιοχών προς τη μελέτη μεγάλων, αλληλεπιδρώντων εγκεφαλικών δικτύων. Το Default Mode Network (DMN), το οποίο ενεργοποιείται κυρίως σε κατάσταση ανάπαυσης και απενεργοποιείται κατά την εκτέλεση απαιτητικών γνωστικών έργων, αποτελεί κεντρικό στοιχείο αυτής της προοπτικής.

Το DMN περιλαμβάνει τον μέσο προμετωπιαίο φλοιό (mPFC), περιοχές του μέσου κροταφικού λοβού (MTL), καθώς και βρεγματικές δομές όπως ο κάτω βρεγματικός λοβός, ο οπίσθιος προσαγωγίος φλοιός (PCC) και ο **precuneus**. Το δίκτυο αυτό παρουσιάζει εκτεταμένη επικάλυψη με στοιχεία του PMAT πλαισίου και θεωρείται ότι υποστηρίζει νοητικές διεργασίες όπως η αναδρομή στο παρελθόν και η προβολή στο μέλλον (“mental time travel”).

Μελέτες συνδεσιμότητας έχουν δείξει ότι το DMN οργανώνεται σε δύο παράλληλα υποδίκτυα:

- DMN-A, το οποίο συνδέεται με ιπποκαμπικές και οπίσθιες βρεγματικές περιοχές και σχετίζεται με την υποκειμενική βεβαιότητα κατά την ανάκληση (το πόσο σίγουρος νιώθει κάποιος ότι η μνήμη που ανακαλεί είναι η σωστή).
- DMN-B, το οποίο συνδέεται με πρόσθιες βρεγματικές περιοχές και υποστηρίζει τη σημασιολογική κατηγοριοποίηση (διαδικασία με την οποία ο εγκέφαλος καταλαβαίνει τι είναι κάτι, σε ποια κατηγορία ανήκει και τι σχέση έχει με άλλες έννοιες).

Παράλληλα, άλλες προσεγγίσεις έχουν προτείνει τον διαχωρισμό ενός Medial Temporal Network (MTN) από το DMN. Το MTN, που περιλαμβάνει δομές του MTL και τον **precuneus**, φαίνεται να διευκολύνει την επικοινωνία μεταξύ του οπτικού δικτύου, του DMN και του ιππόκαμπου.

Νεότερες αναλύσεις έδειξαν ότι το DMN μπορεί να διαιρεθεί σε τρία υποδίκτυα:

- PM υποδίκτυο: PCC, RSC, angular gyrus, DLPFC
- AT υποδίκτυο: temporopolar cortex, lateral OFC, dorsal mPFC
- MP υποδίκτυο: mPFC και entorhinal cortex

Σε αυτή την ταξινόμηση, ορισμένες περιοχές κατανέμονται διαφορετικά σε σχέση με το PMAT πλαίσιο (π.χ. το PHC και το precuneus δεν ανήκουν πλέον στο PM, ενώ το PRC δεν περιλαμβάνεται στο AT).

Τα τρία υποδίκτυα επιδεικνύουν διαφορετική συνδεσιμότητα κατά μήκος του ιπποκαμπικού άξονα και παίζουν συμπληρωματικούς ρόλους:

- Το MP σχετίζεται με συναισθηματικές και αξιολογικές διεργασίες, συνδεόμενο με τον πρόσθιο ιππόκαμπο.
- Το AT εμπλέκεται στην κοινωνική νόηση και στη θεωρία του νου.
[Κοινωνική νόηση: η ικανότητα να κατανοούμε τις προθέσεις, τα συναισθήματα και τις σκέψεις των άλλων, Θεωρία του νου: η ικανότητα να αντιλαμβανόμαστε ότι οι άλλοι άνθρωποι έχουν δικές τους σκέψεις, συναισθήματα, πεποιθήσεις και επιθυμίες, διαφορετικές από τις δικές μας]
- Το PM συνδέεται με ελεγκτικές διεργασίες και αυτοαναφορική σκέψη.
[Ελεγκτικές διεργασίες: γνωστικοί μηχανισμοί που βοηθούν στον έλεγχο και ρύθμιση της σκέψης και της συμπεριφοράς, Αυτοαναφορική σκέψη: η διαδικασία κατά την οποία ο εγκέφαλος επεξεργάζεται πληροφορίες που σχετίζονται άμεσα με τον εαυτό]

Η αλληλεπίδραση αυτών των δικτύων καθορίζεται από τις απαιτήσεις κάθε γνωστικού έργου, υποδηλώνοντας ότι η επεισοδιακή μνήμη προκύπτει από συνεργαζόμενα δίκτυα μεγάλης κλίμακας και όχι από μεμονωμένες δομές του MTL.

Εγκεφαλική Διέγερση και Επεισοδιακή Μνήμη

Η Διακρανιακή Μαγνητική Διέγερση(TMS) είναι μια μη επεμβατική μέθοδος, δηλαδή δεν απαιτεί χειρουργική επέμβαση, αναισθησία ή φαρμακευτική αγωγή, που χρησιμοποιεί μαγνητικά πεδία για να διεγείρει νευρικά κύτταρα του εγκεφάλου στοχεύοντας είτε σε συγκεκριμένες περιοχές είτε σε οδούς που εμπλέκονται στην επεισοδιακή μνήμη. Έχει πολυάριθμες κλινικές εφαρμογές όπου χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ψυχολογικών και νευρολογικών διαταραχών, όπως κατάθλιψη, αγχώδεις διαταραχές, ημικρανίες, εμβοές, χρόνιους πόνους και εξαρτήσεις από διάφορες εξαρτησιογόνες ουσίες. Σημαντικό μειονέκτημα της μεθόδου αποτελεί η ανικανότητα στόχευσης σε βαθύτερες περιοχές που βρίσκονται κάτω του εγκεφαλικού φλοιού, που περιλαμβάνουν τα βασικά γάγγλια, το σύστημα θαλάμου-υποθαλάμου-υπόφυσης, τη παρεγκεφαλίδα, τον μεσεγκέφαλο, τον ιππόκαμπο και την αμυγδαλή καθώς και άλλες φλοιώδεις περιοχές του μέσου κροταφικού λοβού, όπως το μεταιχμιακό σύστημα. Αυτό μπορεί να αντιμετωπιστεί αφού, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, μια διέγερση υψηλής ακρίβειας σε κέντρα του εγκεφαλικού φλοιού κυρίως σε περιοχές του μετωπιαίου και βρεγματικού λοβού μπορούν έμμεσα να διεγείρουν τα βαθύτερα τμήματα μέσω επικοινωνίας με αυτά σε επίπεδο δικτύου.

Βασική Αρχή της Μεθόδου

Βασίζεται στο νόμο του Faraday, δηλαδή στον θεμελιώδη νόμο του ηλεκτρομαγνητισμού που περιγράφει την ηλεκτρομαγνητική επαγωγή. Η ηλεκτρομαγνητική επαγωγή ορίζεται ως το φαινόμενο κατά το οποίο η μεταβολή με οποιοδήποτε τρόπο της μαγνητικής ροής που διέρχεται μέσα από ένα πηνίο(κλειστό κύκλωμα) προκαλεί αναπτυσσόμενη ηλεκτρεγερτική δύναμη σε αυτό, η οποία διαρκεί όσο χρόνο διαρκεί και η μεταβολή της ροής.

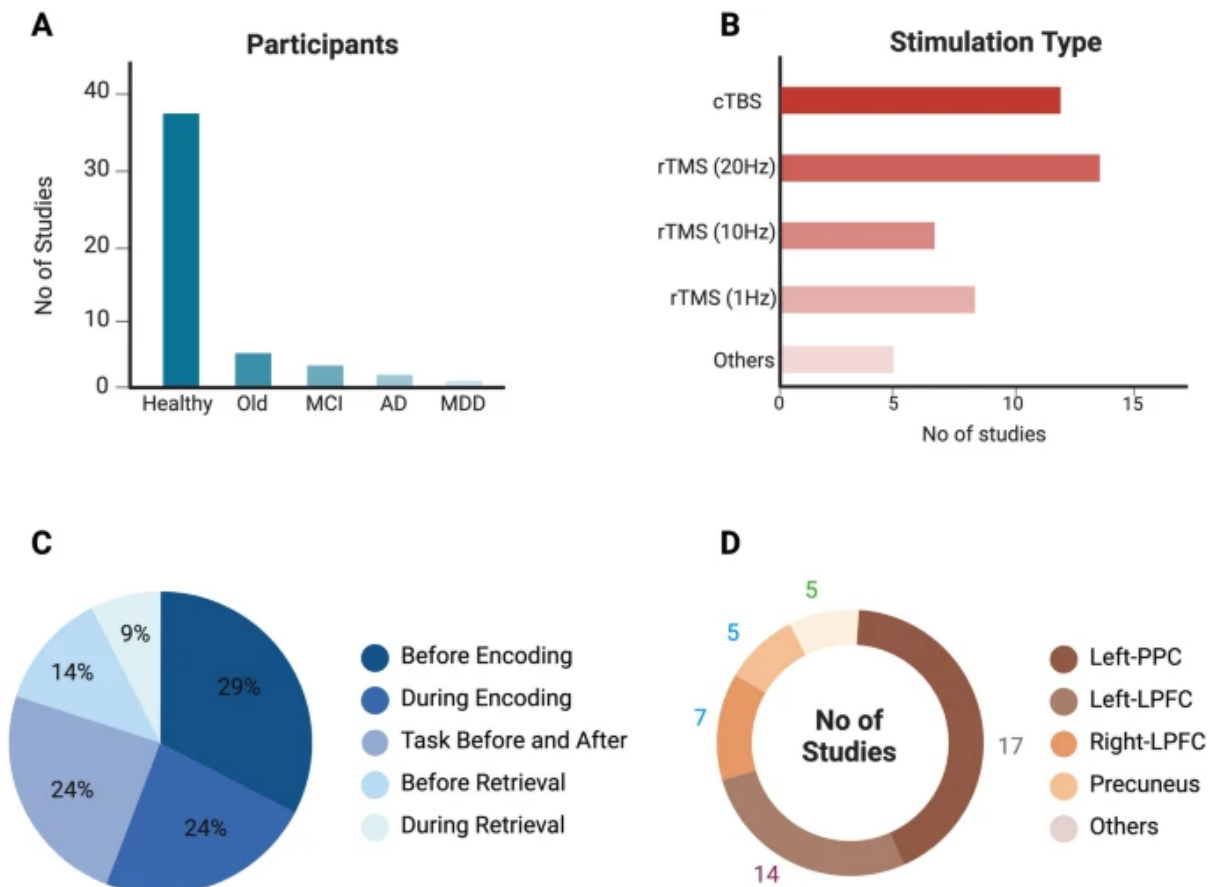
Περιγραφή της Λειτουργίας

Απαραίτητη προϋπόθεση για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων των διαφορετικών μελετών αποτελεί η κατανόηση της λειτουργίας της μεθόδου TMS.

Αρχικά, ένα μαγνητικό πηνίο τοποθετείται στο τριχωτό της κεφαλής του εξεταζόμενου. Όταν ηλεκτρικά ρεύματα υψηλής έντασης διαπράσσουν μέσα από ένα μαγνητικό πηνίο, παράγεται μαγνητικό πεδίο, το οποίο διεισδύει στο κρανίο με ελάχιστη απόσβεση και προκαλεί ηλεκτρικά ρεύματα στα νευρικά κύτταρα του εγκεφάλου. Η ένταση της διέγερσης μπορεί να παραγάγει δυναμικά δράσης που ενεργοποιούν και μεταβάλλουν τη δραστηριότητα των δικτύων του εγκεφάλου. Αυτό το επαγόμενο ηλεκτρικό ρεύμα έχει κυκλοφορία μέχρι και μερικά εκατοστά μακριά από την εξωτερική άκρη του πηνίου και ρέει σε μορφή βρόγχων παράλληλα του πηνίου. Η ένταση του μαγνητικού πεδίου ελαττώνεται ταχύτατα όσο αυξάνεται η απόσταση από το πηνίο και το σήμα της έντασης είναι σημαντικά εξασθενημένο στις βαθύτερες περιοχές του εγκεφάλου όπως στον θάλαμο και τα βασικά γάγγλια.

Παρακάτω συνοψίζονται οι πληροφορίες από κάθε μελέτη:

- 1) τα δημογραφικά στοιχεία των συμμετεχόντων
- 2) τη χρονική στιγμή της διέγερσης
- 3) της περιοχής-στόχου του εγκεφάλου
- 4) του τύπου διέγερσης και
- 5) των κύριων ευρημάτων συμπεριφοράς και νευροαπεικόνισης.



Εικόνα 4. Μία περίληψη των μελετών που χρησιμοποιήθηκε η TMS

A. Έλαβαν μέρος άτομα ποικίλου νοητικού υποβάθρου, συμπεριλαμβανομένων κυρίως υγιών ατόμων, ηλικιωμένων, ατόμων με ήπια γνωστική διαταραχή, ατόμων με νόσο Alzheimer και ατόμων με μείζονσα καταθλιπτική διαταραχή

B. Τα πρωτόκολλα που επιστρατεύτηκαν περιλάμβαναν την cTBS και την rTMS διαφόρων συχνοτήτων καθώς και άλλες

Γ. Οι μελέτες καλύπτουν όλες τις διαφορετικές διεργασίες της επεισοδιακής μνήμης, με το μεγαλύτερο μέρος από αυτές να εστιάζουν στην περίοδο πριν και κατά την αποκωδικοποίηση του ερεθίσματος.

Δ. Εδώ φαίνονται οι περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού που μελετήθηκαν

Πρωτόκολλα Διακρανιακής Μαγνητικής Διέγερσης

Από τη στιγμή εγκαθίδρυσης της, έχουν προταθεί πολλά διαφορετικά πρωτόκολλα ΔΜΔ που εξυπηρετούν τους ερευνητές με ποικίλους τρόπους, όπως διαγνωστικούς σκοπούς (π.χ. για τη χαρτογράφηση του κινητικού φλοιού του εγκεφάλου και τη φλοιονωτιαίας οδού), θεραπευτικούς σκοπούς ή για την επίδραση στη λειτουργία διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου είτε διεγείροντας είτε αναστέλλοντας τη δράση τους. Αναλυτικότερα, ανάλογα με τον αριθμό μαγνητικών διεγερτικών παλμών διακρίνονται σε:

α) Single-pulse TMS, όπου δηλαδή χρησιμοποιείται μόνο ένας μαγνητικός παλμός για να παράγει ηλεκτρικά ρεύματα σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου. Μια από τις πιο διαδεδομένες εφαρμογές της αποτελεί η μελέτη της νευρομυϊκής συναρμογής, δηλαδή της συνεργασίας του νευρικού συστήματος με τους μύες για την αποτελεσματική εκτέλεση μιας κίνησης, προκαλώντας ηλεκτρικά δυναμικά σε περιοχές του κινητικού φλοιού - Motor evoked potential(MEP) -με σκοπό την καταγραφή των αποκρίσεων στα νεύρα ή τους μύες με ηλεκτρομυογράφημα. Ως αποτέλεσμα το συγκεκριμένο πρωτόκολλο μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως κατευθυντήριο σήμα για οποιοδήποτε πείραμα ώστε να προσδιοριστεί η ένταση της μαγνητικής διέγερσης.

β) Paired-pulse TMS(εδώ συγκαταλέγεται και Triple-pulse TMS όπου προκαλούνται τρεις διαδοχικοί παλμοί) είναι ένα πιο σύγχρονο πρωτόκολλο που άρχισε να αναπτύσσεται στα τέλη του 20^{ου} αιώνα και περιλαμβάνει δύο διαδοχικούς μαγνητικούς παλμούς να παράγονται από το ίδιο πηνίο είτε με πολύ σύντομο διάστημα μερικών milliseconds μεταξύ των διεγέρσεων είτε με μεγαλύτερο διάστημα(10-100 milliseconds). Αυτή η τεχνική εφαρμόζεται συνήθως για να εκτιμηθεί η λειτουργική συνδεσιμότητα είτε μεταξύ είτε εντός των διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου.

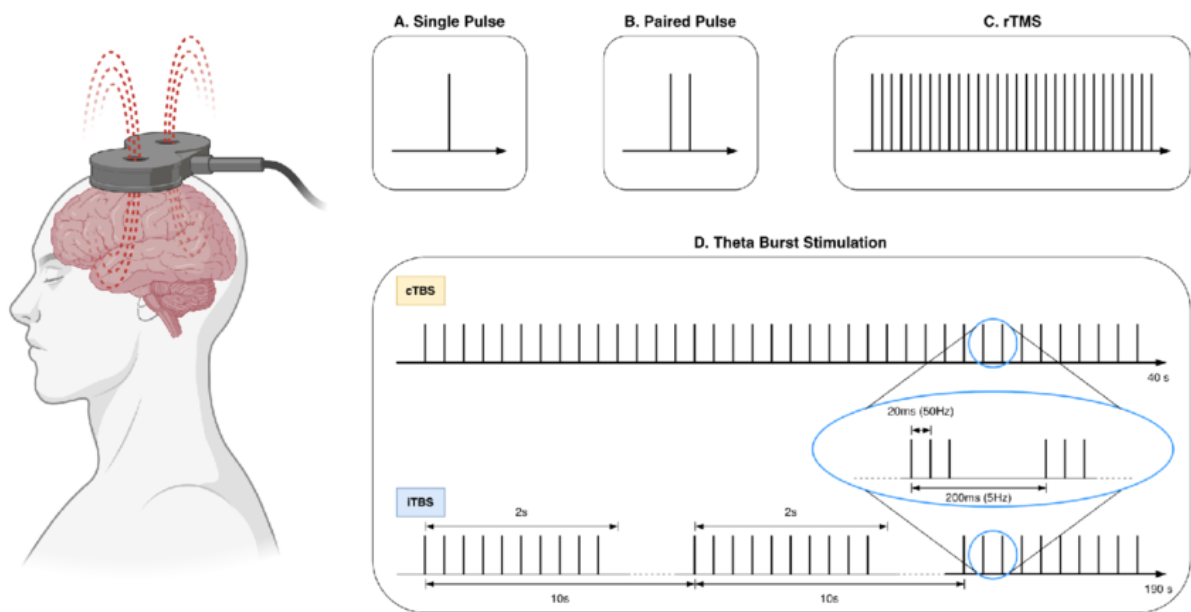
Επιπρόσθετα, το πρωτόκολλο της Paired-pulse TMS εφαρμόζεται και ως θεραπευτική μέθοδος για τη καταπολέμηση ψυχιατρικών και νευρολογικών διαταραχών μέσω της τεχνικής Επαναληπτικού διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού -Repetitive TMS(rTMS), συμβάλλοντας στην ενίσχυση της

σύνδεσης των νευρικών κυττάρων και της συνδεσιμότητας των περιοχών του εγκεφάλου. Έχουν προταθεί πολυάριθμα πρωτόκολλα rTMS τα οποία επιφέρουν διαφορετικές παρενέργειες που εξαρτώνται τόσο από τη συχνότητα και την ένταση της διέγερσης όσο και τη διάρκεια της περιόδου διέγερσης. Η διάρκεια των παρενεργειών φαίνεται επίσης να ποικίλλει ανάλογα με τη διάρκεια της διέγερσης, όπου μια μεγαλύτερης διάρκειας και επαναληψιμότητας διέγερση προκαλεί πιο μακροχρόνιες παρενέργειες.

Χωρίζονται σε διέγερση χαμηλής συχνότητας(LF-rTMS) και διέγερση υψηλής συχνότητας (HF-rTMS) και οι παρενέργειες τους μοιάζουν να αντιστοιχούν με μηχανισμούς νευρωνικής πλαστικότητας του εγκεφάλου. Στο πρωτόκολλο χαμηλής συχνότητας, η συχνότητα των παλμών ισούται με ≤ 1 Hz, φαίνεται να προκαλεί μακροχρόνια μείωση της αποτελεσματικότητας των συνάψεων ή Long Term Depression(LTD) που προκαλείται από τη απευαισθητοποίηση των υποδοχέων του μετασυναπτικού νευρώνα. Από την άλλη, στο πρωτόκολλο υψηλής συχνότητας, η συχνότητα των παλμών ισοδυναμεί με ≥ 5 Hz και προκαλεί Μακροχρόνια Ενίσχυση ή Long Term Potentiation(LTP), δηλαδή αυξάνει τη συναπτική δύναμη ενισχύοντας τη μετάδοση του σήματος μέσω της ενεργοποίησης μηχανισμών διέγερσης του προσυναπτικού αλλά και του μετασυναπτικού νευρώνα.

Μια ακόμη προηγμένη μορφή rTMS είναι η Theta Burst Stimulation(TBS) κατά την οποία παράγονται έντονες "εκρήξεις"(bursts) μαγνητικών παλμών στον εγκέφαλο με μορφή μοτίβου, συνήθως σε ρυθμό που αντικατοπτρίζει τους φυσικούς ρυθμούς λειτουργίας του εγκεφάλου(τα κύματα θήτα του ιππόκαμπου), καθώς αποτελείται από μια έκρηξη τριών παλμών των 50Hz με διάρκεια περιόδου διέγερσης των 200 milliseconds (δηλαδή συχνότητας 5Hz). Βασικός σκοπός της μεθόδου, παρομοίως με την rTMS, είναι η τροποποίηση της δραστηριότητας του εγκεφαλικού φλοιού για τη θεραπεία νευρολογικών και ψυχιατρικών παθήσεων, γι' αυτό έχουν αναπτυχθεί δύο πρωτόκολλα TBS η Παλμική Θήτα Έκρηξη ή Intermittent Theta Burst Stimulation(iTBS) και η Συνεχής Θήτα Έκρηξη ή Continuous Theta Burst Stimulation(cTBS) οι οποίες επιφέρουν το αντίθετο αποτέλεσμα στη διεγερσιμότητα του εγκεφαλικού φλοιού είτε διεγείροντας είτε

καταστέλλοντας τη λειτουργία των νευρώνων αντίστοιχα. Η πρώτη (iTBS) εφαρμόζεται για 2 δευτερόλεπτα και στη συνέχεια επαναλαμβάνεται κάθε 10 δευτερόλεπτα και ως αποτέλεσμα αυξάνει τη διεγερσιμότητα του φλοιού, ενώ η δεύτερη (cTBS) που περιλαμβάνει επαναλαμβανόμενη διέγερση για 40 δευτερόλεπτα χωρίς παύση, προκαλεί μια συνεπή καταστολή των περιοχών-στόχων.



Εικόνα 5. Μία επισκόπηση των διαφόρων μεθόδων της TMS A. Single Pulse B. Paired-Pulse Γ. rTMS Δ. TBS

εξήγηση τι βλέπουμε στην εικόνα

Νευροπλοήγηση της TMS

Η νευροπλοήγηση αποτελεί ένα προηγμένο υπολογιστικό σύστημα και κρίσιμο εργαλείο στην σύγχρονη ιατρική, ενώ παράλληλα βρίσκει εφαρμογή και στην μέθοδο διακρανιακής μαγνητικής διέγερσης προσφέροντας σημαντικά οφέλη στον εκσυγχρονισμό και διεξαγωγή της:

- **Αυξημένη Ακρίβεια:** Καθορίζει τη διέγερση της ακριβούς περιοχής του εγκεφάλου για τη στοχευμένη θεραπεία
- **Μεγαλύτερη Συνέπεια:** Εξασφαλίζει ότι η στόχευση παραμένει σταθερή σε όλες τις επαναλαμβανόμενες συνεδρίες και ακόλουθες μελέτες
- **Βελτιωμένη Χαρτογράφηση:** Ενισχύει την αναγνώριση και οπτικοποίηση των νευρικών οδών που είναι υπεύθυνες για τη κίνηση
- **Προεγχειρητική Απεικόνιση:** Εξακριβώνει τον ρόλο μιας λειτουργικής περιοχής του εγκεφαλικού φλοιού

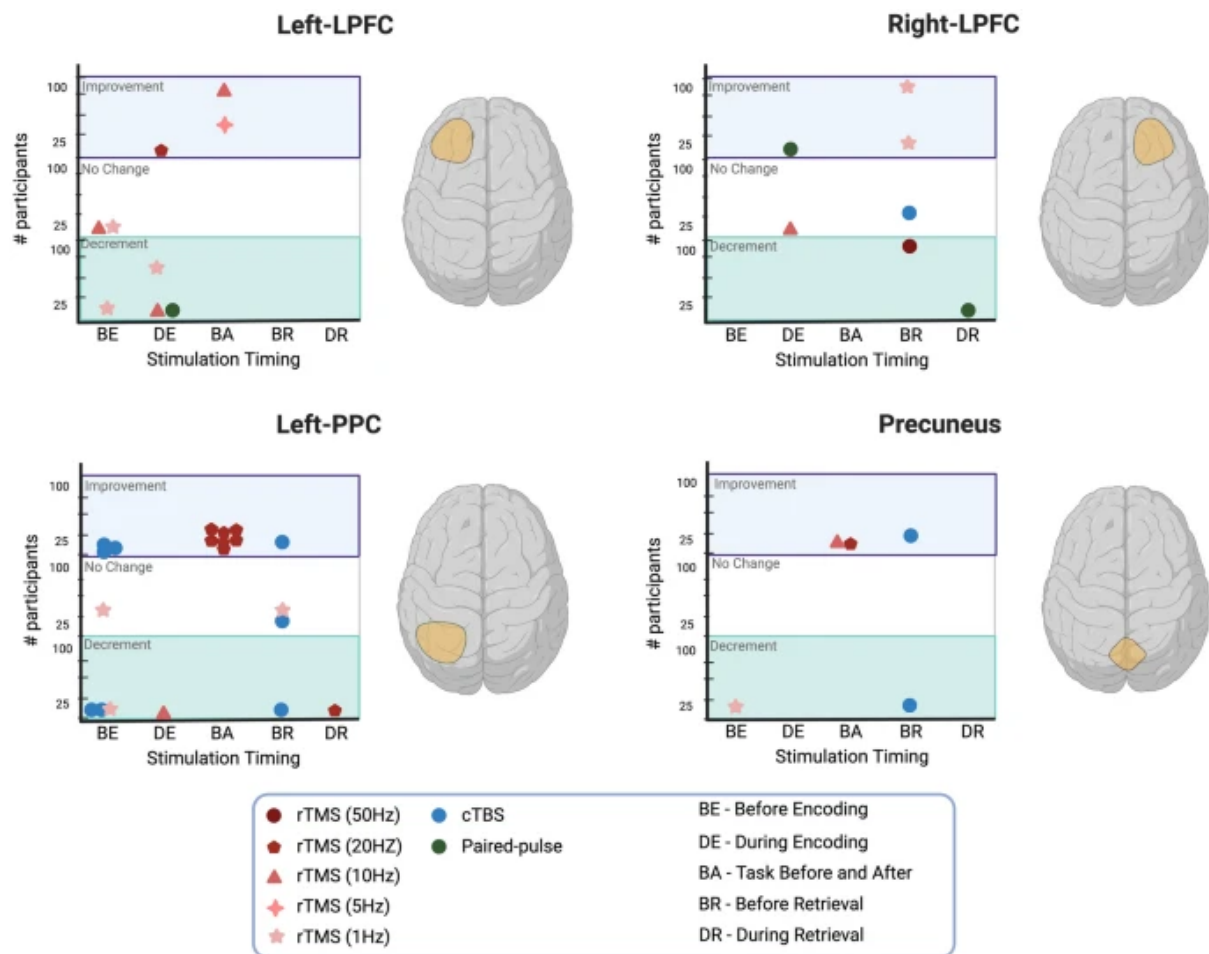
Στα αρχικά στάδια της TMS χρησιμοποιούνταν συμβατικές μέθοδοι ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (EEG) για τη παρακολούθηση και καταγραφή της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου, όπου αξιοποιούνταν οι χωρικές σχέσεις με τις αντίστοιχες λειτουργίες, όπως ενδοοπτικές αισθήσεις φωτός που προκαλούνται από μαγνητική διέγερση του οπτικού φλοιού ή κινητική απόκριση ως αποτέλεσμα ενεργοποίησης του πρωτογενούς κινητικού φλοιού. Συνήθως, για να καθοριστεί η συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου που προορίζεται να διεγερθεί απαιτείται ένα ακριβές σύστημα αντιστοίχισης της επιλεγμένης περιοχής που έχει διεγερθεί με τις ειδικές θέσεις που είναι τοποθετημένα τα διηθητικά ηλεκτρόδια στο κρανίο και ως επίλυση προτάθηκε το Διεθνές Σύστημα 10/20. Κατά αυτό το σύστημα, λαμβάνοντας υπόψη ότι υπάρχει άμεση ανατομική συσχέτιση μεταξύ της θέσης στο κρανίο και της λειτουργικής δομής του εγκεφάλου που βρίσκεται κάτω από αυτή, τα ηλεκτρόδια τοποθετούνται στο τριχωτό της κεφαλής σε θέσεις όπου η λήψη των μετρήσεων να πραγματοποιείται μεταξύ ορισμένων σταθερών σημείων, δηλαδή σε σημεία όπου οι πραγματικές αποστάσεις μεταξύ των γειτονικών ηλεκτροδίων είναι το 10% και 20% της συνολικής έκτασης του κρανίου (προσθιοπίσθια και αριστερά-δεξιά) ώστε να επηρεάζουν την δράση των νευρώνων στις υποκείμενες περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού. Ωστόσο αυτή η

μέθοδος αποτυγχάνει να λάβει υπόψη την ποικιλομορφία που παρατηρείται στην ανατομία του εγκεφαλικού φλοιού μεταξύ των διαφορετικών ατόμων(όγκος, πάχος, επιφάνεια φλοιού, μήκος αυλακώσεων, κατανομή λειτουργικών περιοχών και συνδεσιμότητα) αλλά συνάμα και τις ανατομικές μεταβολές που εμφανίζει το ίδιο άτομο (αλλαγές ανάλογες με την ηλικία, ασυμμετρία και πλαστικότητα των νευρώνων).

Έτσι, προηγμένοι μηχανισμοί στερεοτακτικής βιοψίας με νευροπλοήγηση προτάθηκαν για να αντικαταστήσουν τις παλαιότερες που εμφανίζουν αρκετά τεχνικά προβλήματα, και ειδικότερα το πρόβλημα της μεταβαλλόμενης προσαρμογής των ηλεκτροδίων για να επιτευχθεί η επιθυμητή διέγερση. Στην νέα μέθοδο, αρχικά, λαμβάνονται προεγχειρητικές απεικονίσεις του εγκεφάλου του επικείμενου ασθενούς, συνήθως με μαγνητική τομογραφία(MRI) προσφέροντας πλήρης εξατομίκευση της διαδικασίας. Το κεφάλι του ατόμου και οι εγγενείς πληροφορίες από την απεικόνιση της μαγνητικής τομογραφίας, καταχωρούνται ταυτόχρονα ώστε να δώσουν κοινά διακριτά ανατομικά ορόσημα και τυποποιημένες συντεταγμένες που θα βοηθήσουν στον σχηματισμό ενός τρισδιάστατου χάρτη του εγκεφάλου του ασθενούς. Η τρισδιάστατη θέση κάθε ορόσημου μπορεί επίσης να μετρηθεί με μια ψηφιοποιημένη πένα χρησιμοποιώντας ένα μηχανικό ή οπτικό σύστημα παρακολούθησης που βασίζεται σε ραδιοκύματα. Σε ένα οπτικό σύστημα παρακολούθησης, μια κάμερα μετρά την τρισδιάστατη θέση των υπερύθρων LED που είναι προσαρτημένα στο ηλεκτρόδιο και στο κεφάλι του ατόμου, επιτρέποντας την ταυτόχρονη παρακολούθηση της κίνησης και του προσανατολισμού του πηνίου και του κεφαλιού του ατόμου σε έναν τρισδιάστατο χώρο ώστε να εξασφαλίζει ότι κάθε μαγνητικός παλμός κατευθύνεται με συνέπεια στον προκαθορισμένο στόχο.

Αυτά τα συστήματα πλοήγησης είναι επίσης χρήσιμα για την στόχευση και άλλων περιοχών του εγκεφαλικού φλοιού πέρα από το κινητικό σύστημα, όπως τον έξω ραχιαίο προμετωπιαίο φλοιό (DLPFC) που είναι υπεύθυνος για λειτουργίες όπως την ικανότητα γνωστικής ευελιξίας(προσαρμογή συμπεριφοράς) και τον έλεγχο των αντιδράσεων σε ερεθίσματα. Η νευροπλοήγηση μπορεί επίσης να συνδυαστεί με ρομποτικά συστήματα για

ακόμη μεγαλύτερη ακρίβεια και αποτελεσματικότητα στις χειρουργικές επεμβάσεις.



Εικόνα 6. Το σχήμα συνοψίζει τα ευρήματα από τις μελέτες, κατηγοριοποιώντας τα σε τέσσερις κύριες περιοχές του εγκεφάλου: Αριστερό LPFC, Δεξί LPFC, Αριστερό PPC και Προσφηνοειδές. Κάθε μελέτη αναπαρίσταται οπτικά από ένα μοναδικό σχήμα και χρώμα. Για τις μελέτες rTMS, χρησιμοποιούνται συγκεκριμένες αποχρώσεις του κόκκινου σε συνδυασμό με ξεχωριστά σχήματα. Οι μελέτες εκτός rTMS αναπαρίστανται από τους υπόλοιπους κύκλους εκτός του κόκκινου χρώματος. Η θέση κάθε κύκλου στο γράφημα αντικατοπτρίζει εάν υπήρξε βελτίωση, μείωση ή μη παρατηρήσιμη **αλλαγή στη συμπεριφορά** μετά την διέγερση. Ο άξονας y απεικονίζει τον αριθμό των συμμετεχόντων σε κάθε μελέτη, ενώ ο άξονας x υποδεικνύει τον χρόνο στόχευσης της περιοχής του εγκεφάλου.

ποια συμπεριφορά?
Χρειάζεται εξήγηση
του πειράματος -
ενός

Διέγερση περιοχών του βρεγματικού φλοιού

Πολυάριθμες μελέτες διεξήχθησαν ώστε να διερευνήσουν τον αντίκτυπο της διέγερσης περιοχών των εγκεφάλου που αποτελούν κομβικά σημεία στις διεργασίες της επεισοδιακής μνήμης.

1) Μελέτες διέγερσης του αριστερού πλευρικού βρεγματικού φλοιού(Left-Lateral Parietal Cortex - left-LPC)

- Πρωτοπόροι υπήρξαν οι Wang et al. χρησιμοποιώντας τη μέθοδο βήτα επαναληπτικής μαγνητικής διέγερσης(η οποία περιλαμβάνει επαναλαμβανόμενες εκρήξεις των 20Hz και προσφέρει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και ταχύτητα) και διέγειραν μια φλοιώδης περιοχή του left-LPC που ισχυρή συνδεσιμότητα με τον ιππόκαμπο αλλά παράλληλα και με περιοχές που ανήκουν στο «οπίσθιο εσωτερικό» δίκτυο -Posterior Medial- το οποίο όπως αναφέρθηκε αποτελεί υποσύνολο του ευρύτερου συστήματος προεπιλεγμένης λειτουργίας(Default Mode System-DMS). Παρατήρησαν πως όταν το πηνίο που προκαλεί τη διέγερση απομακρυνθεί από την στοχευμένη περιοχή του φλοιού, τότε η επίδραση της διέγερσης στην συνδεσιμότητα με την απεικόνιση του μαγνητικού συντονισμού μειώνεται σημαντικά (γεγονός που σημαίνει ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των περιοχών του φλοιού που είναι υπεύθυνες για την λειτουργία της επεισοδιακής μνήμης με τις περιοχές του DMS). Μάλιστα, παρατήρησαν επίσης ότι η διέγερση στη συγκεκριμένη περιοχή οδηγεί σχεδόν σε ολόημερη βελτίωση της μνήμης έπειτα από επανάληψη 5 ημερών, ευρήματα που υποστηρίχθηκαν και από μεταγενέστερες μελέτες.
- Μελέτες χρησιμοποιώντας διαφορετικό πρωτόκολλο TMS, το cTBS, έδειξαν ότι ακόμη και μετά από μια μόνο συνεδρία σημειώθηκε βελτίωση της επεισοδιακής μνήμης μέσω τροποποίησης των οδών του Posterior Medial δικτύου, ενισχύοντας τα προηγούμενα αποτελέσματα.
- Ωστόσο, σε μελέτες όπου πραγματοποιήθηκε μαγνητική διέγερση και με την τεχνική rTMS καθώς και την cTBS στην γωνιώδη έλικα(angular gyrus), ένα τμήμα του οπίσθιου βρεγματικού φλοιού(posterior parietal cortex), που συμμετέχει στην κατανόηση του γραπτού λόγου, καθώς

συνδέει οπτικές πληροφορίες με ακουστικές και εννοιολογικές αναπαραστάσεις, παρατηρήθηκε περιορισμός της ικανότητας ανάκλησης αυτοβιογραφικών αναμνήσεων και λεπτομερειών παρελθοντικών και μελλοντικών συμβάντων. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν τόσο με το μοντέλο PMAT(Posterior Medial / Anterior Temporal = Οπίσθιο Μεσαίο / Πρόσθιο Κροταφικό) που υποστηρίζουν ότι η γωνιώδης έλικα είναι τμήμα του οπίσθιου μεσαίου δικτύου(PM) όσο και με το DMN.

2) Μελέτες διέγερσης του αριστερού και του δεξιού πλευρικού βρεγματικού φλοιού(left-LPC & right-LPC) – απόδειξη εγκεφαλικής πλευρίωσης

- Η συγκεκριμένη μελέτη βασίστηκε στο μοντέλο των δύο υποδιαιρέσεων του δικτύου DMN, η οποία απέδειξε αποτελεσματικά την διαφοροποίηση των δύο αυτών πλευρικών περιοχών του πλευρικού βρεγματικού φλοιού με το τρόπο που μεταβάλλεται η δράση τους έπειτα από διέγερση. Διερευνώντας την χρονική περίοδο που συμβαίνει η διέγερση σε συνδυασμό με το φαινόμενο εγκεφαλικής πλευρίωσης, έδειξε ότι διέγερση στο δεξί πλευρικό βρεγματικό φλοιό πριν την ανάκτηση οδήγησε βελτιωμένη νοητική αναγνώριση της μη λεκτικής μνήμης σε αντίθεση με τον αριστερό πλευρικό. Παράλληλα, διέγερση και στις δύο πλευρικές φλοιώδεις περιοχές πριν την διαδικασία της αποκωδικοποίησης δεν επέφερε κάποιο αξιοσημείωτο αποτέλεσμα. →ο δεξιός πλευρικός βρεγματικός φλοιός παίζει κρίσιμο ρόλο στην ικανότητα αναγνώρισης.
- Σε δύο μελέτες διέγερσης του ~~προσφηνοειδούς λοβίου~~ ^{γωνιώδης έλικα} (angular gyrus) παρατηρήθηκε μια μείωση των σφαλμάτων στην ικανότητα αναγνώρισης της προέλευσης μιας ανάμνησης σηματοδοτώντας πρόοδο στην ανάκτηση του γενικού πλαισίου της μνήμης. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν και το πλαίσιο PMAT αλλά και ότι το προσφηνοειδές λόβιο ανήκει στο DMN.

3) Μελέτες διέγερσης του Μετωπιαίου Φλοιού

Ο μετωπιαίος φλοιός αποτελείται από τον αριστερό και τον δεξί έξω ραχιαίο προμετωπιαίο φλοιό(DLPFC). Παρόλο που οι DLPFC δεν θεωρούνται τμήμα του πλαισίου PMAT, έχουν κομβική σημασία στο μετωπο-βρεγματικό δίκτυο (Frontal Parietal Network – FPN) το οποίο εμφανίζει αρνητική συσχέτιση με το δίκτυο DMN και ορίζεται αλλιώς ως κύριο εκτελεστικό κέντρο αφού συμμετέχει σε ανώτερες γνωστικές και εκτελεστικές λειτουργίες(όπως συγκέντρωση, επίλυση προβλημάτων, λήψη αποφάσεων).

Παρατηρείται και εδώ το φαινόμενο εγκεφαλικής πλευρίωσης, κατά το οποίο τα δύο DLPFC συμμετέχουν σε διαφορετικές διεργασίες της επεισοδιακής μνήμης, με συγκεκριμένα το αριστερό τμήμα να παίζει ρόλο στην αποκωδικοποίηση, ενώ το δεξί τμήμα στην ανάκτηση. Ως επακόλουθο, μελέτες που ερευνούσαν την διεργασία της αποκωδικοποίησης εστίασαν στην διέγερση του αριστερού τμήματος, από την άλλη μελέτες περί ανάκτησης επικεντρώθηκαν στο δεξί τμήμα, ενώ διαφορετικές που επέσπευσαν μελετήσουν το φαινόμενο της πλευρίωσης, διέγειραν και τις δύο περιοχές τόσο κατά την διάρκεια της αποκωδικοποίησης όσο και κατά της ανάκτησης.

- Διέγερση στο αριστερό DLPFC προκαλεί πτώση της απόδοσης της μνήμης κατά τη διάρκεια της αποκωδικοποίησης και αντίστοιχα στο δεξί DLPFC κατά την ανάκτηση. Διέγερση και στα δύο DLPFC πριν τη διαδικασία αποκωδικοποίησης έδειξε ότι στο αριστερό οδηγούσε σε μείωση της ικανότητας της μνήμης, ενώ στο δεξί δεν είχε κανένα αποτέλεσμα ενισχύοντας έτσι την ένδειξη φαινομένου εγκεφαλικής πλευρίωσης.
- Ωστόσο σε μια άλλη μελέτη τα αποτελέσματα αποκλίνουν από την προηγούμενη καθώς όχι μόνο παρατηρείται αντίκτυπο από τη διέγερση του δεξιού τμήματος αλλά και προκαλούνται διαφορετικές μεταβολές στη μνήμη με την αλλαγή των συνθηκών. Συγκεκριμένα, όταν συμβεί διέγερση στο δεξί τμήμα κατά την αποκωδικοποίηση με πλήρης συγκέντρωση οδηγούσε σε ενίσχυση της μνήμης, ενώ όταν η διέγερση

λαμβάνει χώρα με ελλιπής συγκέντρωση είχε το ακριβώς αντίθετο αποτέλεσμα.

- Από την άλλη, πολλές μελέτες δεν παρουσίασαν αξιοσημείωτα αποτελέσματα από τις διεγέρσεις που να υποστηρίζουν τον ρόλο του κάθε τμήματος στις διαφορετικές διεργασίες ή το φαινόμενο της εγκεφαλικής πλευρίωσης.

Η ποικιλοότητα στα ευρήματα μπορεί να οφείλεται στη χρήση διαφορετικών πρωτοκόλλων διέγερσης και γι' αυτό καθίσταται απαραίτητη η διεξαγωγή περισσότερων μελετών ώστε να εξακριβωθεί ο ρόλος του προμετωπιαίου φλοιού στα διακριτά επίπεδα της επεισοδιακής μνήμης.

4) Μελέτες διέγερσης λοιπών περιοχών υπεύθυνες για την επεισοδιακή μνήμη

- Ευρήματα από μελέτες στις οποίες πραγματοποιήθηκε διέγερση στον ινιακό φλοιό και την παρεγκεφαλίδα παραμένουν μη ερμηνεύσιμα.
- Ελάχιστες είναι οι μελέτες που εστιάζουν στην μαγνητική διέγερση του εσωτερικού προμετωπιαίου φλοιού, πράγμα αρκετά περίεργο καθώς αποτελεί κομβικό σημείο του δικτύου PM σύμφωνα με το μοντέλο DMN. Όμως, έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες ηλεκτρικής διέγερσης που δείχνουν ότι διέγερση του εσωτερικού προμετωπιαίου φλοιού οδηγεί σε παρεμπόδιση του ανασταλτικού ελέγχου των αναμνήσεων κατά την ανάκτησή τους, προκαλώντας την ανάκτηση περιττών μη επιθυμητών αναμνήσεων στις δοκιμές.

Επιδράσεις από την διέγερση του εγκεφάλου ανάλογα με τη χρονική περίοδο της επεισοδιακής μνήμης

Στην επεισοδιακή μνήμη κάθε διεργασία διακριτά επηρεάζεται από διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου, επιδρώντας τόσο αυτόνομα όσο και μαζί ως δίκτυο, υπάρχουν και πολλοί άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν στις επιδράσεις από τη μαγνητική διέγερση, επικεντρώνοντας στον ρόλο της χρονικής περιόδου που λαμβάνει χώρα η διέγερση. Οι πολλές διαφορετικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα των χρονικών περιόδων οι οποίες είναι: πριν την αποκωδικοποίηση, κατά την αποκωδικοποίηση, πριν την ανάκτηση, κατά την ανάκτηση και κατά τη χρονική στιγμή όπου δύο διεργασίες συμβαίνουν ταυτόχρονα.

1) Πριν την αποκωδικοποίηση

- Θήτα διέγερση του φλοιού της παρεγκεφαλίδας → ενίσχυση αποκωδικοποίηση της επεισοδιακής μνήμης ≠ βήτα διέγερση
- CTBS διέγερση του δικτύου στον ιππόκαμπο → βελτιωμένη ακρίβεια μνήμης για τυπικά μοτίβα.
- RTMS διέγερση του αριστερού DLPFC → μείωση της ικανότητας της μνήμης σε άτομα αποκλειστικά που έδειξαν μειωμένη απόδοση.

2) Κατά την αποκωδικοποίηση (επεξεργασία και αποθήκευση μνήμης)

- RTMS διέγερση στο δεξί DLPFC → με πλήρης συγκέντρωση οδηγούσε σε ενίσχυση της μνήμης, ενώ με ελλιπή συγκέντρωση είχε το ακριβώς αντίθετο αποτέλεσμα.

Όμως, διέγερση στο δεξί DLPFC αμέσως μετά την αποκωδικοποίηση του ερεθίσματος οδηγεί σε διαταραχή της μεταγενέστερης αποκωδικοποίησης της πληροφορίας για τη μακροχρόνια μνήμη.

Επομένως, διέγερση καθ' όλη τη διάρκεια της αποκωδικοποίησης επηρεάζει τον τρόπο με τον οποίο δημιουργούνται οι αναμνήσεις.

3) Πριν την ανάκτηση

- CTBS διέγερση στη γωνιώδη έλικα →περιορισμός της ικανότητας ανάκλησης αυτοβιογραφικών αναμνήσεων.
- Μελέτες cTBS διέγερσης →ενίσχυση αποτελεσματικής ανάκτησης με αναγνώριση αντικειμένων .
- Διέγερση του αριστερού PPC →βελτίωση ικανότητας μη λεκτικής μνήμης, πράγμα που δεν παρατηρήθηκε πριν την διαδικασία αποκωδικοποίησης επισημαίνοντας έτσι τη σημασία της κατάλληλης χρονικής περιόδου της διέγερσης.

Σε μερικές μελέτες, οι διεργασίες της επεισοδιακής μνήμης διεξήχθησαν και πριν και μετά τη διέγερση. Ωστόσο, επειδή η επίδραση της διέγερσης μπορεί να διαρκέσει μέχρι την ανάκτηση, είναι δύσκολο να προσδιοριστεί εάν η παρατηρούμενη επίδραση οφείλεται κυρίως σε μεταβολές στην κωδικοποίηση, στην ανάκτηση ή σε συνδυασμό και των δύο.

- Διέγερση RTMS σε ασθενείς με ήπια γνωστική διαταραχή είχε ως αποτέλεσμα την ενίσχυση της μνήμης τους, μέσω ρύθμισης των σχέσεων συνδεσιμότητας του ιππόκαμπου
- Άλλη μελέτη διέγερσης RTMS βελτίωσε την ικανότητα ανάκτησης αναμνήσεων συσχέτισης προσώπου με λεκτική πληροφορία
- Διέγερση στοχευμένη στον οπίσθιο εσωτερικό δίκτυο επέφερε αυξημένες ενδείξεις στην λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού οδηγώντας σε ενισχυμένη επεισοδιακή μνήμη.

Μια άλλη κρίσιμη πτυχή της επεξεργασίας της επεισοδιακής μνήμης αποτελεί η χρονική αλληλουχία των διαφόρων γνωστικών λειτουργιών. Για παράδειγμα, κατά την κωδικοποίηση, αρχικά ενεργοποιούνται οι φλοιώδεις περιοχές του εγκεφάλου, καθοδηγώντας τα στοιχεία μνήμης προς τις περιοχές του μέσου κρανιακού λοβού(MTL) όπου στη συνέχεια θα κωδικοποιηθούν. Ομοίως, κατά την ανάκτηση, οι διαδικασίες ελέγχου ενεργοποιούνται σε προγενέστερα χρονικά διαστήματα για την επίλυση παρεμβολών, που ενδέχεται να προκύψουν κατά την ανάκτηση αναμνήσεων που συμβαίνουν μεταγενέστερα. Σε μια μελέτη που διερεύνησε αυτή τη χρονική δυναμική στον

εγκέφαλο, οι ερευνητές εφάρμοσαν TMS στο DLPFC σε διαφορετικά χρονικά σημεία του σταδίου επεξεργασίας ενώ ταυτόχρονα συνέλεξαν δεδομένα fMRI. Αυτός ο συνδυασμός του TMS και fMRI, επέτρεψε τη διερεύνηση της συνδεσιμότητας του εγκεφάλου με χρονική ακρίβεια. Τα αποτελέσματα αποκάλυψαν ξεχωριστές επιδράσεις της χρονικής περιόδου σε περιοχές του εγκεφάλου που συνδέονται με τις διάφορες διεργασίες, επισημαίνοντας τις δυνατότητες της TMS-fMRI για την καταγραφή δυναμικής ταχείας συνδεσιμότητας.

Προκλήσεις και μελλοντικός προσανατολισμός

Η TMS είναι μια πολλά υποσχόμενη μη επεμβατική μέθοδος αφού συμβάλει στην μελέτη και τη χαρτογράφηση των νευρωνικών δικτύων της επεισοδιακής μνήμης, όμως εμφανίζει και αρκετές προκλήσεις. Μια από αυτές είναι η μεταβλητότητα και ασυνέπεια στα αποτελέσματα, που ενδέχεται μερικές φορές να παράγει αντικρουόμενα δεδομένα ακόμη και όταν η στόχευση της διέγερσης συμβαίνει στην ίδια περιοχή του εγκεφάλου με παρόμοια πρωτόκολλα διέγερσης. Παράγοντες που συμβάλλουν σε αυτή τη μεταβλητότητα περιλαμβάνουν, τις ατομικές διαφορές στη ανατομία και την οργάνωση των λειτουργικών περιοχών του εγκεφάλου καθώς και τον προσδιορισμό της τιμής κατωφλίου του κινητικού συστήματος.

Ατομικές διαφορές δομικής και λειτουργικής οργάνωσης

Οι διαφορές στην δομική και λειτουργική οργάνωση του εγκεφάλου σε κάθε άτομο ξεχωριστά καθορίζουν τον τρόπο με τον οποίο η διέγερση επηρεάζει τις περιοχές-στόχους, οδηγώντας σε τεχνικά αποτελέσματα που εμφανίζουν έλλειψη σταθερότητας και συνέπειας. Μια επίλυση στο πρόβλημα αυτό είναι η ερευνητική προσέγγιση των νευρικών οδών, που ήδη έχει αρχίσει να εφαρμόζεται για την εξατομίκευση της διέγερσης και την ενίσχυση της αποτελεσματικότητας για κάθε εξεταζόμενο, όμως στις υπάρχοντες έρευνες

δεν λαμβάνεται υπόψη η διαφοροποίηση που λαμβάνει χώρα στα προκείμενα δίκτυα με το πέρασ του χρόνου μεταξύ καταστάσεων ηρεμίας(παθητικότητας) και νοητικών διεργασιών(επεξεργασία ερεθισμάτων, συγκέντρωση), και εστιάζουν κυρίως στην λειτουργία των δικτύων όταν ο εγκέφαλος βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας.

Επιπλέον, η αλληλεπίδραση μιας συγκεκριμένης περιοχής με τα εγκεφαλικά κύματα επηρεάζουν τα αποτελέσματα της μαγνητικής διέγερσης. Τα εγκεφαλικά κύματα ή *neural oscillations* ορίζονται ως ρυθμικά μοτίβα της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου και συμμετέχουν στην επικοινωνία των νευρώνων. Έχουν ανακαλυφθεί τουλάχιστον 10 διαφορετικοί τύποι εγκεφαλικών κυμάτων, ανάλογα με το εύρος τιμών της συχνότητάς τους και την διάρκεια των παλμών(*oscillations*) τους, που κάθε ένας από αυτούς συνδέεται με μια νοητική διεργασία καθορίζοντας την κατάσταση του εγκεφάλου σε μια χρονική στιγμή.

Σημαντικό εργαλείο για την κατανόηση και τη ρύθμιση της εγκεφαλικής δραστηριότητας, προτείνεται ο συνδυασμός της χρήση fMRI υψηλής ακρίβειας, ώστε να παρέχει πιο λεπτομερή και εξατομικευμένα δεδομένα του κάθε ατόμου που μπορούν να ενσωματώνουν τις μεταβολές κατά τις καταστάσεις ηρεμίας και ενεργής λειτουργίας. Με αυτό το τρόπο, μπορούν να χρησιμοποιηθούν και άλλες ταχύτερες τεχνικές απεικόνισης όπως EEG & MEG για την καλύτερη μελέτη των διαφορετικών τύπων εγκεφαλικών κυμάτων και πώς ο κάθε ένας ή η αλληλεπίδραση των διαφορετικών τύπων συσχετίζεται με κάθε λειτουργία της επεισοδικής μνήμης.

- Θήτα κύματα: Όταν αυτού του τύπου νευρώνων δραστηριοποιούνται στον μετωπιαίο φλοιό, συμβάλλουν στις λειτουργίες ελέγχου, αντικατοπτρίζοντας την σημασία της συνεργασίας του ιππόκαμπου με τις προμετωπιαίες περιοχές του εγκεφάλου για τα στάδια αποκωδικοποίησης και ανάκτησης.
- Άλφα + Βήτα: Αποσυγχρονισμός των συχνοτήτων στις περιοχές του βρεγματικού φλοιού φαίνεται αποτελεσματικός στην εκτέλεση των διεργασιών αποκωδικοποίησης και ανάκτησης.

- Βήτα + Γάμμα: Η συνεργατική δραστηριότητα σε μια συγκεκριμένη περιοχή σχετίζεται με μηχανισμούς συγκέντρωσης καθοδικής(προσήλωση στο στόχο) και ανοδικής(ευαίσθητη σε ερεθίσματα) πορείας αντίστοιχα. Επίσης, η σύζευξη των δύο αυτών τύπων στον ιππόκαμπο φαίνεται πως συνεισφέρει και στις διεργασίες της επεισοδιακής μνήμης, συγκεκριμένα κατά τη διαδικασία της αποκωδικοποίησης και ανάκτησης η σχέση των κυμάτων είναι ενδεικτική για την ποιότητα αποθήκευσης της μνήμης και εάν αυτή θα μπορεί αποτελεσματικά να ανακληθεί ή να ξεχαστεί.

Στηρικτικές μελέτες έδειξαν ότι θήτα και γάμμα κύματα χαμηλής δραστηριότητας κατά τη διάρκεια του ύπνου ευθύνονται για την εδραίωση της πληροφορίας στη μνήμη (σημαντικός στόχος μαγνητικής διέγερσης).

Συμπερασματικά, η βέλτιστη κατανόηση των επιδράσεων μαγνητικής διέγερσης σε μια συγκεκριμένη περιοχή, προϋποθέτει την αναγνώριση των φυσιολογικών μοτίβων των εγκεφαλικών κυμάτων πριν την εκτέλεση της μεθόδου. Αυτό καθιστά επιτακτική την ανάγκη για περαιτέρω εξαστομίκευση της μεθόδου, μια επίλυση που δόθηκε από έναν νέο αλγόριθμο διέγερσης τον Closed Loop Stimulation, μια τεχνική που βασίζεται σε δεδομένα από την κατάσταση του εγκεφάλου σε πραγματικό χρόνο για την αποτελεσματική ρύθμιση της συχνότητας της διέγερσης.

Εκτός από αυτό, πρέπει επίσης να δοθεί μεγάλη προσοχή στην ορθή κατηγοριοποίηση των μεθόδων TMS ως ανασταλτικές ή διεγερτικές, όσον αφορά την επίδρασή τους στην δράση των νευρώνων που μεταβάλλεται ανάλογα την περιοχή-στόχου στον εγκέφαλο και την μελετώμενη λειτουργία στην οποία εμπλέκεται.

Η τιμή κατωφλίου του κινητικού νευρώνα και η ενεργοποίηση των περιοχών του φλοιού

Το κατώφλι των κινητικών νευρώνων είναι η κρίσιμη τιμή του δυναμικού της μεμβράνης που πρέπει να ξεπεραστεί ώστε ο νευρώνας να πυροδοτήσει

ένα δυναμικό ενέργειας. Στην τεχνική TMS, οι μέθοδοι προσδιορισμού της τιμής του κατωφλίου στους κινητήριους νευρώνες είναι τυποποιημένοι και απαιτούν την χειροκίνητη παρέμβαση ώστε να προκληθεί το δυναμικό δράσης στον επιθυμητό κινητήριο μυ και να ενεργοποιηθεί με τη σειρά του άλλες περιοχές ανεξάρτητες από το κινητικό νευρικό δίκτυο. Αυτές οι μέθοδοι όμως αποτυγχάνουν να προσέξουν πόσο ευμετάβλητη είναι η ενεργοποίηση άλλων περιοχών του φλοιού ως απόκριση στις εγκεφαλικές δραστηριότητες με τη πάροδο του χρόνου. Ως αποτέλεσμα, ο συνδυασμός τεχνικών νευροαπεικόνισης και συγκεκριμένα του EEG με την μαγνητική διέγερση προσφέρει αξιοπιστία στην διεξαγωγή της θεραπείας εξασφαλίζοντας ακριβείς εκτιμήσεις των περιοχών του φλοιού που έχουν διεγερθεί τοπικά.

Εξελικτικές προοπτικές στα δίκτυα της επεισοδιακής μνήμης

Σύμφωνα με τα υπάρχοντα μοντέλα που αναφέρθηκαν, παρά την αναμφισβήτητη αξία τους και συμβολή στην κατανόηση του ρόλου των περιοχών του εγκεφάλου που εμπλέκονται στην επεισοδιακή μνήμη, τα διάφορα δίκτυα στην επεισοδιακή μνήμη αντιμετωπίζονται ως στατικά. Αυτό αποτελεί μεγάλο πρόβλημα καθώς τα δίκτυα διαμορφώνονται συνεχώς και εξελίσσονται με τη ροή του χρόνου και του χώρου και απαιτεί την πολυδιάστατη κατανόηση τους.

Επακόλουθα, γίνονται προσπάθειες στην ανάπτυξη τεχνικών που να εστιάζουν στην λειτουργική συνδεσιμότητα και τις μεταβολές στην ρυθμική δράση των νευρώνων καθώς και σε προσεγγίσεις που βασίζονται κυρίως σε δεδομένα από εξελιγμένες μεθόδους νευροαπεικόνισης όπως fMRI. Κατ' επέκταση, επιτακτική είναι η ανάγκη διεξαγωγής περισσότερων μελετών που θα επεκτείνονται και στις υπόλοιπες διεργασίες της επεισοδιακής μνήμης, πέρα από την αποκωδικοποίηση και την ανάκτηση, και θα εστιάζουν στην

βραχυπρόθεσμη διατήρηση της πληροφορίας και πιο κρίσιμα στην διαδικασία της εδραίωσης.

Άλλες πτυχές που έχουν παραμείνει ανεξερευνήτες και μπορούν να αποτελέσουν τη βάση για μελλοντικές μελέτες είναι η κατανόηση της διεργασίας της βραχυπρόθεσμης διατήρησης σε διάφορα στάδια της ημέρας, όπως κατά την διάρκεια που το σώμα βρίσκεται ξύπνιο σε κατάσταση ηρεμίας, στην περίοδο πριν βρεθεί σε ύπνο ή καθ' όλη τη διάρκεια του ύπνου, που είναι κρίσιμες για την εδραίωση της πληροφορίας στη μνήμη.

Άλλα είδη Εγκεφαλικής Διέγερσης

Μολονότι, η διακρανιακή μαγνητική διέγερση αποτέλεσε η βασική μέθοδος ενδιαφέροντος αφού υπήρξε το μοναδικό εργαλείο διέγερσης που χρησιμοποιήθηκε στις προκείμενες μελέτες, άξια αναφοράς είναι και τα υπόλοιπα είδη που συγκαταλέγονται στο ευρύ φάσμα τεχνικών εγκεφαλικής διέγερσης. Αρχικά, οι μέθοδοι εγκεφαλικής διέγερσης διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: σε επεμβατικές και μη επεμβατικές. Αναλυτικότερα, οι επεμβατικές μέθοδοι περιλαμβάνουν την διαδικασία χειρουργικής επέμβασης για την εμφύτευση ηλεκτροδίων ή άλλων συσκευών στον εγκέφαλο. Η πιο διαδεδομένη από αυτές είναι η Εν Τω Βάθι Εγκεφαλική Διέγερση που επιτρέπει την στοχευμένη διέγερση βαθύτερων περιοχών κάτω από τον εγκεφαλικό φλοιό, μια ικανότητα που δεν μπορούσε να επιτευχθεί με τη χρήση της TMS.

Από την άλλη στις μη επεμβατικές μεθόδους ανήκουν, εκτός της TMS, η διέγερση με χρήση υπερήχων και η διακρανιακή ηλεκτρική διέγερση(TES). Ωστόσο, πρόσφατες εξελίξεις στην ανάπτυξη μιας μη επεμβατικής μεθόδου που στοχεύει στις βαθύτερες περιοχές του εγκεφάλου έχουν προσφέρει μια νέα οδό στην μελέτη του ρόλου των βαθύτερων περιοχών-στόχων. Έτσι, εισάχθηκε μία νέα τεχνική που χρησιμοποιεί ηλεκτρικά κύματα, η διέγερση παρεμβολής χρόνου(Temporal Interference Stimulation - TIS) που στοχεύει στη διέγερση βαθύτερων περιοχών του εγκεφάλου. Λειτουργεί συνδυάζοντας

δύο ηλεκτρικά ρεύματα υψηλής συχνότητας και έντασης μέσω σταθερών ηλεκτροδίων στο τριχωτό της κεφαλής του ατόμου, τα οποία παρεμβάλλονται σε ένα βαθύτερο σημείο του εγκεφάλου. Η συχνότητα που προκύπτει από την παρεμβολή ισοδυναμεί με τη διαφορά των δύο αυτών υψηλών συχνοτήτων, η οποία βρίσκεται σε νευροφυσιολογικά επίπεδα ώστε να μπορεί να επηρεάσει τη νευρική δραστηριότητα τοπικά της στοχευμένης περιοχής. Έχουν ήδη διεξαχθεί μελέτες που εφάρμοσαν την TIS στοχεύοντας στην περιοχή του ιππόκαμπου και παρατήρησαν σημαντική βελτίωση των διεργασιών της μνήμης και ενίσχυση της λειτουργικής συνδεσιμότητας. Μάλιστα, γίνονται επίσης συνεχώς προσπάθειες ανάπτυξης μιας μη επεμβατικής μεθόδου που θα μπορεί να διεγείρει τις βαθύτερες περιοχές του εγκεφάλου που θα βασίζεται σε μαγνητικά κύματα αντί για ηλεκτρικά.

Αν και δεν έχει δοθεί μεγάλη σημασία στην μέθοδο διακρανιακής ηλεκτρικής διέγερσης, βρίσκει εφαρμογή σε αρκετές έρευνες και έχει επίδραση στις νοητικές διεργασίες. Συγκεκριμένα έπειτα από δύο μετα-αναλύσεις, δηλαδή την συνάθροιση πολλών ποσοτικών δεδομένων από διαφορετικές μελέτες, ερευνώντας την επίδραση των δύο ξεχωριστών ειδών ηλεκτρικής διέγερσης: την διέγερση ανόδου(θετικής πόλωσης) και την διέγερση καθόδου(αρνητικής πόλωσης), δεν επέφεραν κάποιο αξιοσημείωτο αποτέλεσμα. Μια εξαίρεση αυτού αποτέλεσε μια σειρά μελετών, που χρησιμοποίησαν την διέγερση ανόδου σε ενήλικα άτομα, έδειξε σημαντική βελτίωση της μνήμης τους και αμέσως μετά τη διέγερση αλλά και τα ακόλουθα χρόνια.

Ωστόσο η ηλεκτρική διέγερση παρουσιάζει αρκετά τεχνικά προβλήματα κυρίως έλλειψης ακρίβειας στην στόχευση, καθώς τα αποτελέσματά τους τείνουν να αποκλίνουν σημαντικά. Έρευνες έχουν δείξει ότι η ακριβής στόχευση της μεθόδου εμποδίζεται από την ανατομία της κεφαλής και των φυσικών λειτουργιών, συμπεραίνοντας ότι παρόλο που η μέθοδος παρέχει ηλεκτρική διέγερση υψηλής έντασης αποτυγχάνει όμως στην επιλεκτική στόχευση περιοχών. Ως αποτέλεσμα, μπορεί να μην είναι ιδανική για τη διερεύνηση των δραστηριοτήτων σε εξαιρετικά συγκεκριμένες περιοχές ή

σημεία δικτύων του εγκεφάλου. Παρ' όλα αυτά, παραμένουν πολύτιμες για κλινικές εφαρμογές λόγω της φιλικής προς τον χρήστη φύσης τους.

Κλινικές Εφαρμογές και Μελλοντικές Προοπτικές

Συνοψίζοντας, η μέθοδος Διακρανιακής Μαγνητικής Διέγερσης είναι ένα σημαντικό εργαλείο της ιατρικής με ευρύ φάσμα κλινικών εφαρμογών, για τη θεραπεία τόσο ψυχολογικών όσο και νευρολογικών παθήσεων, με μεγαλύτερο ενδιαφέρον στην αντιμετώπιση των διαταραχών μνήμης με την ανάπτυξη νέων μη επεμβατικών επιλογών. Παρόλο που οι πλειονότητα των ερευνών διεξήχθησαν σε νεαρά υγιή άτομα, λαμβάνοντας κυρίως αποτελέσματα από περιορισμένο δημογραφικό, υπήρξαν και μελέτες που έδειξαν σημαντική βελτίωση στη μνήμη των ηλικιωμένων και ατόμων με προβλήματα μνήμης. Στον πληθυσμό των υγιών ατόμων, παρατηρήθηκε πως ένας συγκεκριμένος τύπος διέγερσης στο, αριστερό οπίσθιο βρεγματικό φλοιό οδηγούσε σε ενίσχυση της μνημονικής ικανότητας.

Αν και πολλοί μηχανισμοί που οφείλονται για αυτή την ενίσχυση δεν είναι πλήρως κατανοητοί και ερμηνεύσιμοι, παρακινείται η περαιτέρω μελέτη τους που ώστε να συμβούν νέες παρεμβάσεις σε πληθυσμού με προβλήματα μνήμης όπως ασθενών με τη νόσο Alzheimer και με άλλες μορφές άνοιας. Τέλος, οι μελλοντικές μελέτες οφείλουν να υιοθετήσουν μια πολύπλευρη διάσταση στον τρόπο προσέγγισης των δικτύων της επεισοδιακής μνήμης, στην κατανόηση της ενδο- και δια- επικοινωνίας και τον τρόπο με τον οποίο η λειτουργική συνδεσιμότητα εξελίσσει τις διάφορες διεργασίες της επεισοδιακής μνήμης, ώστε να παρέχουν μια πιο εκσυγχρονισμένη και εξατομικευμένη οπτική. Αυτή μπορεί να επιτευχθεί αποτελεσματικά με τη συνδυαστική χρήση τεχνικών νευροαπεικόνισης όπως fMRI, MEG & EEG που προσφέρουν μια βαθύτερη γνώση της δομικής οργάνωσης και της εγκεφαλικής λειτουργίας σε πραγματικό χρόνο.

Βιβλιογραφία

- Khan, A., Liu, J., Crespo-García, M., Yuan, K., Hu, C.-P., Ren, Z., Ti, C. H. E., Oathes, D. J., & Tong, R. K.-Y. (2025). *From correlation to causation: Understanding episodic memory networks*. **Neuroscience Bulletin**. <https://doi.org/10.1007/s12264-025-01407-2>
- Tulving, E. (2002). *Episodic memory: From mind to brain*. **Annual Review of Psychology**, **53**, 1–25.
<https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135114>
- Britannica (Buzsáki, G.). (n.d.). Neural oscillation (brain-wave physiology). Retrieved November 28, 2025, from
<https://www.britannica.com/science/brain-wave-physiology>

Η μεταφραση
τελεια
Προσοχή στην
παρουσίαση - 10
λεπτα