

Temelji neuroznanosti

Judaš, Miloš; Kostović, Ivica

Authored book / Autorska knjiga

Publication status / Verzija rada: **Published version / Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

Publication year / Godina izdavanja: **1997**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:136919>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-24**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



TEMELJI NEUROZNANOSTI: SADRŽAJ POGLAVLJA

Poglavlje 1:

Razvojno porijeklo i temeljna podjela središnjeg živčanog sustava

Živčani sustav ima središnji i periferni dio

Dva temeljna dijela središnjeg živčanog sustava su mozak (encephalon) i kralježnična moždina (medulla spinalis)

Tri temeljna dijela mozga su moždano deblo (truncus encephalicus), mali mozak (cerebellum) i veliki mozak (cerebrum)

Poznavanje embrionalnog razvoja omogućuje nam potpuniju razdiobu temeljnih dijelova središnjeg živčanog sustava

Središnji živčani sustav se razvija od neuralne cijevi ranog embrija

Ključna promjena oblika neuralne cijevi je pojava moždanih mjehurića, što omogućuje temeljnu regionalnu podjelu mozga

Poglavlje 2:

Stanična građa središnjeg živčanog sustava: neuroni i glija

Dvije temeljne vrste stanica u središnjem živčanom sustavu su neuroni i glija

Četiri glavna morfološka dijela neurona su dendriti, soma, akson i presinaptički aksonski završetak

Tri temeljne neurohistološke metode uveli su krajem prošlog stoljeća Camillo Golgi, Franz Nissl i Carl Weigert

Golgijevom metodom možemo prikazati stvarni izgled neurona

Na temelju broja staničnih nastavaka, neurone dijelimo u unipolarne, bipolarne i multipolarne. Projekcijski neuroni imaju duge aksone, a aksoni interneurona su kratki

Nisslovom metodom prikazujemo citoarhitektoniku tj. opći plan staničnog ustrojstva sive tvari središnjeg živčanog sustava

Mijeloarhitektonika se temelji na Weigertovoj metodi bojanja mijeliniziranih aksona solima nekih teških metala

Neuronske putove može se istražiti metodama što se temelje na prirodnoj pojavi aksonskog prenošenja

Putanju aksona može se prikazati autoradiografijom radioaktivno označenih aminokiselina što aksonskim prenošenjem putuju anterogradno (od some neurona do presinaptičkog završetka aksona)

Putanju aksona može se prikazati histokemijski, na temelju retrogradnog (od presinaptičkog aksonskog završetka prema somi) aksonskog prenošenja peroksidaze hrena (HRP)

Metodom dvostrukog označavanja (retrogradnim prenošenjem dvaju različitih fluorescentnih boja) može se pokazati da se jedan akson svojim ograncima projicira u dva različita moždana područja

Imunocitokemijskim metodama možemo prikazati raznovrsne signalne molekule i neurotransmitersku narav neurona

Glija stanice dijelimo na makrogliju (astrociti i oligodendrociti) i mikrogliju

Stanice mikroglije su rezidentni makrofagi središnjeg živčanog sustava

Astrociti se dijele na fibrozne i protoplazmatske, a imaju ključne funkcije u održavanju homeostaze izvanstanične tekućine moždanog tkiva

Oligodendrociti oblikuju mijelinske ovojnice centralnih aksona, a Schwannove stanice oblikuju mijelinske ovojnice perifernih aksona

Kromatoliza, degeneracija neurona i regeneracija ozlijeđenog aksona

Poglavlje 3:

Morfogeneza i histogeneza središnjeg živčanog sustava i procesi razvojnog preustrojstva

Cijeli središnji živčani sustav se razvija od ektoderma

Histogenetski procesi uzrokuju rast neuralne cijevi, promjene njezinog oblika i promjene građe njezine stijenke

Razvojni stadiji su vremenski, a embrionalne zone prostorni pokazatelji za praćenje histogenetskih procesa

Histogenetske procese dijelimo na "progresivne" i reorganizacijske

Proliferacija se odvija u ventrikularnoj i subventrikularnoj zoni

Neuroni prema svom konačnom odredištu migriraju kroz intermedijalnu zonu

Fetalne sinapse su privremene, a pojave se već u ranog fetusa

Sinaptički elementi isprva se prekomjerno stvaraju, pa dio njih kasnije nestaje

Histogeneza moždane kore obilježena je pojavom posebnih fetalnih zona, a pojava kortikalne ploče označava prijelaz iz embrionalnog u rano fetalno razdoblje

"Subplate" zona ima ključnu ulogu u razvoju moždane kore

Bazalni gangliji telencefalona razvijaju se od ganglijskog brežuljka, a to je područje ključno za patogenezu periventrikularnog krvarenja upriličeno rođene djece

Poglavlje 4:

Izgled i raspodjela sive i bijele tvari kralježnične moždine, moždanog debla i malog mozga

Kralježnična moždina je spinalni dio središnjeg živčanog sustava

Kralježnična moždina je stup tkiva što seže od lubanjskog otvora do drugog slabinskog kralješka, ima dva podebljanja, uski središnji kanal i bijelu tvar na površini a sivu u dubini

Tijekom razvoja, kralježnična moždina zaostaje u rastu za kralježničnim kanalom

Prednji i stražnji korjenovi povezuju 31 par moždinskih živaca s kralježničnom moždinom

Središnji kanal je moždinski dio sustava moždanih komora

Sivu tvar kralježnične moždine čine dorzalni, lateralni i ventralni stupovi, povezani sivom tvari oko središnjeg kanala

Bijelu tvar kralježnične moždine čine tri debela snopa mijeliniziranih aksona

Omjer količine sive i bijele tvari različit je na različitim razinama kralježnične moždine

Moždano deblo spaja kralježničnu moždinu s velikim i malim mozgom

Tri temeljna dijela moždanog debla jesu: produljena moždina (medulla oblongata), most (pons) i srednji mozak (mesencephalon)

Tri uzdužne zone moždanog debla jesu: basis, tegmentum i tectum

Tri para krakova povezuju tri dijela moždanog debla s malim mozgom, a između malog mozga i moždanog debla je IV. moždana komora

S moždanim deblom je povezano 10 moždanih živaca

Mali mozak ima koru, bijelu tvar, 4 parne duboke jezgre i 3 režnja s 10 režnjića što oblikuju središnji vermis i dvije bočne hemisfere

Poglavlje 5:

Izgled i raspodjela sive i bijele tvari velikog mozga: međumozak, krajnji mozak i sustav moždanih komora

Veliki mozak (cerebrum) sastoji se od međumozga (diencephalon) i krajnjeg mozga (telencephalon)

Najveći dio površine velikog mozga prekriva moždana kora, a u dubini bijele tvari smješteni su bazalni gangliji, moždane komore i međumozak

Međumozak okružuje III. moždanu komoru, spaja mezencefalom s telencefalonom i ima 4 temeljna dijela

Telencefalom je pogodno podijeliti u lateralni telencefalom i mediobazalni telencefalom

Četiri temeljna dijela telencefalona su: moždana kora, bijela tvar, bazalni gangliji i lateralne moždane komore

Pukotine (fissurae) i žljebovi (sulci) dijele površinu moždanih polutki u režnjeve (lobi), režnjiće (lobuli) i vijuge (gyri)

Bijela tvar sastoji se od aferentnih i eferentnih projekcijskih, te asocijacijskih i komisurnih vlakana

Bazalni gangliji lateralnog telencefalona jesu: nucleus caudatus, putamen, claustrum i corpus amygdaloideum

Lateralna moždana komora ima središnji dio i tri roga, a interventrikularnim otvorima je povezana s trećom moždanom komorom

U omeđenju moždanih komora sudjeluju brojne strukture telencefalona i diencefalona

Lobus limbicus je medijalni, rubni dio telencefalona što u luku okružuje diencefalom i corpus callosum

Gyrus fornicatus ima 4 dijela i oblikuje vanjski luk rubnog režnja

Formatio hippocampi ima 3 dijela i oblikuje unutarnji luk rubnog režnja

Mediobazalni telencefalon spaja frontalni i temporalni kraj rubnog režnja

Poglavlje 6: Stanična biologija neurona

Neuron je signalna jedinica živčanog sustava

Svaki morfološki dio neurona ima posebnu signalnu funkciju

Narav neurona određuju njegovi proteini

Kretanje proteina kroz stanicu je usmjereno

Put biosinteze, sekrecije, endocitoze i egzocitoze

Endoplazmina mrežica ima središnju ulogu u biosintezi lipida i proteina i služi kao unutarstanično skladište Ca^{2+}

Golgijev kompleks je glavno mjesto sinteze ugljikohidrata te razvrstavanja i daljnjeg usmjeravanja proizvoda endoplazmine mrežice

Lizosomi služe unutarstaničnom "probavljanju" molekula

Endocitoza je proces kojim stanica iz okoline u svoju nutrinu unosi makromolekule i druge čestice

Egzocitoza može biti konstitucijska ili nadzirana

Neurosekretne stanice djeluju i kao endokrine stanice i kao tipični neuroni

Tijekom putovanja sekretnih mjehurića, prenošeni proteini se proteolitički obrađuju

Kretanje mjehurića kroz neuron je dvosmjerno, a sekretni i sinaptički mjehurići su različiti

Za oblikovanje transportnih mjehurića bitni su stvaranje i odbacivanje klatrinskog ili koatomernog ogrtača i uloga proteina što vežu GTP

"Fuzijski stroj" čine četiri skupine proteina (SNARE, Rab, NSF i SNAP) što sudjeluju u odabirnom sidrenju mjehurića i stapanju membrana

Citoskelet neurona je dinamička struktura s nizom bitnih funkcija

Neurotubuli su mikrotubuli neurona

Kinezin i dinein usmjeravaju kretanje organela i čestica duž neurotubula

Aktinski filamenti su mikrofilamenti

Neurofilamenti su intermedijarni filamenti

Aksonsko prenošenje je dvosmjerno (anterogradno ili retrogradno), odabirno i brzo ili sporo

Poglavlje 7: Odabirna propusnost stanične membrane i ionski kanali

Lipidni dvosloj i uklopljeni proteini određuju bioelektrična svojstva membrane

Lipidni dvosloj sadrži fosfolipide, glikolipide i kolesterol

Različiti proteini uklopljeni su u staničnu membranu na različite načine

Glycocalyx i izvanstanični matriks dobro su razvijeni u živčanom sustavu

Stanična membrana je odabirno propusna pregrada između stanice i njezine okoline

Dva izvora energije omogućuju aktivno prenošenje kroz membranu

Na^+ - K^+ ATPaza stvara i održava elektrokemijske gradijente natrijevih i kalijevih iona

Na^+ - K^+ ATPaza održava osmotsku ravnotežu i stabilizira stanični volumen

Ca^{2+} ATPaza nadzire koncentraciju Ca^{2+} u citoplazmi neurona

Razmjenjivači iona nadziru pH vrijednost u citosolu neurona i njihovoj okolini

Brojnost, vrste i raspored ionskih kanala određuju električnu vodljivost membrane neurona

Ionski kanali omogućuju pasivnu difuziju anorganskih iona kroz membranu

Dva bitna svojstva ionskih kanala su ionska selektivnost i postojanje "vrata"

Specifični podražaji otvaraju i zatvaraju "vrata" različitih ionskih kanala

Otvaranje i zatvaranje kanala zapravo su promjene konformacije kanalnog proteina

Različiti dijelovi neuronske membrane imaju različite ionske kanale

Poglavlje 8:

Biofizički temelji ekscitabilnosti: membranski i akcijski potencijal

Kretanje iona kroz membranu mijenja membranski potencijal

Donannovi pokusi objašnjavaju nastanak i održavanje različite raspodjele iona

Nernstova jednačina pokazuje kako kretanje iona kroz membranu stvara razliku električnog potencijala

Membranski potencijal može se izravno izmjeriti na živom aksonu ili neuronu

Membrana neurona propusna je za nekoliko vrsta iona

Teorijom sržnog vodiča tumačimo pasivna električna svojstva membrane

Akson je sličan podmorskom telegrafskom kabelu

Pasivna električna svojstva prikazujemo modelom ekvivalentnog električnog kruga

Otvaranje ionskih kanala dovodi do smanjenja membranskog otpora i povećanja vodljivosti membrane

Krivulja odnosa struje i napona otkriva nam ispravljačka (rektifikacijska) svojstva stanične membrane

Membrana djeluje kao električni kondenzator

Membranska struja (I_m) ima dvije komponente: kapacitivnu (I_C) i ionsku (I_R)

Vremenska i prostorna konstanta membrane ključni su pokazatelji elektrotoničkog širenja promjena membranskog potencijala

Nastanak i vođenje akcijskog potencijala

Akcijski potencijal je kratkotrajni val depolarizacije, konstantne amplitude, što duž aksona putuje konstantnom brzinom

Akcijski potencijal praćen je prolaznim smanjenjem membranskog otpora

Prebačaj otkriva presudnu ulogu Na^+ u nastanku akcijskog potencijala

Metoda "prikovanog" napona omogućuje mjerenje membranske struje (I_m) i praćenje promjena ionske permeabilnosti

Ionska struja (I_R) ima dvije glavne komponente: I_{Na} i I_{K}

Naknadne potencijale omogućuju otvoreni K^+ -kanali, a razdoblja refrakternosti ograničuju učestalost akcijskih potencijala

Skokovito vođenje akcijskog potencijala uzrokovano je postojanjem mijelinske ovojnice i različitom raspodjelom ionskih kanala duž aksona

Poglavlje 9: Signalne molekule i signalni mehanizmi

Međustanični signali prenose se izravnim dodiranjem stanica ili izlučenim signalnim molekulama

Membrana odraslih neurona sadrži dvije glavne vrste receptora: ionotropne i metabotropne

Trimerni G-proteini združuju metabotropni receptor s ciljnim enzimima ili ionskim kanalima

Djelujući na adenilil ciklazu, G-proteini mijenjaju koncentraciju cAMP u neuronu

Mijenjajući koncentraciju cAMP u njušnim receptorima, posebni G-proteini omogućuju prijenos "njušnih" signala u mozak

Mijenjajući koncentraciju cGMP u fotoreceptorima mrežnice, posebni G-proteini započinju prijenos "vidnih" signala u mozak

Neki G-proteini izravno nadziru ionske kanale i tako mijenjaju ekscitabilnost membrane

G-proteini aktiviraju fosfolipazu C-beta i tako pokreću signalni put inozitolnih fosfolipida

G-proteini nadziru tri unutarstanična signalna puta u kojima sudjeluje pet drugih glasnika

Procesi fosforilacije i defosforilacije ciljnih proteina imaju ključnu ulogu u signalnim funkcijama neurona

cAMP aktivira protein kinaze A (PKA)

DAG aktivira protein kinaze C (PKC)

Posebna uloga i homeostaza Ca^{2+} u neuronima

Ioni kalcija imaju ključnu ulogu u najvažnijim funkcijama živčanog sustava i djeluju kao univerzalni drugi glasnik

Ioni kalcija u citosol ulaze iz dva izvora: izvanstanične tekućine i unutarstaničnih skladišta

Ca^{2+} kanali neurona regulirani su ili naponom ili signalnom molekulom

IP₃ oslobađa ione kalcija iz unutarstaničnih skladišta

Ca²⁺ se brzo odstranjuju iz citosola na nekoliko načina

Kalmodulin je posvudašnji unutarstanični receptor za Ca²⁺

CaM-kinaze posreduju većinu učinaka Ca²⁺ u neuronima

Signalni putovi Ca²⁺ i cAMP su međusobno povezani

Ca²⁺ funkcionalno povezuju PKC i PLC-beta

Ca²⁺ mogu aktivirati posebne K⁺-kanale (BK i SK kanale)

Ca²⁺ aktiviraju nespecifične kationske kanale (CAN kanale)

Neki vanjski signali mijenjaju ekspresiju gena odraslih neurona

Sažetak poglavlja: kratkoročne, srednjoročne i dugoročne posljedice aktivacije receptora

Poglavlje 10: Građa i funkcija sinapsi

Temeljni dijelovi kemijske sinapse su presinaptički element, sinaptička pukotina i postsinaptički element

Presinaptički element sadrži sinaptičke mjehuriće usidrene u "aktivnim zonama" presinaptičke membrane

U različitim vrstama sinaptičkih mjehurića uskladištene su različite vrste neurotransmitera

Sinaptičku pukotinu ispunjava materijal složenog molekularnog sastava

U membranu postsinaptičkog elementa uklopljeni su receptori i ionski kanali, a postsinaptičko zgusnuće citoplazme sadrži važne signalne molekule

Strukturu sinapsi moguće je povezati s njihovom funkcijom

Različite vrste sinapsi razmještene su po različitim dijelovima postsinaptičkog neurona

Egzocitoza je precizno nadzirani proces oslobađanja "kvantnih" količina neurotransmitera iz sinaptičkih mjehurića

Depolarizacija omogućuje utjecanje Ca²⁺ u presinaptički završetak aksona i započinjanje ciklusa egzocitoze

Ciklus egzocitoze je složen slijed proteinskih interakcija

Aktivacija ionotropnih receptora dovodi do izravnih promjena ionske propusnosti postsinaptičke membrane i nastanka postsinaptičkih potencijala

EPSP je posljedica otvaranja kationskih receptora-kanala

IPSP je posljedica otvaranja kloridnih receptora-kanala

Sve vrste neuronske signalizacije temelje se na istom skupu ionskih mehanizama

Acetilholin je ekscitacijski neurotransmiter neuromišićne sinapse

U usporedbi s neuromišićnom sinapsom, centralne sinapse imaju jednako opće ustrojstvo,

ali i posebna svojstva

Mehanizmi presinaptičke i postsinaptičke inhibicije i facilitacije su različiti

Sinaptička integracija je vremensko i prostorno zbrajanje EPSP i IPSP u zoni okidanja

Sinaptička plastičnost: ljudska osobnost temelji se na promjenama "snage" i "učinkovitosti" sinapsi

Sinaptička signalizacija prekida se odstranjivanjem neurotransmitera iz sinaptičke pukotine na tri načina: difuzijom, hidrolitičkom razgradnjom i ponovnim unošenjem u presinaptički element

Bolesti sinapse: otrovi, droge, lijekovi i protutijela mogu odabirno djelovati na različite korake sinaptičke signalizacije

Lambert-Eatonov sindrom je autoimuna bolest što ometa utjecanje Ca^{2+} u presinaptički element

Otrovi pauka i toksini tetanusa i botulizma ometaju različite faze egzocitoze

Myasthenia gravis je autoimuna bolest u kojoj propadaju nikotinski receptori neuromišićne sinapse

Kurare je otrov što blokira prijenos signala kroz neuromišićnu sinapsu

Lijekovi što ometaju ponovno unošenje monoaminskih neurotransmitera u presinaptički element imaju važnu ulogu u psihijatriji

Poglavlje 11: Neurotransmiteri, neuropeptidi i njihovi receptori

Postsinaptički receptori određuju narav i trajanje sinaptičke signalizacije

Ionotropni receptori omogućuju brzu sinaptičku signalizaciju, dok je signalizacija posredstvom metabotropnih receptora sporija

Dva ključna svojstva receptora su specifičnost vezanja liganda i specifičnost učinka

Istražujući fiziološke funkcije receptora, sintetske spojeve rabimo kao agoniste ili antagoniste endogenih liganada

Broj i aktivnost receptora su pod trajnim fiziološkim nadzorom

U sinaptičkoj signalizaciji neuroni rabe dvije vrste signalnih molekula: klasične neurotransmitere i neuroaktivne peptide

Devet klasičnih neurotransmitera su male signalne molekule

Glutamat je glavni neurotransmiter brze ekscitacije, a djeluje preko brojnih vrsta ionotropnih i metabotropnih receptora

GABA i glicin su glavni neurotransmiteri brze inhibicije u središnjem živčanom sustavu

Acetilholin djeluje preko ionotropnih nikotinskih i metabotropnih muskarinskih receptora

Monoaminski neurotransmiteri su kateholamini (dopamin, noradrenalin i adrenalin) ili indoleamini (serotonin), a u tu skupinu obično ubrajamo i histamin

Monoamini su uskladišteni u malim i srednje velikim mjehurićima guste srži, te u kromafinim zrcima

Monoaminski receptori aktiviraju ili inhibiraju adenilil ciklazu, aktiviraju fosfolipazu C i/ili posredstvom G-proteina moduliraju ionske kanale

Glavni mehanizam inaktivacije monoamina u sinapsi je ponovno unošenje u presinaptički aksonski završetak ili gliju, a glavni razgradni enzimi monoamina su MAO i COMT

Mnogo je različitih vrsta neuroaktivnih peptida

Sinteza i obrada neuropeptida

Jedan neuron može sintetizirati i klasični neurotransmiter i jedan ili nekoliko neuropeptida, pa govorimo o "koegzistenciji" transmitera u neuronu

Poglavlje 12:

Stanični temelji ponašanja: neuronski nizovi, putovi, krugovi, mreže i sustavi

Neuroni su međusobno povezani na niz različitih načina

Načelo divergencije i načelo konvergencije su temeljna obilježja funkcioniranja živčanog sustava

Jednostavni spinalni refleksi krugovi i osjetni i motorički moždani putovi ustrojeni su kao monosinaptički i polisinaptički nizovi ("otvoreni krugovi") neurona

Jednostavni "zatvoreni" neuronski krugovi povratne sprege, što se temelje na postojanju rekurentnih kolaterala i inhibicijskog interneurona, imaju modulacijske i zaštitne funkcije

Facilitacija pospješuje odgovor neurona na subliminalne podražaje, a disinhibicija je poseban oblik facilitacije

Pojave naknadnog okidanja i novačenja temelje se na "otvorenim" neuronskim krugovima s umetnutim višestrukim usporednim nizovima interneurona

Homeostatske moždane funkcije temelje se na složenim oblicima zatvorenih neuronskih krugova povratne sprege

Nadzorni sustavi su sustavi što reguliraju rad drugih sustava

Poglavlje 13:

Podsjetnik na građu i funkcije perifernog i autonomnog živčanog sustava

Periferni živčani sustav se sastoji od živaca, njihovih korjenova i spletova, perifernih neurona što oblikuju osjetne i autonomne ganglije, osjetnih receptora i glija stanica

Centralni nastavci primarnih aferentnih neurona oblikuju dorzalne korjenove, a aksoni motoneurona oblikuju ventralne korjenove kralježnične moždine

Aksone perifernih živaca razvrstavamo u zasebne skupine na temelju promjera i brzine vođenja akcijskih potencijala

Poglavlje 14:

Ustrojstvo sive i bijele tvari kralježnične moždine

Tri debela snopa bijele tvari okružuju tri stupa i središnji dio sive tvari kralježnične moždine

Tri glavne vrste neurona u sivoj tvari kralježnične moždine su: stanice korjenova, stanice snopova i interneuroni

Broer Rexed je sivu tvar kralježnične moždine podijelio u 10 citoarhitektonskih slojeva

Bijela tvar kralježnične moždine sastavljena je od uzlaznih osjetnih, silaznih motoričkih i dvosmjernih asocijacijskih putova

Dugi uzlazni putovi su osjetni

Dugi silazni putovi su motorički

Fasciculi proprii su asocijacijski putovi kralježnične moždine

Kliničko-anatomski sindromi kralježnične moždine

Neke bolesti odabirno pogađaju samo donji motoneuron, samo gornji motoneuron, ili i gornji i donji motoneuron

Neke bolesti odabirno pogađaju osjetne neurone i putove

Neke bolesti istodobno pogađaju i osjetne i motoričke putove i strukture

Djelomično ili potpuno presijecanje kralježnične moždine uzrokuje različite kliničke sindrome

Poglavlje 15:

Ustrojstvo sive i bijele tvari moždanog debla

Na prijelazu iz kralježnične u produljenu moždinu dolazi do bitnih promjena unutarnjeg ustrojstva

Vanjski izgled moždanog debla izraz je njegove unutarnje građe – izbočine i polja na površini odgovaraju jezgrama ili snopovima aksona u dubini

Moždano deblo sadrži 6 funkcionalnih skupina sive tvari

Tegmentum sadrži osjetne, motoričke i parasimpatičke jezgre 10 moždanih živaca

Posebne osjetne jezgre su u tegmentumu i tektumu

Posebne motoričke jezgre su nucleus ruber, nucleus niger, nuclei pontis i sklop donje olive

Retikularna formacija proteže se kroz cijelo moždano deblo

Monoaminske i acetilkolinske skupine neurona su u tegmentumu

Ostale posebne jezgre moždanog debla

Kroz moždano deblo prolaze (ili iz njega polaze) dugi osjetni i motorički putovi

Neki dugi osjetni putovi uzlaze kroz tegmentum moždanog debla prema talamusu i kori velikog mozga

Neki dugi osjetni putovi uzlaze kroz moždano deblo prema kori malog mozga

Kortikospinalni i kortikonuklearni put sliaze kroz moždano deblo izravno na bulbospinalne i spinalne motoneurone

Iz moždanog debla polaze silazni motorički i monoaminski putovi u kralježničnu moždinu

U moždano deblo silaze izvršni putovi iz kore velikog mozga

Dva snopa (FLD i MFB) povezuju limbičke strukture s moždanim deblom i kralježničnom moždinom

Moždani živci

Nervus trigeminus

Nervus facialis

Nervus glossopharyngeus, nervus vagus i nervus accessorius

Poglavlje 16: Ustrojstvo sive i bijele tvari međumozga

Subthalamus je malo područje složene građe, kroz koje prolaze osjetni, motorički i uzlazni monoaminski putovi

Talamus je razdijeljen na područja i jezgre, a aksoni talamičkih neurona oblikuju moćni talamokortikalni sustav

Dvije sagitalne ploče bijele tvari dijele talamus u četiri temeljna područja

Talamokortikalni sustav se sastoji od 4 velika snopa mijeliniziranih aksona (pedunculi thalami)

Četiri područja sive tvari talamusa zapravo sadrže 7 skupina jezgara

Tri prednje jezgre talamusa i laterodorzalna (LD) jezgra su dio limbičkog sustava

Mediodorzalna (MD) jezgra je glavna jezgra medijalne skupine, a povezana je s asocijacijskom moždanom korom čeonog režnja i strukturama limbičkog sustava

Jezgre ventrolateralne skupine su osjetne i motoričke jezgre talamusa

Intralaminarne (IL) jezgre su dio uzlaznog sustava za regulaciju stanja svijesti

Retikularna jezgra (NR) je jedina jezgra talamusa što aksoni ne šalje u moždanu koru, nego moćno inhibira većinu drugih jezgara talamusa

Veze i funkcije jezgara središnje crte slabo poznajemo

Lateroposteriorna (LP) jezgra i pulvinar su povezani s asocijacijskim kortikalnim poljima tjemnog, zatiljnog i sljepoočnog režnja

Poglavlje 17: Ustrojstvo neurotransmiterskih sustava i retikularne formacije

Neurotransmiteri brze ekscitacije i inhibicije: glutamat i GABA

Glutamat je neurotransmiter piramidnih neurona moždane kore i većine dugih silaznih i uzlaznih projekcijskih sustava

GABA je neurotransmiter većine interneurona središnjeg živčanog sustava i većine projekcijskih neurona bazalnih ganglija i malog mozga

Sustavi acetilkolinskih neurona

Acetilkinolin je neurotransmiter motoneurona, preganglijskih simpatičkih, te preganglijskih i postganglijskih parasimpatičkih neurona

Acetilkolinski neuroni mediobazalnog telencefalona (skupine Ch1-Ch4)

Acetilkolinski neuroni medijalne habenularne jezgre (Ch7) i tegmentuma moždanog debla (Ch5, Ch6 i Ch8)

Sustavi monoaminskih neurona

Opća podjela monoaminskih neurona u skupine A1-A16 i B1-B9

Noradrenalinski neuroni – locus coeruleus i skupine A1-A7

Dopaminski neuroni – substantia nigra, VTA i skupine A8-A16

Serotoninski neuroni – nuclei raphes (skupine B1-B9)

Histaminski sustav neurona je smješten u tuberomamilarnom dijelu hipotalamusa i inervira najveći dio moždane kore

Retikularna formacija zauzima središnji dio tegmentuma moždanog debla i dijeli se u tri uzdužne funkcionalne zone

Rostralni i kaudalni dio RF sudjeluju u regulaciji stanja svijesti

Silazni retikulospinalni putovi, što polaze iz RFM, facilitiraju i inhibiraju spinalne reflekse

Neki retikulospinalni i silazni monoaminski putovi moduliraju prijenos osjetnih informacija na razini spinalnog segmenta

RFL ima složene funkcije i djeluje kao posrednik između limbičkog i autonomnog živčanog sustava

Poglavlje 18:

Regionalno, arealno, laminarno i modularno ustrojstvo moždane kore

Arhitektonika je temeljna metoda istraživanja građe moždane kore

Citoarhitektonika pokazuje da su kortikalni neuroni raspoređeni u slojeve (laminae) i stupiće (columnae)

Moždanu koru dijelimo u isocortex i allocortex

Od temeljnog šestoslojnog tipa se razvijaju homotipni i heterotipni izokorteks

Odrasli homotipni izokorteks ima 6 slojeva

Odrasli heterotipni izokorteks obuhvaća agranularna i hipergranularna (koniokortikalna) polja

Alokorteks se dijeli u dvoslojni paleokorteks, troslojni arhikorteks i obično petoslojni mezokorteks

Neuroni moždane kore su piramidni i nepiramidni

Dvije glavne vrste neokortikalnih neurona su piramidni i nepiramidni

Piramidni neuroni su glavni neuroni moždane kore i mogu biti projekcijski, asocijacijski ili komisurni

Piramidni neuroni su ekscitacijski i njihov glavni neurotransmiter je glutamat

Nepiramidni neuroni su interneuroni

Neki interneuroni su ekscitacijski

Većina interneurona su inhibicijski, njihov glavni neurotransmiter je GABA, no oni sadrže i brojne neuropeptide

Aferentni sustavi vlakana moždane kore mogu biti ekscitacijski ili modulacijski, a dijelimo ih u tri velike skupine

Svaki sloj moždane kore ima specifične ulazne (aferentne) i izlazne (eferentne) neuronske veze

Radijalni stupići (kolumne) su temeljne strukturno-funkcionalne jedinice moždane kore

Četiri temeljna citoarhitektonska tipa moždane kore mogu se povezati s pet funkcionalnih skupina kortikalnih polja

Četiri temeljna citoarhitektonska tipa moždane kore su palaeocortex, archicortex, mesocortex i isocortex

Pet funkcionalnih skupina kortikalnih polja su: primarna osjetno-motorička, unimodalna i heteromodalna asocijacijska, te limbička i paralimbička polja

Primarna osjetno-motorička i unimodalna asocijacijska polja izravno upravljaju djelovanjem organizma u okolnom svijetu

Limbička polja i hipotalamus izravno upravljaju održavanjem homeostaze

Heteromodalna asocijacijska i paralimbička polja usklađuju unutarnja stanja organizma s realnostima vanjskog svijeta

Poglavlje 19:

Opće moždane funkcije: uzlazni aktivacijski sustavi, EEG, stupnjevi budnosti i stanja svijesti

Budnost i spavanje su stanja svijesti i stanja ponašanja

EEG valovi se temelje na skupnim električnim svojstvima neurona moždane kore

Postsinaptički potencijali piramidnih neurona moždane kore imaju ključnu ulogu u nastanku EEG valova

Moždano tkivo djeluje kao volumni vodič, a izvanstanične struje teku od mirujućeg dijela membrane ("izvora") prema depolariziranom dijelu membrane ("ušću")

Posebna svojstva piramidnih neurona moždane kore omogućuju pojavu EEG valova

Različiti sustavi aferentnih aksona uzrokuju različite promjene električne aktivnosti moždane kore

Na temelju frekvencije, amplitude i izgleda zapisa, razlikujemo 4 glavne skupine EEG valova

Glavne promjene EEG valova su aktivacija (desinkronizacija) i inaktivacija (sinkronizacija)

Evocirani potencijali nastaju nakon podraživanja specifičnih osjetnih sustava ili jezgara talamusa

Talamokortikalne projekcije specifičnih i nespecifičnih jezgara talamusa različito djeluju na moždanu koru

Ponavljano podraživanje specifičnih jezgara uzrokuje pojavu pojačavanja, a ponavljano podraživanje nespecifičnih jezgara uzrokuje pojavu novačenja

Intralaminarne jezgre talamusa su glavni dio nespecifičnog talamokortikalnog sustava

Ritmične oscilacije aktivnosti talamokortikalnih neurona omogućuju pojavu vretena spavanja, a predvodnik tih oscilacija je retikularna jezgra talamusa

Acetilkolinski i monoaminski uzlazni aksoni i retikularna formacija moduliraju ekscitabilnost talamokortikalnog sustava

Acetilkolinski aferentni sustav mijenja modus aktivnosti talamokortikalnih neurona i povećava ekscitabilnost talamičkih i kortikalnih neurona

Skupine Ch5/Ch6 ekscitiraju talamokortikalne neurone, a zajedno s nucleus cuneiformis inhibiraju retikularnu jezgru talamusa

Skupine Ch2-Ch4 moćno djeluju na neokortikalne neurone

Presijecanjem moždanog debla mačke otkrivene su različite uloge rostralne i kaudalne retikularne formacije

Učinci monoaminskih uzlaznih aksona

Neurobiološki mehanizmi što omogućuju prijelaze između različitih stanja svijesti još uvijek su slabo poznati

Spavanje ima stadije što se ciklički ponavljaju tijekom noći

Poglavlje 20:

Moždane ovojnice i krvne žile, endim i koroidni spletovi moždanih komora, cirkumventrikularni organi

Tri moždane ovojnice ovijaju, podupiru, zaštićuju i pregrađuju tkivo središnjeg živčanog sustava

Tri moždane ovojnice su: dur mater, arachnoidea i pia mater

Dura mater kralježnične moždine je jedinstvena ovojnica, a dura mater mozga ima dva lista

Podvostručnja (duplikature) unutarnjeg lista moždane dure oblikuju pregrade i omeđuju šupljine

Arachnoidea i pia mater su slične građe i razvojnog podrijetla, a spojene su nježnim vezivnim mostićima

Prostori između moždanih ovojnica su ispunjeni različitim sastojcima

Cerebrospinalna tekućina iz sustava moždanih komora kroz tri otvora dopijeva u subarahnoidni prostor

Subarahnoidni prostor je na nekim mjestima proširen u cisterne

Sinusi dure su ispunjeni venskom krvlju, a u njih se na nekim mjestima izbočuju posebne (Pacchionijeve) arahnoidne izrasline

Venae emissariae prolaze kroz kosti lubanje i spajaju sinuse dure s površinskim i diploičnim venama lubanje

Arteriae vertebrales i arteriae radicales su dva glavna izvora arterijske krvi za kralježničnu moždinu, a raspored moždinskih vena je sličan rasporedu moždinskih arterija

Mozak arterijsku krv prima preko unutarnjih karotidnih i vertebralnih arterija, što se na bazi mozga spoje u Willisov prsten

Moždane arterije imaju kortikalne i centralne ogranke

Gornji sagitalni sinus prima krv iz površinskih moždanih vena, a v. cerebri interna i v. cerebri magna primaju krv iz dubokih moždanih vena

Moždano deblo i mali mozak arterijsku krv primaju preko vertebralnog bazilarnog sustava

Vensku krv iz moždanog debla i malog mozga odvođe različiti venski sustavi

Moždane komore oblaže ependim, a u njima su smješteni koroidni spletovi što izlučuju cerebrospinalnu tekućinu

U određenim područjima stijenki moždanih komora su smješteni posebni cirkumventrikularni organi

Poglavlje 21:

Fiziologija cerebrospinalnog likvora i intrakranijski tlak

Cerebrospinalni likvor ispunjava sustav moždanih komora i subarahnoidni prostor

Cerebrospinalni likvor mehanički štiti mozak i pomaže održavanju homeostaze izvanstanične tekućine moždanog tkiva

Volumen cerebrospinalnog likvora je oko 150 ml, a njegov sastav je sličan sastavu krvne plazme

Sastav likvora se može promijeniti zbog bolesti središnjeg živčanog sustava

Općenito se vjeruje da se likvor stvara u moždanim komorama, teče poput spore rijeke kroz komore i subarahnoidni prostor i ulijeva se u venske sinuse dure

Intrakranijski tlak (tlak cerebrospinalnog likvora) ovisi o interakciji intrakranijskih volumena mozga, krvi i likvora

Različiti procesi mogu promijeniti volumen mozga i time utjecati na visinu tlaka likvora

Promjene intrakranijskog volumena krvi brzo se odražavaju na intrakranijski tlak

Edem mozga može uzrokovati hernijaciju moždanog tkiva

Cerebralni perfuzijski tlak

Poglavlje 22:

Načela ustrojstva osjetnih sustava, vrste osjeta i osjetni receptori

Osjetne informacije omogućuju nastanak svjesnog osjeta, kontrolu pokreta i održavanje stanja budnosti i pozornosti

Svi osjetni sustavi su ustrojeni prema istom općem planu

Osjetni receptori pretvaraju energiju fizičkog podražaja u neuralne impulse, što prema mozgu putuju kao akcijski potencijali primarnih aferentnih vlakana

Osjetni receptori i osjetni neuroni imaju receptivna polja

U osjetnim putovima, talamus je ključna struktura preko koje osjetni podaci dopijevaju u moždanu koru

Osjetni sustavi su ustrojeni i hijerarhijski i paralelno

Osjetni sustavi su ustrojeni i topografski

Četiri obilježja fizičkog podražaja mogu se kvantitativno povezati s psihološkim svojstvima svjesnog osjeta

Pet glavnih tradicionalnih modaliteta osjeta su: vid, sluh, okus, miris i dodir

Intenzitet osjeta je razmjeran intenzitetu podražaja

Trajanje osjeta je određeno odnosom intenziteta podražaja i opaženog intenziteta

Dva ključna prostorna obilježja osjeta su određivanje mjesta podraživanja (lokalizacija) i razlikovanje dvaju susjednih podražaja (diskriminacija)

Osjetni receptori prevode svojstva podražaja u neuralne kodove

Frekvencijski i populacijski kod kodiraju intenzitet podražaja

Osjetni receptori se na podražaj adaptiraju brzo ili sporo i time kodiraju njegovo trajanje

Kod označenog kanala omogućuje prepoznavanje modaliteta osjeta

Poglavlje 23:

Bol, toplina i hladnoća – anterolateralni osjetni sustav

Kožni termoreceptori bilježe i postojanu temperaturu kože i njezine promjene

Tri glavne vrste boli su brza površinska, spora površinska i duboka utrobna bol

Mehanički (A δ -vlakna) i polimodalni (C-vlakna) nociceptori reagiraju na škodljive podražaje što oštećuju tkivo

Nakon oštećenja tkiva, bolna preosjetljivost (hyperalgesia) se javlja zbog senzitivacije nociceptora

Različite vrste kožnih osjeta gube se pravilnim slijedom nakon djelovanja lokalnih anestetika

Primarna aferentna nocicepcijska vlakna završavaju na sekundarnim osjetnim neuronima i interneuronima smještenim u nekoliko Rexedovih slojeva

Aksoni sekundarnih osjetnih neurona oblikuju anterolateralni sustav za prijenos osjeta boli i temperature, sastavljen od 4 uzlazna puta

Teorija nadziranog ulaza: prijenos osjeta boli može se modulirati na razini spinalnog segmenta promjenom ravnoteže između aktivnosti nocicepcijskih i ostalih aferentnih vlakana

Silazni putovi sustava endogene analgezije također mogu modulirati prijenos osjeta boli na razini spinalnog segmenta

Opijatni analgetici ne djeluju na nociceptore nego na centralne strukture silaznog sustava endogene analgezije

Silazni serotoninski i noradrenalinški putovi i lokalni encefalinski interneuroni i receptori u dorzalnom rogu usklađeno moduliraju prijenos nocicepcijskih informacija

Poglavlje 24:

Dodir, pritisak i kinestezija – sustav dorzalnih kolumni

Mehaničko podraživanje kože uzrokuje različite oblike svjesnog osjeta, a mehanoreceptore razvrstavamo na temelju njihove sposobnosti da signaliziraju brzinu, jačinu i usmjerenost podražaja

Četiri glavne vrste mehanoreceptora u koži dlanova i prstiju omogućuju osjet dodira, pritiska i vibracije

Statička propriocepcija je osjet položaja udova, a dinamička propriocepcija (= kinestezija) je osjet kretanja udova

Aktivni i pasivni dodir: haptički sustav omogućuje dodirnu stereognoziju, tj. prepoznavanje predmeta opipavanjem

Tri glavna snopa osjetnog puta za dodir i kinesteziju iz trupa i udova su: fasciculus gracilis, fasciculus cuneatus i lemniscus medialis

Kratke grane centralnih nastavaka primarnih mehanoreceptivskih neurona završavaju u dubokim slojevima dorzalnog roga, intermedijalnoj zoni i ventralnom rogu

Duge uzlazne grane centralnih nastavaka primarnih mehanoreceptivskih neurona uzlaze kroz istostrane dorzalne kolumne kao medijalni fasciculus gracilis i lateralni fasciculus cuneatus

Aksoni sekundarnih neurona (smještenih u nucleus gracilis et cuneatus) odlaze u luku ventromedijalno kao fibrae arcuatae internae, križaju stranu i oblikuju lemniscus medialis

Treći neuron je smješten u ventroposterolateralnoj (VPL) jezgri talamusa, a njegovi aksoni završavaju u primarnoj somatosenzibilnoj kori postcentralne vijuge (polja 3, 1 i 2)

Svaki dio kože je somatotopski predstavljen u primarnoj somatosenzibilnoj kori sukladno broju receptora u njemu

Neuroni primarne somatosenzibilne kore su raspoređeni u okomite stupiće što analiziraju specifičnu vrstu mehaničkog podražaja

Nervus trigeminus prenosi osjet dodira i kinestezije iz područja lica

Prvi neuron osjetnog puta za dodir i kinesteziju iz područja lica je smješten u polumjesečastom gangliju

Drugi neuron je smješten u glavnoj (pontinoj) jezgri trigeminusa

Treći neuron je smješten u ventroposteromedijalnoj (VPM) jezgri talamusa

Poglavlje 25:

Uho – organ sluha i ravnoteže

Organ ravnoteže i slušni organ su smješteni u unutarnjem uhu

Prvi neuron slušnog puta je smješten u spiralnom gangliju pužnice, a prvi neuron vestibularnog puta je smješten u vestibularnom gangliju u dnu unutarnjeg zvukovoda

Bubnjić i slušne koščiце prenose titranje zraka na tekućinu unutarnjeg uha

Cortijev slušni organ je smješten u pužnici

Pužnica ima tri zavojska stubišta (scalae) ispunjena tekućinom, a u srednjem stubištu je smješten dio membranskog labirinta (ductus cochlearis) s Cortijevim spiralnim organom

Cortijev organ je smješten na bazilarnoj membrani srednjeg stubišta, ispunjenog endolimfom

Cortijev organ se sastoji od potpornih i nekoliko nizova osjetnih stanica s dlačicama, a njih prekriva pokrovna membrana

Osjetne stanice Cortijevog organa inerviraju i aferentni i eferentni aksoni

Organ ravnoteže se sastoji od tri polukružna kanalića, membranske vrećice (sacculus) i membranske mješinice (utricle)

Vestibularne osjetne stanice oblikuju tri polumjesečasta grebena i dvije pločaste mrlje osjetnog epitela

Poglavlje 26:

Slušni i vestibularni sustav

Zvuk je tlačni val što se širi zrakom

Zvuk uzrokuje titranje bubnjića i slušnih koščica

Titraji provodnog aparata uzrokuju pojavu valova u tekućini pužnice

Pojava valova tekućine u pužnici uzrokuje titranje osjetnih stanica s dlačicama, a različiti dijelovi bazilarne membrane odabirno odgovaraju na različite frekvencije zvuka

I pojedinačne osjetne stanice odabirno odgovaraju na različite frekvencije zvuka

Osjetne stanice s dlačicama djeluju kao pretvarači mehaničkog titranja u električne akcijske potencijale slušnog živca

Specifične neuronske veze povezuju neka područja moždanog debla, međumozga i moždane kore u središnji slušni sustav

Drugi neuron slušnog puta je smješten u dorzalnoj i ventralnoj kohlearnoj jezgri

Treći neuron slušnog puta je smješten u nekoliko jezgara moždanog debla

Od donjih kolikula, slušni put se do moždane kore nastavlja preko medijalnog koljenastog tijela

Bilateralni slušni putovi omogućuju lokalizaciju izvora zvuka

Silazne slušne projekcije omogućuju mozgu da nadzire dinamičke funkcije pužnice

Vrste i stupnjevi oštećenja sluha

Vestibularni sustav ima tri glavne funkcionalne zadaće

Osjetne stanice vestibularnih organa su strukturno i funkcionalno polarizirane

Polukružni kanali bilježe kutna ubrzanja određenog usmjerenja

Utriculus bilježi pravocrtna ubrzanja svih usmjerenja

Vestibularne jezgre imaju vrlo složene neuronske veze

Lateralna vestibularna jezgra sudjeluje u održavanju stava tijela

Poglavlje 27:

Fiziologija oka i fototransdukcije

Stijenku očne jabučice oblikuju tri očne ovojnice, a njezinu nutrinu ispunjavaju staklasto tijelo, leća i očna vodica

Bjeloočnica i rožnica oblikuju vanjsku očnu ovojnicu

Srednja očna ovojnica sastoji se od žilnice, zrakastog tijela i šarenice

Mišići šarenice sudjeluju u zjeničnim (pupilarnim) refleksima

Akomodacija leće omogućuje nam jasno uočavanje i bliskih i udaljenih predmeta

Pregled zjenice i ispitivanje zjeničnih refleksa i refleksa akomodacije

Staklasto tijelo ispunjava najveći dio oka

Stvaranjem i otjecanjem očne vodice održava se očni tlak

Dioptrički aparat oka je složeni centrirani optički sustav, sastavljen od 4 refrakcijska medija sfernih površina, s tri para kardinalnih točaka

Tri glavne pogreške loma svjetlosnih zraka (refrakcijske anomalije oka) su
kratkovidnost, dalekovidnost i astigmatizam

Četiri vrste oštine vida su: detekcijska oština, lokalizacijska (Vernier) oština, oština razlučivanja i oština prepoznavanja

Spektar vidljivog svjetla je tek djelić širokog spektra elektromagnetskog zračenja

Čunjići i štapići mrežnice su fotoreceptori zaduženi za fototransdukciju

Štapići omogućuju skotopni vid, a čunjići fotopni vid

Fototransdukcija je slijed biokemijskih zbivanja u vanjskom odsječku fotoreceptora

Tijekom fotoizomerizacije, molekule vidnog pigmenta se aktiviraju nakon apsorpcije fotona

Djelujući posredstvom trimernog G-proteina transducina i cGMP-PDE, metarodopsin II smanjuje citosolnu koncentraciju cGMP u vanjskom odsječku fotoreceptora i tako zatvara posebne kationske kanale

Hiperpolarizacija fotoreceptora nakon osvjetljavanja je posljedica zatvaranja cGMP-kanala

Prekidanje fototransdukcije je složen proces ovisan o fosforilaciji molekula vidnog pigmenta i smanjenoj koncentraciji Ca^{2+}

Sposobnost adaptacije nam omogućuje gledanje kroz golemi raspon intenziteta okolnog svjetla

Adaptacija na mrak je dvofazni proces brzog povećavanja osjetljivosti čunjića i sporijeg povećavanja osjetljivosti štapića

Fotokromatski interval omogućuje nam tumačenje pojave Purkinjeovog pomaka

Promjene unutarstanične koncentracije Ca^{2+} omogućuju čunjićima adaptaciju na svjetlo

Poglavlje 28:

Mrežnica i primarni vidni put

Mrežnica je izravni produljak međumozga, a vidni živac oblikuju aksoni trećeg neurona vidnog puta

Oftalmoskopom kroz zjenicu možemo promotriti očnu pozadinu (fundus) i mnogo doznati o nekim bolestima mozga i krvnih žila

Mrežnicu izgrađuje 5 vrsta neurona poredanih u 3 stanična sloja između kojih su 2 sinaptičke zone

Vidni sustav reagira na kontraste, tj. razlike stupnja osvijetljenosti različitih dijelova vidnog prizora

Najjednostavniji oblik vidnog opažanja je uočavanje difuznog homogenog svjetla

Jarkost je psihički korelat svjetline, tj. intenziteta svjetla odraženog s gledanog predmeta, a boja je psihički korelat valne duljine odraženog svjetla

Proces lateralne inhibicije ima ključnu ulogu u opažanju graničnog kontrasta

Razlikovanje lika i pozadine je prvi korak u svjesnom opažanju oblika

Fotoreceptori su prvi, bipolarne stanice drugi, a ganglijske stanice treći neuron vidnog puta

Ganglijske stanice mrežnice imaju okrugla receptivna polja s antagonističkim središtem i okruženjem

Svojstva receptivnih polja ganglijskih stanica omogućuju uočavanje slabih kontrasta i brzih promjena u vidnom prizoru

Ganglijske stanice također, na temelju posebnih svojstava, razvrstavamo u M-stanice i P-stanice

Bipolarne stanice su drugi neuron vidnog puta i ključni interneuroni mrežnice

Signali se od štapića do ganglijskih stanica prenose različitim putovima u sumraku ili u potpunom mraku

Corpus geniculatum laterale ima dorzalni i ventralni dio

Neuroni CGLd također imaju okrugla receptivna polja

Pulvinar je povezan s asocijacijskom vidnom moždanom korom

Radiatio optica se sastoji od genikulokortikalnih aksona što završavaju u primarnoj vidnoj moždanoj kori

Primarni vidni put je precizno retinotopno ustrojen

Područja polja zagledanja i vidnog polja odgovaraju područjima mrežnice

Ozljede različitih odsječaka vidnog puta uzrokuju različite ispade vidnog polja

Primarna vidna moždana kora (area striata, polje 17) je heterotipni izokorteks

Neuroni primarne vidne moždane kore preoblikuju okrugla receptivna polja neurona mrežnice i CGLd u linearne odsječke i granice

Primarna vidna moždana kora ima stupićasto (kolumnarno) ustrojstvo

Poglavlje 29:

Opazanje boja, oblika, dubine i kretanja i ustrojstvo asocijacijskih vidnih polja moždane kore

Vid je konstruktivni, stvaralački proces

Tri ključna svojstva atributa boje su ton, jarkost i zasićenost, a opažanje boja se temelji na konstantnosti boja, oponentnosti boja i istodobnom kontrastu boja

Fizičkom parametru valne duljine odgovara psihološki atribut tona boje, intenzitetu odgovara atribut jarkosti boje, a spektralnoj čistoći odgovara atribut zasićenosti boje

Young-Helmholzova trikromatska teorija i Heringova teorija oponentnih procesa se međusobno nadopunjuju

Opažanje boja se temelji na konstantnosti boja, oponentnosti boja i istodobnom kontrastu boja

Opažanje oblika se temelji na razlikovanju lika i pozadine

Načela Gestalt psihologije objašnjavaju zbog čega neki specifični raspored elemenata vidnog prizora opažamo kao objedinjenu skupinu ili lik

Pri opažanju kretanja u vidnom polju, vidni sustav rabi podatke o kretanju gledanog predmeta, kretanju pozadine te pokretima očiju i glave

Ključni podražaji za opažanje kretanja su omjer veličine pokretnog predmeta i vidnog polja, kinetička optička okluzija i obrasci optičkog toka

Gibson i von Holst su predložili dvije različite teorije o mehanizmu opažanja kretanja

Glavni primjeri prividnog kretanja su stroboskopsko kretanje i autokineza

Opažanje dubine se temelji na tri vrste osjetnih pokazatelja: statičkim i dinamičkim monokularnim te binokularnim

Stereoskopski pokazatelji binokularnog dispariteta omogućuju opažanje dubinskih odnosa na malim udaljenostima

Pojava opažajnih konstantnosti pokazuje da se vidno opažanje oslanja na postojana svojstva okolnih objekata, a ne na varljive i neprekidne promjene obrazaca vidnih podražaja

P-sustav i inferotemporalni vidni korteks imaju ključnu ulogu u opažanju boja i oblika, a M-sustav i parijetalni vidni korteks omogućuju opažanje kretanja

Elementi M-sustava i P-sustava nazočni su na svim hijerarhijskim razinama vidnog sustava

Postojanje M i P sustava je izravno dokazano i u ljudskom mozgu

Poglavlje 30:

Mirisi i okusi – kemijski osjeti

Njušni sustav

Njušni put započinje bipolarnim osjetnim neuronima smještenim u njušnom dijelu nosne sluznice

Njušni sustav je povezan s kortikalnim i supkortikalnim limbičkim strukturama

Okusni sustav

Okusni put započinje osjetnim pupoljcima smještenim u tri vrste jezičnih papila, a završava u frontoparijetalnom operkulumu i inzularnoj moždanoj kori

Poglavlje 31:

Opće ustrojstvo motoričkih sustava

Motorička jedinica se sastoji od alfa-motoneurona i mišićnih vlakana što ih taj motoneuron inervira

Na temelju svojstava mišićnih vlakana razlikujemo tri vrste motoričkih jedinica

Mozak stupnjevito povećava snagu mišićne kontrakcije na dva načina: učestalijom aktivacijom jedne motoričke jedinice te novačenjem sve većeg broja motoričkih jedinica

Tri hijerarhijske razine motoričkih sustava su kralježnična moždina, moždano deblo i moždana kora

Motoneuroni i interneuroni kralježnične moždine su somatotopno ustrojani

Silazni motorički putovi iz moždanog debla moduliraju aktivnost interneurona i motoneurona kralježnične moždine

Silazni putovi medijalne skupine nadziru aktivnost aksijalnih i proksimalnih mišića

Silazni putovi lateralne skupine nadziru aktivnost distalnih mišića

Silazni monoaminski putovi moduliraju ekscitabilnost spinalnih neurona

Moždana kora na spinalne neurone djeluje i izravno i posredno, preko struktura moždanog debla

Mali mozak i bazalni gangliji su dva motorička sustava što moduliraju aktivnost moždanog debla i moždane kore

Bolesti i ozljede pojedinih dijelova motoričkih sustava imaju prepoznatljive simptome i znakove

Četiri velike skupine bolesti selektivno pogađaju četiri dijela motoričke jedinice

Bolesti donjeg i gornjeg motoneurona su slikoviti nazivi za poremećaje funkcija spinalnih motoneurona i neurona kortikospinalnog puta

Tri glavna poremećaja mišićnog tonusa su spastičnost, rigidnost i mlohavost

Bolesti malog mozga i bazalnih ganglija dovode do pojave nevoljnih i abnormalnih pokreta

Poglavlje 32: Spinalni motorički mehanizmi i refleksi

Mišićna i tetivna vretena trajno bilježe različita svojstva mehaničkog stanja mišića

Mišićna vretena bilježe istezanje mišića

Tetivna vretena bilježe promjene stupnja napetosti (kontrakcije) mišića

Primarna (Ia) i sekundarna (II) aferentna vlakna mišićnih vretena različito odgovaraju na fazne promjene duljine mišića

Viša moždana područja preko fuzimotoričkog sustava nadziru osjetljivost mišićnih vretena tijekom mišićne kontrakcije

Usklađeno djelovanje mišićnih i tetivnih vretena mozgu omogućuje neprekidnu i točnu procjenu mehaničkog stanja mišića

Refleks istezanja se temelji na osjetnim informacijama iz mišićnih vretena, a pridonosi regulaciji mišićnog tonusa

Refleks istezanja je mišićna kontrakcija uzrokovana prethodnim istezanjem mišića,

posredovana monosinaptičkom ekscitacijom motoneurona agonista i sinergista, a praćena polisinaptičkom inhibicijom motoneurona antagonista

Oslabljeni ili pojačani refleksi istežanja upućuju na postojanje bolesti i ozljeda motoričke jedinice ili viših moždanih područja

Refleksi istežanja nadziru mišićni tonus kroz sustav povratne sprege

Refleksi istežanja mišiću omogućuju glatke odgovore na istežanje i opuštanje

Neuronski krugovi i interneuroni kralježnične moždine imaju ključnu ulogu u procesima motoričke koordinacije

Interneuroni omogućuju odabirno i vremenski usklađeno djelovanje osjetnih i silaznih motoričkih signala na spinalne refleksne krugove

Inhibicijski interneuroni omogućuju usklađeno djelovanje mišića oko jednog zgloba

Inhibicijski Ia interneuroni usklađuju djelovanje suprotstavljenih mišića

Renshaw stanice su dio puta povratne inhibicije motoneurona

Inhibicijski Ib interneuroni primaju konvergentne signale od nekoliko vrsta receptora

Tijekom refleksa uklanjanja usklađeno djeluju veće skupine mišića

Poglavlje 33:

Uloga silaznih putova iz moždanog debla u održavanju stava tijela i mišićnog tonusa

Spinalni šok i učinci presijecanja kralježnične moždine

Tijek oporavka refleksne ekscitabilnosti nakon presijecanja kralježnične moždine

Nakon presijecanja kralježnične moždine, fazu spinalnog šoka obilježava mlohava kljenut, a fazu oporavka razvoj spastične kljenuti

Posljedice presijecanja kralježnične moždine pogađaju brojne fiziološke sustave

Decerebracijska i dekortikacijska rigidnost imaju različite uzroke i različita obilježja

Decerebracijska rigidnost nastaje nakon presijecanja ili razaranja rostralnog dijela moždanog debla: bulbospinalna i mezencefalička mačka

Dekortikacijska rigidnost nastaje nakon ozljeda velikog mozga: dekorticirana mačka

Decerebracijska rigidnost u čovjeka: ukočena ispruženost ruku, nogu, stopala i vrata, stisnuta čeljust i stisnute šake

Dekortikacijska rigidnost u čovjeka: ukočena ispruženost nogu i stopala, a povijenost ruku u laktu i stisnute šake

Decerebracijska rigidnost je posljedica pojačane toničke aktivnosti lateralnog vestibulospinalnog i medijalnog retikulospinalnog puta

Primarna aferentna Ia vlakna iz mišićnih vretena tonički facilitiraju spinalne motoneurone

Vestibulospinalni i retikulospinalni putovi nadziru aksijalne i proksimalne mišiće, inhibiraju fleksore, a facilitiraju ekstenzore i refleks istežanja

Rubrospinalni put nadzire distalne mišiće, facilitira fleksore i inhibira ekstenzore

Kora velikog mozga modulira aktivnost rubrospinalnog i retikulospinalnih putova

Vestibularni sustav i kora malog mozga moduliraju aktivnost vestibulospinalnih putova

Sažetak: za pojavu decerebracijske rigidnosti bitan je poremećaj regulacije toničke aktivnosti lateralnog vestibulospinalnog i medijalnog retikulospinalnog puta

Poglavlje 34:

Uloga motoričke moždane kore u voljnim pokretima

Motorička područja moždane kore su smještena u čeonom režnju

Fiziološka polja MI, MII i SMA odgovaraju Brodmannovim poljima 4 i 6

Svako motoričko polje definiramo na temelju skupa specifičnih obilježja

Tractus corticospinalis polazi iz motoričkih i somatosenzibilnih polja moždane kore

Aksoni iz sva tri motorička polja oblikuju kortikomotoneuronsku (CM) komponentu kortikospinalnog puta, tj. voljni motorički put

Kortikomotoneuronski (CM) neuroni se dijele u fazne i toničke

Različite vrste alfa-motoneurona primaju različite količine presinaptičkih CM aksona

Tractus corticonuclearis je voljni motorički put za mišiće lica, jezika, grkljana i ždrijela

Kortikospinalni aksoni što polaze iz somatosenzibilnih polja moždane kore završavaju u dorzalnom rogu i sudjeluju u silaznoj modulaciji prijenosa osjetnih informacija

Kortikospinalni aksoni na alfa-motoneurone djeluju i izravno i neizravno (preko interneurona)

Jedan kortikospinalni neuron nadzire aktivnost male skupine mišića, a funkcionalno srodni kortikospinalni neuroni raspoređeni su u motoričke kolumne

Kortikospinalni neuroni polja MI kodiraju snagu mišićne kontrakcije

Veće skupine kortikospinalnih neurona kodiraju usmjerenje pokreta

Motorička polja primaju povratne obavijesti o posljedicama izvedenih pokreta i tijekom izvođenja tekućih pokreta

Ozljede polja MI uzrokuju mišićnu slabost ili kljenut, a ozljede polja MII i SMA uzrokuju poremećaje izvođenja svrhovitih pokreta

Polje SMA je bitno za određivanje slijeda složenih pokreta i usklađivanje istodobnih pokreta obje šake i prstiju

Polje MII nadzire proksimalne i aksijalne mišiće, a sudjeluje u održavanju stava tijela tijekom posezanja ruke prema opaženom predmetu

Poglavlje 35:

Mali mozak

Kora malog mozga sadrži tri zasebna funkcionalna područja

Aferentne veze malog mozga dijelimo u 5 glavnih skupina

Vestibulocerebelarna vlakna su primarna (iz vestibularnog organa) ili sekundarna (iz vestibularnih jezgara)

Dvije funkcionalne skupine izravnih spinocerebelarnih putova prenose informacije iz osjetnih receptora i iz spinalnih interneurona

Većina retikulocerebelarnih aksona polazi iz dvije retikularne jezgre kaudalnog dijela produljene moždine

Pontocerebelarna vlakna su aksoni neurona smještenih u nucleu pontis, a oblikuju srednje pedunkule

Jedino olivocerebelarna vlakna su vitičasta, a u mali mozak ulaze kroz donje pedunkule

Kora malog mozga ima 3 sloja s 5 vrsta neurona

Sva aferentna vlakna kore malog mozga dijelimo u mahovinasta i vitičasta

Tri vrste interneurona inhibiraju Purkinjeove stanice

Eferentne projekcije tri funkcionalna područja mali mozak napuštaju preko zasebnih dubokih jezgara

Funkcionalni sažetak: zasebna područja kore malog mozga imaju zasebne veze s mozgom i kralježničnom moždinom

Vestibulocerebellum nadzire ravnotežu i očne pokrete

Spinocerebellum nadzire i podešava tekuće pokrete

Cerebrocerebellum usklađuje planiranje pokreta udova

Bolesti i ozljede malog mozga uzrokuju jasno prepoznatljive simptome i znakove

Poglavlje 36: Motoričke funkcije bazalnih ganglija telencefalona

Poput malog mozga, bazalni gangliji moduliraju aktivnost motoričke moždane kore i silaznih motoričkih putova

Pet tijesno povezanih jezgara oblikuje sustav motoričkih bazalnih ganglija

Unutarnje i vanjske veze bazalnih ganglija oblikuju jedan glavni i tri pomoćna neuronska kruga

Glavna aferentna vlakna za putamen i nucleus caudatus dolaze iz moždane kore, intralaminarnih jezgara talamusa i SNc

Neuroni strijatuma raspoređeni su u dva strukturno-funkcionalna odjeljka: matrix i striosome

Aksoni projekcijskih neurona strijatuma završavaju kao izravni put u GPi i SNr, a kao neizravni put u GPe

GPi i SNr su glavne izlazne jezgre bazalnih ganglija, što se projiciraju u motoričko područje talamusa, gornje kolikule i nucleus tegmenti pedunculo-pontinus

Neizravni put vodi iz strijatuma preko GPe u nucleus subthalamicus

Dopaminska nigrostrijalna projekcija modulira aktivnost izravnog i neizravnog puta

Bolesti bazalnih ganglija imaju karakteristična obilježja

Gubitak dopaminskih neurona u SNc uzrokuje Parkinsonovu bolest

Neurotoksin MPTP uzrokuje Parkinsonov sindrom

Tardivna diskinezija je posljedica dugoročnog liječenja antipsihoticima

U Huntingtonovoj bolesti propadaju neuroni strijatuma

Genetski pokazatelji Huntingtonove bolesti su poznati

Glutamatna ekscitotoksičnost pridonosi umiranju strijatalnih neurona u Huntingtonovoj bolesti

Poglavlje 37:

Sustav za pokretanje očiju i usmjeravanje pogleda

Tri para vanjskih očnih mišića pokreću očnu jabučicu oko tri osi rotacije

Tri moždana živca inerviraju vanjske očne mišiće

Pet neuralnih sustava omogućuje pet vrsta očnih pokreta

Očnim pokretima upravljaju brojne moždane strukture

Položaj i brzina kretanja očne jabučice su kodirani aktivnošću očnih motoneurona moždanog debla

Jezgre III. i VI. živca sadrže motoneurone i premotoričke internuklearne neurone

Retikularni neuroni PPRF područja mosta ekscitiraju ipsilateralnu, a inhibiraju kontralateralnu jezgru VI. živca

FLM snop povezuje vestibularne s okulomotoričkim jezgrama

Intersticijska Cajalova jezgra FLM snopa je smještena u mezencefalonu, a riFLM jezgra je smještena u subtalamusu

Nucleus praepositus hypoglossi je smještena u produljenoj moždini tik uz FLM snop

Površinski slojevi gornjih kolikula imaju vidne, a duboki slojevi motoričke funkcije

Vestibulo-okularni i optokinetički refleksi održavaju oštru sliku na mrežnici tijekom okretanja glave

Glatki pokreti praćenja održavaju sliku pokretnog predmeta na mjestu najoštrijeg vida, a njima združeno upravljaju moždana kora, mali mozak i moždano deblo

Pokreti vergencije omogućuju oštro gledanje predmeta što se očima primiču ili se od njih odmiču

Sakade usmjeravaju pogled na zanimljivi predmet

Poglavlje 38:

Ustrojstvo i funkcije limbičkog sustava

Hippocampus retrocommissuralis je troslojni archicortex

Trisinaptički put povezuje hipokampus s ostatkom moždane kore

Papezov krug preko međumozga povezuje vanjski i unutarnji prsten rubnog režnja

Središnji limbički kontinuum je skup povezanih subkortikalnih struktura što se protežu od mediobazalnog telencefalona do moždanog debla

Tri glavna dijela središnjeg limbičkog kontinuumu su: septalno-preoptičko područje, hipotalamus i limbičko polje mezencefalona

Septalno i preoptičko područje su medijalni nastavak mediobazalnog telencefalona

Hipotalamus je ključna postaja različitih neuronskih krugova limbičkog sustava

Limbičko polje mezencefalona sadrži 4 strukture: VTA, PAG, oralne rafe jezgre te nucleus interpeduncularis

MFB i FLD oblikuju ventralni put središnjeg limbičkog kontinuumu

Habenula je ključna postaja dorzalnog puta središnjeg limbičkog kontinuumu

Lateralna retikularna formacija moždanog debla sadrži 4 skupine struktura povezanih s limbičkim sustavom i uključenih u visceralne i autonomne funkcije

Corpus amygdaloideum je bazalni ganglij limbičkog sustava smješten u vrhu sljepoočnog režnja

Ventralni amigdalofugalni put i stria terminalis povezuju amigdala i septalno-preoptičko područje

Amigdala su dvosmjerno povezana s brojnim područjima moždane kore

Limbička i paralimbička kortikalna polja upravljaju održavanjem homeostaze i usklađuju unutarnja stanja organizma s realnostima vanjskog svijeta

Uzajamna povezanost neuronskih krugova i putova limbičkog sustava

Funkcije limbičkog sustava

Amigdala i mediobazalni telencefalon usmjeravaju nagone prema odgovarajućem cilju i opaženom pridaju motivacijsko značenje

Limbička i paralimbička polja analiziraju njušne i okusne informacije

Paralimbička polja nadziru aktivnost hipotalamusa i autonomnog živčanog sustava i imaju ključnu ulogu u višim oblicima emocionalnog ponašanja

Poglavlje 39:

Hipotalamus upravlja endokrinim i autonomnim živčanim sustavom

Hipotalamus oblikuje stijenku i dno III. komore, a dijeli se na tri poprečne i tri uzdužne zone

Prednji režanj hipofize (adenohypophysis) je vezan uz parvocelularne, a stražnji režanj (neurohypophysis) uz magnocelularne neurosekrecijske neurone

Hipofiza ima prednji režanj (adenohypophysis) i stražnji režanj (neurohypophysis)

Medijalni dio hipotalamusa sadrži magnocelularni i parvocelularni sustav neurosekrecijskih neurona

Magnocelularni sustav izlučuje oksitocin i vazopresin u sistemski krvotok u području neurohipofize

Parvocelularni sustav izlučuje hormone oslobađanja ili inhibicije u portalni krvotok adenohipofize

Neuroni hipotalamusa uključeni su u 4 vrste refleksa

Mehanizmom humoralno-neuralnih refleksa cirkulirajući hormoni mogu mijenjati aktivnost specifičnih populacija neurona u telencefalonu

Hipotalamus upravlja aktivnošću autonomnog živčanog sustava

Poglavlje 40:

Neurobiologija bioloških ritmova i motivacijskih stanja

Neurobiologija bioloških ritmova

Endogeni ciklusi su oblik priprema za promjene u okolini

Određivanje i ponovno podešavanje cirkadijanog ritma

Može li se ritam biološkog sata promijeniti ili podesiti tako da nam bitno olakša transkontinentalna putovanja i rad u noćnim smjenama?

Endogeni biološki sat u sisavaca i čovjeka je suprahijazmatska jezgra (SCN)

Neurobiologija termoregulacije

Neurobiologija pijenja i žeđi

Neurobiologija hranjenja, gladi i sitosti

Poglavlje 41:

Neurobiologija emocija i spolnosti

Amigdala imaju ključnu ulogu u osjećajima straha i tjeskobe

Zbog čega je stres loš za vaš mozak?

Glukokortikoidi imaju spasonosnu ulogu u akutnom, a štetnu u kroničnom stresu

Kortikosteroidi preko mineralokortikoidnih (MR) i glukokortikoidnih (GR) receptora mijenjaju ekscitabilnost neurona

Kronično povećana koncentracija glukokortikoida u krvi pospješuje proces ekscitotoksičnog umiranja neurona

Spolnost i mozak: spolna diferencijacija ljudskog mozga

Jesu li muški i ženski mozak i psiha doista različiti?

Pretvara li prenatalni testosteron izvorno ženski mozak u muški?

U preoptičkom području ljudskog mozga je smještena spolno dimorfna jezgra (SDN-POA)

O spolnom dimorfizmu mozga u homoseksualaca i u nekim karakterističnim sindromima

Poglavlje 42:

Neurobiologija pozornosti i funkcije stražnje tjemene i dorzolateralne prefrontalne moždane kore

Pozornost je svjesni psihološki proces, a može biti odabirna ili podijeljena

Ozljede tjemenog režnja uzrokuju raznovrsne poremećaje što imaju sličnu podlogu

Kora tjemenog režnja transformira koordinate različitih "osjetljivih prostora" u jedinstvenu "egocentričnu" mapu stvarnog prostora

Sindrom jednostranog zanemarivanja je poremećaj usmjerenja pozornosti

Sustav pozornosti je mreža razdvojenih, ali funkcionalno povezanih moždanih struktura

Heteromodalni parijetalni korteks je povezan s unimodalnim vidnim i somatosenzibilnim te s paralimbičkim poljima moždane kore

Heteromodalna polja čeonog i tjemenog režnja su dvosmjerno povezana

Prefrontalna i parijetalna heteromodalna polja se projiciraju u ista ciljna područja

Usporedni parijeto-prefrontalni neuronski krugovi omogućuju usmjerene pokrete očiju i ruku prema željenom cilju

Usporedni prefrontalni neuronski sustavi služe prostornom (gdje?) i predmetnom (što?) pamćenju

Posebna obilježja sustava radnog pamćenja

Prefrontalni neuroni imaju memorijska polja

Vodoravne ekscitacijske i okomite inhibicijske veze unutar radijalnih kolumni prefrontalnih neurona omogućuju nastanak memorijskih polja

Dopaminski aferentni aksoni moduliraju aktivnost prefrontalnih neurona

Evolucijsko značenje sustava radnog pamćenja

Poglavlje 43:

Psihologija i anatomija učenja i pamćenja

Učenje i pamćenje su temelj ljudske osobnosti

Dvije glavne vrste učenja su neasocijacijsko i asocijacijsko učenje

Habitucija i senzitivizacija su glavne vrste neasocijacijskog učenja

Jednostavni oblici asocijacijskog učenja su klasično i instrumentalno kondicioniranje

Proces pamćenja ima tri stadija

Atkinson i Shiffrin su podijelili skladište pamćenja u tri manja skladišta: osjetno, kratkoročno i dugoročno

Osjetno pamćenje zadržava primljene informacije 1 do 4 sekunde

Kratkoročno pamćenje: čarobni broj 7 i robovski sustavi ponavljanja

Narav dugoročnog pamćenja i uloga radnog pamćenja

Složeno asocijacijsko pamćenje u čovjeka može biti eksplicitno (deklarativno) ili implicitno (proceduralno)

Neuroanatomija pamćenja

Anterogradna amnezija: bolesnik H.M.

Uloga medijalnog temporalnog režnja

Uloga hipokampusa u pamćenju

Uloga amigdala u učenju i pamćenju

Uloga diencefalona

Strukture medijalnog temporalnog režnja su bitne za uspostavu dugoročnog eksplicitnog pamćenja, ali nisu skladišta pamćenja

Poglavlje 44: Sinaptička plastičnost i stanični mehanizmi učenja i pamćenja

Učenje i pamćenje se temelje na pojavama sinaptičke plastičnosti

Modulacija egzocitoze neurotransmitera je temeljno obilježje različitih oblika sinaptičke plastičnosti

Tijekom habituacije i senzitivacije se mijenja presinaptička egzocitoza neurotransmitera

Snažna aktivacija ekscitacijskih sinapsi u hipokampusu uzrokuje pojavu dugoročne potencijacije (LTP)

Glutamatni NMDA-receptori imaju važnu ulogu u pojavi LTP

Dušični monoksid (NO) je nova vrsta signalne molekule, a u mozgu djeluje kao povratni glasnik u procesu volumne transmisije

NO se u postsinaptičkom neuronu sintetizira kratkotrajno, nakon aktivacije NMDA-receptora

Pojava LTP u CA1 polju hipokampusa vjerojatno je stanična podloga asocijacijskog učenja

Za pojavu trajnijih promjena učinkovitosti sinapsi, npr. LTP, prije je potrebna istodobna aktivnost presinaptičkog i postsinaptičkog neurona

Pre-post koincidencija je ključna za pojavu LTP u CA1 polju hipokampusa

Za indukciju LTP su ključna zbivanja u postsinaptičkom neuronu, a za održavanje LTP posebno su važna zbivanja u presinaptičkom aksonu

Poglavlje 45: Lokalizacija i lateralizacija funkcija u moždanoj kori

Razvojno porijeklo i temeljna podjela središnjeg živčanog sustava

Živčani sustav ima središnji i periferni dio

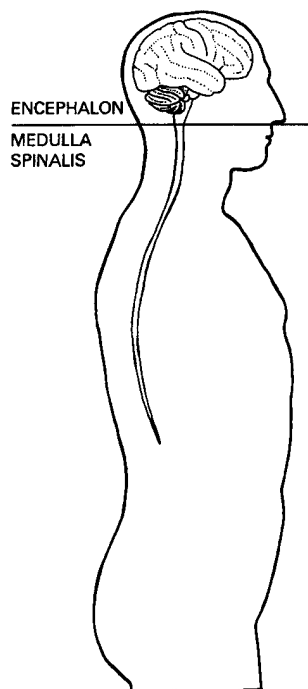
Cijeli živčani sustav (*systema nervosum*) ima dva temeljna dijela: periferni živčani sustav (PŽS - *systema nervosum periphericum*) i središnji živčani sustav (SŽS - *systema nervosum centrale*). Periferni živčani sustav sastoji se od živčevlja i manjih nakupina živčanih stanica (neurona) tj. ganglija.

Dva temeljna dijela središnjeg živčanog sustava su mozak (*encephalon*) i kralježnična moždina (*medulla spinalis*)

Središnji živčani sustav sastoji se od živčanog tkiva što je od ostatka tijela odvojeno čvrstim koštanim oklopom, a taj oklop ima dva glavna dijela - lubanju (*cranium*) i kralježnicu (*columna vertebralis*). Stoga i središnji živčani sustav ima dva temeljna dijela (sl. 1-1):

- 1) mozak (*encephalon* - doslovno "ono što je u glavi") što ispunja lubanjsku šupljinu;
- 2) kralježničnu moždinu (*medulla spinalis*) što ispunja šupljinu kralježničnog kanala (*canalis vertebralis*).

Ta dva dijela središnjeg živčanog sustava možemo razdvojiti rezom što prolazi ravninom velikog lubanjskog otvora (foramen magnum) (sl. 1-1).



Slika 1-1. Dva temeljna dijela središnjeg živčanog sustava su mozak (*encephalon*) i kralježnična moždina (*medulla spinalis*).

Kralježničnu moždinu s perifernim živčanim sustavom (tj. ostatkom tijela) izravno povezuje **31 par moždinskih živaca** (*nervi spinales*). Mozak s perifernim živčanim sustavom (tj. ostatkom tijela) izravno povezuje **12 parnih moždanih živaca** (*nervi craniales*), a neizravno obilne neuronske veze (silazni i uzlazni moždani putovi) s kralježničnom moždinom. Moždinski živci prolaze kroz otvore između kralježaka (*foramina intervertebralia*), a moždani živci prolaze kroz otvore smještene poglavito na bazi lubanje. Kako je spomenuti koštani ok- lop svojevrsna čvrsta os cijelog tijela, često se i za središnji živčani sustav rabi kratki naziv **neuralna os** (*neuroaxis*). Taj je naziv pogodan i stoga što se prema tako zamišljenoj osi određuje anatomsko nazivlje za prostornu usmjerenost i položaj pojedinih dijelova središnjeg živčanog sustava (sl. 1-2 i tablica 1-1).

Popratna pojava uspravnog stava čovjeka je pregibanje neuralne osi u području prijelaza kralježnične moždine u mozak (sl. 1-2). Stoga u četveronožaca izrazi dorzalno/ventralno i kranijalno/kaudalno imaju isto značenje i u kralježničnoj moždini i u mozgu; no, u čovjeka ti izrazi vrijede za kralježničnu moždinu (i djelomično za moždano deblo), ali ne i za veliki i mali mozak - tu rabimo izraze sprijeda/straga (*anterior/posterior*) i gore/dolje tj. iznad/ispod (*superior/inferior*).

Tri temeljna dijela mozga su moždano deblo (*truncus encephalicus*), mali mozak (*cerebellum*) i veliki mozak (*cerebrum*)

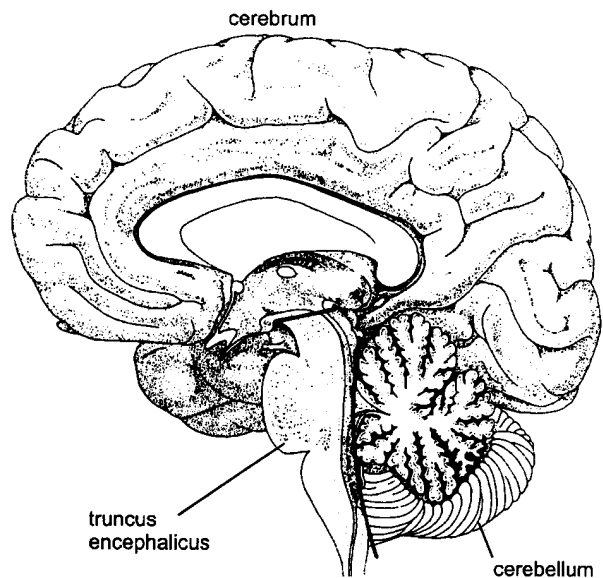
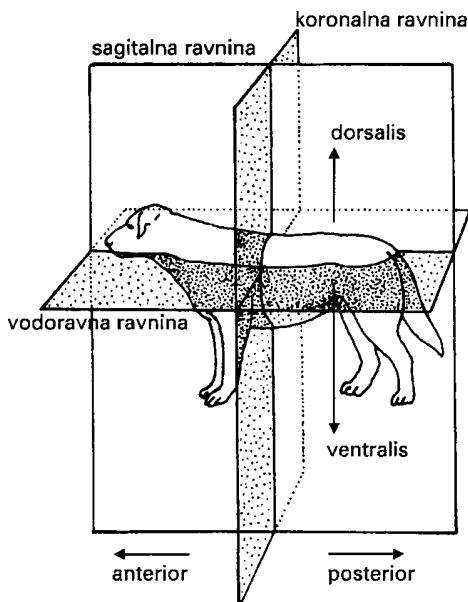
Mozak (*encephalon*) se sastoji od tri temeljna dijela (sl. 1-3):

- 1) moždanog debla (*truncus encephalicus*),
- 2) malog mozga (*cerebellum*),
- 3) velikog mozga (*cerebrum*).

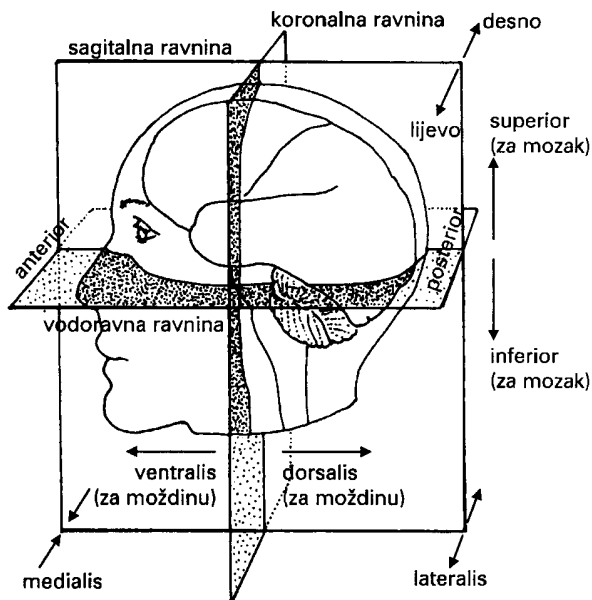
Moždano deblo ima tri glavna dijela: produljenu moždinu (*medulla oblongata*), most (*pons*) i srednji mozak (*mesencephalon*). I u velikom mozgu lako se uočavaju dva glavna dijela: mali međumozak (*diencephalon*) u središnjem položaju (kao izravni nastavak moždanog debla) i golemi krajnji mozak (*telencephalon*) što oblikuje moždane polutke (*hemisphaeria cerebri*).

Sva tri dijela imaju sivu tvar (*substantia grisea*) i bijelu tvar (*substantia alba*). Siva tvar poput kore (*cortex*) prekriva površinu velikog i malog mozga (a bijela tvar je u dubini), da su u području moždanog debla siva i bijela tvar "izmiješane" (negdje je na površini siva, a negdje bijela tvar), dok je u kralježničnoj moždini siva tvar isključivo u dubini, a cijelu površinu oblikuje bijela tvar.

Površine velikog i malog mozga su nabrane, a pojedine ispupčene dijelove površine razdvajaju plići žljebovi (*sulci*) i dublje pukotine (*fissurae*). Žljebovi razdvajaju vijuge (*gyri*)



Slika 1–3. Tri temeljna morfološka dijela mozga su veliki mozak (cerebrum), mali mozak (cerebellum) i moždano deblu (truncus encephalicus). Za pojedinosti vidi tekst.



Slika 1–2. Prikaz temeljnih ravnina i naziva što opisuju prostornu usmjerenost i smještaj dijelova središnjeg živčanog sustava u odnosu na neuralnu os u četveronožaca i čovjeka. Za definicije pojmova vidi tablicu 1–1.

velikog i malog mozga, dok pukotine razdvajaju režnjeve (lobi) i režnjiće (lobuli) velikog i malog mozga. U mozgu postoji i sustav unutarnjih šupljina povezanih uskim kanalima. Riječ je o sustavu sastavljenom od četiri moždane komore (ventriculi cerebri), ispunjene cerebrospinalnom tekućinom (likvorom). Prva i druga smještene su u dubini moždanih polutki (to su lateralne moždane komore - ventriculi laterales cerebri). Treća komora (ventriculus tertius) je uska pukotina što razdvaja lijevi i desni međumozak. Četvrta komora (ventriculus quartus) je šupljina između malog mozga i moždanog debla. Kroz srednji mozak prolazi uski "vodovod" (aqueductus mesencephali) što treću komoru povezuje s četvrtom, a prema kaudalno četvrta komora se nastavlja u uski središnji kanal (canalis centralis) kralježnične moždine.

Poznavanje embrionalnog razvoja omogućuje nam potpuniju razdiobu temeljnih dijelova središnjeg živčanog sustava

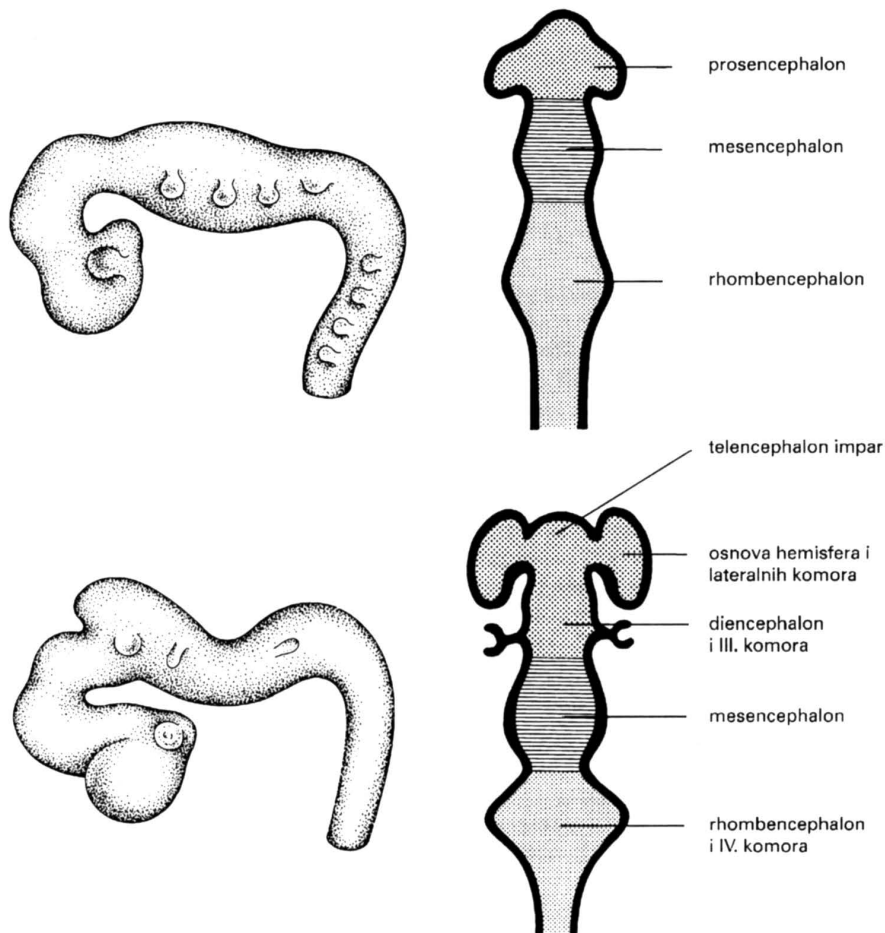
Središnji živčani sustav se razvija od neuralne cijevi ranog embrija

Tijekom 3. i 4. tjedna embrionalnog života, razvije se neuralna cijev - razvojna osnova cijelog središnjeg živčanog sustava. Stijenka neuralne cijevi izgrađena je od nediferenciranih stupičastih neuroepitelnih stanica, a umnažanjem (proliferacijom) tih stanica se razvijaju svi neuroni i makroglija (astrociti i oligodendrociti) središnjeg živčanog sustava. Složeni histogenetski procesi uzrokuju tri temeljne promjene jednostavne neuralne cijevi ranog embrija: a) ona se intenzivno povećava, b) njezini različiti dijelovi rastu različitim brzinom i intenzitetom, pa se neuralna cijev na nekoliko mjesta pregiba i mijenja oblik; c) histološka građa stijenke neuralne cijevi se kontinuirano mijenja.

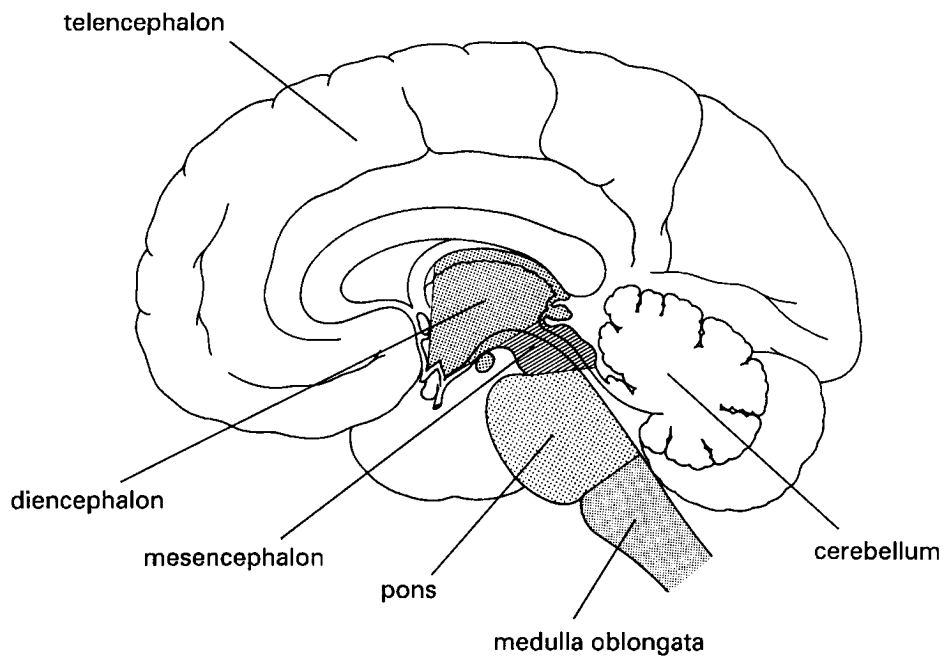
Ključna promjena oblika neuralne cijevi je pojava moždanih mjehurića, što omogućuje temeljnu regionalnu podjelu mozga

Nejednako odvijanje histogenetskih procesa dovodi do pojave tri uzastopna proširenja prednjeg kraja neuralne cijevi - to su **primarni moždani mjehurići**: *prosencephalon* (prednji mozak), *mesencephalon* (srednji mozak) i *rhombencephalon* (stražnji mozak). U 5. embrionalnom tjednu nastaju **sekundarni moždani mjehurići**, jer se *prosencephalon* podijeli na *telencephalon* (krajnji mozak) i *diencephalon* (međumozak), a *rhombencephalon* se podijeli na *metencephalon* i *myelencephalon* (sl. 1-4). Od tih mjehurića se razvijaju glavna područja odraslog mozga (sl. 1-5 i tablica 1-2), kako slijedi:

1) **Telencephalon**: od parnih telencefaličkih mjehurića razvijaju se moždane polutke (hemisfere), čiju površinu prekriva tanka moždana kora (*cortex cerebri*), a unutrašnjost čine bijela tvar velikog mozga (*substantia alba cerebri*), bazalni gangliji telencefalona (*nucleus caudatus*, *putamen*, *claustrum* i *corpus amygdaloideum*) i lateralne moždane komore. Od



Slika 1–4. Primarni (gore) i sekundarni (dolje) moždani mjehurići temelj su regionalne podjele odraslog mozga – vidi i sl. 1–5.



Slika 1–5. Temeljni dijelovi odraslog mozga nastali su od sekundarnih moždanih mjehurića. Mozak (*encephalon*) se sastoji od velikog mozga (*cerebrum*) što obuhvaća krajnji mozak (*telencephalon*) i međumozak (*diencephalon*), malog mozga (*cerebellum*) te moždanog debla (*truncus encephalicus*) što obuhvaća srednji mozak (*mesencephalon*), most (*pons*) i produljenu moždinu (*medulla oblongata*). Uočite da se produljena moždina razvije od mijelencefalona, most i mali mozak od metencefalona, a strukture velikog mozga od prosencefalona.

središnjeg, neparnog dijela (*telencephalon impar*) što spaja lijevi i desni telencefalički mjehurić, razvijaju se strukture mediobazalnog telencefalona i *lamina terminalis*, a u tom se području razvijaju i tri komisurna sustava telencefalona: *corpus callosum*, *commissura anterior* i *commissura hippocampi*.

2) **Diencephalon**: tri privremena uzdužna žlijeba podijele diencefalona u četiri uzdužne zone od kojih se razvijaju *epithalamus*, *thalamus*, *hypothalamus* i *subthalamus*. Nadalje, i *globus pallidus* (što je u odraslom mozgu naizgled dio bazalnih ganglija!) razvije se od diencefaličkog mjehurića. Od šupljine diencefaličkog mjehurića nastaje III. moždana komora.

3) **Mesencephalon**: od ovog mjehurića, što ostaje nepodijeljen, ventralno se razvijaju *pedunculi cerebri* (*crura cerebri* + *tegmentum*; *crura cerebri* = *pes pedunculi*), a dorzalno ploča s četiri kvržice, *lamina quadrigemina*, što oblikuje *tectum mesencephali* (nju čine dva gornja i dva donja kolikula). Šupljina mjehurića toliko se suzi da nastane uski kanal,

aqueductus mesencephali (*Sylvii*) što spaja III. s IV. moždanom komorom.

4) **Isthmus rhombencephali**: to je suženje neuralne cijevi što čini najrostralniji dio rombencefalona i označava prijelaz rombencefalona u mezencefalona; od njega se razvijaju gornji kraci malog mozga (*pedunculi cerebellares superiores*) i *velum medullare superius*.

5) **Metencephalon**: to je rostralni dio rombencefalona od kojeg se razvijaju most (*pons*) na ventralnoj i mali mozak (*cerebellum*) na dorzalnoj strani.

6) **Myelencephalon**: to je kaudalni dio prvotnog rombencefalona, od kojeg se razvije produljena moždina (*medulla oblongata*).

Od šupljina rombencefaličkog mjehurića kasnije nastaje IV. moždana komora. Od preostalog, kaudalnog dijela neuralne cijevi razvije se kralježnična moždina (*medulla spinalis*).

Tablica 1-2. Podjela mozga na temelju embrionalnog razvoja. Od primarnih i sekundarnih moždanih mjehurića razvijaju se dijelovi encefalona, a od preostalog, kaudalnog dijela neuralne cijevi razvijaju se kralježnična moždina (*medulla spinalis*) i njezin središnji kanal (*canalis centralis*).

| Primarni moždani mjehurić | Sekundarni moždani mjehurić | Dio odraslog mozga | Dio ventrikularnog sustava |
|---------------------------|-----------------------------|---|----------------------------|
| Prosencephalon | Telencephalon | cortex cerebri substantia alba cerebri corpus striatum corpus amygdaloideum claustrum mediobazalni telencefalona | lateralne moždane komore |
| | Diencephalon | epithalamus thalamus hypothalamus subthalamus | III. moždana komora |
| Mesencephalon | Mesencephalon | mesencephalon | aqueductus mesencephali |
| Rhombencephalon | Metencephalon | cerebellum pons | IV. moždana komora |
| | Myelencephalon | medulla oblongata | |

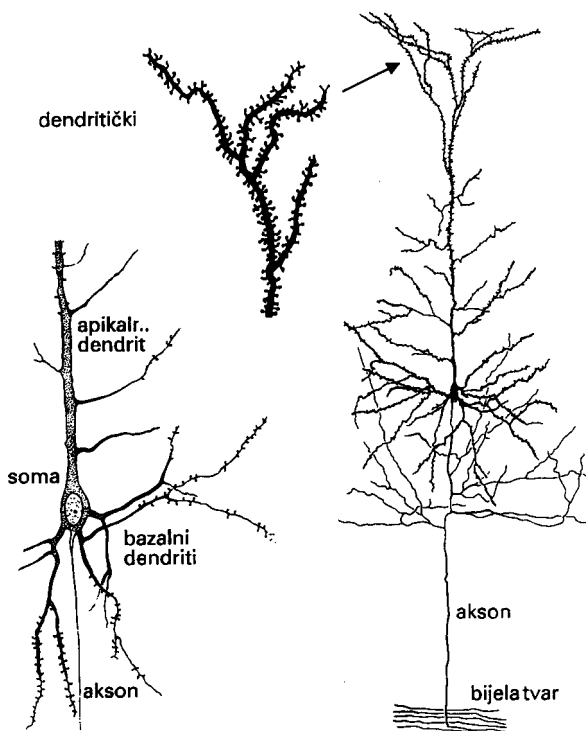
Stanična građa središnjeg živčanog sustava: neuroni i glija

Dvije temeljne vrste stanica u središnjem živčanom sustavu su neuroni i glija

Središnji živčani sustav sastoji se od **neurona** (živčanih stanica) i **glije** (potpornih stanica). Glavna strukturalna i funkcionalna (signalna) jedinica živčanog sustava je neuron. Zadaća neurona je stvaranje, primanje, vođenje te prijenos (na druge neurone ili druge vrste ciljnih stanica) živčanih impulsa uzrokovanih raznolikim podražajima što se neprekidno javljaju u okolini organizma ili u organizmu samom. Neuroni imaju posebne (specijalizirane) funkcije u organizmu, pa se već svojim izgledom bitno razlikuju od ostalih stanica. Različiti neuroni imaju različite funkcije, što se ogleda u silnoj raznolikosti njihovog izgleda, veličine i biokemijskih svojstava, a posebice u raznolikosti načina njihovog uzajamnog povezivanja. Svi neuroni imaju neka temeljna zajednička morfološka svojstva, po kojima se ujedno razlikuju od ostalih tjelesnih stanica.

Četiri glavna morfološka dijela neurona su dendriti, soma, akson i presinaptički aksonski završetak

Svaki neuron ima tijelo ili trup (*soma*) od kojeg odlaze dvije vrste staničnih nastavaka - jedan **akson** i jedan ili više **dendrita** (sl. 2-1). Dendriti nekih vrsta neurona



Slika 2-1. Četiri glavna morfološka dijela neurona su dendriti, soma, akson i presinaptički aksonski završetak. Za pojedinosti vidi tekst.

imaju još i posebne tvorbe, **dendritičke trnove** ili **spine** (sl. 2-1). Naziv neuron odnosi se na cijelu živčanu stanicu (soma + dendriti + akson + presinaptički završeci aksona); nazivom *soma* označujemo i jezgru i okolnu citoplazmu, dok nazivom *perikaryon* označavamo samo onaj dio citoplazme što okružuje jezgru (nazivom je isključena citoplazma dendrita i aksona). Nadalje, citoplazma aksona je *axoplasma*, a njegova membrana je *axolemma*.

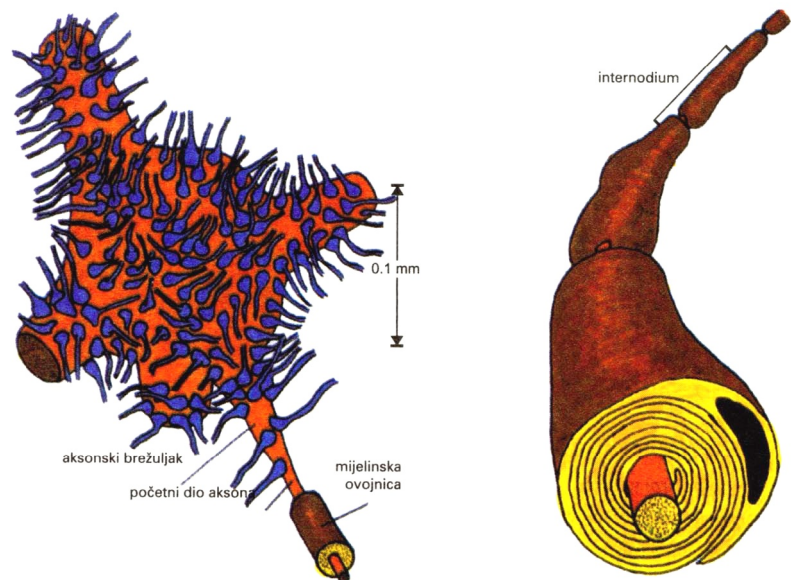
Akson započinje **aksonskim brežuljkom** što se nastavlja u **početni odsječak aksona** (sl. 2-2), gotovo uvijek ima **pobočne ogranke** (aksonske kolaterale = pobočnice, pobočni ogranaci - sl. 2-1), a završava više ili manje opsežnim **završnim razgranjenjem** (*telodendron*, sl. 2-3); pojedinačni ogranak tog razgranjenja je **presinaptički aksonski završetak** što završava lukovičastim proširenjem, tzv. **završnim čvorićem** (sl. 2-3D). Neke vrste neurona imaju presinaptičke aksonske završetke neobične, specijalizirane građe i funkcije (sl. 2-3C), a točno poznavanje opsega, oblika i specifičnog prostornog rasporeda završnih razgranjenja aksona vrlo je bitno za pobliže upoznavanje funkcije i sinaptičkih odnosa dotične vrste neurona (sl. 2-3F). Završna razgranjenja skupina aksona mogu oblikovati posebne **pericelularne spletove**, što poput košarica obavijaju tijela drugih neurona (sl. 2-3G) - najpoznatiji primjer su aksoni košarastih stanica prvog sloja kore malog mozga. Presinaptički aksonski završeci, odnosno završni čvorići, stupaju u tjesni i izravni dodir sa specijaliziranim djelićem membrane drugih (postsinaptičkih) neurona (ili drugih ciljnih stanica - npr. mišićnih, žljezdanih). Tako nastaje posebni strukturno-funkcionalni spoj, **sinapsa**, što je glavno mjesto interakcije između neurona i služi prijenosu signala s jednog na drugi neuron. Sinapse su razmještene uglavnom po dendritima, dendritičkim trnovima i somi neurona (no mogu biti smještene i na početnom odsječku ili presinaptičkom završetku aksona!), a vide se tek elektronskim mikroskopom.

Tri temeljne neurohistološke metode uveli su krajem prošlog stoljeća Camillo Golgi, Franz Nissl i Carl Weigert

Golgijevom metodom možemo prikazati stvarni izgled neurona

Srebrnim solima možemo obojiti samo neke neurone u malom komadiću moždanog tkiva - no tada se oboje svi dijelovi neurona (soma, dendriti i akson - sl. 2-1). Ta je (Golgijeva) metoda po prvi put omogućila da se spozna iznimna raznolikost oblika neurona i njihovih međusobnih odnosa. Golgijeva metoda pokazuje stvarni izgled neurona, ali ne i citološke pojedinosti (cijeli je neuron zacrnjen talogom srebrnih soli, pa se niti jezgra ne vidi) niti neurotransmittersku narav. Iako tom metodom možemo opaziti kako završetak jednog aksona stupa u dodir s drugim neuronom, ne možemo stvarno vidjeti sinapsu (nju se može pokazati tek elektronskim

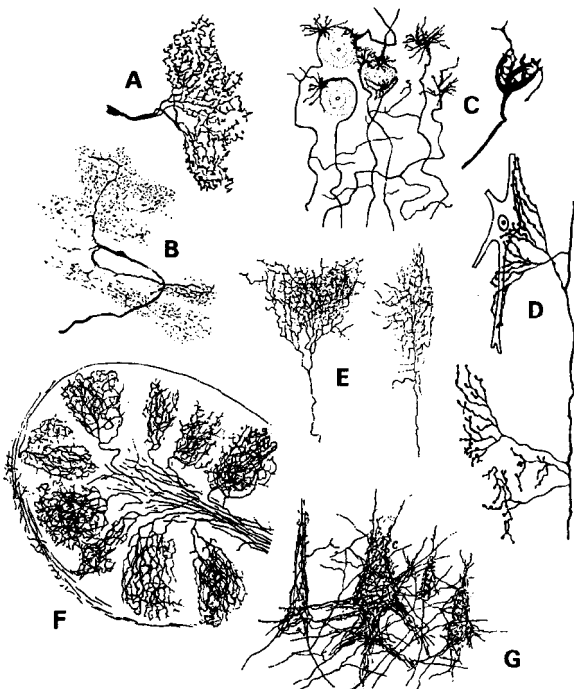
Slika 2-2. Brojni završni čvorići presinaptičkih aksona uspostavljaju sinapse na tijelu neurona i početnom dijelu aksona. Mijelinska ovojnica sastoji se od odsječaka (internodijum) što ovijaju cijeli akson sve do njegovog završnog razgranjenja.



mikroskopom). Golgijeva metoda omogućila je upoznavanje temeljnih oblika neurona s obzirom na dva mjerila:

- broj dendrita i oblik njihovog grananja,
- duljinu i oblik grananja aksona.

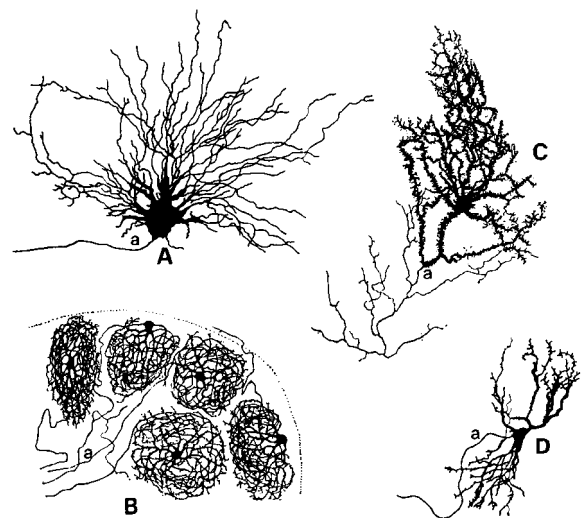
usmjerena stanična nastavka su **bipolarni** (sl. 2-4B) - takvi su npr. primarni osjetni neuroni njušnog sustava, slušnog i vestibularnog sustava, te bipolarnе stanice mrežnice. Neki su neuroni **pseudounipolarni** ("lažno unipolarni" - sl. 2-4C) - riječ je o neuronima osjetnih ganglija moždinskih živaca (*ganglion spinale = ganglion*



Slika 2-3. Završna razgranjenja aksona u endokardu (A), zglobnoj čahuri (B), slušnim jezgrama (C), kralježničnoj moždini (D), moždanoj kori (E), donjoj olivarnoj jezgri (F). G = pericelularni spletovi oko piramidnih neurona moždane kore, sastavljeni od završnih razgranjenja brojnih aksona. Prema Cajal (1911).

Na temelju broja staničnih nastavaka, neurone dijelimo u unipolarne, bipolarne i multipolarne

Neki neuroni imaju samo jedan stanični nastavak, pa su stoga **unipolarni** (sl. 2-4A). Neuroni s dva nasuprotno



Slika 2-5. Multipolarni centralni motorički neuroni: nucleus dentatus (A), nucleus olivaris inferior (B), nuclei pontis (C i D); a = akson. Nacrtano prema Cajal (1911).

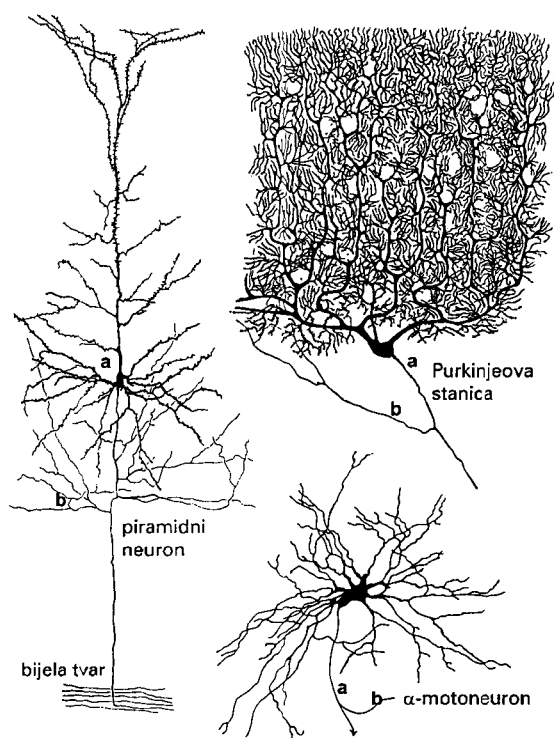
intervertebrale) ili odgovarajućih osjetnih ganglija moždanih živaca (npr. *ganglion trigeminale Gasser*). Naime, ti neuroni imaju jedan nastavak što se ubrzo podijeli na dva kraka (sl. 2-4C): centralni krak (tj. nastavak) kroz dorsalne korjenove kralježnične moždine (ili proksimalni dio moždanog živca) ulazi u središnji živčani sustav, a periferni krak (tj. nastavak) kroz periferni živac dopijeva do osjetnog receptora u odgovarajućem dijelu tijela. No, većina neurona središnjeg živčanog sustava ima nekoliko dendrita i jedan akson - riječ je stoga o **multipolarnim** neuronima (sl. 2-4D,E,F; sl. 2-5; sl. 2-6). Takvi neuroni izgrađuju i osjetne (sl. 2-4D,E,F) i

motoričke (sl. 2-5) strukture. Napokon, neke rijetke vrste neurona imaju nekoliko dendrita, a nemaju aksona - tada govorimo o **amakrinim** stanicama (npr. u mrežnici).

Projekcijski neuroni imaju duge aksone, a aksoni interneurona su kratki

Akson može biti kratak (1 cm ili manje) ili pak vrlo dug (do 10 metara u plavetnog kita!). Duljina aksona je tijesno povezana s funkcijom neurona. Naime, kratki akson razgrana se u izravnoj okolini neurona - tada je riječ o **neuronima lokalnih neuronskih krugova**. Takvi su neuroni posrednici u prijenosu signala između drugih neurona, pa stoga govorimo o **interneuronima** ili "umetnutim stanicama" (engl. intercalated cells - interkalirani neuroni). Kako je uglavnom riječ o inhibicijskim neuronima (pa stoga činjenica da su "umetnuti" u neki neuronski put ili krug može dovesti do prekida prijenosa signala!), njemački neuroanatomisti vole ih slikovito opisivati kao "stanice-sklopke" (njem. Schaltzellen).

Dugi aksoni završavaju u udaljenom području sive tvari, što znači da signale prenose iz jednog moždanog područja u drugo. Tada kažemo da se takav akson projicira iz jednog u drugo područje, pa govorimo o **projekcijskim (aferentnim ili eferentnim) neuronima**,



Slika 2-6. Glavni primjeri projekcijskih neurona su piramidni neuroni moždane kore, Purkinjeove stanice malog mozga i α -motoneuroni; a = akson, b = aksonska kolateral. Nacrtano prema Cajal (1911) i Kölliker (1896).

čiji aksoni oblikuju moždane putove. Nazivi " aferentan" (= donoseći) i " eferentan" (= odnoseći) su općeniti i funkcionalni, jer označuju tek smjer putovanja živčanog signala (tj. akcijskog potencijala što putuje duž aksona). Aferentni signal u neku moždanu strukturu pristiže ("donosi se") posredstvom **aferentnog aksona**; eferentni

signal iz jedne moždane strukture odlazi ("odnosi se") u drugu posredstvom **eferentnog aksona**. Prema tome, ti se izrazi mogu primijeniti na bilo koji akson, tj. neuron središnjeg živčanog sustava. No, uobičajilo se u svakodnevnoj uporabi pojam " aferentno" izjednačiti s pojmom " osjetno", a pojam " eferentno" izjednačiti s pojmom " motoričko". Stoga su aferentni neuroni zapravo osjetni neuroni (a aferentni aksoni, aksoni osjetnih putova) te da su eferentni neuroni zapravo motorički neuroni (a eferentni aksoni, aksoni motoričkih putova).

Dvije najpoznatije vrste aferentnih projekcijskih (= osjetnih) neurona su:

a) **prvi (primarni) neuron** svakog osjetnog puta (pseudounipolarni neuroni osjetnih ganglija moždinskih i moždanih živaca, bipolarni neuroni slušnog i vestibularnog ganglija i njušnog sustava, fotoreceptori mrežnice) i

b) **talamokortikalni neuroni** (tijelo neurona je u talamusu, a akson završava u odgovarajućem osjetnom području moždane kore), što su završni neuroni vidnog, slušnog i somatosenzibilnog osjetnog puta.

Tri najpoznatija primjera eferentnih projekcijskih (= motoričkih) neurona su (sl. 2-6):

a) **piramidni neuroni motoričkih polja moždane kore** - tzv. **gornji motoneuroni**, čiji aksoni oblikuju svjesni voljni motorički put (kortikospinalni put);

b) **alfa-motoneuroni** ventralnog roga kralježnične moždine - tzv. **donji motoneuroni**, čiji aksoni inerviraju voljne (poprečnoprugaste) mišiće;

c) **Purkinjeove stanice** malog mozga (jedini projekcijski neuroni kore malog mozga).

Dugi aksoni piramidnih aksona moždane kore nisu samo projekcijski, nego mogu biti i **asocijacijski** ili **komisurni**. Kad dugi akson piramidnog neurona povezuje dva područja moždane kore unutar iste moždane polutke, riječ je o asocijacijskom aksonu, a kad povezuje dva područja moždane kore u dvije različite moždane polutke, riječ je o komisurnom aksonu (primjerice, *corpus callosum* sastoji se isključivo od komisurnih aksona).

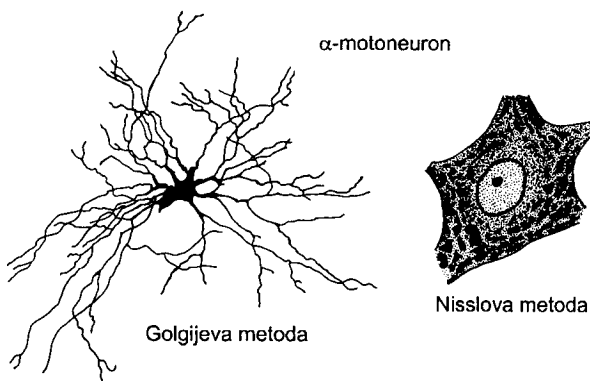
Svi neuroni s dugim aksonom (projekcijski, asocijacijski i komisurni) su **neuroni I. Golgijevog tipa**, a svi neuroni s kratkim aksonom (interneuroni) su **neuroni II. Golgijevog tipa**.

Golgijevog tipa.

Nisslovom metodom prikazujemo citoarhitektoniku tj. opći plan staničnog ustrojstva sive tvari središnjeg živčanog sustava

Nisslovom metodom oboji se **Nisslova tvar**, tj. nukleinske kiseline jezgre i ribosoma, pa se tako prikažu tijela svih stanica središnjeg živčanog sustava - pritom se prikažu cijela tijela neurona, ali samo početni dijelovi dendrita i aksona (sl. 2-7). Stoga se tom metodom ne može prikazati stvarni izgled neurona (kao Golgijevom metodom), ali se može prikazati opći plan stanične građe sive tvari središnjeg živčanog sustava (broj, veličinu, oblik i međusobni raspored tijela neurona i glije), tj. citoarhitektoniku različitih moždanih područja.

1) **Broj neurona:** Nisslovom metodom oboje se tijela (ili barem jezgre) svih stanica, pa možemo (različitim postupcima brojenja) utvrditi ukupni broj neurona u cijelom mozgu ili u nekom moždanom području.



Slika 2-7. Golgijeva metoda prikazuje cijeli α -motoneuron, a Nisslova metoda samo njegovu jezgru, perikarion i početne dijelove dendrita.

- 2) **Velicina tijela neurona:** neurone opisujemo kao patuljaste, male, srednje velike, velike i divovske. Primjerice, zrnate stanice trećeg sloja kore malog mozga su među najmanjim neuronima u živčanom sustavu, dok su Purkinjeove stanice kore malog mozga ili Betzove piramidne stanice V. sloja primarne motoričke moždane kore divovski neuroni (naravno, sve su te stanice još uvijek mikroskopski sitne - promjer tijela zrnatih stanica je 7-8 um, a visina tijela Betzove stanice je 120-150 um).
- 3) **Oblik tijela neurona:** tijelo neurona može biti malo i okruglo, s tamnom jezgrom i tanašnim obrubom citoplazme, pa stanica nalikuje tamnom zrcu; tada je riječ o **zrnatim (granularnim) stanicama**, što npr. oblikuju zrnate slojeve kore velikog i malog mozga. Stanice mogu biti izduljene i nalik na vreteno, pa govorimo o **vretenastim neuronima** (npr. neuroni VI. sloja kore velikog mozga). Tijela neurona mogu biti trokutasta, nalik piramidi, pa govorimo o **piramidnim neuronima**; to je glavna vrsta neurona u kori velikog mozga, a smješteni su poglavito u III. i V. sloju - stoga su to piramidni slojevi). Napokon, stanice mogu biti nalik nepravilnim mnogokutima (poligonalne), a kako kutovi zapravo označuju "polove" some od kojih polaze dendriti, govorimo o **multipolarnim neuronima** (npr. alfa-motoneuroni - sl. 2-7).
- 4) **Međusobni raspored tijela neurona:** neuroni mogu biti raspoređeni u nekoliko temeljnih vrsta citoarhitektonskih struktura: jezgre (*nuclei*), slojeve (*laminae, strata*) što najčešće oblikuju koru (*cortex*), ili stupiće (*columnae*). JEZGRA (*NUCLEUS*): neuroni mogu biti gusto zbijeni u kuglaste, jajaste ili štapičaste skupine što su u odnosu na okolinu jasno ograničene. Tada je riječ o jezgri (*nucleus*). U neuroanatomskom smislu, jezgra je nakupina tijela neurona što imaju slična citološka svojstva (a aksoni što iz dotične jezgre izlaze obično imaju zajedničku putanju, ciljno područje i funkciju). Poznati primjeri su osjetne i motoričke jezgre moždanih živaca u moždanom deblu (to su relativno male nakupine neurona, pa ih vidimo samo na histološkim preparatima). No, takve nakupine neurona mogu biti mnogo veće i vidljive već golim okom - poznati primjeri u moždanom deblu su crvena i crna jezgra mezencefalona (*nucleus ruber, nucleus niger*) ili donja

olivarna jezgra produljene moždine (*nucleus olivaris inferior*); takve su i duboke jezgre u bijeloj tvari malog mozga (*nucleus dentatus, nucleus emboliformis, nucleus globosus i nucleus fastigi*). U bijeloj tvari moždanih polutki takve su nakupine neurona zbilja velike, pa poprimaju posebne oblike i dobivaju posebne nazive: prugasto tijelo (*corpus striatum*) sastavljeno od punoglavcu slične repate jezgre (*nucleus caudatus*) i ljuske (*putamen*); blijeda kugla (*globus pallidus*); bedem (*claustrum*) i bademasto tijelo (*corpus amygdaloideum*); lećasta jezgra (*nucleus lentiformis = putamen + globus pallidus*, na vodoravnim presjecima kroz veliki mozak). Za te strukture je odavno uvriježen jednostavni skupni naziv, **bazalni gangliji telencefalona. SLOJ (LAMINA) I KORA (CORTEX)**: Neuroni mogu biti raspoređeni u tanku ploču tj. **sloj** (latinski naziv za sloj je uglavnom *lamina*, a ponekad i *stratum*). Slojevi mogu biti poredani jedan ponad drugoga, pa govorimo o slojevitoj (laminarnoj) građi dotičnog područja sive tvari. Takav skup slojeva obično nazivamo **korom (cortex)** jer, kao što kora obavlja deblo drveta, tako takva siva kora izvana obavlja dva velika dijela mozga: veliki mozak (*cerebrum*) i mali mozak (*cerebellum*) - stoga *cortex cerebri* i *cortex cerebelli*. No, ponekad slojevitu građu imaju strukture što ih nikako ne bismo nazvali korom - najbolji primjer su dvije važne jezgre vidnog sustava, lateralno koljenasto tijelo (*corpus geniculatum laterale*) što je dio međumozga (diencefalona) te gornji kolikuli (*colliculi superiores*) što su dio srednjeg mozga (mezencefalona). Obje strukture imaju po šest slojeva neurona, a ipak nisu korteks. STUPIĆ (*COLUMNA*): U neuroanatomiji, pojam stupić (*columna*) ima nekoliko značenja. Primjerice, neprekinuti niz tijela neurona (= sive tvari) što seže od kaudalnog do kranijalnog kraja kralježnične moždine označavamo kao dorzalni, ventralni i lateralni stupić (*columna dorsalis, columna ventralis, columna lateralis*) - no, na poprečnom presjeku kroz kralježničnu moždinu za istu sivu tvar (zbog njezina izgleda) rabimo nazive dorzalni, ventralni i lateralni rog (*cornu dorsale, cornu ventrale, cornu laterale*). U drugom slučaju, naziv stupić rabimo za isprekidane nizove jezgara moždanih živaca u moždanom deblu, pa govorimo o stupićastom (kolumnarnom) ustrojstvu tih jezgara. U trećem slučaju, pojam stupića rabimo pri opisu ustrojstva moždane kore. Naime, posebno obilježje kore velikog mozga je da u njoj neuroni nisu raspoređeni samo u vodoravne i usporedne slojeve (slojevito, laminarno tj. tangencijalno - usporedno s pijalnom površinom mozga), nego su raspoređeni i u okomite (radijalne - u odnosu na pijalnu površinu) stupiće (*columnae*). Stoga govorimo i o slojevitom (laminarnom) i o stupićastom (kolumnarnom, radijalnom) ustrojstvu moždane kore. Kako se vjeruje da su ti stupići temeljne strukturno-funkcionalne jedinice za obradu informacija ("moduli" - poput čipova u računalu), često se rabi i izraz "modularno ustrojstvo moždane kore".

Ukratko, citoarhitektonika nam služi za podjelu sive tvari u jezgre (*nuclei*), slojeve (*laminae*), polja (*areae*) i područja (*regiones*). Kao što bi svjetski putnik geografsku mapu

kontinenta, zemalja, država i gradova rabio kao glavno sredstvo da drugima točno pokaže gdje je bio, tako i neuroznanstvenici rabe citoarhitektonske mape sive tvari da drugima točno prikažu koji su dio sive tvari proučavali i kakva su posebna obilježja građe i funkcije baš tog, točno određenog, dijela sive tvari otkrili. Najpoznatiji primjeri citoarhitektonskih mapa su Rexedova podjela sive tvari kralježnične moždine u 10 citoarhitektonskih slojeva i Brodmannova podjela moždane kore u niz kortikalnih polja i područja.

Mijeloarhitektonika se temelji na Weigertovoj metodi bojanja mijeliniziranih aksona solima nekih teških metala

Mijelinske ovojnice mijeliniziranih aksona se mogu obojiti tamnosmeđe ili crno, kad rezove moždanog tkiva uronimo u vodene otopine soli nekih teških metala. Takvo (Weigertovo) bojanje otkriva nam opći plan građe bijele tvari, odnosno međusobni raspored i usmjerenost većih i manjih snopova mijeliniziranih aksona (ali ne i nemijeliniziranih aksona!). Stoga govorimo o **mijeloarhitektonici** pojedinih moždanih područja. Temeljna vrijednost te metode je u tome što nam pokazuje topografski položaj i usmjerenost glavnih **moždanih putova**, tj. većih snopova aksona što polaze od neurona smještenih u jednom području sive tvari (jezgri, sloju), imaju istu putanju (i obično istu funkciju), a završe (uspostavljajući sinapse) na neuronima u nekom drugom području sive tvari (jezgri, sloju). U većini udžbenika, latinski naziv tractus prevodi se kao **put** (engl. pathway, njem. Bahn).

Na crtežu preparata obojenog Weigertovom metodom

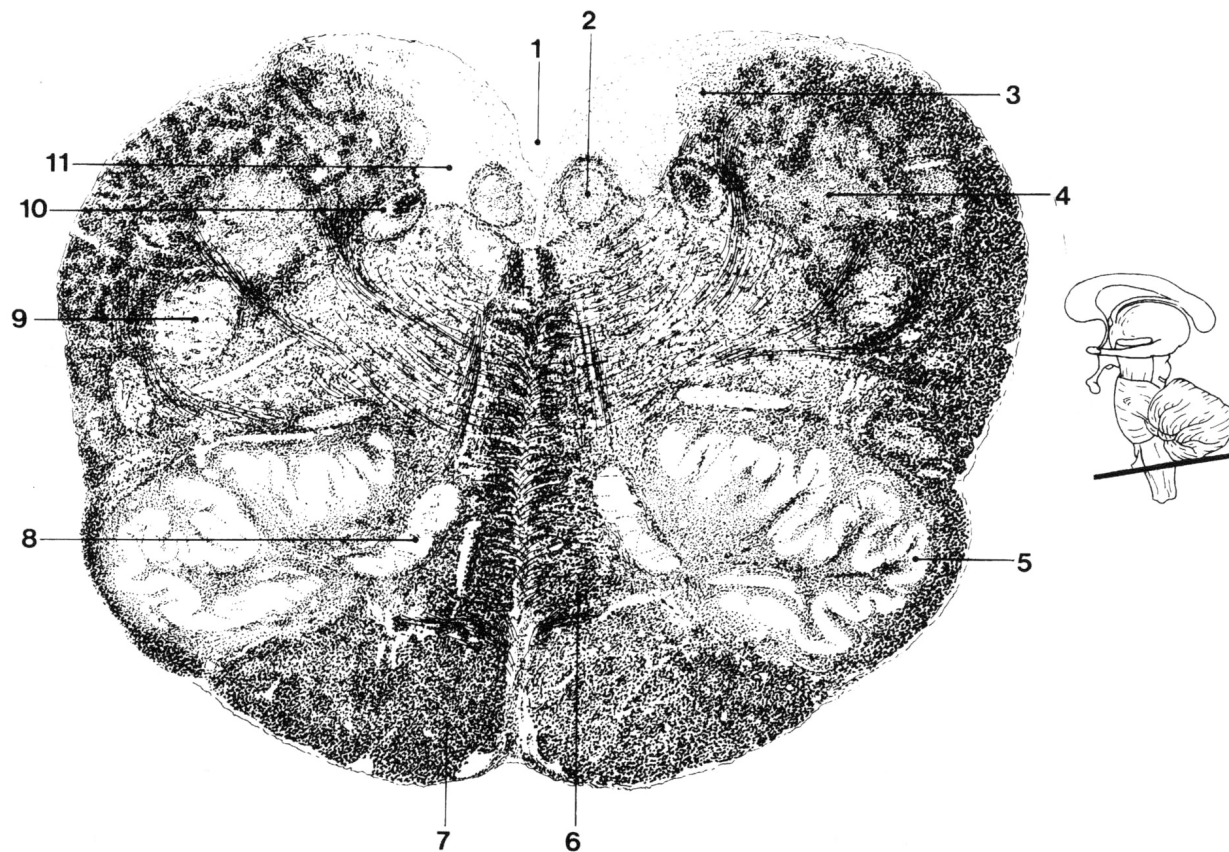
(sl. 2-8, poprečni presjek kroz donji dio produljene moždine) za primjer ukazujemo na dva takva snopa aksona:

- tractus corticospinalis* (broj 7 na sl. 2-8) tj. svjesni voljni motorički put što polazi iz motoričkog područja moždane kore, prolazi kroz bijelu tvar moždanih polutki i cijelo moždano deblu, a sinaptički završava na alfa-motoneuronima prednjeg roga kralježnične moždine (u IX. Rexedovom citoarhitektonskom sloju);
- lemniscus medialis* (broj 6 na sl. 2-8), a to je dio dugog uzlaznog puta za svjesni osjet finog (razlikovnog) dodira, pritiska i vibracije.

Snopovi aksona u neuroanatomiji mogu imati različite nazive. Iako je naziv *tractus* najčešći, postoje i mnogi drugi nazivi za dobro ograničene, deblje ili tanje, snopove i snopiće aksona: *funiculus*, *fasciculus*, *lemniscus*, *pedunculus*, *crus*, *brachium*, *stria*, *fornix*, *chiasma*, *commissura*, *decussatio*, pa čak i *corpus* (npr. u *corpus callosum*).

Drugo bitno obilježje Weigertovog preparata je da služi kao svojevrsni "negativ" Nisslovog preparata. Naime, Nisslovom metodom bojamo sivu, a Weigertovom metodom bijelu tvar. Stoga, ono što je pozitivno (obojeno) na Nisslovom preparatu, ostaje negativno (neobojeno) na Weigertovom preparatu (i obrnuto). Drugim riječima, na Nisslovom preparatu *nucleus olivaris inferior* vidi se kao jasno ograničena zmijolika skupina ljubičasto obojenih tijela neurona, dok se na Weigertovom preparatu (sl. 2-8, broj 5) ista jezgra vidi kao bijeli (neobojeni) dio preparata.

Sva temeljna obilježja građe i ustrojstva živčanog sustava možemo upoznati već jednostavnim i usporedbenim



Slika 2-8. Crtež poprečnog presjeka kroz produljenu moždinu moždanog debla, obojenog Weigertovom metodom. Crno su snopovi mijeliniziranih aksona (npr. 7 = *tractus corticospinalis*; 8 = *lemniscus medialis*), a bijelo su neobojena područja sive tvari (npr. 5 = *nucleus olivaris inferior*). Ova slika potanko je opisana u 15. poglavlju.

pregledom preparata obojenih Nisslovom i Weigertovom metodom. Primjerice, ako cijelo moždano deblo serijski izrežemo u rezove debljine 10-50 um, pa naizmjenice obojimo jedan rez Nisslovom, a sljedeći Weigertovom metodom, možemo sustavno pratiti i jezgre i putove i upoznati njihov prostorni položaj i međusobne odnose. Glavni nedostatak obje metode je u tome što nam ne pokazuju točno (stanično) polazište i završetak putova niti stvarni izgled pojedinačnih neurona, niti neurotransmittersku narav pojedinog neurona, niti sinapse. Međutim, bez temeljitog prethodnog poznavanja citoarhitektonike i mijeloarhitektonike bilo bi nam vrlo teško (da ne kažemo nemoguće) drugim metodama razjasniti navedene probleme.

Tek je elektronska mikroskopija (oko 1955.) pružila nepobitne dokaze o postojanju sinapsi, a kombinacija Golgijeve metode i elektronske mikroskopije omogućila je prve sustavne analize sinaptičkog ustrojstva lokalnih neuronskih krugova; uvođenje metoda za histofluorescentni prikaz monoamina (oko 1962.) omogućilo je prvi prikaz neurotransmitera u neuronima središnjeg živčanog sustava, a uvođenje Fink-Heimerove metode (za prikaz degeneriranih aksona i aksonskih završetaka srebrnim solima) u kombinaciji s elektronskom mikroskopijom omogućilo je prvo sustavno istraživanje moždanih putova sastavljenih od nemijeliniziranih aksona (i otkrivanje brojnih novih putova, nepoznatih klasičnim neuroanatomima). Uvođenjem unutarstaničnih mikroelektroda u kombinaciji s modernim metodama za praćenje neuronskih veza (što se temelje na pojavi aksonskog prenošenja) moglo se po prvi puta povezati fiziološka svojstva pojedinačnih neurona s njihovim izgledom i sinaptičkim odnosima.

Glija stanice dijelimo na makrogliju (astrociti i oligodendrociti) i mikrogliju

Za razliku od neurona, glija stanice imaju samo jednu vrstu nastavaka (nemaju aksona), nemaju naponskih natrijskih kanala, nego jedino naponske kanale za prolaz kalijevih iona, ne stvaraju akcijske potencijale i mogu se dijeliti cijelog života. Glija stanice središnjeg živčanog sustava dijelimo na dvije glavne skupine:

- 1) **Macroglia**, što obuhvaća dvije vrste glije, **astrociti** (fibrozne i protoplazmatske) i **oligodendrociti** (interfascikularne i perineuronske satelite),
- 2) **Microglia**.

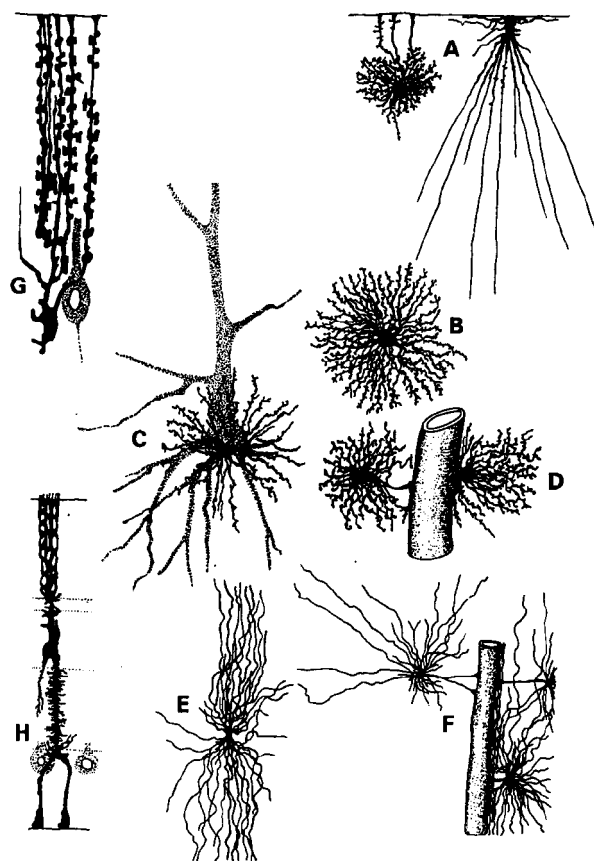
Pored toga, u središnjem živčanom sustavu postoje i neki specijalizirani oblici glije: ependimske stanice, te posebni oblici astrociti (Bergmannova glija u kori malog mozga, Müllerova glija u mrežnici - sl. 2-10G,H), te radijalna glija (to je posebna vrsta fetalnih astrociti što služe kao vodiči migrirajućim neuronima). I u perifernom živčanom sustavu postoje dvije vrste glija stanica - Schwannove stanice (što izgrađuju mijelinske ovojnice perifernih aksona) i satelitne (= kapsularne) stanice (što obavijaju tijela neurona u osjetnim i autonomnim ganglijima).

Makroglija (astrociti i oligodendrociti) se razvije od ektoderma tj. neuroepitelnih stanica proliferacijskih zona stijenke neuralne cijevi (kao i neuroni). **Mikroglija** se razvije od mezoderma, a u moždano tkivo ulazi u ranom fetalnom razdoblju, prateći urastajuće krvne žile.

Schwannove stanice i satelitne stanice perifernih ganglija razvijaju se od neuralnog grebena.

Dosad su relativno dobro utvrđene sljedeće funkcije glija stanica:

- 1) Schwannove stanice izgrađuju mijelinske ovojnice aksona perifernog živčanog sustava,
- 2) oligodendrociti izgrađuju mijelinske ovojnice aksona središnjeg živčanog sustava,
- 3) Stanice mikroglije su rezidentni makrofagi mozga, što se aktiviraju (pretvaraju u fagocite) tijekom bilo koje upalne ili degenerativne bolesti ili ozljede moždanog tkiva,
- 4) Radijalna glija (fetalna vrsta astrociti) služi kao vodič za migrirajuće neurone na njihovom putu od mjesta posljednje mitoze (proliferacijske zone) do konačnog odredišta (npr. moždane kore),
- 5) Nakon ozljeda mozga, astrociti se pretvaraju u tzv. "reaktivnu gliju", i na mjestu ozljede stvaraju glijalni "ožiljak",
- 6) Astrociti imaju važnu ulogu u održavanju homeostaze iona (posebice K^+) i pH vrijednosti izvanstanične tekućine moždanog tkiva, a također sintetiziraju glutamin (što služi kao preteča za sintezu neurotransmitera glutamata u neuronima).



Slika 2-10. Vrste makroglije. Protoplazmatski astrociti u subprijalnom području moždane kore (A), sredini moždane kore (B) i kao satelitske stanice uz piramidne neurone moždane kore (C). Završne nožice astrociti u sivoj tvari (D) ali i fibrozni astrociti u bijeloj tvari (F) priljubljeni su uz stijenke kapilara. Interfascikularni oligodendrociti (E) smješteni su između snopova aksona u bijeloj (ali i sivoj) tvari. Primjeri posebnih oblika astrociti su Bergmannove stanice u kori malog mozga (G) i Müllerove stanice u mrežnici (H). Nacrtno prema Cajal (1911).

Stanice mikroglije su rezidentni makrofagi središnjeg živčanog sustava

Mikroglija je mezodermnog podrijetla (drugi česti nazivi za mikrogliju su: Hortegine stanice, Robertson-Hortegine stanice, mezoglija). Stanice mikroglije imaju male tamne jezgre i oskudnu citoplazmu te razgranate nastavke s trnastim produljcima i izdancima; ima ih više u sivoj nego li u bijeloj tvari mozga (npr. u moždanoj kori čine 5-10% svih glija stanica). Mikroglija se razvija od mezoderma, u mozak prodire duž urastajućih krvnih žila (u ranom fetalnom razdoblju) te da **mirujuća mikroglija** (= mikroglija u zdravom odraslom mozgu) zapravo predstavlja **rezidentne makrofage mozga** (pa je stoga moždani dio retikuloendotelnog sustava - kao npr. Kupferove stanice u jetri). Glavni izvor mikroglije (osim krvnih žila) su i moždane ovojnice i *tela choroidea*. Zapravo, prema novijim shvaćanjima, naziv "mikroglija" trebalo bi rabiti jedino za "mirujuću" mikrogliju, a sve oblike tzv. "aktivirane mikroglije" trebalo bi jednostavno nazivati **fagocitima**. Razlozi tome su sljedeći. Tijekom bilo koje upalne ili degenerativne bolesti ili ozljede mozga, rezidentna mirujuća mikroglija se aktivira, uvuče nastavke i migrira prema mjestu lezije. Tu se aktivirana mikroglija pretvara u fagocitne stanice, a kad se nakrca staničnim debrisom, postane znatno krupnija i citoplazma joj se ispuni brojnim vakuolama. Stoga stanica poprimi mrežast izgled, a ponekad nalikuje štapiću - zbog toga neuropatolozi takve stanice nazivaju **mrežastim** (engl. gitter cells) ili **štapičastim** (engl. rod cells). Takozvana "reaktivna mikroglija" se ne sastoji samo od aktiviranih rezidentnih stanica migroglije (pretvorenih u fagocite), nego se jednako tako aktiviraju i **periciti** (tj. stanice smještene u vezivu krvnih žila i moždanih ovojnica) te da u područje moždane lezije doputuju i **krvni monociti**. Sastav populacije fagocita zapravo dobrim dijelom ovisi o vrsti moždane lezije - kad nisu oštećene krvne žile, fagociti su vjerojatno poglavito aktivirane rezidentne mikroglija stanice, a kad su oštećene i krvne žile u područje lezije prodiru sve tri spomenute vrste fagocita. Posebna vrsta mikroglije (tzv. **ameboidna mikroglija**) nazočna je u fetalnom mozgu (primjerice u korpus kalozumu) i vjerojatno sudjeluje u odstranjivanju prekobrojnih aksonskih ograna i sinapsi. I u odraslom mozgu tijekom kromatolize (vidi kasniji odlomak) dobro je poznato da mikroglija fagocitira tj. "svlači" sinapse s tijela kromatolizom pogođenih neurona. Štoviše, ponekad produljci mikroglije prodiru duboko u citoplazmu kromatolizom pogođenog neurona i počnu ga "proždirati iznutra" (stoga je taj proces opisan kao **neuronofagija**).

Astroцити се dijele na fibrozne i protoplazmatske, a imaju ključne funkcije u održavanju homeostaze izvanstanične tekućine moždanog tkiva

Astroците na temelju izgleda dijelimo u fibrozne i protoplazmatske (sl. 2-10). Fibrozni astroцити smješteni su poglavito u bijeloj tvari, a protoplazmatski poglavito u sivoj tvari (sl. 2-10). **Fibrozni astroцити** imaju brojne (ali jednostavno građene) nastavke i sadrže posebno mnogo gliofibrila (glavni protein tih fibrila je GFAP).

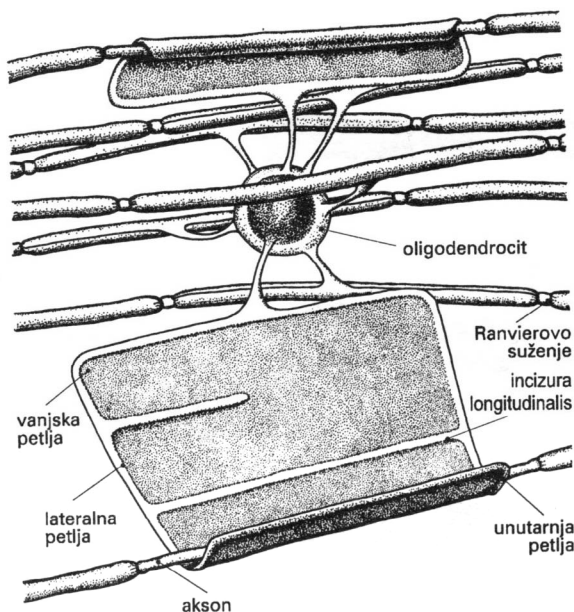
Protoplazmatski astroцити imaju mnogo razgranatije nastavke, što mjestimično oblikuju "listove i pločice", a izgled i usmjerenost u prostoru tih nastavaka ovise o rasporedu drugih tkivnih elemenata. Nadalje, astroцити su jedine stanice u središnjem živčanom sustavu što imaju zrnca glikogena i sposobnost glikolize. Nastavci i fibrozni i protoplazmatskih astroцита završavaju lukovičastim proširenjima, **završnim nožicama**. Te se završne nožice priljube uz stijenku krvnih kapilara, uz aksone u području Ranvierovih suženja te uz pijalnu površinu mozga. Sve su te završne nožice međusobno tijesno priljubljene i spojene (gap junctions), pa oblikuju **granični sloj glije** (*membrana gliae limitans*) i ispod pije i oko krvnih žila. *Membrana gliae limitans superficialis* prekrivena je s vanjske strane bazalnom laminom na kojoj leži *pia intima*; u ljudskom mozgu na mnogim mjestima su *glia limitans* i *pia* razdvojene prostorima ispunjenim kolagenim vlaknima i staničnim nastavcima. Završne nožice astroцита oblikuju graničnu membranu i u subependimnom području uz stijenke moždanih komora (tada je riječ o unutarnjoj graničnoj glijalnoj membrani - *membrana gliae limitans interna*). Astroцити djeluju kao skoro savršene "kalijeve elektrode" tj. da je membranski potencijal glije funkcija koncentracije K^+ u izvanstaničnoj tekućini. Drugim riječima, membrana glija stanica je odabirno propusna samo za K^+ ali ne i za Na^+ . Na tom otkriću temelji se hipoteza o **dvojnoj homeostatskoj ulozi astroцита**: a) astroцити djeluju kao **"glijalni puferski sustav za prostorno puferiranje koncentracije K^+ u moždanom tkivu"** i b) astroцити djeluju poput **"sifona za K^+ "**. Razmotrimo prvo ulogu glijalnog puferskog sustava. Tijekom pojačane neuronske aktivnosti (odašiljanja niza akcijskih potencijala), povećava se koncentracija K^+ u izvanstaničnoj tekućini što oplahuje aktivirane neurone. To dovodi do depolarizacije membrane astroцита (K^+ prodiru u glija stanice), a kako su astroцити međusobno povezani brojnim pukotinskim spojevima (engl. gap junctions) i zapravo oblikuju **sincicij**, pojavi se gradijent potencijala između aktiviranih i mirujućih astroцита. Da bi se zatvorio strujni krug, struja (što ju nose K^+) teče iz depolarizirane u mirujuću gliju, a iz nje natrag kroz izvanstaničnu tekućinu (tu struju prenose Na^+) do aktiviranih neurona. Posljedica tog procesa je ova: lokalni suvišak K^+ se privremeno odstrani iz aktiviranog neuronskog žarišta, dok se neuroni ne repolariziraju (tj. povrate izgubljene ione). Poopćenjem te hipoteze pretpostavilo se da su astroцити zapravo glavni nadziratelji ionske homeostaze izvanstanične moždane tekućine, a glijalne stanice (obilno povezane pukotinskim spojevima) djeluju pritom kao funkcionalni sincicij. Nadalje, astroцити sadrže enzim karboanhidrazu (to je ključni enzim acidobazne ravnoteže u krvi i nekim drugim tkivima), pa se vjeruje da imaju važnu ulogu i u održavanju postojeane pH vrijednosti moždane izvanstanične tekućine. Opisana zbivanja vrijedila bi za lokalno povećanje koncentracije K^+ ; no kad se koncentracija K^+ poveća u većem volumenu tkiva, astroцити djeluju kao **"sifon kalijevih iona"** - odnosno, preko svojih završnih nožica priljubljenih uz kapilare prebacuju K^+ iz izvanstanične tekućine mozga u krvotok. Razumijevanje tih zbivanja vrlo je značajno za kliničku medicinu. Primjerice, tijekom cerebrovaskularnog inzulta ("moždana kap") dolazi do krvarenja u mozak i prskanja

velikog broja eritrocita; iz njih se naglo oslobodi velika količina K^+ , pa "zataje" i glijalni puferski sustav i sifon kalijevih iona. Zbog toga dolazi do bubrenja astrocita, što dovodi do povećanja intrakranijskog tlaka i smanjenja lokalne krvne perfuzije.

Oligodendrociti oblikuju mijelinske ovojnice centralnih aksona, a Schwannove stanice oblikuju mijelinske ovojnice perifernih aksona

Sve aksonne središnjeg ili perifernog živčanog sustava možemo podijeliti u mijelinizirane i nemijelinizirane. Mijelinizirani aksoni imaju posebnu **mijelinsku ovojnicu**, što je zapravo višeslojna spirala sljubljenih i zbijenih staničnih membrana posebnih glija stanica. Takve ovojnice u perifernom živčanom sustavu izgrađuju **Schwannove stanice**, a u središnjem živčanom sustavu **oligodendrociti** (sl. 2-11 do 2-13).

Oligodendrociti su manji od astrocita, nemaju gliofibrile ni glikogena zrnca, ali sadrže velik broj mikrotubula. Na temelju smještaja u određenom dijelu moždanog tkiva, oligodendrocite dijelimo u **interfascikularne** (smještene između snopića aksona, posebice u bijeloj tvari) i **"perineuronske satelite"** (oligodendrocite smještene uz tijela neurona). Jedina pouzdano dokazana funkcija oligodendrocita je oblikovanje mijelinskih ovojnica oko centralnih aksona (sl. 2-13). Pritom je bitno da jedan oligodendrocit ima brojne nastavke, a svaki nastavak ovijava dio zasebnog aksona; stoga jedan oligodendrocit može sudjelovati u mijelinizaciji 30 do 40 centralnih aksona (za razliku od toga, jedna Schwannova stanica sudjeluje u mijelinizaciji samo jednog perifernog aksona - vidi niže).



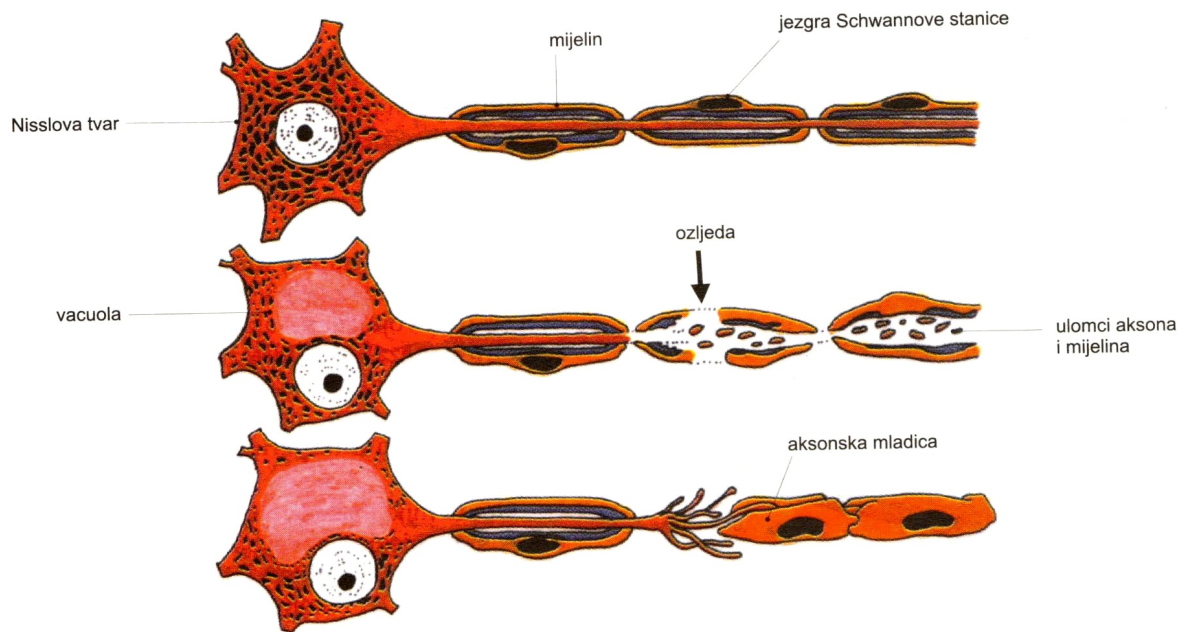
Slika 2-13. Prikaz mijelinizacije centralnih aksona pločastim nastavcima oligodendrocita. Za pojedinosti vidi tekst. Pojednostavljeni crtež prema Bunge (1968).

Razmotrimo prvo građu mijeliniziranog perifernog aksona i ulogu Schwannovih stanica. Mijelinska ovojnica ovijava akson od početnog odsjeka pa sve do njegovog završnog razgranjenja (sl. 2-2). Ta je ovojnica isprekidana, a mjesta prekida su tzv.

Ranvierova suženja; na tim mjestima je axolemma u izravnom dodiru s izvanstaničnom tekućinom, što je značajno za pojavu skokovitog vođenja akcijskih potencijala. Štoviše, na tim mjestima i aksoni su blago podebljani, pa je drugi vrlo uobičajen naziv za to područje **Ranvierov čvor** (nodus Ranvieri - sl. 2-11). Odsječci mijelina između dva Ranvierova suženja (tj. čvora) su **internodalni segmenti** (sl. 2-2), a u perifernom živčanom sustavu svaki internodalni segment mijelina izgrađuje jedna Schwannova stanica (nju izvana prekriva bazalna membrana, kakve nema u mozgu - sl. 2-11). Uz jedan periferni akson poredano je u nizu onoliko Schwannovih stanica koliko na aksonu ima internodalnih segmenata. U perifernom živčanom sustavu jedna Schwannova stanica ovijava samo dio jednog aksona (sl. 2-2). U središnjem živčanom sustavu, svaki nastavak oligodendrocita oblikuje jedan internodalni segment na istom ili na različitim aksonima, pa stoga jedan oligodendrocit sudjeluje u mijelinizaciji većeg broja aksona (sl. 2-13). Schwannove stanice svojom citoplazmom ovijaju i nemijelinizirane periferne aksonne (aksoni leže u žljebovima Schwannovih stanica - obično svaki akson u zasebnom žljebu, a jedna Schwannova stanica tako ovijava 5 do 20 aksona). No, nemijelinizirani centralni aksoni nemaju nikakvih glijalnih ovojnica i između ostalih tkivnih elemenata leže "ogoljeni".

Na poprečnom presjeku, mijelinska ovojnica internodalnog segmenta sastoji se od koncentričnih slojeva mijelina (tj. zavoja spiralno ovijenog para priraslih staničnih membrana Schwannove stanice). Na vanjskoj strani ovojnice, spirala završava kao **vanjski mezakson** (*mesaxon externum* - sl. 2-11), a na unutarnjoj strani ovojnice, uz akson, spirala završava kao **unutarnji mezakson** (*mesaxon internum* - sl. 2-11). Nadalje, ovojnica se sastoji od niza izmjeničnih crta - **glavnih** ("debelih, gustih") **crta** (*linea principalis* - sl. 2-11) i tankih **interperiodnih crta** (*linea interperiodica* - sl. 2-11).

Građu mijelinske ovojnice najbolje shvatimo kad upoznamo njezin razvoj (sl. 2-12). Periferni akson prvo se smjesti u žlijeb citoplazme Schwannove stanice (sl. 2-12). Potom se rubovi ("usne") žlijeba počnu izduljivati, spoje se i oblikuju *mesaxon* u kojem se priljube vanjske površine stanične membrane obje usne. Jedna usna ostaje na površini (i oblikuje *mesaxon externum*), a druga se pod nju podvuče, dalje raste i spiralno ovijava akson (pa kad napravi puni krug, nastaje *mesaxon internum*). Nakon što akson bude ovijen s tri do četiri puna kruga, iz produljaka Schwannove stanice počne se "istiskivati" citoplazma, citosolne strane dva dijela membrane se priljubljuju i tako započinje nastanak kompaktnog mijelina. Intraperiodna crta je mjesto stapanja vanjskih površina dvaju dijelova stanične membrane, a glavna crta je mjesto stapanja citosolnih površina dvaju dijelova stanične membrane. U slučaju Schwannove stanice, citoplazma (nakon dovršene mijelinizacije) preostaje samo u malom području oko jezgre (što se obično vidi kao malo izbočenje otprilike na sredini vanjske površine internodalnog segmenta); nadalje, mali "džepovi" citoplazme mogu se naći i unutar same ovojnice i to su tzv. **Schmidt-Lantermannovi usjeci** - to su zapravo "otočići" citoplazme unutar glavne pruge (sl. 2-11). U slučaju oligodendrocita, citoplazma okružuje jezgru (oblikuje perikarion) a od tijela oligodendrocita odlazi niz tankih nastavaka što završavaju širokim pločama, a te



Slika 2-14. Prikaz zbijanja tijekom kromatolize (nakon presijecanja aksona) i regeneracije presječenog aksona. Za pojedinosti vidi tekst.

ploče oblikuju mijelinske ovojnice (sl. 2-13). U tim pločama, citoplazma preostaje samo na rubovima ploče (vanjska, unutarnja i lateralna petlja - sl. 2-13), a ponegdje i u obliku uzdužnog "usjeka" (*incisura longitudinalis* - sl. 2-13). Unutarnja i vanjska petlja zapravo odgovaraju unutarnjem i vanjskom mezaksonu (sl. 2-13). Ranvierov čvor slično je građen i u središnjem i u perifernom živčanom sustavu. Pločice (*lamellae*) mijelinske ovojnice završavaju uz čvor (to je tzv. **paranodalno područje**, paranodus). Pritom prvo završe unutarnje pločice (sl. 2-11), a najbliže rubu čvora se smjeste vanjske pločice. Dok su područja Ranvierovih čvorova u SŽS-u ogoljela, u PŽS-u ih prekrivaju interdigitacije prstastih produljaka citoplazme susjednih Schwannovih stanica (sl. 2-11).

Kromatoliza, degeneracija neurona i regeneracija ozljeđenog aksona

Ako se prekinu aksoni (npr. aksoni motoneurona smještenih u jezgri facijalnog živca), u tijelima neurona (npr. u tijelima motoneurona u jezgri facijalisa u moždanom deblu) dolazi do karakterističnog slijeda promjena Nisslove tvari. Te promjene nazivamo **kromatolizom** (*chromatolysis*). Pretrgnuće živca je tzv. avulzija (*avulsio*) i česta je pojava pri raznolikim ozljedama što uzrokuju kljenut i gubitak osjeta (u pokusima ili pri kirurškim operacijama, gdje se živac ne trga nego prereže, često se rabi izraz aksotomija tj. presijecanje aksona). Na postojanju karakterističnih promjena Nisslove tvari u tijelima neurona čiji su aksoni presječeni temelji se klasična metoda praćenja neuronskih putova: metoda Nisslove ili retrogradne degeneracije. Primjerice, primjenom te metode otkriven je smještaj skupina spinalnih motoneurona što inerviraju pojedine mišiće, a također se po prvi puta moglo pokazati u koja se polja moždane kore projiciraju pojedine jezgre talamusa.

Sam proces kromatolize odvija se na sljedeći način (sl. 2-14). Kad presijecemo periferni živac, akson spinalnog motoneurona razdvoji se na **proksimalni odsječak** (ostatak aksona spojen s tijelom neurona) i **distalni odsječak** (dio aksona spojen s ciljnim mišićem). Sljedećih nekoliko dana nećemo zapaziti bitne promjene u tijelu motoneurona, no već tada započinje degeneracija distalnog odsječka aksona (i proksimalnog odsječka barem do prvog Ranvierovog suženja). Tu je degeneraciju još 1852. opisao Augustus Waller, pa je pojava nazvana **Wallerovska degeneracija**. Pritom aksoplazma distalnog odsječka brzo degenerira u zrnati i amorfni debris (između 3. i 7. dana nakon ozljede u čovjeka) - jer je tijelo neurona metaboličko i trofičko središte neurona i sudbina aksona ovisi o trajnom dotjecanju tvari sintetiziranih u perikarionu.

Druga faza Wallerovske degeneracije uključuje fagocitozu, razgradnju i odstranjivanje ostataka mijelina (tzv. mijelinskog debrisa). Mijelinska ovojnica svakog internodalnog odsječka prvo se raspada na niz izduljenih ulomaka, što se potom pretvaraju u niz manjih jajstih ili kuglastih ulomaka (tzv. **ovoida** ili **razgradnih komorica** - slikoviti naziv odražava činjenicu da u tim česticama dolazi do razgradnje mijelina djelovanjem fagocita). Taj mijelin pinocitozom upijaju i razgrađuju fagociti (preoblikovani hematogeni makrofagi što tu prodiru kroz bazalnu laminu živca i Schwannove stanice). Ta faza postupnog odstranjivanja degeneriranog mijelina traje nekoliko tjedana.

No, već prvih dana nakon ozljede počnu se umnožavati Schwannove stanice, što se poredaju u neprekinute tračke stanica duž izvorne putanje distalnog odsječka aksona. Tako se, tijekom nekoliko tjedana oblikuje tzv.

Bungnerov tračak (točnije: šuplja cjevčica) što (pod povoljnim okolnostima) omogućuje regeneraciju živca duž ispravne putanje natrag do ciljnog mišića.

Sama regeneracija presječenih aksona započne također već nekoliko dana nakon ozljede: iz "bataljka" proksimalnog odsječka počnu izrastati **aksonske**

mladice (engl. sprouts) - riječ je o procesu **izrastanja aksonskih mladica** (engl. sprouting). Oni što tu riječ prevode kao "pupanje", griješe, jer pupaju cvjetni i lisni pupoljci, a iz starih grana u proljeće izrastaju mladice ili (kako voćari, koji ih tada obrezuju, običavaju kazati) mlaznice.

Promjene u perikarionu počnu se zapažati 3. ili 4. dana nakon ozljede: perikarion bubri, jezgra se odmiče iz sredine some prema rubnom području citoplazme. Istodobno, raspršuje se Nisslova tvar kroz cijelu citoplazmu, pa stanica postaje sve bljeđa. Cijeli se proces baš zbog toga i naziva kromatoliza (raspad ili razlaganje obojene bazofilne Nisslove tvari). Tjedan dana nakon ozljede, iz središta citoplazme nestaju Nisslova zrnca i sva se rasporede u rubnom području uz staničnu membranu. Ako je ozljeda tako teška da se neuron ne uspije oporaviti, dolazi do raspada tj. prsnuća (*lysis*) cijele stanice. S druge strane, prvi znak uspješnog oporavka je nakupljanje bazofilnog materijala poput kape uz onaj pol ekscentrično smještene jezgre što je okrenut prema središtu stanice. Tijekom drugog tjedna, povećava se količina Nisslove tvari, a jezgra se vraća u središnji položaj. Nisslova zrnca prvo se pojave kao nepravilne male čestice, što se postupno povećavaju dok ne dosegnu oblik, veličinu i raspored uobičajen za tu vrstu neurona (to sve traje 4 do 12 tjedana). Iako je tada tijelo neurona očigledno povratilo svoju "ravnotežu", proces regeneracije perifernog aksona još uvijek može trajati (ovisno o duljini aksona tj. udaljenosti ciljnog mišića). Ukratko, opažljive promjene Nisslove tvari odraz su dinamičkih zbivanja u neuronu - strukturnih i metaboličkih promjena što se mogu označiti kao djelatni pokušaj oporavka uz pojačanu sintezu staničnih proteina (primjerice, za ugradnju u regenerirajući akson). Prvi rani odgovor neurona na takvu ozljedu je pojačana sinteza RNA u jezgri, što vrhunac doseže tijekom prva 3 dana, a pritom se povećava jezgrica i udvostruči količina RNA u citoplazmi. Spomenuta bazofilna jezgrina kapa upravo je izraz procesa pojačanog prenošenja RNA iz jezgre u citoplazmu, a raspršenje bazofilne tvari odraz je razlaganja zrnate endoplazmne mrežice i krupnih Nisslovih zrnaca, uz znatno povećanje broja slobodnih polisomnih rozeta u citoplazmi. Dakle, kromatoliza nakon presijecanja ili ozljede aksona nije degenerativna pojava (kako kazuje stariji naziv Nisslova retrogradna degeneracija), nego je zapravo djelatni odgovor neurona, kojim on nastoji preživjeti i obnoviti svoju narušenu građu i funkciju. Stoga se danas sve češće za tu pojavu rabe nazivi **retrogradna reakcija** ili **aksonska reakcija**. Naime, osim promjena Nisslove tvari (kromatolize), mijenjaju se i oblik i veličina jezgre i tijela neurona, kao i brojne organele i elementi citoskeleta.

Morfogeneza i histogeneza središnjeg živčanog sustava i procesi razvojnog preustrojstva

Cijeli središnji živani sustav se razvijaodektoderma

Početkom 3. tjedna embrionalnog života, u sredini dorzalne strane zametnog štita (ispred primitivne jamice) pojavi se pločasto zadebljanje ektoderma, **neuralna ploča**. Potom se lateralni rubovi neuralne ploče uzdignu u **neuralne nabore**, a ti se nabori sve jače uzdižu, primiču središnjoj crti i napokon spoje, pa tako nastane **neuralna cijev** (sl. 3-1). Kranijalni i kaudalni kraj te cijevi su isprva otvoreni. Prednji otvor je *neuroporus anterior*, a stražnji *neuroporus posterior*. Prednji se neuroporus zatvori 25. dana, a stražnji 27. dana embrionalnog života. Stijenka neuralne cijevi izgrađena je od nediferenciranih stupićastih **neuroepitelih stanica**, što su usmjerene radijalno (od šupljine prema površini neuralne cijevi) i raspoređene u jednom sloju, ali tako da su njihove jezgre položene u više redova (tzv. pseudostratificirani stupićasti epitel). Od tih neuroepitelih stanica umnažanjem (proliferacijom) se razvijaju svi neuroni i makroglija (astrociti i oligodendrociti) središnjeg živčanog sustava.

Histogenetski procesi uzrokuju rast neuralne cijevi, promjene njezinog oblika i promjene građe njezine stijenke

Složeni histogenetski procesi uzrokuju tri temeljne promjene jednostavne neuralne cijevi ranog embrija:

- Promjene veličine** - intenzivno se povećava cjelokupna razvojna osnova središnjeg živčanog sustava, a tome pridonose (u većoj ili manjoj mjeri) svi histogenetski procesi.
- Promjene oblika** - različiti dijelovi neuralne cijevi rastu različitom brzinom i intenzitetom, pa se neuralna cijev na nekoliko mjesta pregiba i mijenja oblik. To postupno nastajanje vanjskog oblika odraslog mozga je **morfogeneza**. To ujedno znači da histogenetski procesi u pojedinim dijelovima neuralne cijevi osim zajedničkih (univerzalnih) imaju i neka posebna (regionalna) obilježja, pa govorimo o **regionalnoj histogenezi**.
- Promjene unutarnje građe stijenke neuralne cijevi** - histološka građa stijenke neuralne cijevi se kontinuirano mijenja i nastaju privremene embrionalne/fetalne zone. **Histogeneza** je proces uspostavljanja histološke građe središnjeg živčanog sustava. Histogenetska zbivanja nastavljaju se i tijekom ranog djetinjstva, a već od kraja embrionalnog razdoblja mozak prolazi kroz niz privremenih oblika organizacije, strukturno i funkcionalno bitno različitih od organizacije odraslog mozga. Te su pojave privremene organizacije i reorganizacije bitne za tumačenje privremenih funkcionalnih pojava u fetusa, prijevremeno rođenog djeteta (prematurosa), novorođenčeta, dojenčeta i malog djeteta.

Ključna promjena oblika neuralne cijevi je pojava moždanih mjehurića, što omogućuje temeljnu regionalnu podjelu mozga.

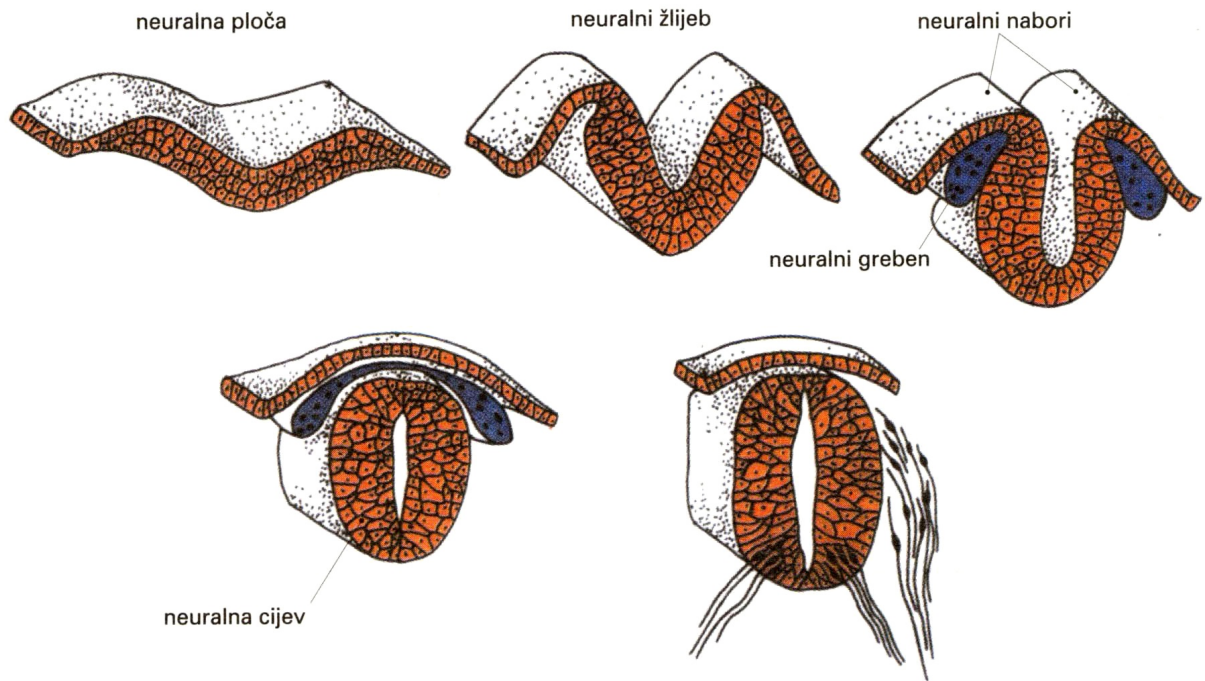
Razvojni stadiji su vremenski, a embrionalne zone prostorni pokazatelji praćenje histogenetskih procesa

Razlike intenziteta, trajanja i posebnih obilježja histogenetskih procesa u svakom pojedinom području moždane osnove omogućuju nam podjelu razvojnog procesa u niz razvojnih stadija, faza i razdoblja (tablice 3-1 i 3-2). Ta razvojna razdoblja potom korisno služe ne samo kao vremenski pokazatelji praćenje histogenetskih procesa, nego i pri utvrđivanju kritičnih razdoblja, vulnerabilnosti i stupnja razvojnog poremećaja nakon djelovanja različitih patogenetskih činitelja. Pored toga, navedene razlike intenziteta, trajanja i posebnih obilježja histogenetskih procesa dovode do oblikovanja posebnih slojeva stijenke embrionalnog i fetalnog mozga. Ti slojevi su **embrionalne zone**, što služe kao prostorni pokazatelji histogenetskih procesa (sl. 3-2). Tri embrionalne zone su univerzalne, jer ih imaju svi dijelovi neuralne cijevi. Poredane od šupljine neuralne cijevi (ili kasnije, od fetalnih moždanih komora) prema pijalnoj površini, to su: **ventrikularna zona (VZ)**, **intermedijalna zona (IZ)** i **marginalna zona (MZ)**. U stijenki fetalnog telencefalona razvijaju se još tri posebne zone: **subventrikularna zona (SVZ)**, **"subplate" zona (SP)** i **kortikalna ploča (KP)**. MZ, KP i SP zajedno tvore razvojnu osnovu moždane kore (sl. 3-2).

Histogenetske procese dijelimo na "progresivne" i reorganizacijske

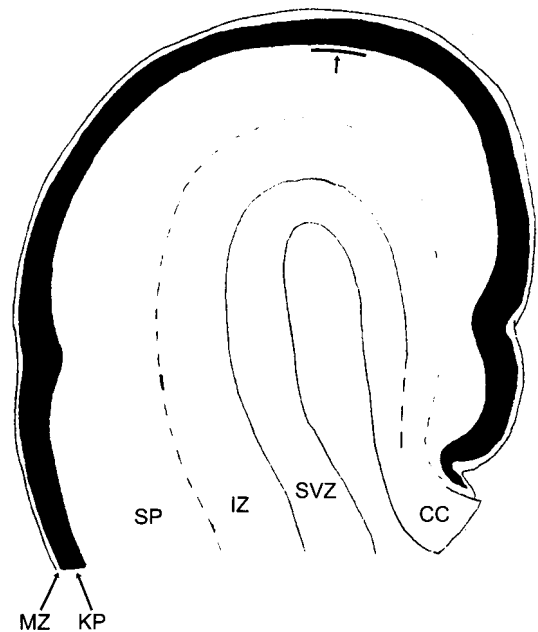
Histogenetske procese u središnjem živčanom sustavu dijelimo u dvije temeljne skupine:

- "Progresivni" histogenetski procesi** - prema tradicionalnom shvaćanju, rast i razvoj odvijaju se postupno i stalno napredujući (progresivno) od malog i jednostavnog prema većem i složenijem. Dakle, "progresivni" su procesi što dovode do postupnog, ali trajno napredujućeg, uvećavanja središnjeg živčanog sustava i usloznjavanja njegove građe, ustrojstva i funkcija. Takvi su procesi:
 - Proliferacija** (umnožavanje stanica nizom uzastopnih mitozama).
 - Migracija** (putovanje stanica od mjesta posljednje mitoze do ciljnog područja u kojem se konačno smjeste).
 - Diferencijacija morfološkog fenotipa** neurona tj. izrastanje dendrita (dendrogeneza) i aksona (aksonogeneza) i dostizanje odraslog oblika i veličine same; ti su procesi vezani uz dozrijevanje citoskeleta, a pritom obično govorimo o razvoju polarosti neurona.



Slika 3-1. Od neuralne ploče razvije se neuralna cijev, tj. razvojna osnova cijelog središnjeg živčanog sustava.

- d) **Diferencijacija kemijskog fenotipa**, tj. dozrijevanje biokemijsko-metaboličkih sustava karakterističnih za dotični neuron i početak sinteze karakterističnog neurotransmitera i drugih signalnih molekula; pritom obično govorimo o razvoju neurotransmitterske specifičnosti neurona.
- e) **Razvoj sinapsi (sinaptogeneza)**, tj. uspostava specijaliziranih strukturno-funkcionalnih kontakata između neurona. Time se uspostavljaju specifični neuronski sustavi i krugovi.
- 2) **Procesi razvojne reorganizacije** - nasuprot mišljenju mnogih, razvoj središnjeg živčanog sustava nije jednostavno napredovanje prema zrelosti i odraslosti. Tijekom razvoja, strukturno-funkcionalno ustrojstvo mozga se nekoliko puta temeljito promjeni - te promjene nazivamo procesima razvojne reorganizacije. Primjerice, embrionalne i fetalne zone su privremene tvorbe i nema ih u odraslom mozgu, a neke vrste neurona (npr. "subplate" neuroni i Cajal-Retziusove stanice) i glijne (npr. radijalna glijne) postoje samo u fetalnom mozgu, gdje imaju specifične razvojne funkcije. Stanice, aksoni i sinapse isprva se prekomjerno stvaraju, a potom velik dio njih nestane (što je dio normalnog razvojnog procesa!) - npr. u vidnom živcu ili korpus kalozumu novorođenčeta ima 2-3 puta više aksona nego u odraslom mozgu! Tipični reorganizacijski procesi su sljedeći:
- prirodna smrt prekobrojnih neurona,
 - povlačenje (retrakcija) i premještanje aksona ili aksonskih ogranaka (nestanak privremenih projekcijskih veza između neurona),
 - smanjivanje broja prekobrojnih dendritičkih trnova,
 - nestanak privremenih i smanjivanje broja prekobrojnih sinapsi,
 - promjene neurotransmitterskog fenotipa neurona (neki neuroni prolazno sintetiziraju jedan neurotransmiter u fetalnom razdoblju, a trajno sintetiziraju drugi neurotransmiter u odraslom mozgu).



Slika 3-2. Univerzalne embrionalne zone – ventrikularnu, intermedijalnu (IZ) i marginalnu zonu (MZ) – imaju svi dijelovi neuralne cijevi, a u stijenci fetalnog telencefalona razvijaju se još tri posebne zone: subventrikularna zona (SVZ), »subplate« zona (SP) i kortikalna ploča (KP); CC = corpus callosum. Dijagram poprečnog presjeka kroz čeonu režanj fetalnog mozga u 17. tjednu trudnoće.

Proliferacija se odvija u ventrikularnoj i subventrikularnoj zoni

Proliferacija (umnažanje) stanica odvija se u ventrikularnoj zoni (VZ), što je u ranim stadijima smještena uz šupljinu neuralne cijevi, a kasnije uz šupljinu fetalnih moždanih komora. Proliferacija je glavni histogenetski proces u razdoblju oblikovanja i rasta

neuralne cijevi. Neuroepitelne stanice ventrikularne zone i srodne joj subventrikularne zone (nazočne u nekim područjima mozga) preteče su svih neurona i makroglije središnjeg živčanog sustava. Nakon intenzivne proliferacije u VZ, vanjski nastavci neuroepitelnih stanica stvaraju novu, površinsku marginalnu zonu (MZ). Tijekom daljnje intenzivne proliferacije, mnoge postmitozne stanice napuštaju VZ i putujući prema površini oblikuju novu, intermedijalnu zonu (IZ) na granici VZ i MZ. Prve stanice intermedijalne zone su nezreli, isključivo postmitotički neuroni, što se nikad više ne dijele. (Napomena: umjesto starijeg naziva neuroblast, ovdje rabimo danas uobičajen naziv "nezreli, postmitotički neuron" - neuroblast je samo preteča neurona, što se dijeli u zonama proliferacije).

Neuroni prema svom konačnom odredištu migriraju kroz intermedijalnu zonu

Svi se neuroni rode (tj. prođu kroz posljednju mitozu) na jednom mjestu - u VZ ili SVZ uz ventrikularnu površinu - a potom ti mladi, nezreli postmitotički neuroni moraju otputovati do svojeg konačnog odredišta na drugom mjestu. Riječ je o procesu **neuronske migracije**. Neuroni migriraju kroz vrlo složenu tkivnu mrežu intermedijalne i (u telencefalonu iza 12. tjedna) "subplate" zone, pa su im na tako složenom i dugom putu (nekoliko centimetara u kasnijim fetalnim stadijima!) potrebni i posebni vodiči. Ti vodiči su **radijalne glijalne stanice**, posebna vrsta fetalnih astrocita što se tijekom razdoblja neuronske migracije privremeno ne dijele, nego su razapeti poput užadi od ventrikularne do pijalne površine fetalnog mozga. Migrirajući neuroni zapravo pužu uz radijalnu gliju (sl. 3-3), pa se stoga i migracija u pravilu odvija u radijalnom smjeru, prema površini neuralne stijenke (migracija "prema van"). Primjerice, stanice rođene u različito vrijeme, ali na istom mjestu u ventrikularnoj zoni telencefalona, migriraju duž istih radijalnih vodiča i završavaju u osnovi moždane kore jedne iznad drugih - taj položaj bitno utječe i na njihove kasnije sinaptičke veze (sl. 3-4).

Naime, proliferacijska zona je mozaik **proliferacijskih jedinica** (sl. 3-4), a svi postmitotički neuroni nastali iz jedne takve jedinice su poliklon i migriraju duž istih radijalnih vodiča. Tako neuroni pronalaze pravi put kroz intermedijalnu i "subplate" zonu do svog konačnog odredišta u kortikalnoj ploči. Stoga svi postmitotički neuroni nastali u jednoj proliferacijskoj jedinici na kraju oblikuju morfološki prepoznatljiv stupićasti skup neurona u kortikalnoj ploči - **ontogenetsku ili embrionalnu kolumnu** (sl. 3-4). To ujedno znači da je radijalni, tj. okomiti položaj (položaj u određenom sloju buduće moždane kore) svakog neurona određen njegovim rođendanom i brzinom migracije, dok je njegov tangencijalni, tj. vodoravni položaj (pripadnost određenoj embrionalnoj kolumni) određen međusobnim rasporedom proliferacijskih jedinica u ventrikularnoj zoni (sl. 3-4).

Fetalne sinapse su privremene, a pojave se već u ranog fetusa

Pojava i razvoj neuronskih veza ključni je histogenetski proces u središnjem živčanom sustavu. U tom procesu valja razlikovati nekoliko povezanih događaja: a) rast

presinaptičkih aksona, b) razvoj postsinaptičkog elementa i c) razvoj samih sinapsi tj. **sinaptogenezu**. Većina presinaptičkih aksona u fetalnom mozgu su aferentni aksoni iz udaljenih područja (dakle, nisu elementi lokalnih neuronskih krugova). Općenito, monoaminske skupine neurona moždanog debla (što sintetiziraju noradrenalin, dopamin ili serotonin) sazrijevaju vrlo rano i svoje projekcijske aksone šalju u druga područja mozga, pa tako i u fetalni telencefalon. Slično tome, aksoni acetilkolinskih neurona bazalnog telencefalona i talamokortikalni aksoni rano urastaju u osnovu moždane kore. Ti aksoni mogu sadržavati neurotransmitere i prije no što uspostave prve sinapse, a glavna postsinaptička mjesta u ranom fetalnom mozgu su dendriti (rane sinapse su obično aksodendritičke).

U fetalnom telencefalonu čovjeka, prve sinapse pojave se vrlo rano - već krajem 8. tjedna trudnoće, kad većina budućih neurona moždane kore još nije niti rođena, a kamoli domigrirala u kortikalnu ploču. Nadalje, te rane sinapse prvo se pojave u dvije odvojene zone: iznad kortikalne ploče (u marginalnoj zoni) i ispod nje (u "subplate" zoni), a tek u kasnijim stadijima i u samoj kortikalnoj ploči. No, valja naglasiti da su sve tri zone razvojna osnova odrasle moždane kore. Sinaptogeneza se u moždanoj kori ljudskog fetusa intenzivno odvija tijekom dva razdoblja: između 13. i 16. tjedna i između 22. i 26. tjedna trudnoće; vjerojatno postoji i treće, kasno razdoblje moćne sinaptogeneze, u doba početnog oblikovanja konačne slojevite građe moždane kore. Dakle, neki neuroni uspostavljaju sinapse dok drugi neuroni tek migriraju kroz intermedijalnu zonu ili se još nisu ni rodili u ventrikularnoj ili subventrikularnoj zoni. To značajno preklapanje proliferacije, migracije i sinaptogeneze karakteristično je obilježje razvoja velikog mozga majmuna i čovjeka - u ljudskom mozgu to preklapanje traje 5 do 6 mjeseci (tablica 3-2)!

Sinaptički elementi se isprva prekomjerno stvaraju, pa dio njih kasnije nestaje

Prekomjerno stvaranje sinaptičkih elemenata (presinaptičkih aksona i postsinaptičkih dendritičkih trnova) i samih sinapsi te njihovo kasnije odstranjivanje, dio su normalnog razvoja mozga. Posebno je zanimljiva pojava prekobrojnih sinapsi u moždanoj kori u ranom postnatalnom razdoblju (između 8. mjeseca i 2. godine života); nakon tog razdoblja, broj sinapsi se smanjuje - isprva naglo, a potom sve sporije, pa odrasle vrijednosti dosegne tek nakon puberteta. To prekomjerno stvaranje i posljedično nestajanje prekobrojnih sinapsi, posebice u asocijacijskim područjima moždane kore, vezano je uz procese "finog podešavanja" asocijacijskih i komisurnih veza između neurona moždane kore, a odvija se najintenzivnije tijekom 2. godine života - dakle, u razdoblju što izravno prethodi pojavih prvih spoznajnih funkcija (npr. govora).

Histogeneza moždane kore obilježena je pojavom posebnih fetalnih zona, a pojava kortikalne ploče označava prijelaz embrionalnog u rano fetalno razdoblje

Svi neuroni buduće moždane kore rađaju se u ventrikularnoj zoni telencefalničkog mjehurića i potom

kroz intermedijalnu zonu migriraju prema pijaalnoj površini i krajem 8. tjedna embrionalnog života oblikuju poseban gusti sloj, **kortikalnu ploču**, na granici intermedijalne i marginalne zone. Pojava kortikalne ploče znak je prijelaza iz embrionalnog u rano fetalno razdoblje. Prema tome, u ranom embrionalnom razdoblju stijenku telencefalona (kao i ostalih dijelova neuralne cijevi) oblikuju samo tri univerzalne embrionalne zone (VZ, IZ, MZ). Već krajem embrionalnog razdoblja (tijekom 6. tjedna trudnoće) pojavi se nova zona proliferacije karakteristična za telencefalon - **subventrikularna zona** (SVZ), smještena na granici VZ i IZ. Time već započinje zasebna, regionalna histogeneza telencefalona. No, najjasniji znak regionalne histogeneze telencefalona je pojava kortikalne ploče krajem 8. tjedna trudnoće, čime započinje rano fetalno razdoblje. Nadalje, u bazolateralnom dijelu telencefaličkog mjehurića subventrikularna zona zadeblja i tako nastane **ganglijski brežu-ljak**, od kojeg se razvijaju bazalni gangliji telencefalona (vidi posljednji odlomak poglavlja i sl. 3-5).

U razdoblju između 12. i 15. tjedna trudnoće, razvije se nova, "**subplate**" zona (SP), pa nakon toga stijenka telencefalona ima ukupno šest fetalnih zona: VZ, SVZ, IZ, SP, KP i MZ (sl. 3-2). Tri površnije zone (SP, KP i MZ) su razvojna osnova moždane kore. Iz fetalne intermedijalne zone se razvije bijela tvar odraslih moždanih polutki, a od proliferacijskih zona u odraslom mozgu preostane tek tanki sloj ependimskih stanica u stijenci moždanih komora. Složene citoarhitektonske transformacije tih fetalnih zona omogućuju nam razdiobu fetalnog razvoja moždane kore na zasebne faze i razdoblja (tablica 3-2).

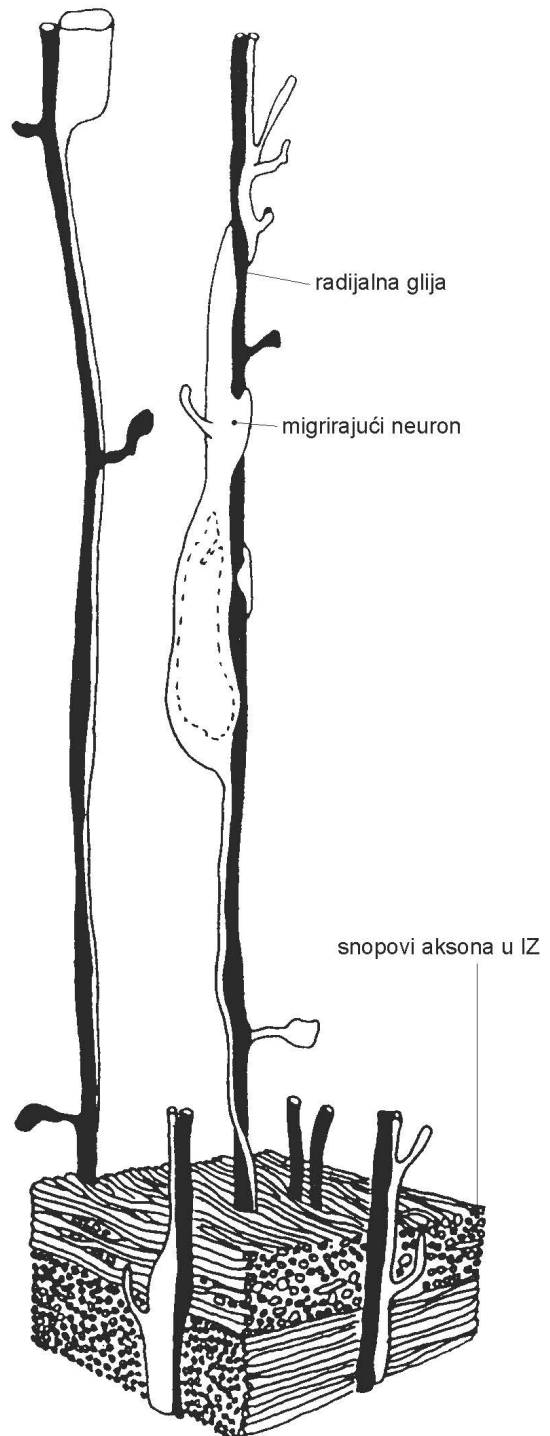
"Subplate" zona ima ključnu ulogu u razvoju moždane kore

Opisani fetalni tip slojevite građe stijenke telencefalona karakterističan je za mozak majmuna i čovjeka, a najbolje je razvijen u razdoblju od 16. do 24. tjedna trudnoće. U ranijim razvojnim razdobljima prevladavaju procesi proliferacije i migracije, a u kasnijim razdobljima procesi diferencijacije neurona i sinaptogeneze. No, u ovom ključnom razdoblju istodobno se intenzivno odvijaju proliferacija, migracija, diferencijacija neurona, urastanje aksona i sinaptogeneza u osnovi moždane kore (tablica 3-2). Ključnu ulogu u tom razdoblju ima "subplate" zona, zbog sljedećih razloga:

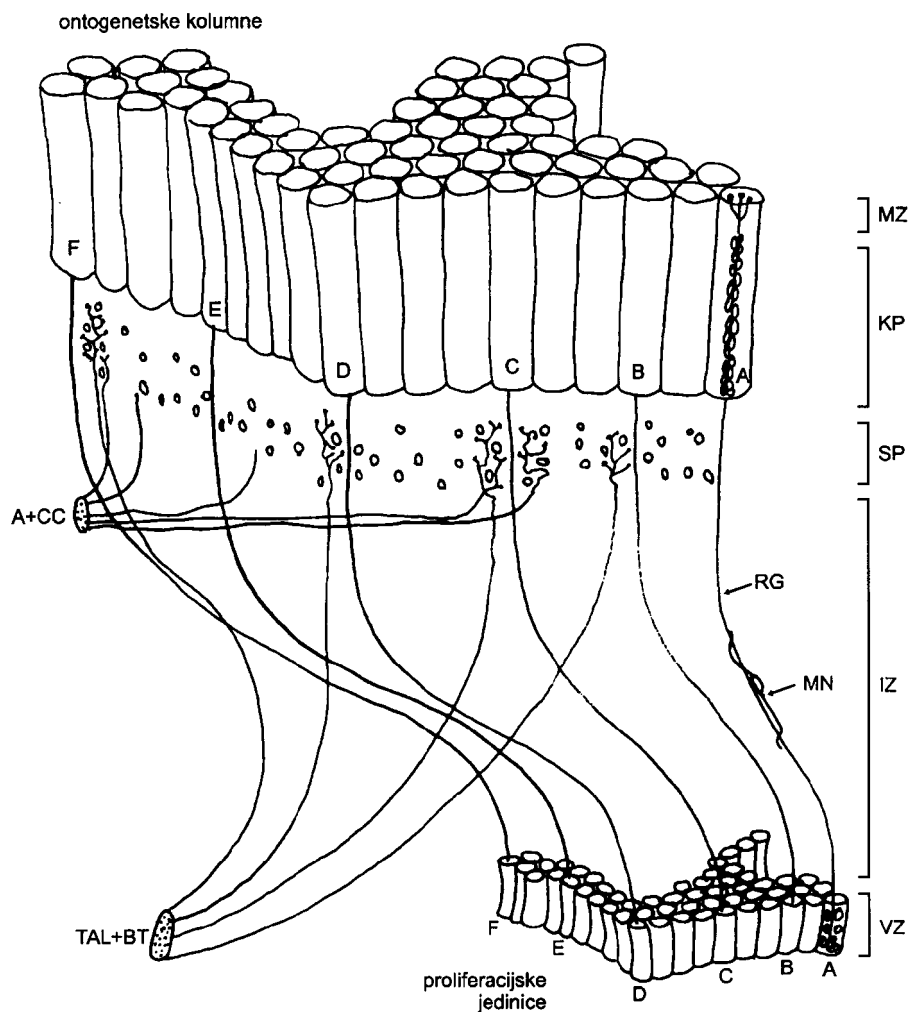
- ta zona ima zrele neurone što sintetiziraju različite neurotransmitere i neuropeptide, dok još neuroni za površinske dijelove kortikalne ploče tek nastaju u VZ i SVZ i migriraju kroz IZ;
- "subplate" zona je glavno mjesto rane sinaptogeneze i sadrži obilje sinapsi u ranom razdoblju, u kojem u kortikalnoj ploči još uopće nema sinapsi;
- "subplate" zona služi kao "čekaonica" za različite sustave aferentnih aksona što trebaju urasti u moždanu koru. Naime, ti aksoni se približe kortikalnoj ploči u doba dok njihovi budući postsinaptički neuroni (npr. neuroni budućeg IV. sloja u slučaju talamokortikalnih aksona) tek nastaju u ventrikularnoj i subventrikularnoj zoni i/ili migriraju kroz intermedijalnu zonu. Stoga aferentni aksoni uspostave privremene sinapse na neuronima "subplate" zone i tu "čekaju" 2-3 mjeseca, a tek

potom počnu urastati u samu kortikalnu ploču (između 24. i 28. tjedna trudnoće).

U razdoblju najveće razvijenosti "subplate" zone (22. do 34. tjedan trudnoće), elementi kortikalnih neuronskih krugova (aferentni aksoni, sinapse i postsinaptički neuroni) imaju privremeni slojeviti raspored i privremena



histokemijska i neurotransmitterska svojstva. Ti privremeni oblici organizacije tijekom kasnog fetalnog razdoblja su neurobiološka podloga privremenih oblika funkcionalne aktivnosti i obrazaca ponašanja u nedonoščadi, pa je njihovo detaljno poznavanje iznimno važno za razumijevanje razvoja moždane kore čovjeka.



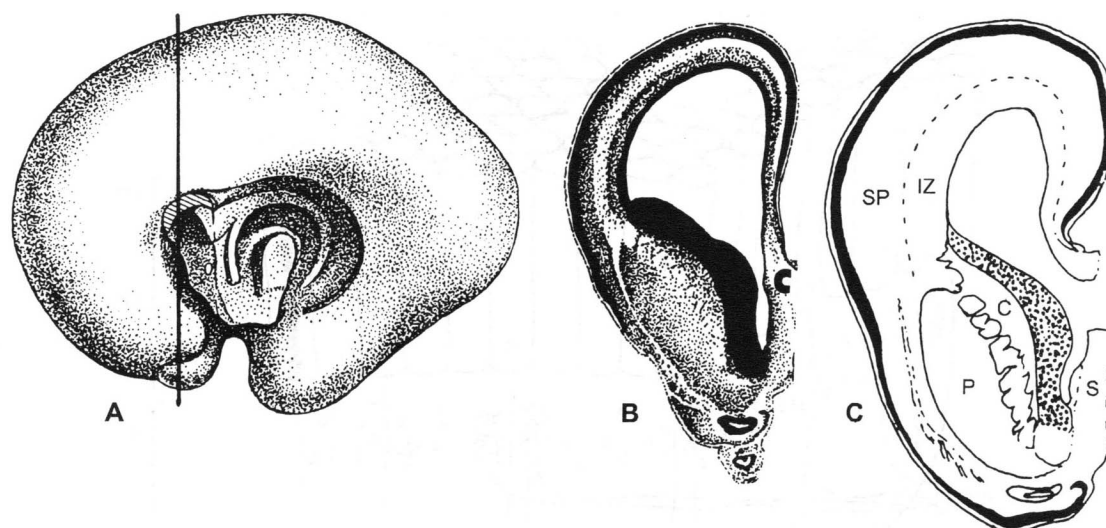
Slika 3-4. Ventrikularna zona (VZ) je mozaik proliferacijskih jedinica. Postmitotički migrirajući neuroni (MN) nastali u jednoj proliferacijskoj jedinici putuju duž istog snopa radialne glijne (RG) kroz intermedijalnu (IZ) i »subplate« zonu (SP) i poredaju se u kortikalnoj ploči (KP) u ontogenetske kolumne. U razdoblju od 16. do 24. tjedna trudnoće, »subplate« zonu služi kao »odjeljak za čekanje« u kojem aferentna vlakna iz talamusa i bazalnog telencefalona (TAL+BT) kao i asocijacijska i komisurna kortiko-kortikalna vlakna (A+CC) uspostavljaju privremene sinapse sa »subplate« neuronima i tu prije urastanja u samu kortikalnu ploču nekoliko mjeseci »čekaju« da do kortikalne ploče domigriraju svi neuroni. Stoga se rana sinaptogeneza odvija jedino u SP i marginalnoj zoni (MZ), a tek nakon urastanja aferenata u kortikalnu ploču i u njoj započinje intenzivna sinaptogeneza. Nacrtno, uz manje izmjene, prema Rakic (1995).

Tijekom tog razdoblja pojave se i prve regionalne i arealne razlike unutar moždane kore. Posljednji stadij prenatalnog života je razdoblje nezrele moždane kore novorođenčeta, u kojoj se odvijaju intenzivni procesi histogenetske reorganizacije. U tom razdoblju započinje postupno nestajanje i/ili transformacija fetalnih slojeva i vrsta neurona (npr. nestaje "subplate" zona, nestaje fetalni IV. sloj u budućim agranularnim područjima moždane kore), a odvija se opsežna histokemijska reorganizacija talamokortikalnog sustava. No, ti procesi nastavljaju se još dugo nakon rođenja - npr. "subplate" zona je nazočna u asocijacijskim područjima moždane kore tijekom prvih 6 postnatalnih mjeseci, što je vjerojatno povezano s produljenim rastom i trajnom preraspodjelom kortiko-kortikalnih (asocijacijskih i komisurnih) aksona te s postnatalnim oblikovanjem tercijarnih vijuga. U ljudskoj moždanoj kori, "čekajući" asocijacijski i komisurni aksoni su glavni sastojak "subplate" zone nakon 28. tjedna trudnoće. Sljedeće važno obilježje kasnog fetalnog i perinatalnog razdoblja je pojava Brodmannovog temeljnog

šestoslojnog tipa moždane kore (fetalni kortikalni slojevi I-VI) - no i ti slojevi podliježu značajnoj postnatalnoj reorganizaciji, pa se "odrasli" oblik Brodmannove kortikalne mape razvije tek nekoliko godina nakon rođenja.

Bazalni gangliji telencefalona razvijaju se od ganglijskog brežuljka, a to je područje koje je ključno za patogenezu periventrikularnog krvarenja u prijevremeno rođenoj djetetu

Bazalni gangliji telencefalona nastaju od zadebljanog bazolateralnog dijela VZ i SVZ, tj. od ganglijskog brežuljka (sl. 3-5). Tu se rađa i dio neurona talamusa, a vjerojatno i dio neurona moždane kore. Ganglijski brežuljak je tipična fetalna struktura, što kasnije posve nestane. Od njegovog lateralnog dijela razvijaju se neuroni kaudatusa, putamena, kaudatuma, amigdala i bazalne Meynertove jezgre, a od njegovog medijalnog dijela razvijaju se neuroni za *nucleus accumbens septi* (*globus pallidus* razvija se od diencefalona).



Slika 3-5. Od ganglijskog brežuljka (*eminentia ganglionaris*) razvijaju se bazalni gangliji telencefalona. A – Medijalna ploha desne moždane polutke fetusa u 14. tjednu trudnoće. B – Crtež Nisslovog preparata načinjenog na razini označenoj okomitom crtom na sl. A; ganglijski brežuljak je veliko crno polje u sredini preparata. C – Dijagram vrlo sličnog preparata, na kojem se ispod ganglijskog brežuljka (točkasto polje) vide fetalni kaudatus (C) i putamen (P), što su razdvojeni unutarnjom čahurom (ali i spojeni tankim mostićima sive tvari); uočite i »subplate« zonu (SP), intermedijalnu zonu (IZ) i septalno područje (S).

Osnovu strijatuma vidimo već u 7. tjednu trudnoće, a pojavom unutarnje čahure sredinom 8. tjedna, podijeli se ta osnova u lateralni dio (osnova putamena) i manji medijalni dio (osnova kaudatusa). U 9. tjednu već se medijalno od putamena može uočiti i *globus pallidus*. Između 9. i 15. tjedna trudnoće, u osnovu strijatuma trajno pristižu novi neuroni i prva aferentna nigrostrijalna vlakna. Oko 15. tjedna dolazi do dvije važne promjene: a) u dotad homogenom strijatumu pojave se prvi citoarhitektonski i histokemijski moduli i b) započinje intenzivna sinaptogeneza. Arhitektonski moduli između 17. i 24. tjedna trudnoće oblikuju složen mozaik, sastavljen od matriksa i u njega uklopljenih otočića, tzv. striosoma. Matriks i striosomi imaju različite neurotransmitere i različite neuronske veze, što je ključno za razumijevanje funkcija strijatuma. U kasnom fetalnom razdoblju (nakon 25. tjedna trudnoće) istodobno se dovršavaju svi glavni

histogenetski procesi, pa je to najbitnije razdoblje strukturalnog razvoja strijatuma. Za kliničku medicinu posebno su važne strukturalne osobine ganglijskog brežuljka u tom razdoblju: taj sadrži vrlo razvijenu mrežu proširenih venskih kapilara relativno debele stijenke. No, ta se kapilarna stijenka sastoji samo od endotela i tanke kolagene bazalne membrane, što je posebno obilježje ventrikularne i subventrikularne zone ganglijskog brežuljka u usporedbi s okolnim tkivom. Ta posebna građa krvnih kapilara ima važnu ulogu u patogenezi periventrikularnih krvarenja u prijevremeno rođene djece (to je jedan od glavnih kliničkih problema u nedonoščadi tj. prematurusa!). U prilog tome govori i činjenica da su ta krvarenja znatno rjeđa u posljednjim tjednima trudnoće, kad se građa opisane kapilarne mreže znatno promijeni, a ganglijski brežuljak postupno nestane.

Tablica 3-1. Relativni intenzitet i trajanje (u tjednima trudnoće) glavnih histogenetskih procesa tijekom razvoja moždane kore čovjeka. Uočite značajno preklapanje glavnih histogenetskih procesa u srednjem i kasnom fetalnom razdoblju.

| Histogenetski proces | Embriionalno razdoblje (4-7 tj.) | Rano fetalno razdoblje (8-12 tj.) | Srednje fetalno razdoblje (13-24 tj.) | Prematurus (25-38 tj.) | Novorođenče |
|------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|------------------------|-------------|
| Proliferacija | + | +++ | + | +/- | - |
| Migracija | + | +++ | +++ | + | - |
| Diferencijacija | - | + | +++ | +++ | +++ |
| Rast aferentnih aksona | - | + | +++ | +++ | + |
| Rast eferentnih aksona | - | +/- | + | + | + |
| Sinaptogeneza | - | + | + | +++ | +++ |
| Smrt stanica | - | +/- | +/- | ? | ? |
| Plastičnost | - | ? | ? | ? | ? |

Tablica 3-2. Temeljna svojstva histogeneze stijenke telencefalona i moždane kore tijekom prenatalnog i perinatalnog razdoblja.

| Razdoblje | Tjedni trudnoće | Faza | Glavno obilježje |
|-----------------|-----------------|------|--|
| Embrionalno | 4-7 | I | univerzalne embrionalne zone |
| Rano fetalno | 8-12 | II | oblikovanje kortikalne ploče |
| Srednje fetalno | 13-15 | III | oblikovanje tipične prolazne fetalne laminacije |
| | 16-24 | IV | razvojni vrhunac “subplate” zone |
| Prematurus | 25-38 | V | transformacija fetalnog tipa laminacije (nestajanje “subplate” zone, početna pojava slojeva u kortikalnoj ploči) |
| Novorođenče | | VI | nezrela šestoslojna moždana kora, nalik na odraslu |

Izgled i raspodjela sive i bijele tvari kralježnične moždine, moždanog debla i malog mozga

Kralježnična moždina je spinalni dio središnjeg živčanog sustava

Kralježnična moždina je stup tkiva što seže od lubanjskog otvora do drugog slabinskog kralješka, ima dva podebljanja, uski središnji kanal i bijelu tvar na površini, a sivu u dubini

Kralježnična moždina (*medulla spinalis*) je spinalni dio središnjeg živčanog sustava, smješten u vertebralnom kanalu (*canalis vertebralis*), a u odraslog čovjeka seže od razine velikog lubanjskog otvora (*foramen magnum*) tj. od gornjeg ruba prvog vratnog kralješka (*atlas*) do razine drugog slabinskog kralješka (L2).

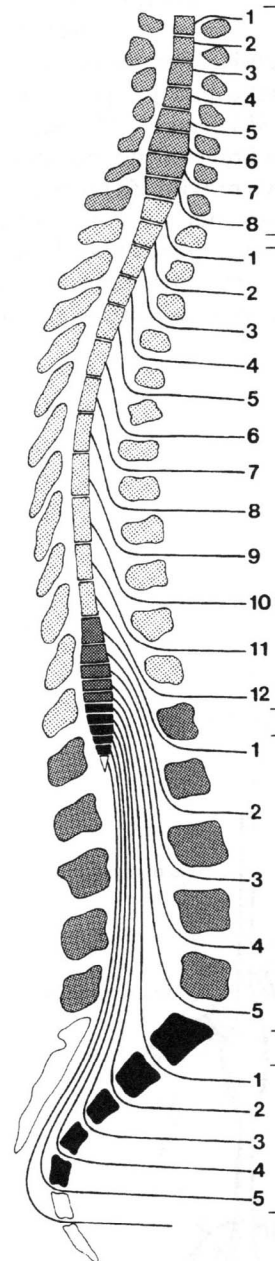
Na svom kranijalnom kraju, kralježnična moždina izravno se nastavlja u produljenu moždinu (*medulla oblongata* - najkaudalniji dio moždanog debla). Na razini lubanjskog otvora, granicu produljene i kralježnične moždine naznačuju najgornja korjenska vlakna (*fila radicularia*) prvog vratnog živca (*nervus suboccipitalis*) i donji kraj križanja piramida (*decussatio pyramidum*). Viši ljudi, naravno, imaju dulju kralježničnu moždinu, no njezina prosječna duljina je u muškaraca 45 cm, a u žena 40-42 cm.

Kralježnična moždina je zapravo tkivni stup nejednolike debljine, spljošten u dorzoventralnom smjeru i prošupljen uskim središnjim kanalom (*canalis centralis*). Taj stup ima dva jasno uočljiva podebljanja: vratno (*intumescencia cervicalis*) i slabinsko-križno (*intumescencia lumbosacralis*) (sl. 4-1). S vratnim podebljanjem povezani su spletovi živaca što inerviraju vrat i ruke (*plexus cervicalis*, *plexus brachialis*), a splet živaca što inerviraju područje zdjelice i noge (*plexus lumbosacralis*) povezan je s križno-slabinskim podebljanjem. Kaudalni kraj kralježnične moždine suzi se u moždinski čunja (*conus medullaris*), a vrh tog čunja se izdulji u završno vlakno (*filum terminale*). Završno vlakno je tračak glijalnog i vezivnog tkiva, dug oko 20 cm, što većim dijelom (15 cm) leži slobodan u subarahnoidnom prostoru (*cavitas subarachnoidealis*) okružen spinalnim korjenovima što oblikuju "konjski rep" (*cauda equina*). Taj dio završnog vlakna je unutar duralne vreće, pa ga neki udžbenici opisuju kao *filum terminale internum*; preostali dio završnog vlakna kroz kaudalni vršak duralne vreće se stopi s vlaknom spinalne dure (*filum durae matris spinalis*), a to vlakno napusti križni kanal (*canalis sacralis*) kroz križni "zijeve" (*hiatus sacralis*), lepezasto se širi i upliće u pokosnicu drugog križnog kralješka. Stoga taj završni dio završnog vlakna neki udžbenici opisuju kao *filum terminale externum*.

Duboka srednjocrtna pukotina (*fissura mediana ventralis*) na ventralnoj i plići srednjocrtni žlijeb (*sulcus medianus dorsalis*) na dorzalnoj strani dijele kralježničnu moždinu u dvije simetrične polovice (sl. 4-2). Od dna dorzalnog žlijeba, u tkivo moždine seže središnja dorzalna pregrada (*septum medianum dorsale*). Na svakoj strani moždine, *sulcus dorsolateralis* označava mjesto ulaza dorzalnih korjenova (*radices dorsales*), a *sulcus ventrolateralis* označava mjesto izlaza ventralnih korjenova (*radices ventrales*). U svakoj polovici moždine, ta dva središnja i dva bočna žlijeba ograničuju tri

blago izbočena snopa bijele tvari - *funiculi medullae spinalis*.

Fissura mediana ventralis i *sulcus ventrolateralis* omeđuju ventralni snop (*funiculus ventralis*), bočni snop (*funiculus lateralis*) smješten je između ventrolateralnog i dorzolateralnog žlijeba, a dorzalni snop (*funiculus dorsalis*) smješten je između



Slika 4-1. Spinalni korjenovi povezuju 31 spinalni segment s 31 parom spinalnih živaca. Spinalne segmente (i odgovarajuće parove živaca) razvrstavamo u: 8 vratnih (C1-C8; C = cervicalis), 12 grudnih (T1-T12; T = thoracalis), 5 slabinskih (L1-L5; L = lumbalis), 5 križnih (S1-S5; S = sacralis) i 1 trtični (Co1; Co = coccygealis). Ponekad postoje dva trtična segmenta (i dva para trtičnih živaca).

dorzolateralnog i dorzalnog srednjocrtnog žlijeba (sl. 4-2). U vratnom i gornjem grudnom dijelu kralježnične moždine, dodatni plitki žlijeb (*sulcus intermedius dorsalis*) podijeli dorzalni snop u dva manja snopića: medijalni *fasciculus gracilis* (Gollov snopić) i lateralni *fasciculus cuneatus* (Burdachov snopić).

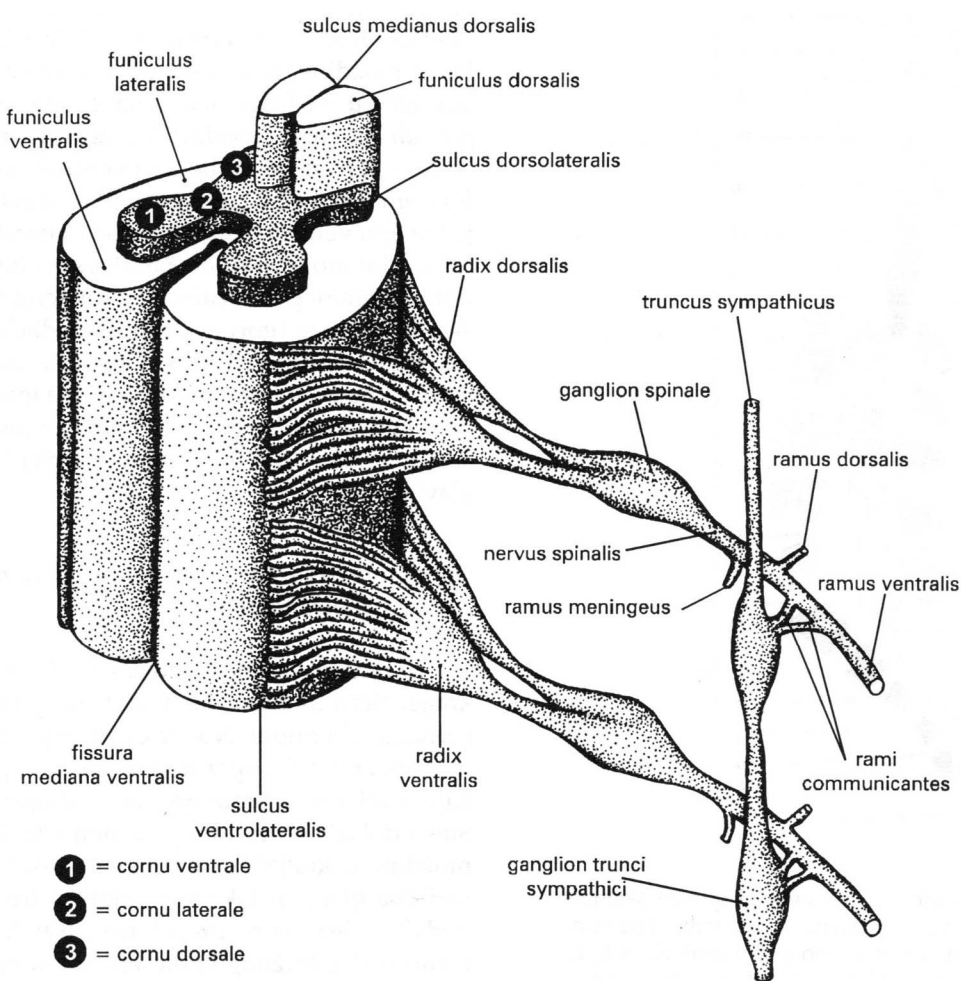
Tijekom razvoja, kralježnična moždina zaostaje u rastu za kralježničnim kanalom

U ranom embrionalnom i fetalnom razdoblju, kralježnična moždina i kralježnični kanal rastu podjednakom brzinom. No, nakon 4. mjeseca trudnoće, moždina raste sve sporije, a njezine ovojnice nastavljaju rasti istom brzinom kao i kralježnični kanal. Stoga dolazi do prividnog "uspinjavanja" kralježnične moždine u kralježničnom kanalu (*ascensus virtualis medullae spinalis*). Tako u 6. mjesecu trudnoće *conus medullaris* leži na razini četvrtog, a u 7. mjesecu na razini trećeg križnog kralješka, dok u novorođenog djeteta leži na razini trećeg slabinskog kralješka. U odraslih ljudi, donji kraj moždine je na razini hrskavične ploče između prvog i drugog slabinskog kralješka - točnije, u ljudi dugih leđa na razini ploče između 12. grudnog i 1. slabinskog kralješka ("visoki položaj"), a u ljudi kratkih leđa niže od 2. slabinskog kralješka ("niski položaj").

Prednji i stražnji korjenovi povezuju 31 par moždinskih živaca s kralježničnom moždinom

Cijelom duljinom kralježnične moždine, s njom su sa svake strane povezani parni ventralni i dorzalni korjenovi (*radices ventrales et dorsales*) (sl. 4-2). Početni dio svakog korijena sastavljen je od snopića korjenskih vlakana (*fila radicularia*); u području međukralježnjačnog otvora (*foramen intervertebrale*) dorzalni i ventralni korijen se spoje u moždinski živac (*nervus spinalis*). Svaki par dorzalnih i ventralnih korjenova označuje jedan odsječak kralježnične moždine tj. **spinalni segment** (*segmentum medullae spinalis*). Kako je s kralježničnom moždinom povezan 31 par dorzalnih i ventralnih korjenova, postoji 31 spinalni segment, što je korjenovima povezan s 31 parom moždinskih živaca.

Spinalni segment je temeljna strukturno-funkcionalna jedinica najjednostavnijih (refleksnih) oblika ponašanja; stoga je u fiziologiji za kralježničnu moždinu uvriježen naziv **segmentni dio** središnjeg živčanog sustava (pa govorimo o segmentnim procesima), a za preostala područja (tj. dijelove encefalona) naziv **suprasegmentni dio** središnjeg živčanog sustava (pa govorimo o suprasegmentnim procesima). Kralježnična moždina ima 8 vratnih (C1-C8), 12 grudnih (T1-T12), 5 slabinskih (L1-L5), 5 križnih (S1-S5) i 1 trtični (Co1) spinalni segment, pa stoga i 31 par spinalnih živaca razvrstavamo u takve skupine (sl. 4-1). Kako je već



Slika 4-2. Temeljni dijelovi sive i bijele tvari kralježnične moždine. Za pojedinosti vidi tekst.

spomenuto, spinalni živci nastaju spajanjem spinalnih korjenova. Ventralni korjenovi su **motorički** (*radices ventrales s. motoriae*), a dorzalni korjenovi su **osjetni** (*radices dorsales s. sensibiles*). To načelo ustrojstva kralježnične moždine je poznato kao Bell-Magendijevu pravilo. Za kliničku medicinu (pri tumačenju mehanizma nastanka ozljeda spinalnih korjenova) još je značajno da je svaki spinalni korijen fiksiran na tri mjesta: a) na spoju s moždinom, b) na mjestu na kojem probija duru i c) u intervertebralnom otvoru.

Jedan ventralni korijen sadrži prosječno 3000 aksona (riječ je o aksonima spinalnih motoneurona), dok je broj aksona u jednom dorzalnom korijenu promjenljiviji: 8000 u korijenu odsječka T5, a čak 15.000 u korijenu odsječka C8.

Dorzalni korjenovi sastoje se od **centralnih nastavaka pseudounipolarnih neurona**, tj. primarnih aferentnih neurona (= prvih neurona uzlaznih osjetnih putova). Tijela tih neurona oblikuju **spinalni ganglij** (*ganglion spinale = ganglion intervertebrale*), što je smješten u intervertebralnom otvoru, na mjestu spoja dorzalnog s ventralnim korjenom. Periferni nastavci tih neurona dio su spinalnog živca. Kako je moždina kraća od kralježničnog kanala, prvi vratni živci izlaze iz moždine i kralježničnog kanala vodoravno (kroz odgovarajuće intervertebralne otvore), no potom su usmjereni sve više koso nadolje, a na kaudalnom kraju moždine su usmjereni gotovo okomito i oblikuju tzv. "konjski rep" (*cauda equina*), dug oko 24 cm.

Središnji kanal je moždinski dio sustava moždanih komora

Središnji kanal kralježnične moždine (*canalis centralis*) započinje u donjem dijelu produljene moždine (*medulla oblongata*) kao ljevasto suženje IV. moždane komore, a nastavlja se cijelom duljinom kroz sredinu kralježnične moždine; na kaudalnom kraju moždine može biti blago proširen u završnu komoricu (*ventriculus terminalis = ventriculus quintus Krause*). No, valja naglasiti da je središnji kanal vrlo uzak, a u ljudi često (posebice u vratnom dijelu moždine) i mjestimice obliteriran.

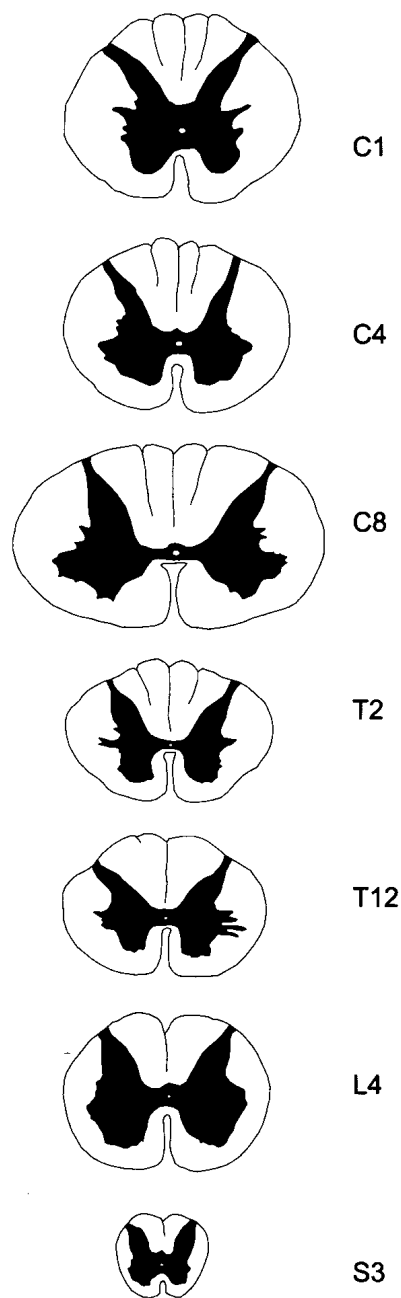
Sivu tvar kralježnične moždine čine dorzalni, lateralni i ventralni stupovi, povezani sivom tvari oko središnjeg kanala

Siva tvar kralježnične moždine (*substantia grisea medullae spinalis*) smještena je oko središnjeg kanala (*canalis centralis*) i na poprečnom presjeku ima oblik slova H ili leptira (sl. 4-2). Nju zapravo čine ventralni stup sive tvari (*columna ventralis*), što na poprečnom presjeku oblikuje **ventralni rog** (*cornu ventrale*), te dorzalni stup sive tvari (*columna dorsalis*), što na poprečnom presjeku oblikuje **dorzalni rog** (*cornu dorsale*). Dio sive tvari što povezuje lijeve s desnim stupovima tj. rogovima je *substantia (grisea) intermedia*; kako taj dio sive tvari s ventralne i dorzalne strane obuhvaća središnji kanal, često govorimo o dvije "sive komisure" (*commissura grisea ventralis et dorsalis*). Tanki prsten sive tvari, smješten tik ispod endimija središnjeg kanala, hladetinastog je izgleda na neurohistološkim preparatima, pa za taj dio sive tvari rabimo naziv "središnja hladetinasta tvar" (*substantia gelatinosa centralis*). Nadalje, tanki ventralni snop bijele tvari (ventralna bijela komisura, *commissura alba ventralis*) spaja lijevu s desnom polovicom kralježnične moždine. Ventralni i dorzalni stup sive tvari na svakoj su strani međusobno spojeni malim lateralnim stupom sive tvari (*columna lateralis = columna intermediolateralis*), no taj je nazočan

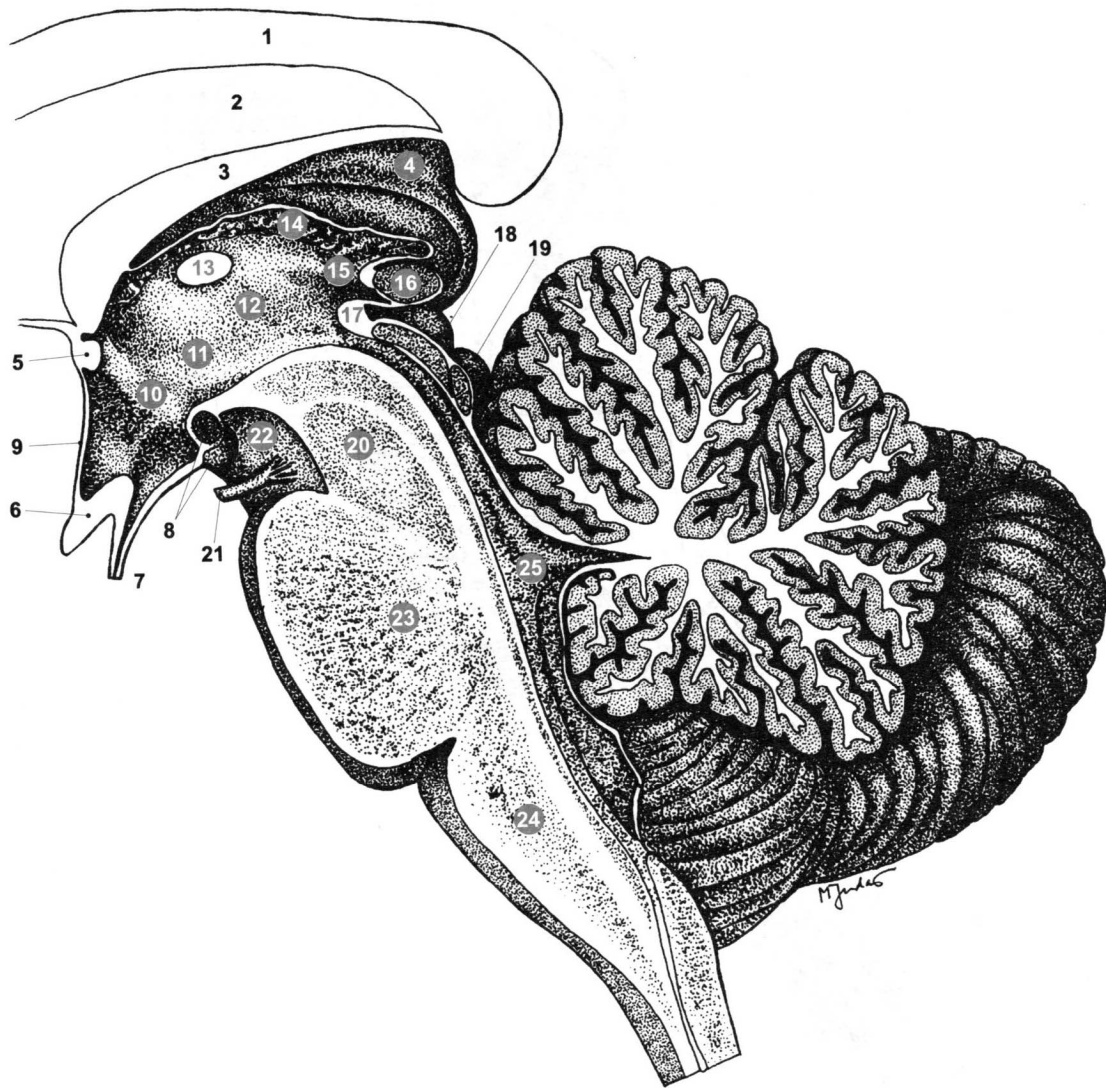
samo u području između odsječaka C8 i L2 (dakle, nema ga u vratnom, donjem slabinskom i križno-trtičnom dijelu kralježnične moždine). Na poprečnom presjeku taj stup oblikuje **lateralni rog** sive tvari (*cornu laterale*).

Bijela tvar kralježnične moždine čine tri debela snopa mijeliniziranih aksona

Bijela tvar kralježnične moždine (*substantia alba medullae spinalis*) posve okružuje sivu tvar (sl. 4-2). Bijelu tvar dijelimo u tri debela snopa: *funiculus ventralis* (što seže od srednjocrtne ventralne pukotine do najlateralnijeg snopića ventralnih korjenova), *funiculus lateralis* (smješten između ventralnog i dorzalnog snopa tj. između ventralnih i dorzalnih korjenova) i *funiculus dorsalis* (što seže od dorzalnog roga do srednjocrtne dorzalne pregrade). Bijela



Slika 4-3. Omjer bijele i sive tvari na različitim razinama kralježnične moždine.



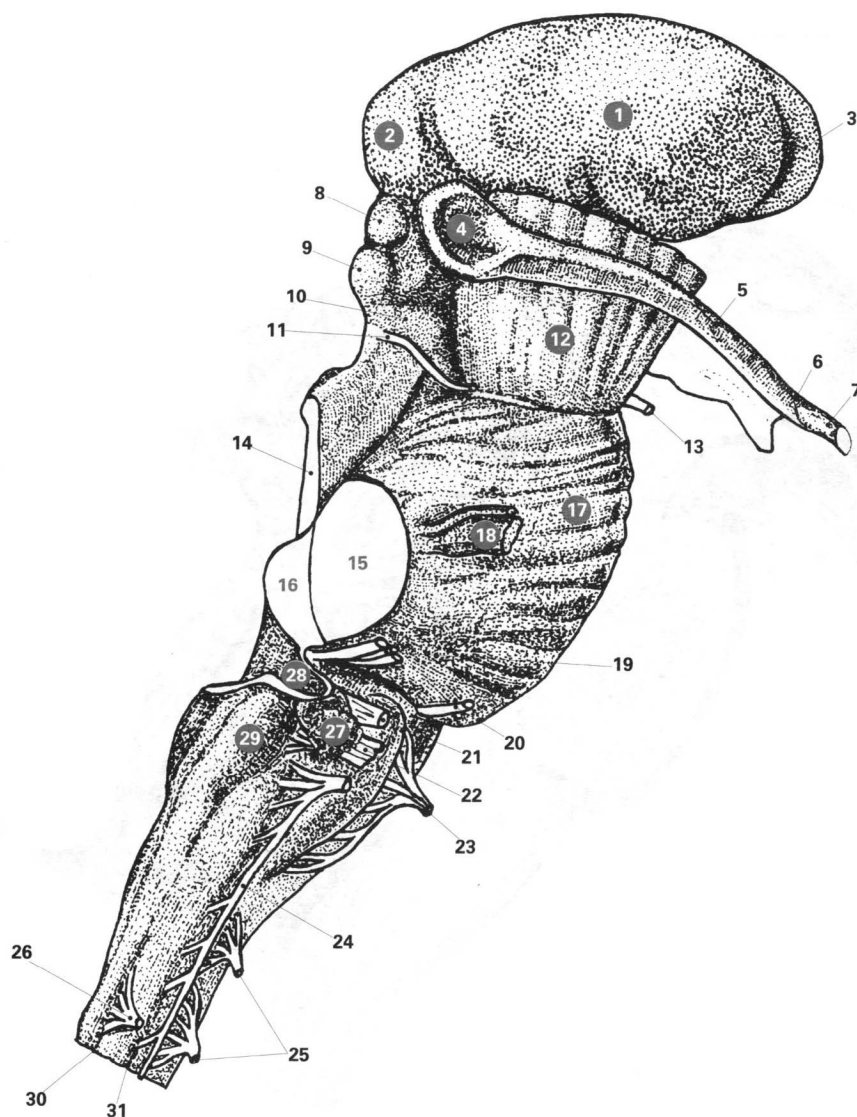
Slika 4-4. Mediosagitalni presjek kroz moždano deblo, mali mozak i međumozak. 1. corpus callosum; 2. septum pellucidum; 3. corpus fornicis; 4. crus fornicis; 5. commissura anterior; 6. chiasma opticum; 7. infundibulum; 8. corpus mamillare; 9. lamina terminalis; 10. columna fornicis; 11. sulcus hypothalamicus; 12. thalamus; 13. adhesio interthalamica; 14. plexus choroideus ventriculi tertii; 15. habenula i commissura habenularum (bijelo polje); 16. corpus pineale; 17. commissura posterior; 18. colliculus superior; 19. colliculus inferior; 20. mesencephalon; 21. nervus oculomotorius; 22. fossa interpeduncularis; 23. pons; 24. medulla oblongata. Nacrtao prema Nieuwenhuys i sur. (1988).

komisura (*commissura alba*) spaja lijevi ventralni snop s desnim. Dakle, ventralni i bočni snop su zapravo stopljeni u jedinstvenu masu bijele tvari (njihovu granicu samo izvana naznačuju ventralni korjenovi), pa stoga često govorimo o ventrolateralnom snopu (*funiculus ventrolateralis* = *funiculus anterolateralis*). Nadalje, u gornjim grudnim i u vratnim odsječcima, *septum cervicale intermedium* (glijalna pregrada što u tkivo moždine prodire iz dna dorzalnog intermedijalnog žlijeba, *sulcus intermedius dorsalis*) dijeli dorzalni bijeli snop u dva manja snopića: medijalni *fasciculus gracilis* (Gollov snop) i lateralni *fasciculus cuneatus* (Burdachov snop).

Omjer količine sive i bijele tvari različit je na različitim razinama kralježnične moždine

Poprečni presjek kralježnične moždine najveću površinu ima u području podebljanja (11 x 7 mm u vratnim, 9 x 7 mm u slabinskim), a najmanju u grudnom dijelu (6 x 7 mm). Presjek vratnih odsječaka je jajast (poprečni promjer je najveći), grudnih okrugao, a slabinskih približno četvrtast i ventralno spljošten (sl. 4-3). Bijela tvar najmoćnije je

razvijena u gornjim vratnim odsječcima, jer su tu skupljeni svi uzlazni i silazni putovi; naime količina uzlaznih aksona sve je veća prema kranijalno, a količina silaznih aksona sve je manja prema kaudalno. Primjerice, u donjim grudnim i u slabinsko-križnim odsječcima, *funiculus dorsalis* sastoji se samo od gracilnog snopića (*fasciculus gracilis*). Siva tvar je najmoćnije razvijena u podebljanjima (to se posebice odnosi na ventralne, motoričke robove), a najslabije u grudnim odsječcima. U vratnom podebljanju moćno su razvijeni ventralni rogovi, a dorzalni rogovi su upadljivo tanki. U gornjim vratnim odsječcima (C1-C4) su i ventralni rogovi stanjeni i usmjereni gotovo sagitalno (kao i u grudnim odsječcima). Na slovo "H" siva tvar kralježnične moždine najviše nalikuje u grudnim odsječcima. U slabinskim odsječcima slabinskog podebljanja dorzalni rogovi su deblji i moćnije razvijeni nego u vratnom podebljanju, ali su ventralni rogovi još uvijek deblji i moćnije razvijeniji od dorzalnih.



Slika 4-5. Izgled lateralne površine moždanog debla i talamusa. 1. thalamus; 2. pulvinar; 3. tuberculum anterius thalami; 4. corpus geniculatum laterale; 5. tractus opticus; 6. chiasma opticum; 7. nervus opticus; 8. colliculus superior; 9. colliculus inferior; 10. trigonum lemnisci; 11. nervus trochlearis; 12. crus cerebri; 13. nervus oculomotorius; 14. pedunculus cerebellaris superior; 15. pedunculus cerebellaris medius; 16. pedunculus cerebellaris inferior; 17. pons; 18. nervus trigeminus; 19. nervus facialis, nervus intermedius i nervus vestibulocochlearis; 20. nervus abducens; 21. nervus glossopharyngeus; 22. nervus vagus; 23. nervus hypoglossus; 24. nervus accessorius; 25. radices ventrales nervi spinalis; 26. radix dorsalis nervi spinalis; 27. plexus choroideus ventriculi quarti; 28. recessus lateralis ventriculi quarti; 29. tuberculum cuneatum; 30. sulcus dorsolateralis; 31. sulcus ventrolateralis. Nacrtno prema Nieuwenhuys i sur. (1988).

Moždano deblo spaja kralježničnu moždinu s malim i velikim mozgom

Moždano deblo (*truncus encephalicus*) je dio središnjeg živčanog sustava što spaja kralježničnu moždinu s malim i velikim mozgom. To spajanje je omogućeno na dva načina:

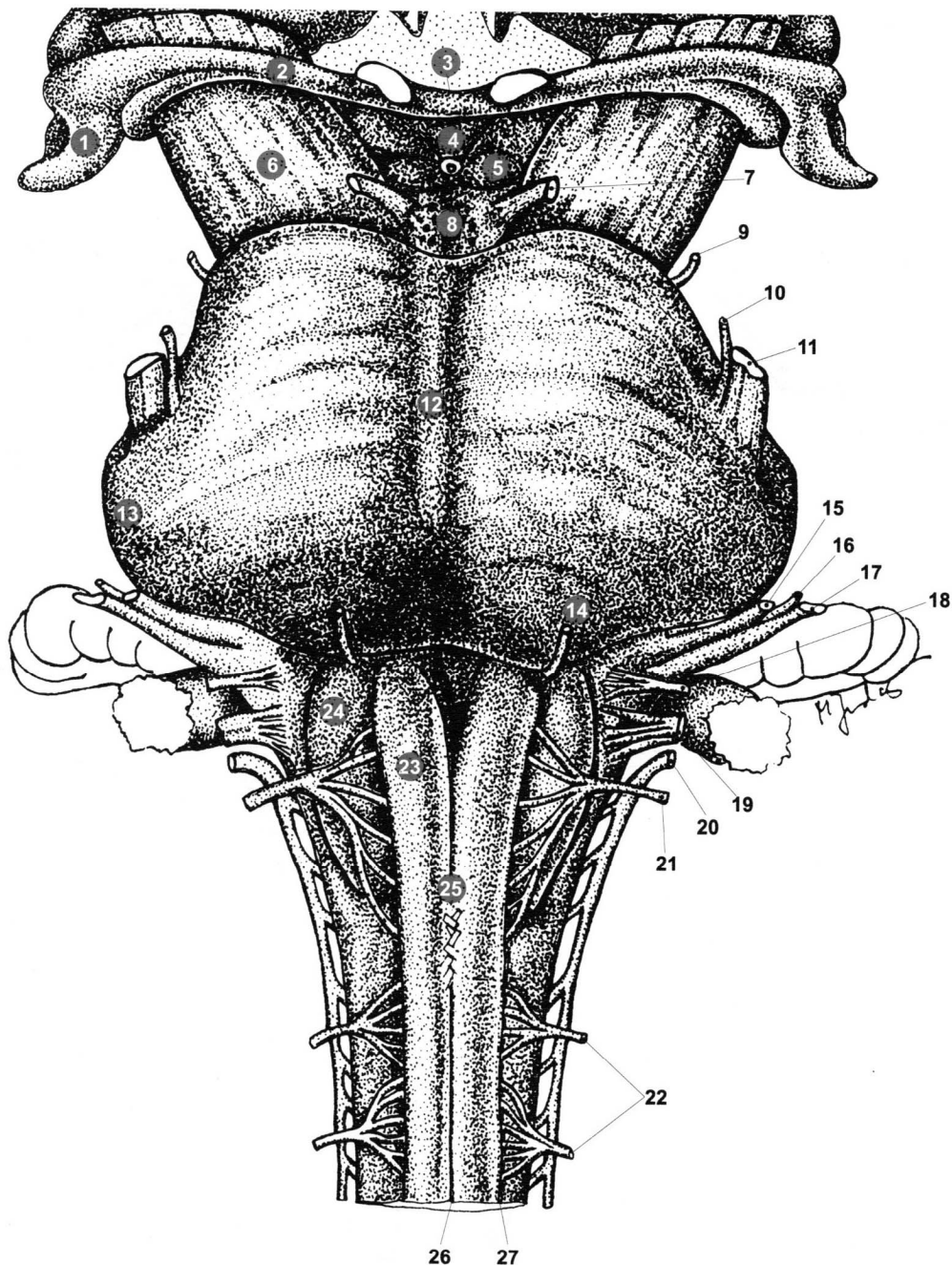
a) **kontinuitetom sive tvari**, što se od kralježnične moždine kroz tegmentum moždanog debla izravno nastavlja u međumozak (*diencephalon*);

b) **kontinuitetom bijele tvari**, tj. nizom dugih i kraćih, silaznih i uzlaznih snopova aksona, što povezuju središnji živčani sustav s periferijom tijela te različite dijelove središnjeg živčanog sustava međusobno, a svi prolaze kroz moždano deblo.

No, moždano deblo sadrži i niz zasebnih struktura, pa osim "spojnih i posredničkih" ima i brojne vlastite funkcije.

Tri temeljna dijela moždanog debla jesu: produljena moždina (*medulla oblongata*), most (*pons*) i srednji mozak (*mesencephalon*)

Moždano deblo ima tri temeljna dijela: produljenu moždinu (*medulla oblongata*), most (*pons*) i srednji mozak (*mesencephalon*). Od embrionalnog mezencefalona razvije se odrasli mezencefalon, dok se ostali dijelovi moždanog debla i mali mozak razvijaju od embrionalnog rombencefalona. Naime, *rhombencephalon* se podijeli na kaudalni *myelencephalon* (razvojna osnova produljene moždine) i rostralni *metencephalon* (razvojna osnova mosta i malog mozga). Od šupljine rombencefalona razvije se IV. moždana komora, što se kaudalno nastavlja u središnji kanal (*canalis centralis*) kralježnične moždine, a rostralno ju uski "vodovod srednjeg mozga" (*aqueductus mesencephali*) povezuje s III. komorom. Dno IV. komore (tzv. **rombna udubina** - *fossa rhomboidea*; sl. 4-7) je dorzalna površina rombencefalona (tj. mosta i produljene moždine), a krov IV. komore je mali mozak.



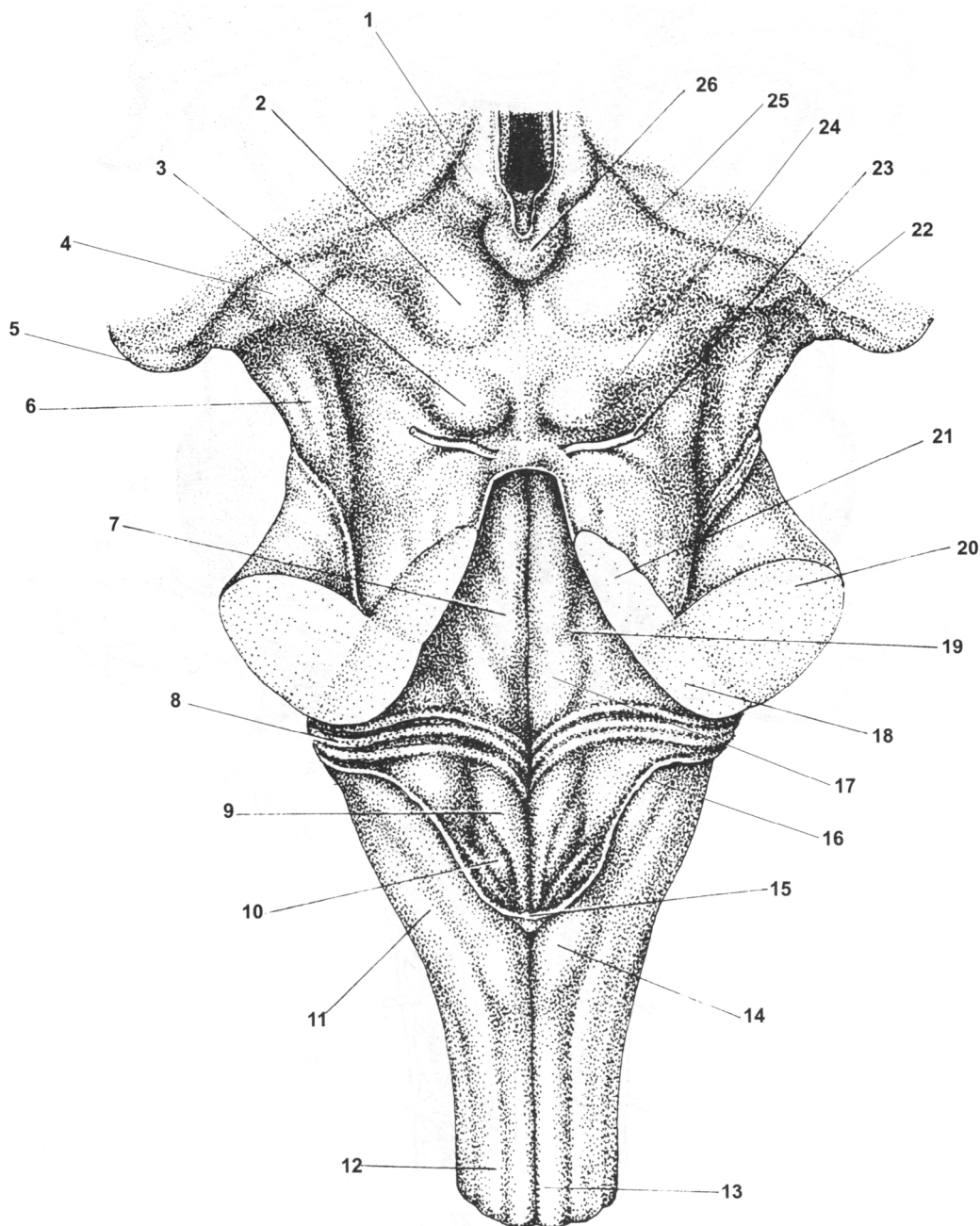
Slika 4-6. Izgled ventralne strane moždanog debla 1. corpus geniculatum laterale; 2. tractus opticus; 3. chiasma opticum; 4. infundibulum; 5. corpus mamillare; 6. crus cerebri; 7. n. oculomotorius; 8. fossa interpeduncularis; 9. n. trochlearis; 10. radix motoria n. trigemini; 11. radix sensoria n. trigemini; 12. sulcus basilaris pontis; 13. pedunculus cerebellaris medius; 14. n. abducens; 15. n. facialis; 16. n. intermedius; 17. n. vestibulocochlearis; 18. n. glossopharyngeus; 19. n. vagus; 20. n. accessorius; 21. n. hypoglossus; 22. radices ventrales nervi spinalis; 23. pyramis; 24. oliva; 25. decussatio pyramidum; 26. fissura mediana ventralis; 27. sulcus ventrolateralis. Nacrano prema Nieuwenhuys i sur. (1988).

Sve se to jasno uočava na mediosagitalnom presjeku kroz moždano deblo, mali mozak i veliki mozak (sl. 4-4), što ujedno jasno pokazuje kontinuitet sive i bijele tvari kralježnične moždine, moždanog debla i međumozga. Tri temeljna dijela moždanog debla također se jasno uočavaju pri pogledu na njegovu lateralnu (sl. 4-5) i ventralnu stranu (sl. 4-6); no na dorzalnoj strani moždanog debla (u području rombne udubine) granice tih dijelova su slabo izražene (sl. 4-7).

Tri uzdužne zone moždanog debla jesu: basis, tegmentum i tectum

Proučavanje presjeka moždanog debla (obojenih Weigertovom ili Nisslovom metodom) pokazuje nam da se cijelo moždano deblo može podijeliti u 3 uzdužne zone: *basis, tegmentum i tectum*. Te se zone također jasno uočavaju i na mediosagitalnom presjeku kroz moždano deblo (sl. 4-4).

Bazu moždanog debla oblikuju velike mase mijeliniziranih aksona silaznih motoričkih putova: crus cerebri u srednjem mozgu (*tractus corticospinalis, tractus corticonuclearis, tractus corticopontinus*), basis pontis u mostu (*tractus corticospinalis, završni dio tractus corticopontinus, fibrae pontocerebellares*), te

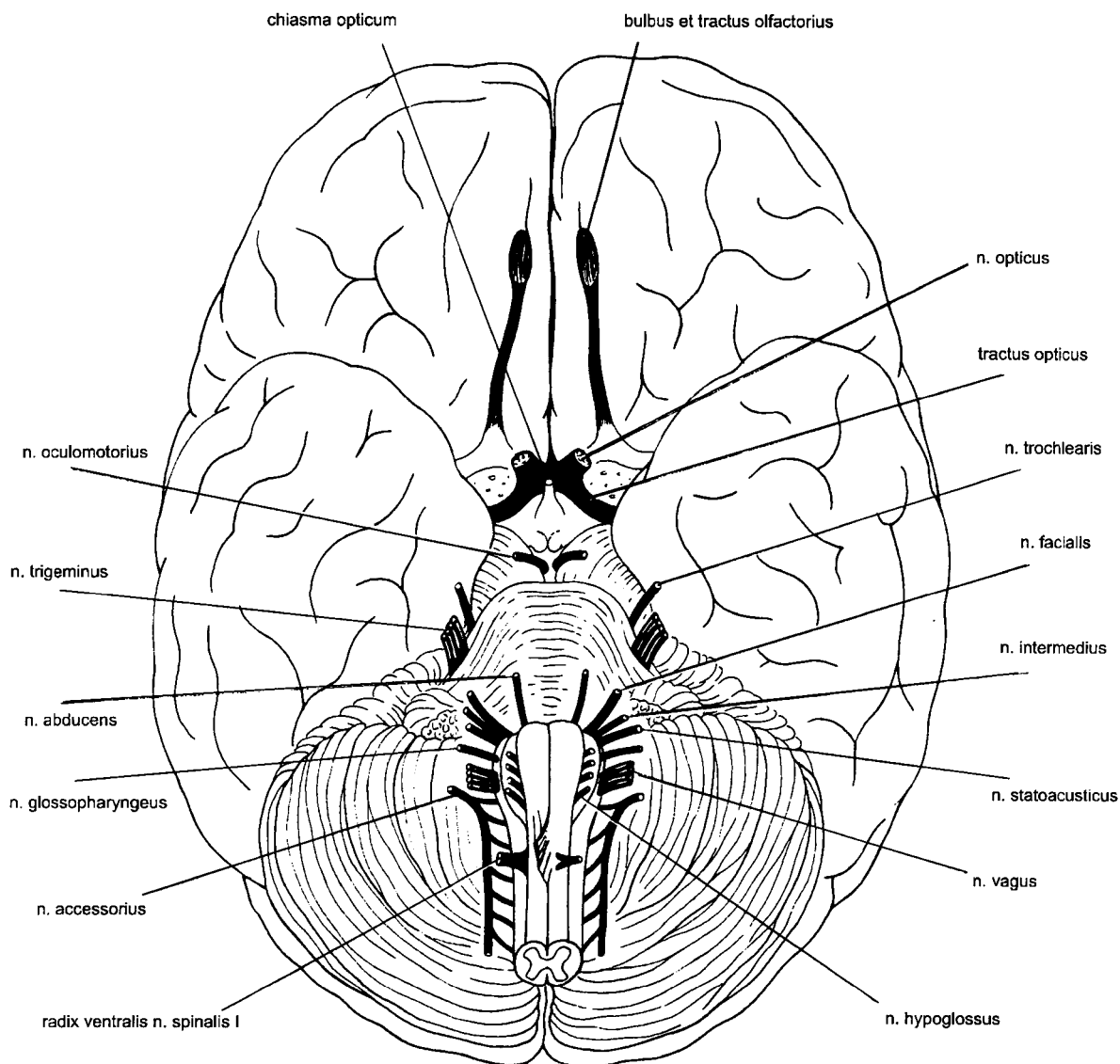


Slika 4-7. Izgled dorzalne strane moždanog debla, dna rombne udubine i epitalamusa. 1. trigonum habenulae; 2. colliculus superior; 3. colliculus inferior; 4. corpus geniculatum mediale; 5. corpus geniculatum laterale; 6. trigonum lemnisci; 7. eminentia mediana; 8. striae medullares; 9. trigonum n. hypoglossi; 10. trigonum n. vagi; 11. tuberculum cuneatum; 12. fasciculus cuneatus; 13. fasciculus gracilis; 14. tuberculum gracile; 15. obex; 16. taenia ventriculi quarti; 17. colliculus facialis; 18. pedunculus cerebellaris inferior; 19. sulcus limitans; 20. pedunculus cerebellaris medius; 21. pedunculus cerebellaris superior; 22. pedunculus cerebri; 23. n. trochlearis; 24. brachium colliculi inferioris; 25. brachium colliculi superioris; 26. corpus pineale.

pyramis medullae oblongatae (= *tractus corticospinalis*) u produljenoj moždini. Jedine jezgre smještene u bazi moždanog debla su *nuclei pontis* - sve ostalo su aksoni silaznih motoričkih putova.

Tectum (krovni dio) u užem smislu ima jedino srednji mozak - to je tzv. krovna ploča (*lamina tecti* = *tectum mesencephali*) sastavljena poglavito od gornjih i donjih kolikula (stoga je u mnogim starijim atlasima označena kao *lamina quadrigemina* ili točnije kao *lamina bigemina* - ploča s četiri kvrčice). Krovni dio mosta i produljene moždine oblikuje mali mozak - no njega opisujemo kao zasebni dio mozga, a ne kao krovni dio moždanog debla.

Tegmentum je naziv što označava središnju sivu tvar moždanog debla. No, tu su smještene vrlo raznolike jezgre (npr. jezgre moždanih živaca, posebne osjetne ili motoričke jezgre, monoaminske jezgre, jezgre retikularne formacije) a kroz tegmentum također prolaze dugi osjetni uzlazni putovi (npr. *lemniscus medialis*, *lemniscus spinalis*, *corpus trapezoidum* i *lemniscus lateralis*, *tractus trigeminothalamicus*), te drugi važni putovi što povezuju strukture moždanog debla međusobno i s ostalim dijelovima mozga (npr. snopovi FLM, FLD, MFB, *tractus tegmentalis centralis*, silazni motorički i monoaminski putovi što polaze iz moždanog debla). Tegmentum srednjeg mozga (*tegmentum mesencephali*) izravno se rostralno nastavlja u hipotalamus i subtalamus (sl. 4-4).



Slika 4-8. Deset moždanih živaca (III. do XII, tj. *n. oculomotorius* do *n. hypoglossus*) povezano je s moždanim deblom. *Fila olfactoria* povezana su s telencefalonom, a *nervus opticus* s diencefalonom. *N. statoacusticus* = *n. vestibulocochlearis*. Za ostale pojednosti vidi tekst.

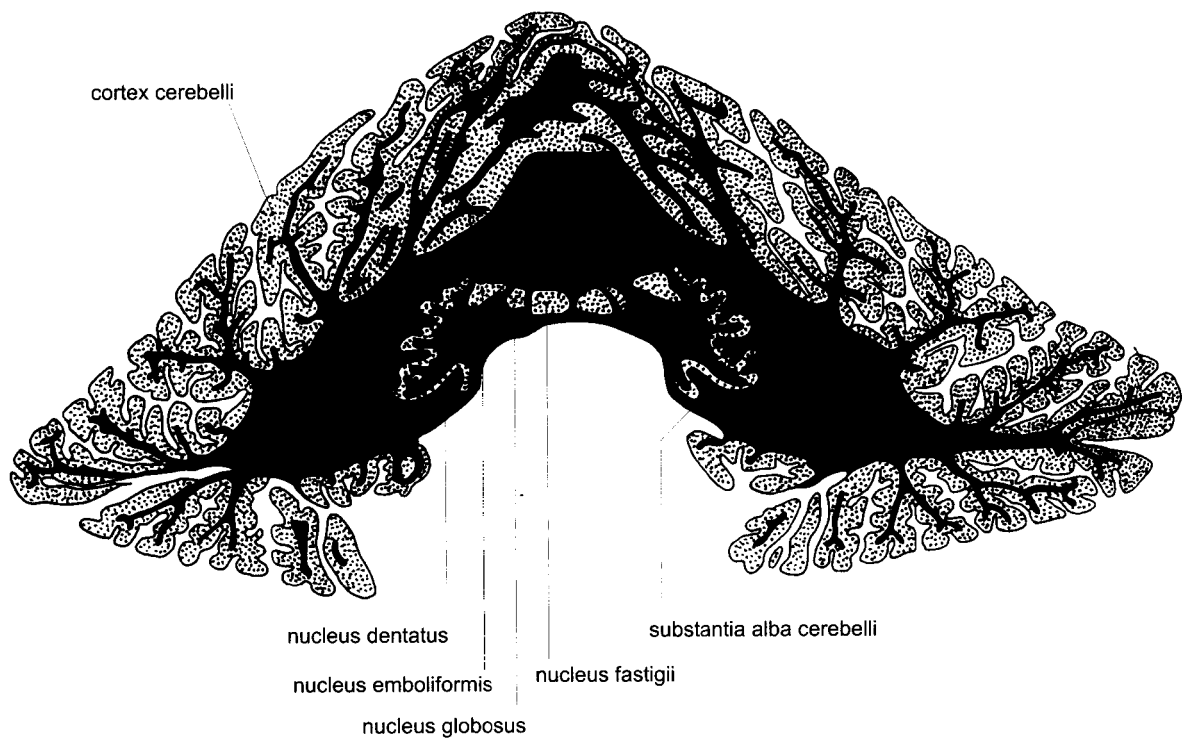
Tri para krakova povezuju tri dijela moždanog debla s malim mozgom, a između malog mozga i moždanog debla je IV. moždana komora

Gornji kraci (*pedunculi cerebellares superiores*) povezuju mali mozak sa srednjim mozgom, srednji kraci (*pedunculi cerebellares medii*) s mostom, a donji kraci (*pedunculi cerebellares inferiores*) s produljenom moždinom. Kad te krake prerežemo i tako odvojimo mali mozak, prikaže se rombna udubina s ostatkom dorzalne površine moždanog debla (sl. 4-7). Na takvom preparatu (kao i na mediosagitalnom presjeku - sl. 4-4) vidi se prvo da **produljena moždina ima kaudalni "zatvoreni" i rostralni "otvoreni" dio** - granicu ta dva dijela označava tanka pločica (*obex*) što ujedno označava i donji ugao rombne udubine, a nastavlja se rostralateralno kao *taenia ventriculi quarti* (uz tu je prugicu prirasla *tela choroidea ventriculi quarti*). Na dorzalnoj površini zatvorenog dijela produljene moždine (sl. 4-7) vidimo dvije kvržice: medijalnu (*tuberculum gracile*) i lateralnu (*tuberculum cuneatum*) - to su zapravo jezgre (*nucleus gracilis* i *nucleus cuneatus*) u kojima završavaju dva odgovarajuća snopa dorzalnih bijelih

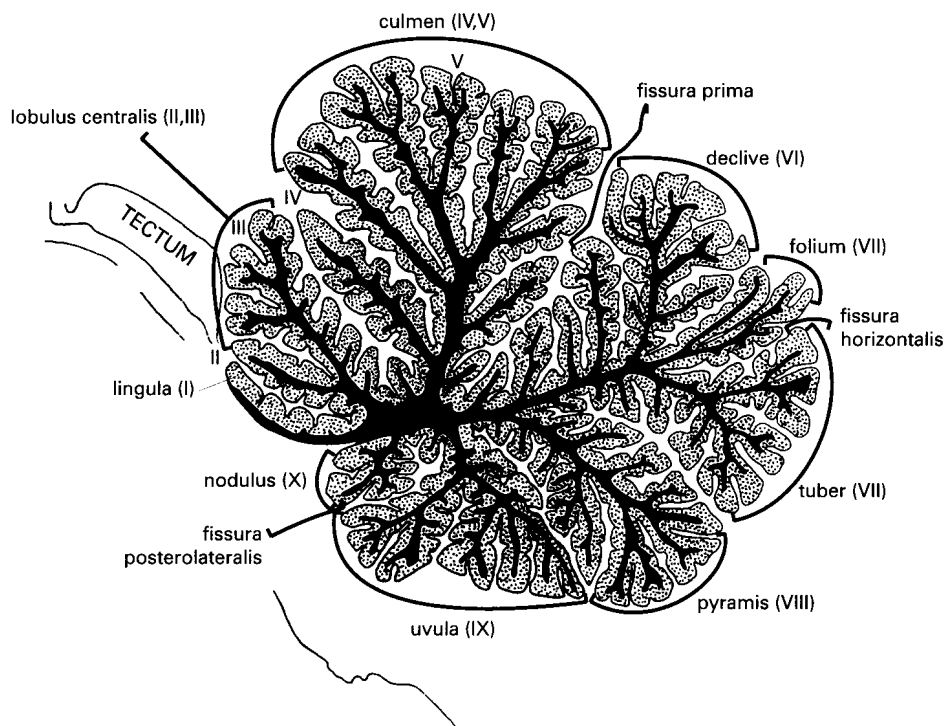
kolumni kralježnične moždine (*fasciculus gracilis* i *fasciculus cuneatus*).

Dorzalne površine produljene moždine i ponsa su u dnu rombne udubine stopljene, no njihovu granicu približno označuju poprečne bijele prugice (*striae medullares*) (sl. 4-7). Između obeksa i tih prugica je dorzalna površina otvorenog dijela produljene moždine, na kojoj uočavamo dva trokutasta polja (*trigonum n. hypoglossi* i *trigonum n. vagi*) ispod kojih su odgovarajuće jezgre moždanih živaca (sl. 4-7). Na dorzalnoj površini ponsa uočava se okruglo izbočenje (*colliculus facialis* - no ispod njega je *nucleus n. abducentis!*) što se prema rostralno nastavlja u valjkasto izbočenje (*eminentia teres* = *eminentia mediana*) (sl. 4-7). Središnji žlijeb (*sulcus medianus posterior*) dijeli rombnu udubinu na dvije simetrične polovice, a granični žlijeb (*sulcus limitans*) dijeli svaku polovicu na medijalni i lateralni dio (sl. 4-7).

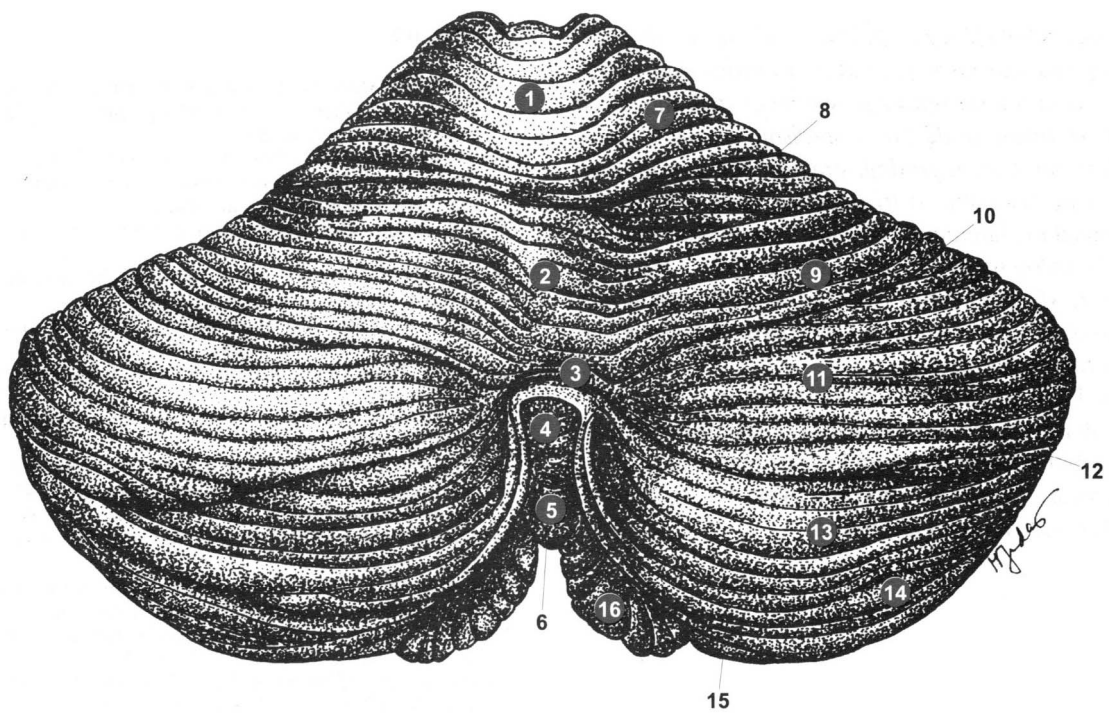
Prijelaz mosta u srednji mozak odgovara embrionalnom suženju rombencefalona (*isthmus rhombencephali*), a od njega se razvijaju gornji kraci malog mozga i *velum medullare superius* (rostralni dio krova IV. komore - sl. 4-4 i 4-7); to područje lako prepoznamo na dorzalnoj strani moždanog debla, jer



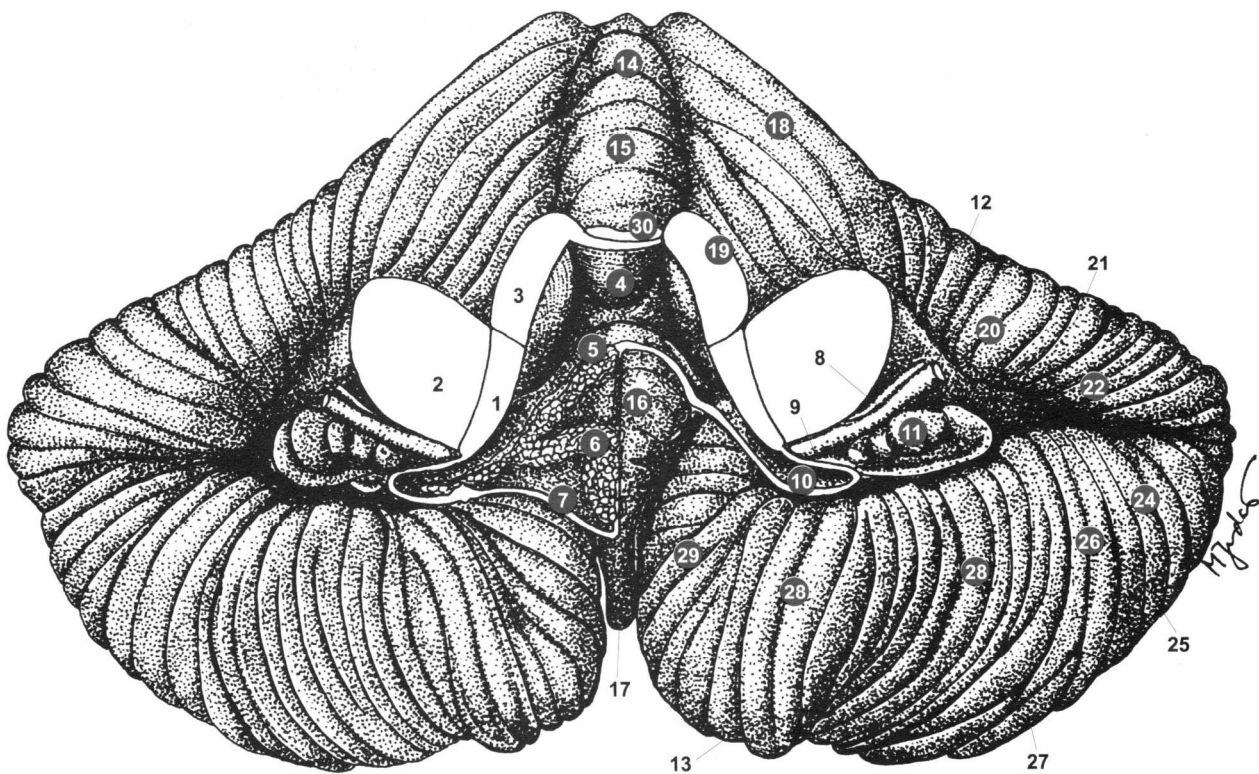
Slika 4-9. Mali mozak sastoji se od **kore** (*cortex cerebelli*), **bijele tvari** (*substantia alba cerebelli*) i **četiri parne duboke jezgre** (*nuclei cerebellares*): *nucleus fastigii*, *nucleus globosus*, *nucleus emboliformis* i *nucleus dentatus*. Pri opisu eferentnih projekcija malog mozga (što poglavito polaze iz dubokih jezgara - 15. i 35. poglavlje), vrlo često se *nucleus emboliformis* i *nucleus globosus* označuju zajedničkim nazivom *nucleus interpositus*; pritom *nucleus globosus* = *nucleus interpositus posterior*, a *nucleus emboliformis* = *nucleus interpositus anterior*. Izraz »interpositus« označuje da je ta jezgra umetnuta između jedne medijalne (*nucleus fastigii*) i jedne lateralne (*nucleus dentatus*) jezgre; zbog toga se onda često rabi i sljedeće nazive: *nucleus medialis* (= *nucleus fastigii*) i *nucleus lateralis* (= *nucleus dentatus*). Bijela tvar je ono što je na slici crne boje, a kora i duboke jezgre mozga su točkasta područja.



Slika 4-10. Mediosagitalni presjek kroz vermis pokazuje da bijela tvar malog mozga nalikuje drvetu (»drvo života« - *arbor vitae cerebelli*). Glavne grane tog drveta oblikuju režnjiće (*lobuli*) prekrivene »listićima« (*folia cerebelli*). Deset Larsellovih režnjića (označenih rimskim brojevima) zapravo obuhvaćaju svega devet režnjića klasične neuroanatomije. Ti režnjići su: *lingula*, *lobulus centralis*, *culmen*, *declive*, *folium*, *tuber*, *pyramis*, *uvula* i *nodulus*. *Fissura prima* odvaja prednji režanj (*lobus anterior*) od stražnjeg režnja (*lobus posterior*) (vidi i sl. 4-11), a *fissura posterolateralis* odvaja stražnji režanj od flokulonodularnog režnja (*lobulus flocculonodularis*) (vidi i sl. 4-12). Za dodatne pojedinosti vidi tekst.



Slika 4-11. Izgled gornje površine malog mozga. 1. culmen; 2. declive; 3. folium vermis; 4. tuber vermis; 5. pyramis vermis; 6. uvula vermis; 7. lobulus quadrangularis (pars anterior); 8. fissura prima; 9. lobulus simplex (= lobulus quadrangularis pars posterior); 10. fissura superior posterior; 11. lobulus semilunaris superior; 12. fissura horizontalis; 13. lobulus semilunaris inferior; 14. lobulus gracilis; 15. lobulus biventer; 16. tonsilla cerebelli. Nactano prema Nieuwenhuys i sur. (1988).



Slika 4-12. Izgled donje strane malog mozga. 1. pedunculus cerebellaris inferior; 2. pedunculus cerebellaris medius; 3. pedunculus cerebellaris superior; 4. velum medullare superius; 5. velum medullare inferius; 6. plexus choroideus ventriculi quarti; 7. tela choroidea ventriculi quarti; 8. n. intermedius; 9. n. vestibulocochlearis; 10. recessus lateralis ventriculi quarti; 11. flocculus; 12. fissura prima; 13. fissura secunda; 14. culmen; 15. lobulus centralis; 16. nodulus; 17. uvula; 18. lobulus quadrangularis pars anterior; 19. ala lobuli centralis; 20. lobulus simplex; 21. fissura superior posterior; 22. lobulus semilunaris superior; 23. fissura horizontalis; 24. lobulus semilunaris inferior; 25. fissura ansoparamediana; 26. lobulus gracilis; 27. fissura prebiventeris; 28. lobulus biventer; 29. tonsilla cerebelli; 30. lingula cerebelli. Nactano prema Nieuwenhuys i sur. (1988).

tuda izlazi *nervus trochlearis* (jedini moždani živac što izlazi na dorzalnoj strani moždanog debla - sl. 4-7). Napokon, na dorzalnoj strani srednjeg mozga vide se parne donje kvržice (*colliculi inferiores*) i gornje kvržice (*colliculi superiores*) (sl. 4-7). Bijeli snop aksona (*brachium colliculi inferioris*) povezuje donju kvržicu s medijalnim koljenastim tijelom talamusa (*corpus geniculatum mediale* - CGM), a isti takav snop aksona (*brachium colliculi superioris*) povezuje gornje kvržice s lateralnim koljenastim tijelom talamusa (*corpus geniculatum laterale* - CGL) (sl. 4-7). U središnjoj crti između gornjih kvržica leži epifiza (*corpus pineale*). Gornje i donje kvržice oblikuju krovnu ploču (*lamina tecti* = *tectum mesencephali*) srednjeg mozga; stoga za spojno područje srednjeg mozga i međumozga rabimo naziv pretektalno polje (*area praetectalis*).

S moždanim deblom povezano je 10 moždanih živaca

Prema tradicionalnoj podjeli, postoji 12 parnih moždanih živaca (sl. 4-8). Prvi moždani živac sastavljen je od njušnih vlakana (*fila olfactoria*) što izravno završavaju u njušnoj lukovici (*bulbus olfactorius*) - od nje se nastavlja novi snop aksona, *tractus olfactorius*; dakle, taj je živac izravno povezan s telencefalom. Drugi moždani živac (*nervus opticus*) zapravo i nije pravi živac, nego dio vidnog puta (sastoji se od aksona ganglijskih stanica mrežnice, a to su aksoni trećeg neurona vidnog puta!) i izravno je povezan s međumozgom. Preostalih 10 moždanih živaca (III. - XII.) izravno je povezano s moždanim deblom (sl. 4-6 i 4-8).

Na ventralnoj strani moždanog debla, tri temeljna dijela vrlo lako razlikujemo na temelju karakterističnih izbočina te žljebova u koje uranjaju moždani živci (sl. 4-6). U produljenoj moždini, središnji ventralni žlijeb (*sulcus medianus ventralis*) razdvaja dva duguljasta ispupčena snopa aksona (*pyramis medullae oblongatae*) što se na samom prijelazu u kralježničnu moždinu križaju (*decussatio pyramidum*). Sa svake strane piramida nalazi se ispupčenje nalik na maslinu (*oliva medullae oblongatae*); piramide i olive razdvaja plitki žlijeb (*sulcus lateralis ventralis* = *sulcus ventrolateralis*) u kojem su korjenovi XII. moždanog živca (*nervus hypoglossus*). Drugi plitki žlijeb (*sulcus lateralis dorsalis* = *sulcus dorsolateralis*) odvaja olivu od lateralne površine produljene moždine, a u tom su žlijebu korjenovi IX., X. i XI. moždanog živca (*nervus glossopharyngeus*, *nervus vagus* i *nervus accessorius*).

Poprečni žlijeb (*sulcus transversus*) odvaja produljenu moždinu od mosta i bočno se proširuje u udubinu što se u kliničkoj medicini obično naziva pontocerebelarni ugao (*angulus pontocerebellaris*); u tom uglu smješteni su korjenovi VII. i VIII. moždanog živca (*nervus facialis* i *nervus vestibulocochlearis*), dok je korijen VI. živca (*nervus abducens*) smješten bliže središnjoj crti, u žlijebu što odvaja produljenu moždinu od mosta. U središnjoj crti mosta je uzdužni plitki žlijeb, *sulcus basilaris*, u kojem leži *arteria basilaris*, a vidljivi ventralni dio mosta su zapravo debeli srednji kraci malog mozga; kroz lateralni dio tih krakova probijaju se korjenovi V. moždanog živca (*nervus trigeminus - portio major* i *portio minor*).

Bočno, uz granicu mosta i srednjeg mozga vidi se *nervus trochlearis*, što tuda s dorzalne strane debla dopijeva ventralno (sl. 4-5 i 4-6). Ventralni središnji dio srednjeg mozga je duboka jama (*fossa interpeduncularis*) na čijem dnu vidimo niz otvora za prolaz krvnih žila (*substantia perforata posterior*), a bokovi te jame su moćni moždani kraci (*pedunculi cerebri* - točnije *basis pedunculi* = *crura cerebri*) (sl. 4-6). U žlijebu između moždanih krakova i središnje udubine vide se korjenovi III. moždanog živca (*nervus oculomotorius*) (sl. 4-6).

Uočite da XI. moždani živac ima i spinalni korijen (*radix spinalis n. accessorii*) što u lubanjsku jamu ulazi iz vratnih segmenata kralježnične moždine kroz veliki lubanjski otvor (*foramen magnum*).

Mali mozak ima koru, bijelu tvar, 4 parne duboke jezgre i 3 režnja s 10 režnjića što oblikuju središnji vermis i dvije bočne hemisfere

Mali mozak (*cerebellum*) je smješten u donjem dijelu stražnje lubanjske jame, a od zatiljnog režnja velikog mozga odvaja ga podvostručenje tvrde moždane ovojnice, *tentorium cerebelli*. Mali mozak ujedno oblikuje krov IV. moždane komore (sl. 4-4). Iako zauzima tek 10% ukupnog volumena mozga, mali mozak sadrži više od 50% svih moždanih neurona. Ti neuroni oblikuju tanku površinsku koru (*cortex cerebelli*) što je nabrana u brojne, uske i usporedne vijugice (*gyri cerebellares*). Te vijugice i danas mnogi atlas i udžbenici opisuju kao *folia cerebelli*, listiće malog mozga - naziv opisuje prizor mediosagitalnog presjeka kroz mali mozak, na kojem vijugice nalikuju listovima "drveta života" (*arbor vitae* - vidi niže i sl. 4-4 i 4-10). Vijugice su raspoređene u 10 režnjića (*lobuli*) što oblikuju 3 veća režnja (*lobi* - vidi Dodatni okvir 4-1 i sl. 4-10). Kako je već spomenuto u prethodnim odlomcima, tri para nožica tj. krakova (*pedunculi cerebellares*) povezuju mali mozak s moždanim deblom (sl. 4-5 i 4-7). Mali mozak sastoji se od tri glavna dijela (sl. 4-9):

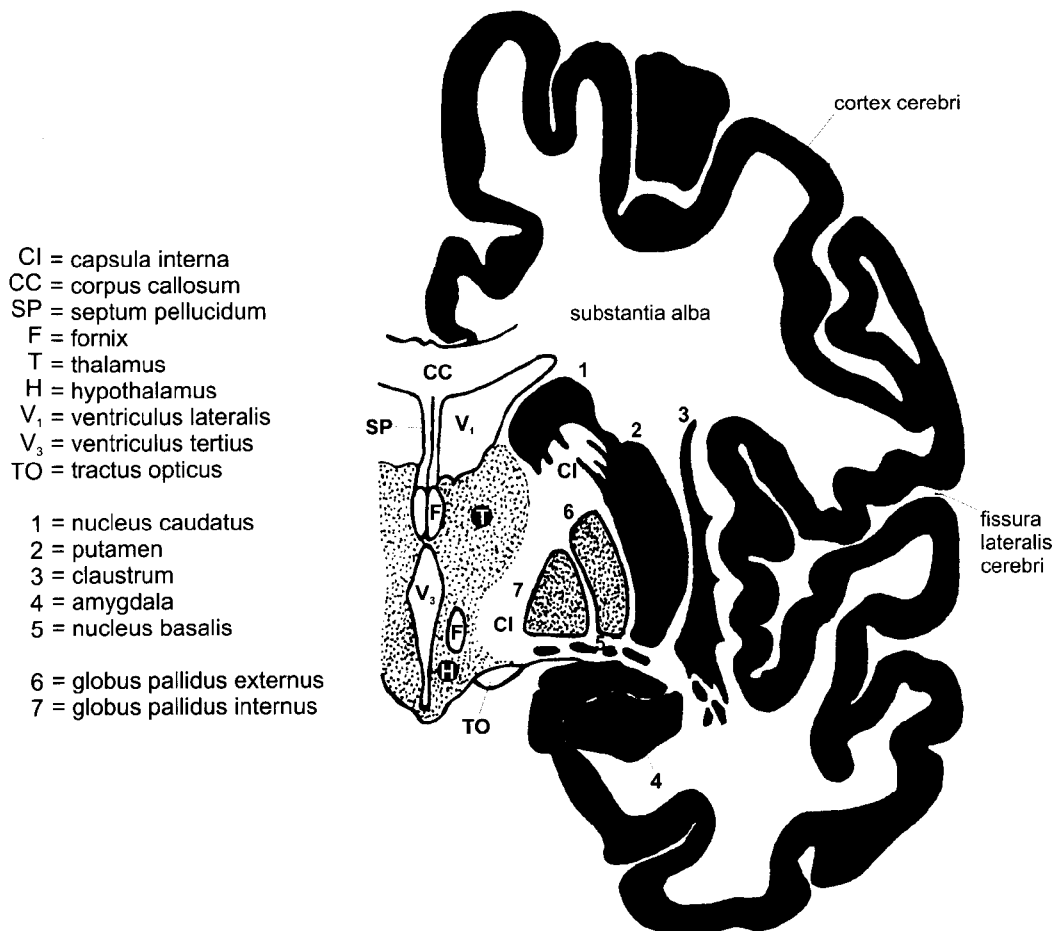
- 1) kore (*cortex cerebelli*),
- 2) bijele tvari (*substantia alba cerebelli*) i
- 3) četiri parne duboke jezgre (*nuclei cerebellares*).

Građu malog mozga najbolje uočavamo na mediosagitalnom presjeku kroz vermis (sl. 4-10), što pokazuje da bijela tvar malog mozga nalikuje tankom razgranatom drvcu (tzv. "drvo života" - *arbor vitae cerebelli*). Glavne grane tog drveta oblikuju režnjiće (*lobuli*) prekrivene "listićima" (*folia cerebelli*). Razdiobu te naizgled nepregledne mase vijugica u režnjeve i režnjiće omogućuje nam poznavanje razvoja malog mozga.

Tijekom embrionalnog i fetalnog razvoja, na glatkoj i pločastoj razvojnoj osnovi malog mozga (tzv. cerebelarna ploča, *lamina cerebellaris*) prvo se pojavi posterolateralna pukotina (*fissura posterolateralis*) što fetalni mali mozak podijeli u dva temeljna dijela: a) malu, kaudalno smještenu osnovu flokulonodularnog režnja (*lobus flocculonodularis*) i b) veliki preostali dio, tijelo malog mozga (*corpus cerebelli*). Potom se pojavi primarna pukotina (*fissura prima*) što tijelo malog mozga podijeli u prednji režanj (*lobus anterior*) i stražnji režanj (*lobus posterior*). Prema tome, tri temeljna morfološka dijela malog mozga (od naprijed prema nazad) su: *lobus anterior*, *lobus posterior* i *lobus flocculonodularis*. Kasnije se u ta tri temeljna dijela pojave i druge pukotine i žljebovi, pa nastane ukupno 10 režnjića (sl. 4-10) a njihova se površina nabora u niz tankih, usporednih i poprečno položenih vijugica (*folia cerebelli*).

No, već prvi pogled na dorzalnu površinu malog mozga (sl. 4-11) otkriva nam drugu korisnu morfološku podjelu malog mozga - na središnji crvoliki dio tj. vermis (*vermis cerebelli*) i dvije velike polutke (*hemisphaeria cerebelli*). Stoga je i svaki režanj tj. režnjić sastavljen od odgovarajućeg dijela vermisa i susjednih dijelova hemisfera (sl. 4-11, 4-12). Štoviše, na temelju ulazno-izlaznih veza koru malog mozga možemo podijeliti u **tri uzdužne funkcionalne zone**: medijalnu (vermis) intermedijalnu (medijalni dio hemisfere) i lateralnu (lateralni dio hemisfere).

Izgled i raspodjela sive i bijele tvari velikog mozga: međumozak, krajnji mozak i sustav moždanih komora



Slika 5-1. Frontalni presjek kroz sredinu velikog mozga pokazuje da najveći dio površine velikog mozga prekriva moždana kora, a u dubini bijele tvari smješteni su bazalni gangliji telencefalona, moždane komore i međumozak.

Veliki mozak (cerebrum) sastoji se od međumozga (diencephalon) i krajnjeg mozga (telencephalon)

Od prednjeg moždanog mjehurića (*prosencephalon*) razvijaju se međumozak (*diencephalon*) i krajnji mozak (*telencephalon*). U odraslog čovjeka, za prosencefalon obično rabimo naziv veliki mozak (*cerebrum*). Međumozak okružuje najveći dio III. moždane komore i tako spaja srednji mozak (*mesencephalon*) s telencefalonom. Telencefalon je najveći, najsloženiji i evolucijski najrazvijeniji dio ljudskog mozga.

Najveći dio površine velikog mozga prekriva moždana kora, a u dubini bijele tvari smješteni su bazalni gangliji, moždane komore i međumozak

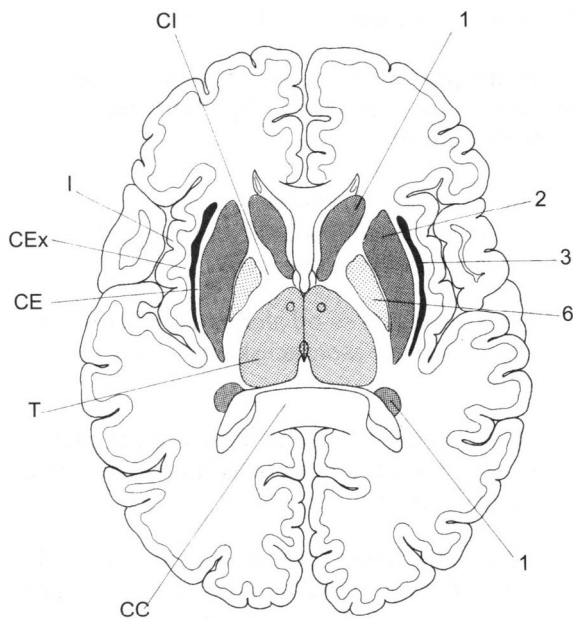
Moždana kora (*cortex cerebri*) prekriva cijelu površinu telencefalona; kako je telencefalon mnogo veći od međumozga (a međumozak tijekom razvoja gotovo posve uroni u telencefalon), moždana kora ujedno prekriva i

najveći dio površine velikog mozga (sl. 5-1 i 5-2). Jedini izvana vidljiv dio međumozga je malo područje na bazi mozga, što je dio hipotalamusa.

Frontalni presjek načinjen kroz sredinu velikog mozga (sl. 5-1) pokazuje da je ispod moždane kore bijela tvar velikog mozga (*substantia alba cerebri*), a u dubini te tvari smještene su moždane komore (sl. 5-3A) i uz njih velike nakupine sive tvari. Dio te sive tvari su bazalni gangliji telencefalona (sl. 5-3B), a preostali dio (smješten uz središnju crtu i oko III. komore) čine dijelovi međumozga (sl. 5-1 i 5-2). U velikom mozgu smještene su tri moždane komore - lijeva i desna lateralna moždana komora i III. moždana komora.

Međumozak okružuje III. moždanu komoru, spaja mezencefalon s telencefalonom i ima 4 temeljna dijela

Međumozak spaja srednji mozak (*mesencephalon*) s krajnjim mozgom (*telencephalon*). Lijevi i desni međumozak smješteni su uz središnju crtu, gotovo potpuno okružuju III. moždanu



Slika 5-2. Isto kao na sl. 5-1, ali na vodoravnom presjeku kroz veliki mozak. CE = capsula externa; CEx = capsula extrema; I = insula; za ostale oznake vidi sl. 5-1.

komoru (samo mali prednji dio stijenke te komore je dio telencefalona!), a bazalni dijelovi lijevog i desnog međumozga su srasli (to je dno III. komore). Stoga međumozak ujedno spaja i lijevu i desnu moždanu polutku telencefalona.

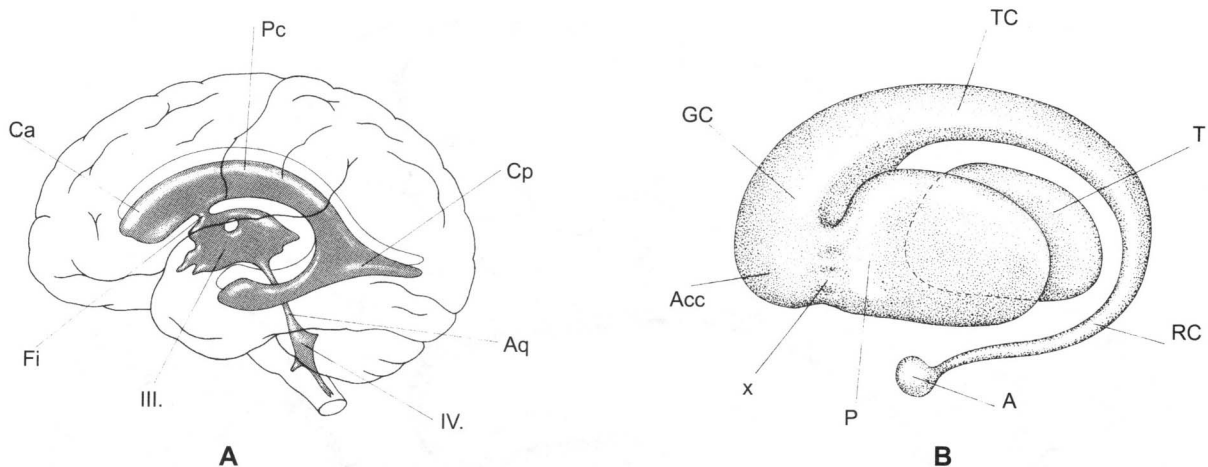
Međumozak ima 4 temeljna dijela: *hypothalamus*, *subthalamus*, *thalamus* i *epithalamus* (ti se dijelovi razvijaju od četiri uzdužne zone stijenke diencefaličkog mjehurića). No odmah valja istaknuti da se i *globus pallidus* razvija od međumozga, iako je u odraslom mozgu posve uronjen u bijelu tvar telencefalona.

Nadalje, mnogi udžbenici i atlasi opisuju tzv. *metathalamus* kao zasebni dio međumozga. No, riječ je o lateralnom koljenastom tijelu (*corpus geniculatum laterale*) i medijalnom koljenastom tijelu (*corpus geniculatum mediale*), a to su zapravo dvije osjetne jezgre smještene u stražnjem dijelu talamusa. Hipotalamus i subthalamus su bazalni dijelovi međumozga, što povezuju tegmentum mezencefalona sa septalno-

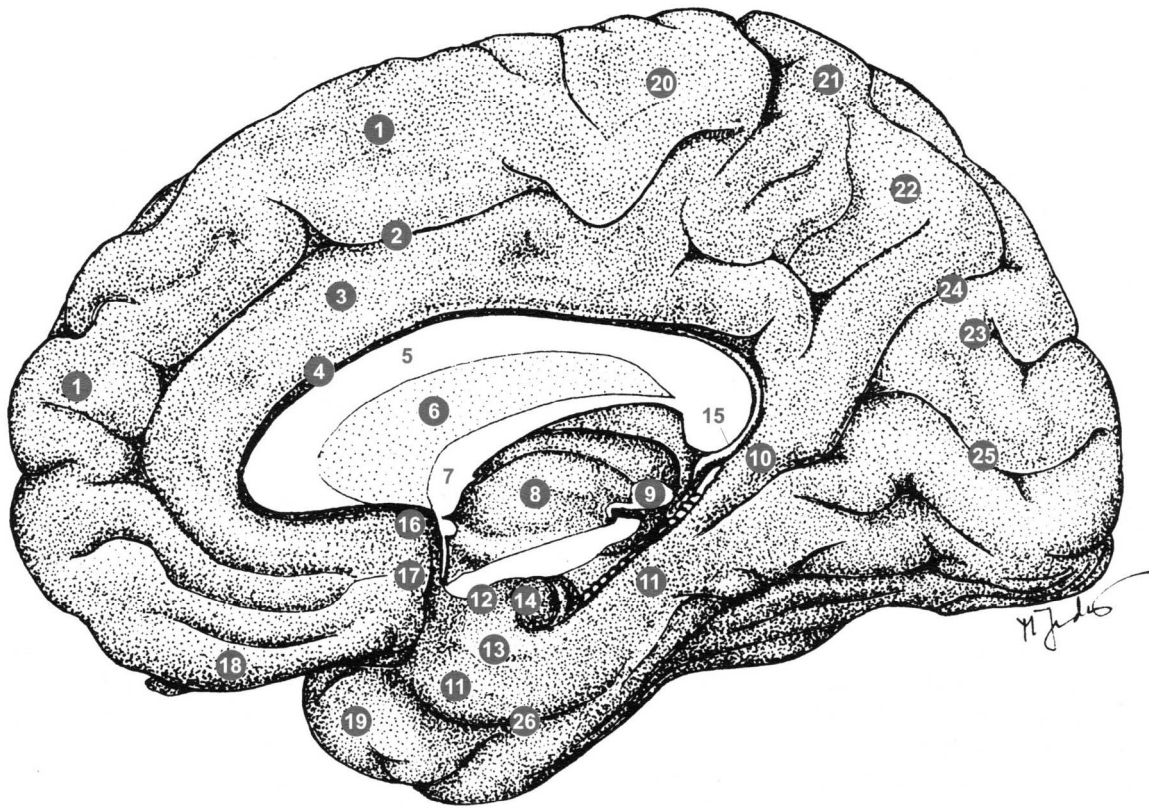
preoptičkim područjem mediobazalnog telencefalona. Pritom je hipotalamus smješten medijalno, a subthalamus lateralno, a oba su pokrivena velikom masom talamusa. Lijevi i desni hipotalamus su u središnjoj crti srasli, pa stoga oblikuju dno III. moždane komore i donji dio njezinih stijenki. Bazalna površina hipotalamusa ujedno je i jedini dio međumozga što se vidi na bazalnoj površini mozga, a sastoji se od tri glavne strukture (od sprijeda prema straga): hijazme vidnog živca (*chiasma opticum*), drška hipofize (*infundibulum*) i mamilarnih tijela (*corpora mamillaria*) (vidi sl. 4-4 u 4. poglavlju!). Svi ostali dijelovi hipotalamusa (i ostatka međumozga) vide se tek na moždanim presjecima. Epitalamus je najmanje područje međumozga, smješteno u središnjoj crti i dorzalno, pa spaja stražnji kraj lijevog i desnog talamusa s mezencefalonom (sl. 5-19). Glavna struktura epitalamusa je epifiza (*corpus pineale, epiphysis*), što leži u plitkom žlijebu između lijevog i desnog gornjeg kolikula mezencefalona (dakle, pokriva pretektalno polje mezencefalona). Ostali dijelovi epitalamusa su: *commissura habenularum*, *habenulae*, *trigonum habenulae* i *stria medullaris thalami*. Ispod epitalamusa je stražnja komisura (*commissura posterior*), a ispod nje je ušće "Silvijevog vodovoda" (*aqueductus mesencephali Sylvii*) (sl. 5-19 i sl. 4-4 u 4. poglavlju).

Preostali, najveći dio međumozga je *thalamus*. To je parna jajasta struktura, što sudjeluje u omeđenju i III. i lateralne moždane komore. Naime, dorzalna površina talamusa je dno središnjeg dijela lateralne moždane komore, a medijalna površina talamusa je stijenka III. moždane komore. Na mediasagitalnom presjeku kroz veliki mozak (sl. 5-4) vidimo da lateralnu stijenku III. komore oblikuju talamus (gore) i hipotalamus (dolje) - granicu ta dva dijela međumozga označuje plitki žlijeb, *sulcus hypothalamicus*. Ponekad se poprijeko kroz III. moždanu komoru proteže mostić sive tvari što spaja medijalne površine lijevog i desnog talamusa - to je *adhaesio interthalamica* (= *commissura mollis, massa intermedia*).

Ispod talamusa su hipotalamus (medijalno) i subthalamus (lateralno), a lateralna površina talamusa prislanja se uz unutarnju čahuru (*capsula interna*) telencefalona. Prednji dio talamusa je kvržica (*tuberculum anterius thalami*) što oblikuje stražnju stijenku interventrikularnog otvora (*foramen interventriculare Monroi* - spaja lateralnu s III. komorom).



Slika 5-3. U dubini bijele tvari velikog mozga smještene su moždane komore (A) i bazalni gangliji telencefalona (B). Ca = cornu anterius; Pc = pars centralis; Cp = cornu posterius; Aq = aquaeductus mesencephali; Fi = foramen interventriculare; III = III. komora; IV = IV. komora; T = thalamus; A = corpus amygdaloideum; Acc = nucleus accumbens septi; P = putamen. Nucleus caudatus (C) ima glavu (GC), trup (TC) i rep (RC), a glava mu je spojena s putamenom (x).



Slika 5-4. Medijalna površina moždane polutke. 1. gyrus frontalis superior; 2. sulcus cinguli; 3. gyrus cinguli; 4. sulcus corporis callosi; 5. corpus callosum; 6. septum pellucidum; 7. fornix; 8. thalamus; 9. corpus pineale; 10. isthmus gyri cinguli; 11. gyrus parahippocampalis; 12. gyrus semilunaris; 13. gyrus ambiens; 14. Gyrus uncinatus (12, 13 i 14 oblikuju uncus); 15. gyrus fasciolaris; 16. gyrus paraterminalis; 17. area subcallosa; 18. gyrus rectus; 19. polus temporalis; 20. lobulus paracentralis; 21. lobulus parietalis superior; 22. precuneus; 23. cuneus; 24. fissura parieto-occipitalis; 25. fissura calcarina. Nacrtno prema Nieuwenhuys i sur. (1988).

Stražnji, krupni dio talamusa je *pulvinar*. Ispod pulvinara se vide dva izbočenja što oblikuju metatalamus; to su već spomenuto lateralno i medijalno koljenasto tijelo. Te su tvorbe dio vidnog i slušnog sustava.

Kako je već spomenuto, dorzalna površina talamusa je dno središnjeg dijela lateralne moždane komore. Na lateralnom rubu te površine, tj. u graničnom žlijebu između dorzalne površine talamusa i trupa i repa kaudatusa smješten je snopić mijeliniziranih aksona, *stria terminalis* (a uz nju je *vena thalamostriata superior*). Taj žlijeb je završni (telodiencefalički) žlijeb (*sulcus terminalis* = *sulcus telodiencephalicus*) stoga što označuje granicu diencefalona (talamusa) i telencefalona (*nucleus caudatus*). Žlijeb seže cijelom duljinom talamusa, od interventrikularnog otvora do prijelaza središnjeg dijela lateralne komore u njezin sljepoočni rog. Od tog žlijeba prema medijalno, cijelu dorzalnu površinu talamusa prekriva tanka tkivna pločica, što je ostatak tanke fetalne stijenke telencefalona i uz tu površinu srasla je tijekom razvoja - stoga je to *lamina affixa* (pričvršćena, prirasla pločica). Ta pločica na svom medijalnom rubu prelazi u koroidni splet lateralnih moždanih komora (*plexus choroideus ventriculi lateralis*). Na medijalnom rubu (tj. prijelazu dorzalne u medijalnu površinu) talamusa je *stria medullaris thalami* (već spomenuti snop epitalamusa), što seže od prednje kvržice talamusa do habenule. Uz gornji rub tog snopića prirastao je koroidni splet III. moždane komore (*plexus choroideus ventriculi tertii*), pa taj spoj nazivamo *taenia thalami*.

Telencefalon je pogodno podijeliti u lateralni telencefalon i mediobazalni telencefalon

Na temelju razvojnih, morfoloških i funkcionalnih obilježja, pogodno je cijeli telencefalon podijeliti u dva temeljna područja:

- a) lateralni telencefalon i
- b) mediobazalni telencefalon.

Lateralni telencefalon se razvije iz parnih telencefaličkih mjehurića, dok se mediobazalni telencefalon razvije iz neparnog, središnjeg dijela (*telencephalon impar*).

Tradicionalna neuroanatomija običava zasebno opisivati još dvije cjeline unutar telencefalona: **rubni režanj** (*lobus limbicus*) i "**njušni mozak**" (*rhinencephalon*). No, novija neurofiziološka istraživanja i istraživanja neuronskih veza jasno su ukazala na nedostatnost takvih podjela, pa je (u nedostatku pouzdanijeg rješenja) uveden novi, funkcionalni naziv: **limbički sustav**. Uz brojne strukture diencefalona i moždanog debla, u taj limbički sustav ubrajamo sljedeća "tradicionalna" područja telencefalona: *lobus limbicus*, *rhinencephalon* i mediobazalni telencefalon. No, niti ta podjela nije najbolja, jer je primjerice orbitofrontalna moždana kora (nedvojbeni dio lateralnog telencefalona!) također funkcionalni dio limbičkog sustava.

Četiri temeljna dijela telencefalona su: moždana kora, bijela tvar, bazalni gangliji i lateralne moždane komore

Po definiciji, svaki dio telencefalona sastoji se od četiri temeljna dijela: površinske moždane kore (*cortex cerebri*), bijele tvari (*substantia alba cerebri*), bazalnih ganglija, tj. nakupina sive tvari skrivenih u dubini bijele tvari, te pripadnog dijela sustava moždanih komora.

Od parnih telencefaličkih mjehurića razvijaju se sljedeće strukture što izgrađuju velike moždane polutke:

- tanka **moždana kora** (*cortex cerebri*), što cijeli telencefalon prekriva poput plašta (*pallium*);
- masivna **bijela tvar** (*substantia alba cerebri*);
- krupni **bazalni gangliji lateralnog telencefalona** (*nucleus caudatus, putamen, claustrum, corpus amygdaloideum*);
- lijeva i desna **lateralna moždana komora** (što su interventrikularnim otvorima spojene s III. moždanom komorom).

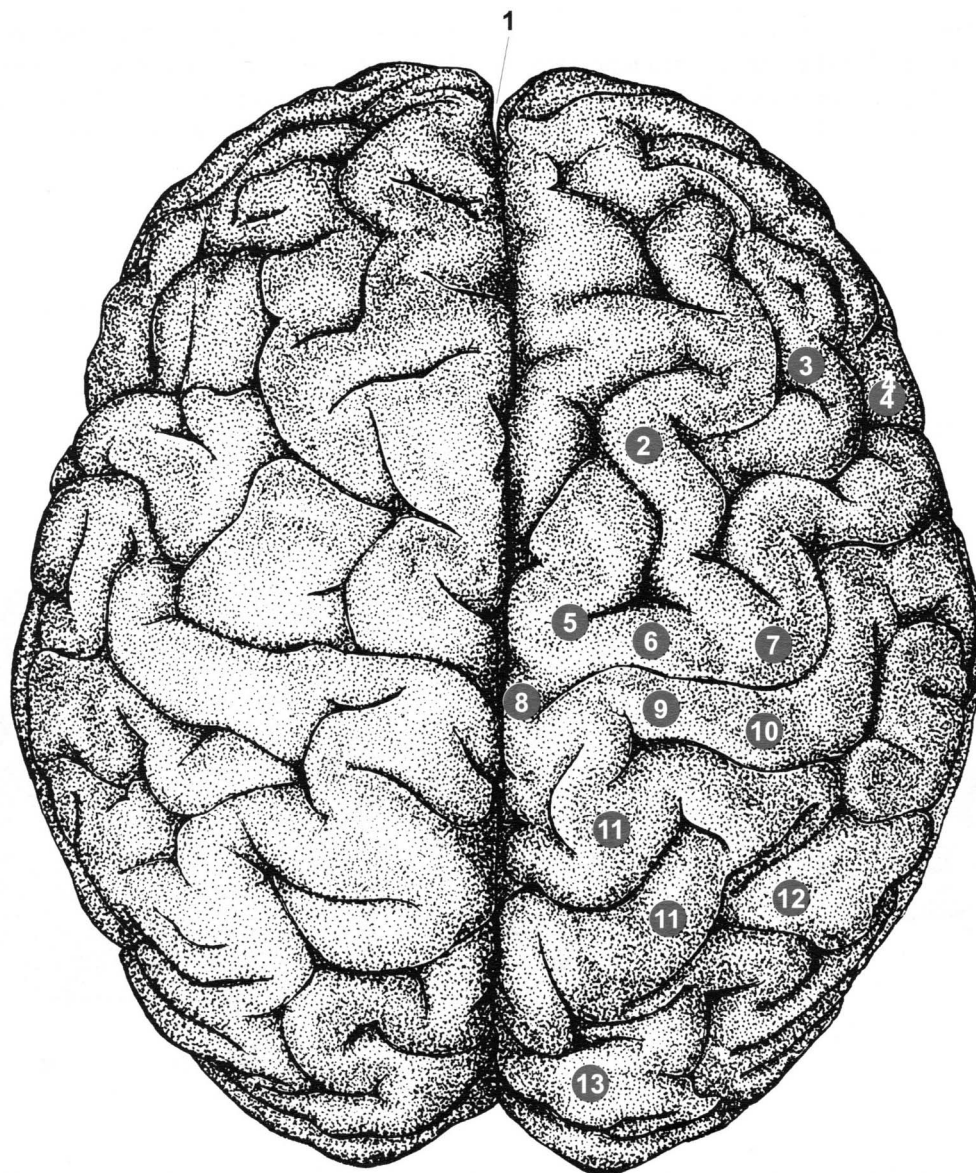
Od središnjeg, neparnog dijela (*telencephalon impar*) što spaja lijevi i desni telencefalički mjehurić, razvijaju se sljedeće strukture mediobazalnog telencefalona:

- Primitivna **dvoslojna moždana kora** (*palaecortex*) mediobazalnog telencefalona, što se na medijalnoj plohi

hemisfere vidi kao *gyrus paraterminalis*, a na bazi mozga kao *substantia perforata anterior* i *gyrus diagonalis Broca*.

- Bijela tvar mediobazalnog telencefalona, što se na medijalnoj plohi hemisfere vidi kao završna pločica (*lamina terminalis*), a na frontalnim presjecima kroz hemisferu kao *substantia innominata* (smještena ispod putamena i paliduma, a iznad supstancije perforate anterior).
- "Bazalni gangliji" mediobazalnog telencefalona** (*nucleus basalis Meynert, nucleus diagonalis, nuclei septales i regio praeoptica*).
- Prednji dio III. moždane komore**, tj. njezina prednja stijenka (*lamina terminalis*), prednji zaton (*recessus triangularis*) i prozirna pregrada (*septum pellucidum*) što razdvaja prednje rogove lijeve i desne lateralne moždane komore.

U području završne pločice (*lamina terminalis*) razvijaju se i tri velika sustava komisurnih vlakana telencefalona: *corpus callosum, commissura anterior* i *commissura hippocampi*.



Slika 5-5. Gornja strana velikog mozga, tj. moždanih polutki. 1. fissura longitudinalis cerebri; 2. gyrus frontalis superior; 3. gyrus frontalis medius; 4. gyrus frontalis inferior; 5. sulcus precentralis; 6. gyrus precentralis; 7. fissura centralis; 8. lobulus paracentralis; 9. gyrus postcentralis; 10. sulcus postcentralis; 11. lobulus parietalis superior; 12. lobulus parietalis inferior; 13. gyri occipitales. Nacrtno prema Nieuwenhuys i sur. (1988).

Pukotine (*fissurae*) i žljebovi (*sulci*) dijele površinu moždanih polutki u režnjeve (*lobi*), režnjiće (*lobuli*) i vijuge (*gyri*)

Duboka uzdužna pukotina (*fissura longitudinalis cerebri*) razdvaja dorzalne, prednje i stražnje dijelove lijeve i desne moždane polutke (sl. 5-5), a u toj pukotini smještena je srpasta pregrada tvrde moždane ovojnice (*falx cerebri*). Dno te pukotine (osim u području prednjih i stražnjih polova moždanih polutki!) je golema masa komisurnih aksona što spajaju lijevu i desnu moždanu polutku i ujedno čine dio krova III. moždane komore. To je velika moždana komisura (*commissura magna cerebri*) ili jednostavnije i češće: *corpus callosum* (sl. 5-4, 5-14, 5-15).

Duboka poprečna pukotina (*fissura transversa cerebri*) odvaja stražnji dio moždanih polutki od malog mozga, a u njoj je smještena druga pregrada tvrde moždane ovojnice što poput krova ili šatora (*tentorium cerebelli*) prekriva mali mozak. Stoga je mali mozak smješten u stražnjoj lubanjskoj jami, dok veliki mozak zauzima prednju i srednju lubanjsku jamu te supratentorijski dio stražnje lubanjske jame.

Lijeva i desna moždana polutka su u području III. moždane komore srasle s lijevim i desnim međumozgom. Dno III. komore nastaje srastanjem lijevog i desnog hipotalamusa, a uz to prednji dio dna i prednju stijenku III. komore čini neparni dio telencefalona (*telencephalon impar*) tj. područje oko završne pločice (*lamina terminalis*).

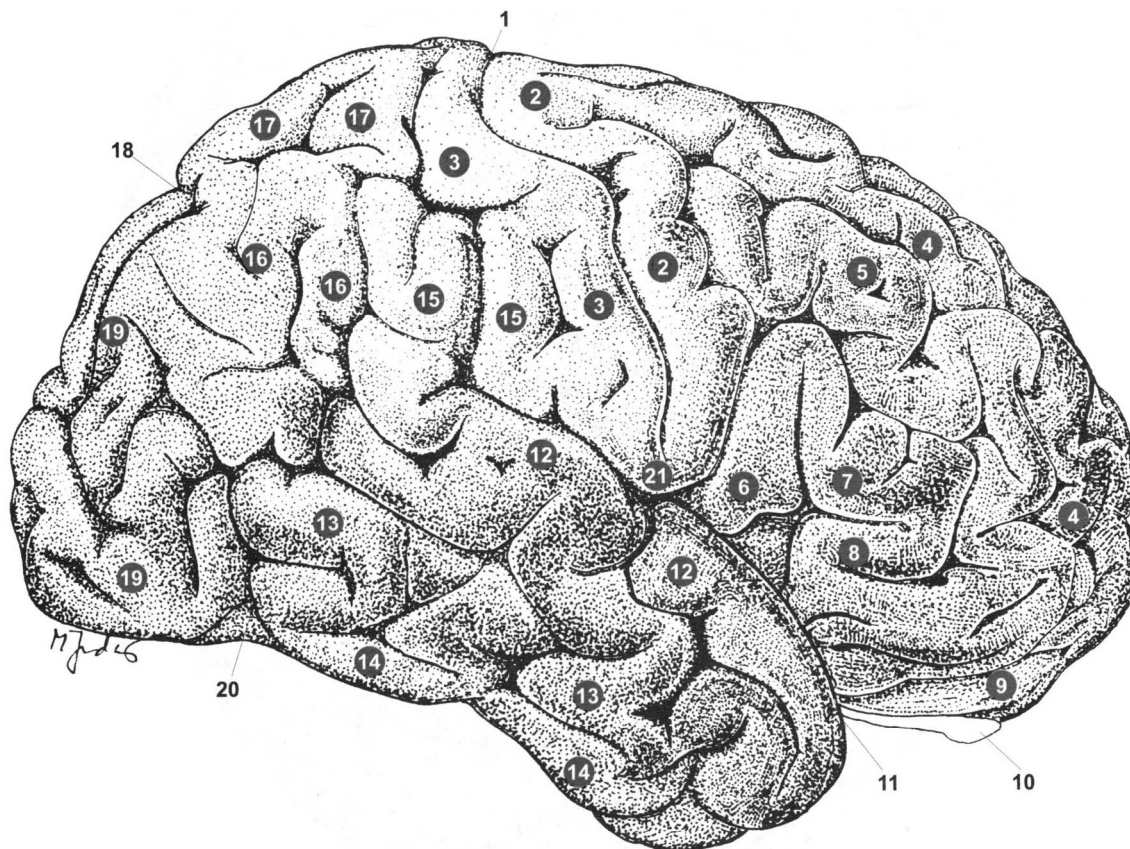
Svaka moždana polutka ima tri plohe i tri pola. Tri plohe su:

gornja konveksna (*facies superolateralis = facies convexa*) (sl. 5-5 i 5-6), medijalna (*facies medialis*) (sl. 5-4) i donja, bazalna (*facies inferior = basis cerebri*) (sl. 5-7 i 5-8). Tri pola su: čeonni pol (*polus frontalis*), zatiljni pol (*polus occipitalis*) i sljepoočni pol (*polus temporalis*).

Tri duboke pukotine (*fissura centralis, fissura lateralis cerebri* i *fissura s. incisura parieto-occipitalis*) dijele svaku moždanu polutku u četiri glavna režnja: čeonni režanj (*lobus frontalis*), tjemeni režanj (*lobus parietalis*), zatiljni režanj (*lobus occipitalis*) i sljepoočni režanj (*lobus temporalis*). Ti režnjevi nisu ni arhitektonski ni funkcionalno jedinstvene cjeline, već nam jedino služe kao pogodno topografsko-morfološko sredstvo za proučavanje građe, ustrojstva i funkcija moždane kore.

Rolandova pukotina (*fissura centralis Rolandi*) odvaja čeonni od tjemennog režnja (sl. 5-5 i 5-6), **Silvijeva pukotina** (*fissura lateralis cerebri Sylvii*) odvaja sljepoočni od čeonog i tjemennog režnja (sl. 5-6), a **tjemeno-zatiljna pukotina, tj. usjek** (*fissura s. incisura parieto-occipitalis*) odvaja tjemeni od zatiljnog režnja (sl. 5-4 i 5-6). U području oko stražnjeg kraja Silvijeve pukotine tjemeni, zatiljni i sljepoočni režanj su spojeni, pa ih je tu teško razgraničiti (sl. 5-4 i 5-6).

Dno Silvijeve pukotine čini dio moždane kore što je poput otoka (*insula*) kružnim žlijebom (*sulcus circularis insulae*) odvojen od okolnih područja čeonog, tjemennog i sljepoočnog režnja (sl. 5-9). Stoga taj dio označujemo kao peti, "**otočni**" režanj (*lobus insularis*), a one dijelove čeonog, tjemennog i sljepoočnog režnja što taj "otok" prekrivaju

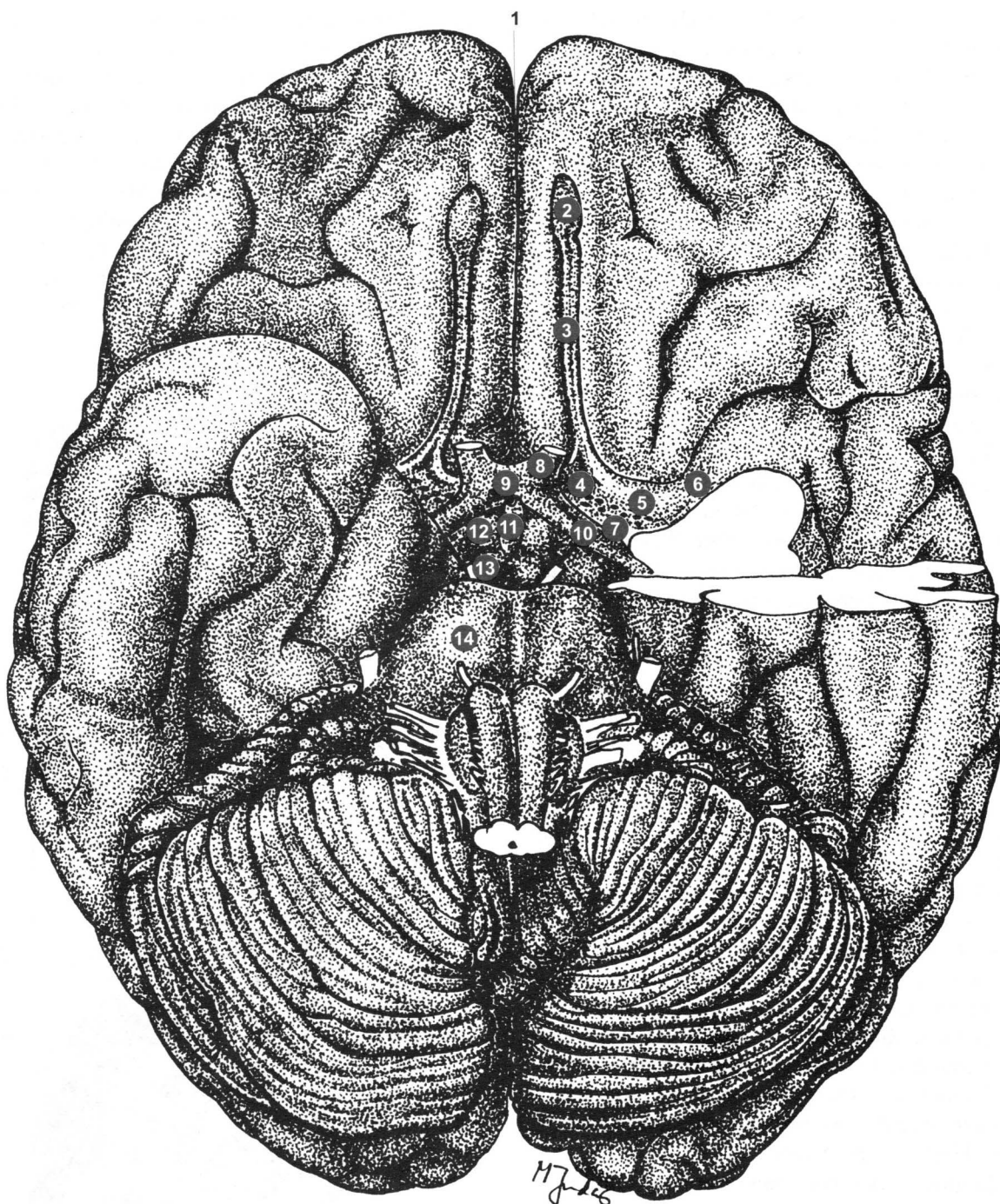


Slika 5-6. Lateralna površina desne moždane polutke. 1. fissura centralis (Rolandi); 2. gyrus praecentralis; 3. gyrus postcentralis; 4. gyrus frontalis superior; 5. gyrus frontalis medius; 6. pars opercularis; 7. pars triangularis; 8. pars orbitalis (6, 7 i 8 su gyrus frontalis inferior); 9. gyri orbitales; 10. bulbus et tractus olfactorius; 11. fissura lateralis cerebri Sylvii; 12. gyrus temporalis superior; 13. gyrus temporalis medius; 14. gyrus temporalis inferior; 15. gyrus supramarginalis; 16. gyrus angularis; 17. lobulus parietalis superior; 18. incisura parieto-occipitalis; 19. gyri occipitales; 20. incisura praeoccipitalis; 21. operculum frontoparietale (Rolandi). Nactano prema Nieuwenhuys i sur. (1988).

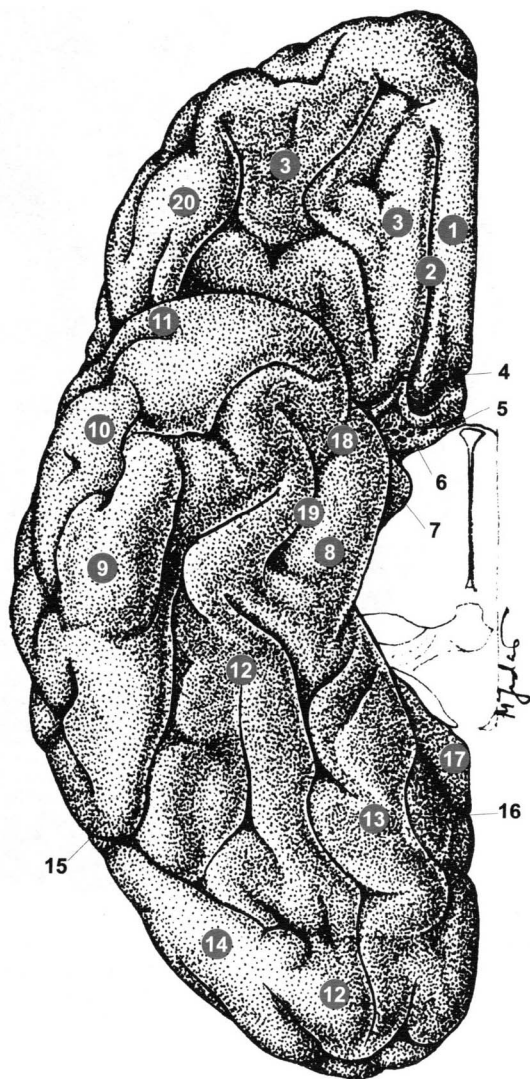
slikovito označujemo kao **čeonni, čeono-tjemeni i sljepoočni poklopac** (*operculum frontale, operculum frontoparietale, operculum temporale*) (sl. 5-9).

Na medijalnoj plohi moždane polutke vidi se kako telencefalon sa svih strana okružuje diencefalon, oblikujući gotovo cjelovit prsten što je prekinut tek u području završne pločice i optičke hijazme (sl. 5-4). Štoviše, nekoliko žljebova (*sulcus cinguli, sulcus collateralis, sulcus rhinalis*) jasno odvajaju taj prsten od ostatka telencefalona. Tako nastaje prstenasti, rubni dio moždane polutke, **rubni režanj** (*lobus limbicus*). Taj režanj je dio **limbičkog sustava**, a njegovi najuočljiviji dijelovi su: *gyrus cinguli, isthmus gyri cinguli, gyrus*

parahippocampalis, gyrus paraterminalis, substantia perforata anterior. Tome valja pribrojiti dijelove njušnog sustava vidljive na bazi čeonog režnja, što ih tradicionalno obuhvaćamo nazivom "**njušni mozak**" (*rhinencephalon*): *bulbus olfactorius, tractus olfactorius, trigonum olfactorium, tuberculum olfactorium, gyrus olfactorius medialis, gyrus olfactorius lateralis, stria olfactoria medialis i stria olfactoria lateralis*. Svaki režanj moždanih polutki razdijeljen je dubljim ili plićim **žljebovima** (*sulci*) u **moždane vijuge** (*gyri cerebri*) (sl. 5-4 do 5-9). U čeonom režnju (na dorzolateralnom konveksitetu) četiri su glavne vijuge: poprečno položeni *gyrus praecentralis* (njegovo stražnje omeđenje je *fissura centralis*,



Slika 5-7. Izgled baze mozga. 1. *fissura longitudinalis cerebri*; 2. *bulbus olfactorius*; 3. *tractus olfactorius*; 4. *trigonum olfactorium*; 5. *gyrus olfactorius lateralis*; 6. *limen insulae*; 7. *gyrus diagonalis Broca* (i ispred njega *substantia perforata anterior*); 8. *nervus opticus*; 9. *chiasma opticum*; 10. *tractus opticus*; 11. *infundibulum*; 12. *tuber cinereum*; 13. *corpus mamillare*; 14. *pons*. Nacrtno prema Nieuwenhuys i sur. (1988).



Slika 5-8. Izgled bazalne površine desne moždane polutke.

1. gyrus rectus; 2. sulcus olfactorius; 3. gyri orbitales; 4. area subcallosa; 5. gyrus paraterminalis; 6. gyrus diagonalis i substantia perforata anterior; 7. gyrus ambiens; 8. gyrus parahippocampalis; 9. gyrus temporalis inferior; 10. gyrus temporalis medius; 11. gyrus temporalis superior; 12. gyrus occipitotemporalis lateralis; 13. gyrus occipitotemporalis medialis; 14. gyri occipitales; 15. incisura praeoccipitalis; 16. fissura calcarina; 17. isthmus gyri cinguli; 18. sulcus rhinalis; 19. sulcus collateralis; 20. gyrus orbitalis inferior (pars orbitalis). Nacrtno prema Nieuwenhuys i sur. (1988).

a prednje *sulcus praecentralis*), te uzdužno usmjerene gornja, srednja i donja čeona vijuga (*gyrus frontalis superior*, *gyrus frontalis medius*, *gyrus frontalis inferior*) što ih razdvajaju dva uzdužna žlijeba (*sulcus frontalis superior*, *sulcus frontalis inferior*). Na orbitalnoj površini čeonog režnja je jedna ravna uzdužna vijuga uz središnju crtu (*gyrus rectus*), te nekoliko nepravilnih orbitalnih vijuga (*gyri orbitales*) u središnjem dijelu, dok lateralni rub orbitalne površine čini orbitalni dio donje čeone vijuge (*pars orbitalis gyri frontalis inferioris*). U ravnom žlijebu (*sulcus rectus*) između medijalne ravne i središnjih orbitalnih vijuga smješteni su njušna lukovica (*bulbus olfactorius*) i njušni tračak (*tractus olfactorius*) (sl. 5-7 i 5-8). Kaudalni dio orbitalne površine čeonog režnja čine dvije male njušne vijugice (*gyrus olfactorius lateralis et medialis*) što označuju prijelaz u mediobazalni telencefalon - to područje na bazi mozga vidimo kao rupičasto polje (*substantia perforata*

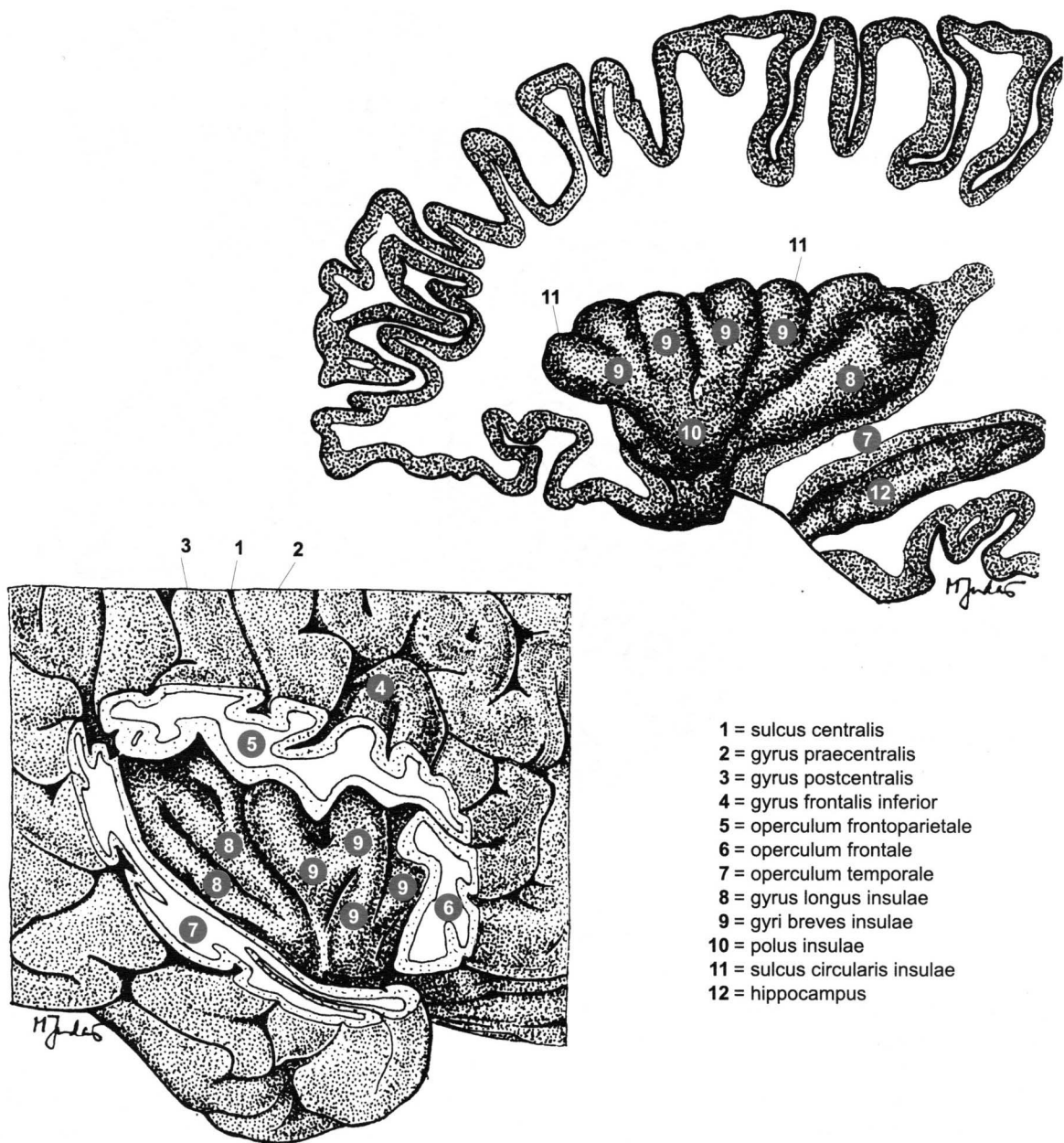
anterior) i malu dijagonalnu vijugicu (*gyrus diagonalis Broca*). U lateralnom dijelu tog područja vidimo da frontalni režanj prelazi u sljepoočni preko plitkog udubljenja što predstavlja svojevrsni "prag" za pristup inzuli (skrivenoj u dubini Silvijeve pukotine) - stoga to prijelazno područje nazivamo limen insulae (a to je zapravo završni, lateralni dio lateralne njušne vijuge - sl. 5-7 i 5-25).

Na sljepoočnom režnju vidimo dva uzdužna žlijeba (*sulcus temporalis superior et inferior*) i tri uzdužne vijuge (*gyrus temporalis superior, medius et inferior*) (sl. 5-6 i 5-8). Sve su te vijuge srasle u području vrha sljepoočnog režnja, pa taj dio označujemo kao pol sljepoočnog režnja (*polus temporalis*). U dubini (dnu) Silvijeve pukotine (kad se odstrani frontoparijetalni operkulum!) vidimo na površini gornje sljepoočne vijuge još dvije značajne strukture: poprečne sljepoočne vijugice (*gyri temporales transversi Heschl*) i iza njih zaravnani dio - sljepoočnu zaravan (*planum temporale*). Medijalni dio sljepoočnog režnja zauzima *gyrus parahippocampalis* (sl. 5-8). Odmah iza središnje pukotine, u tjemenu režnja smješten je *gyrus postcentralis*, a *sulcus postcentralis* odvaja ga od gornjeg tjemenu režnja (*lobulus parietalis superior*) i donjeg tjemenu režnja (*lobulus parietalis inferior*) - *sulcus intraparietalis* razdvaja ta dva režnja (sl. 5-5 i 5-6). Donji parijetalni režnjic sastoji se od dvije vijuge: *gyrus supramarginalis* i *gyrus angularis*. Na lateralnoj strani zatiljnog režnja su gornje i lateralne zatiljne vijuge (*gyri occipitales superiores et laterales*) (sl. 5-6). Na medijalnoj plohi, zatiljni režanj obuhvaća područje od parijeto-okcipitalne pukotine do zatiljnog pola (sl. 5-4). U tom je području jedna duboka uzdužna pukotina, *fissura calcarina*. Prijelaz zatiljnog u sljepoočni režanj na medijalnoj i donjoj plohi označuju dvije vijuge (sl. 5-4 i 5-8): *gyrus occipitotemporalis lateralis* (= *gyrus fusiformis*) i *gyrus occipitotemporalis medialis* (= *gyrus lingualis*).

Bijela tvar sastoji se od aferentnih i eferentnih projekcijskih, te asocijacijskih i komisurnih vlakana

Na vodoravnim presjecima kroz moždane polutke (npr. sl. 5-14), bijela tvar nalikuje polovici jajeta, pa je stoga stari anatomi nazvaše "polujajastim središtem" (*centrum semiovale*). S druge strane, na frontalnim presjecima kroz moždane polutke vidi se da bijela tvar ima duboki pojasasti dio od kojeg odlaze prstasti produjci što ispunjavaju unutarost moždanih vijuga. Stoga je bijela tvar na takvim presjecima slikovito nazvana "zrakastom krunom" (*corona radiata*). U dubokom dijelu moždane polutke, bijela tvar ispunja prostor između međumozga i bazalnih ganglija, pa se čini da ih ovija poput tri lista, tj. tri čahure - te su čahure (od medijalno prema lateralno) unutarja čahura (*capsula interna*), vanjska čahura (*capsula externa*) i "najvanjskija" čahura (*capsula extrema*). (sl. 5-2 i sl. 5-11 do 5-13) No, od tih slikovitih naziva mnogo je bitniji stvarni sastav bijele tvari. Bijela je tvar bijela stoga što je izgrađena od dugih mijeliniziranih aksona. Te aksonse je pogodno razvrstati u tri temeljne funkcionalno-anatomske skupine vlakana (sl. 5-10):

1) **Projekcijska vlakna** - to su dugi aksoni što moždanu koru povezuju s različitim strukturama međumozga, moždanog debla i kralježnične moždine. Ti aksoni mogu biti ili eferentni ili aferentni. **Eferentna projekcijska vlakna** iz moždane kore odlaze u neko drugo, supkortikalno područje, a sva ta vlakna su aksoni neurona smještenih u V. ili VI. sloju moždane kore. Pritom su aksoni neurona VI. sloja *fibrae corticothalamicae* (projekcija moždane kore u talamus),



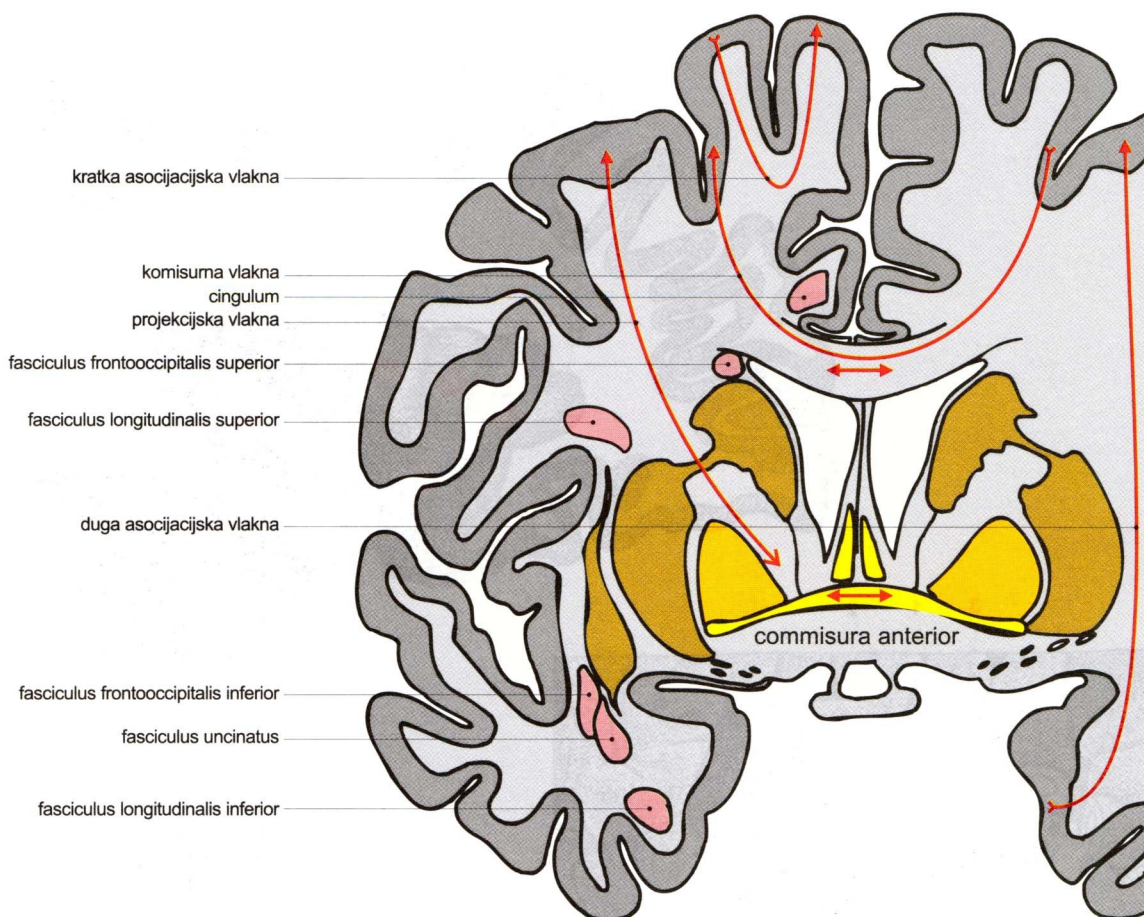
Slika 5-9. Izgled i dijelovi inzule i operkuluma. Nacrtno prema Rauber-Kopsch (1987) i prema Nieuwenhuys i sur. (1988).

dok su svi ostali silazni putovi sastavljeni od aksona piramidnih neurona V. sloja - to su npr. *tractus corticospinalis*, *tractus corticobulbaris*, *tractus corticoreticularis*, *tractus corticotectalis*, *tractus frontopontinus et temporopontinus*, *tractus corticorubralis*, *tractus corticovestibularis*. **Aferentna projekcijska vlakna** su aksoni neurona smještenih u nekoj supkortikalnoj strukturi, što se izravno projiciraju u moždanu koru. Te aksone obično dijelimo u dvije velike skupine:

- a) **talamokortikalni sustav i**
 - b) **ekstratalamička aferentna vlakna** moždane kore - to su uglavnom monoaminske i acetilkolinске projekcije iz jezara moždanog debla, hipotalamusa i mediobazalnog telencefalona te amigdalokortikalne projekcije; dva glavna "ekstratalamička puta" kojima ti aferentni aksoni pristupaju moždanoj kori su *capsula externa* i *MFB snop (fasciculus telencephalicus medialis)*.
- 2) **Asocijacijska vlakna** - to su uglavnom aksoni piramidnih neurona II. i III. sloja moždane kore, što se projiciraju također u II. i III. sloj nekog drugog područja

moždane kore, ali unutar iste moždane polutke (sl. 5-10). Asocijacijska vlakna mogu biti kratka (tzv. Meynertova U-vlakna, jer poput slova U povezuju moždanu koru susjednih vijuga) ili duga (kad povezuju moždanu koru udaljenih područja, npr. čeonog i zatiljnog režnja iste moždane polutke - vidi sl. 5-10).

3) **Komisurna vlakna** - to su također uglavnom aksoni piramidnih neurona II. i III. sloja moždane kore, što se projiciraju u II. i III. sloj moždane kore suprotne moždane polutke. Stoga ti aksoni oblikuju jednu golemu moždanu komisuru (*corpus callosum*) i dvije manje komisure (*commissura anterior* i *commissura hippocampi*). Prednja i hipokampalna komisura povezuju limbička i paralimbička područja moždane kore. Gotovo sva eferentna i aferentna projekcijska vlakna prolaze kroz unutarnju čahuru (sl. 5-10) - iznimka su, naravno, već spomenuta ekstratalamička aferentna vlakna moždane kore.

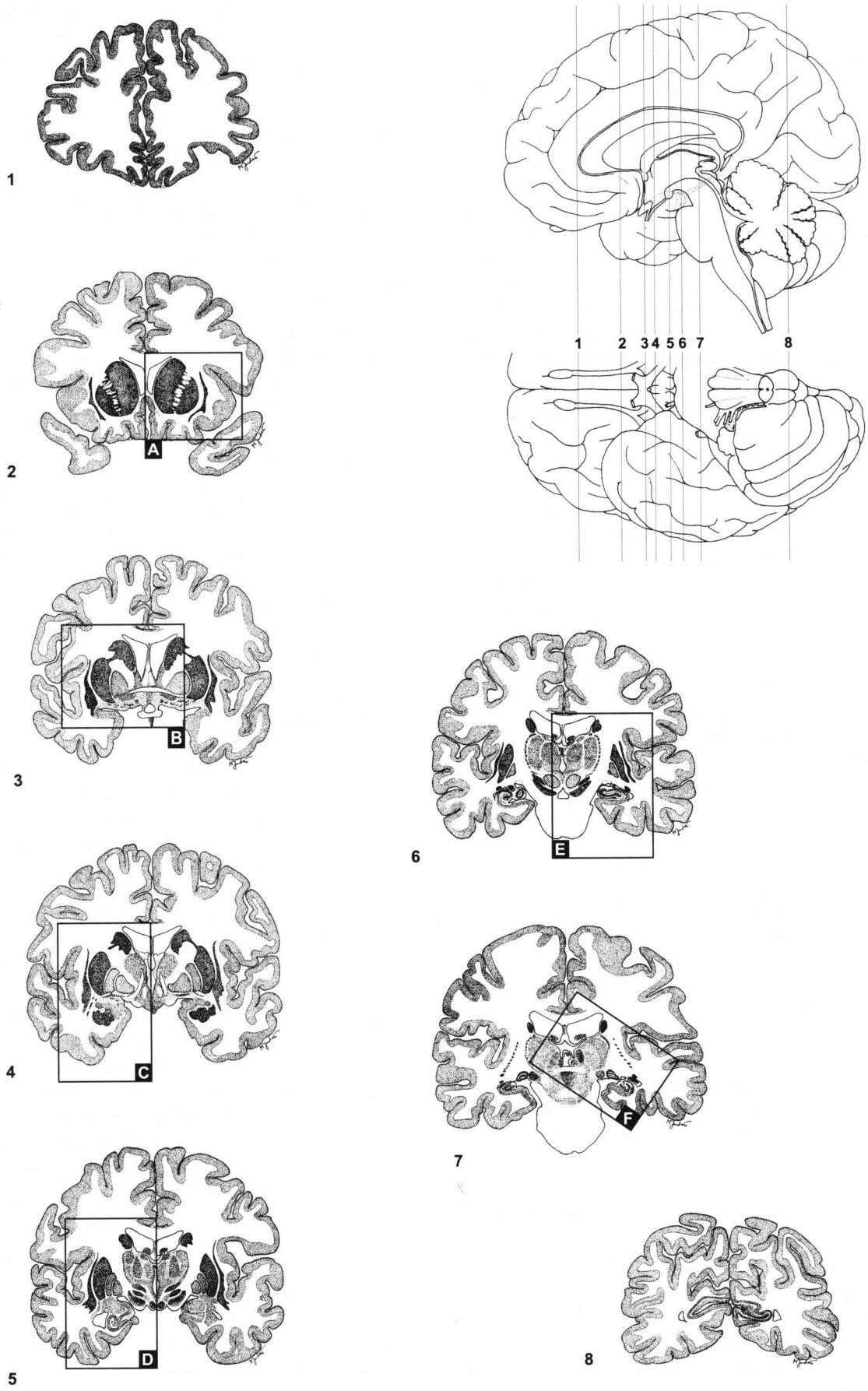


Slika 5-10. Tri glavne vrste vlakana bijele tvari su projekcijska vlakna, duga i kratka asocijacijska vlakna te komisurna vlakna. Šest glavnih asocijacijskih snopova su: *cingulum*, *fasciculus frontooccipitalis superior*, *fasciculus longitudinalis superior*, *fasciculus frontooccipitalis inferior*, *fasciculus uncinatus* i *fasciculus longitudinalis inferior*.

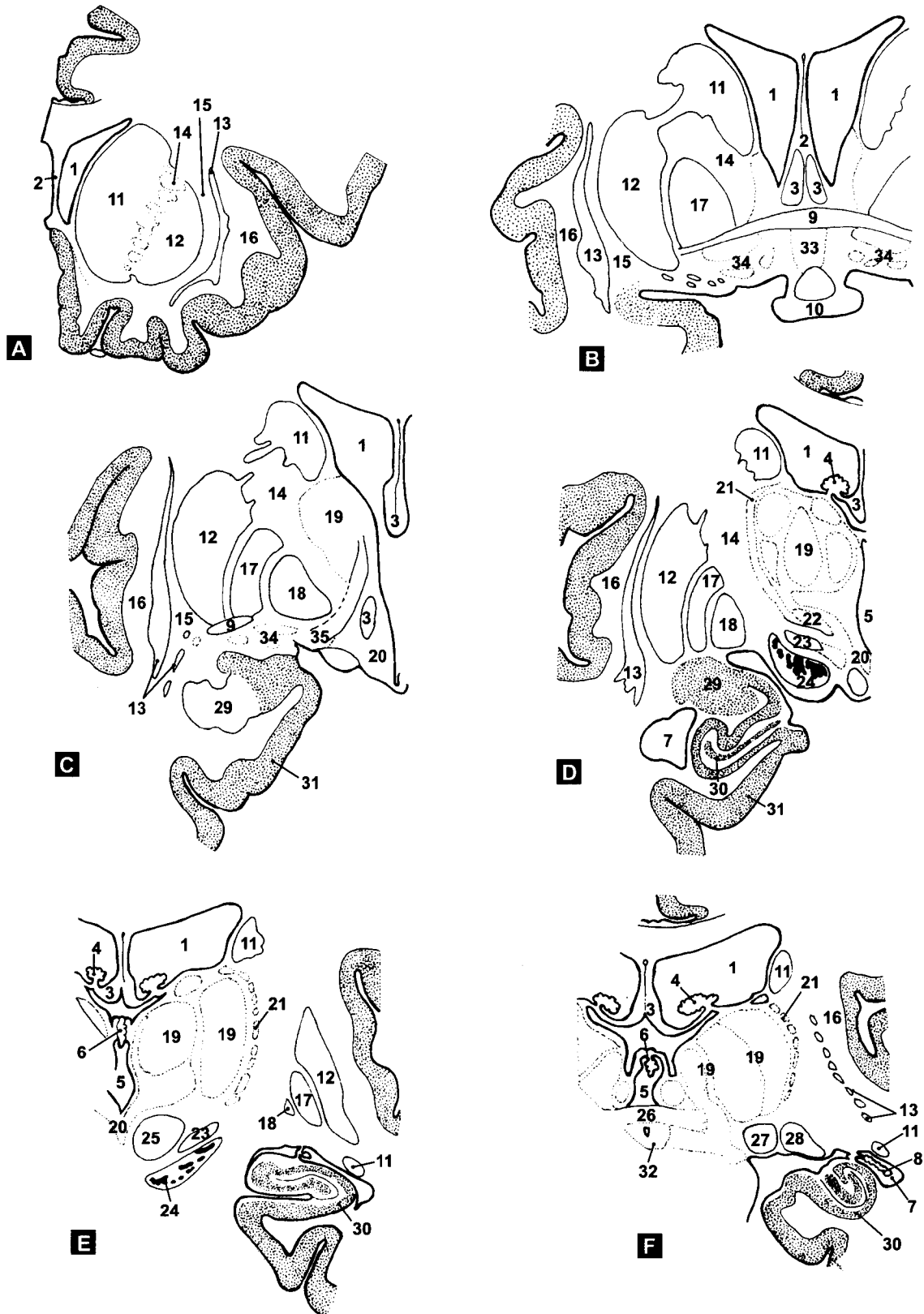
Bazalni gangliji lateralnog telencefalona jesu: nucleus caudatus, putamen, claustrum i corpus amygdaloideum

Bazalni gangliji lateralnog telencefalona smješteni su uglavnom u središnjem, dubokom dijelu moždane polutke - dakle, uz središnji dio lateralne moždane komore, međumozak i kapsulu internu (sl. 5-1, 5-2, te sl. 5-11 do 5-13). Pritom *caput nuclei caudati* oblikuje lateralnu stijenku prednjeg roga komore, a *corpus nuclei caudati* oblikuje lateralnu stijenku središnjeg dijela komore. *Cauda nuclei caudati* smještena je u krovu sljepoočnog roga i sprijeda se stapa s bazalnim ganglijem smještenim u vrhu sljepoočnog režnja - to je *corpus amygdaloideum*, okruglasta masa sive tvari smještena ispred i medijalno od prednjeg vrha sljepoočnog roga lateralne moždane komore. *Corpus amygdaloideum* je glavni bazalni ganglij limbičkog sustava. *Nucleus caudatus* tijesno je vezan uz talamus, a i *nucleus caudatus* i cijeli diencephalon smješteni su medijalno od unutarnje čahure (*capsula interna*) (sl. 5-1 i 5-11 do 5-13). S druge strane, *putamen* i *claustrum* smješteni su lateralno od unutarnje čahure, u području između nje i moždane kore inzule (sl. 5-1 i 5-11 do 5-13). Pritom vanjska čahura bijele tvari (*capsula externa*) odvaja putamen od klaustruma, dok "najvanjskija" čahura bijele tvari (*capsula extrema*) odvaja *claustrum* od moždane kore inzule. Nazivi ta dva bazalna ganglija dijelom su izraz njihova izgleda, a dijelom položaja. Naime, *putamen* (lat. lješnjak, lupina) poput lješnjaka oblaže strukture smještene medijalno od njega - slikovito govoreći,

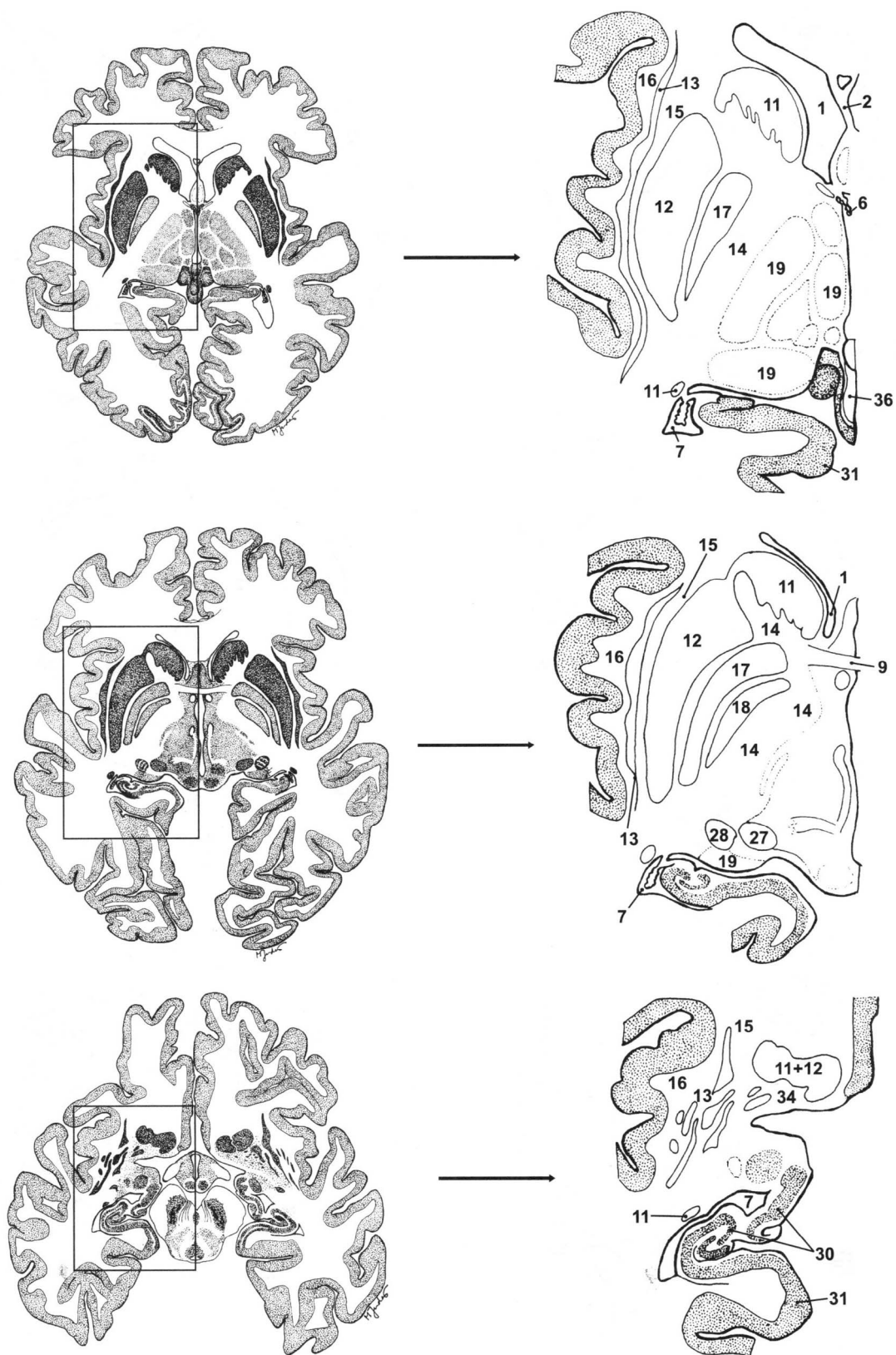
lijevi i desni putamen su poput razdvojenih polovica bademove lješnjake, a "badem" su sve strukture smještene oko III. moždane komore tj. međumozak, *nucleus caudatus*, *globus pallidus* i *capsula interna*. Isto tako, *claustrum* (lat. ograda, bedem, predziđe) je svojevrsno "predziđe" medijalnih struktura, jer poput tanke ali široke ploče odvaja te strukture od moždane kore inzule. *Globus pallidus* (dosl. "blijeda kugla") nije dio telencefalona, nego dio diencefalona što se tijekom razvoja premjesti u bijelu tvar telencefalona. Naime, tijekom fetalnog razvoja *capsula interna* probija se kroz isprva jedinstvenu razvojnu osnovu strijatuma (*caudatus* + *putamen*) i tako ih razdvoji, a prema novijim shvaćanjima *capsula interna* na isti način razdvoji i *globus pallidus* od supstancije nigre. Posljedica je toga da *globus pallidus* naposljetku bude smješten lateralno od unutarnje čahure (u telencefalonu, uz putamen), a isto tako da *nucleus caudatus* i *putamen* ostanu trajno povezani tankim mostićima sive tvari (*ponti grisei*) što se pružaju poprečno kroz unutarnju čahuru. Stoviše, u svom prednjem i bazalnom dijelu *putamen* i *caput nuclei caudati* ostaju trajno spojeni, pa tako u susjedstvu septalnog područja nastaje zadebljani i ispupčeni dio strijatuma - *nucleus accumbens septi* (dosl. "jezgra što prileži uz septum"). Taj dio strijatuma tijesno je vezan uz limbički sustav. Navedena razvojna zbivanja ostavila su traga i u starijem neuroanatomskom nazivlju (u doba u kojem se još nije poznavalo razvojno porijeklo tih struktura). Naime, na vodoravnom presjeku kroz sredinu moždane polutke, *putamen* i *globus pallidus* nalik su po sredini presječenom i vrlo



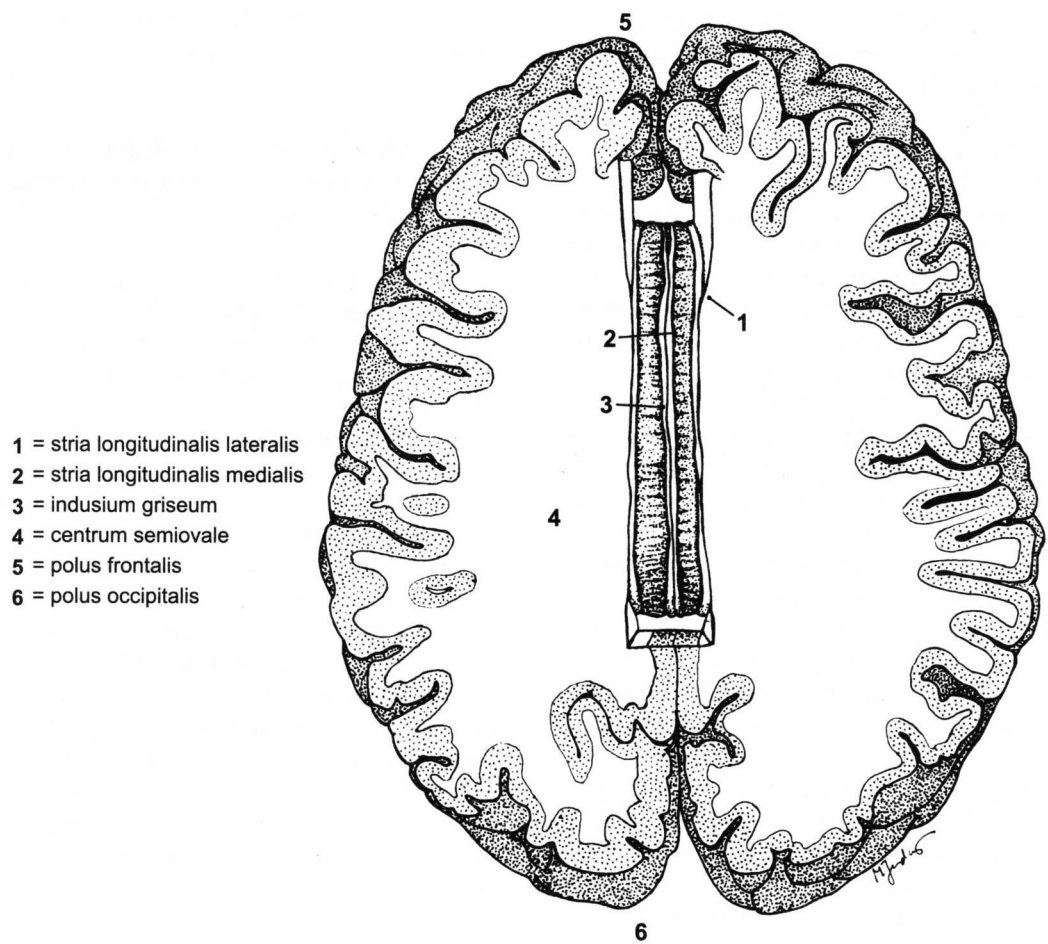
Slika 5-11. Crteži vertikalnih presjeka kroz veliki mozak. Područja označena četverokutima povećana su na sljedećoj slici.



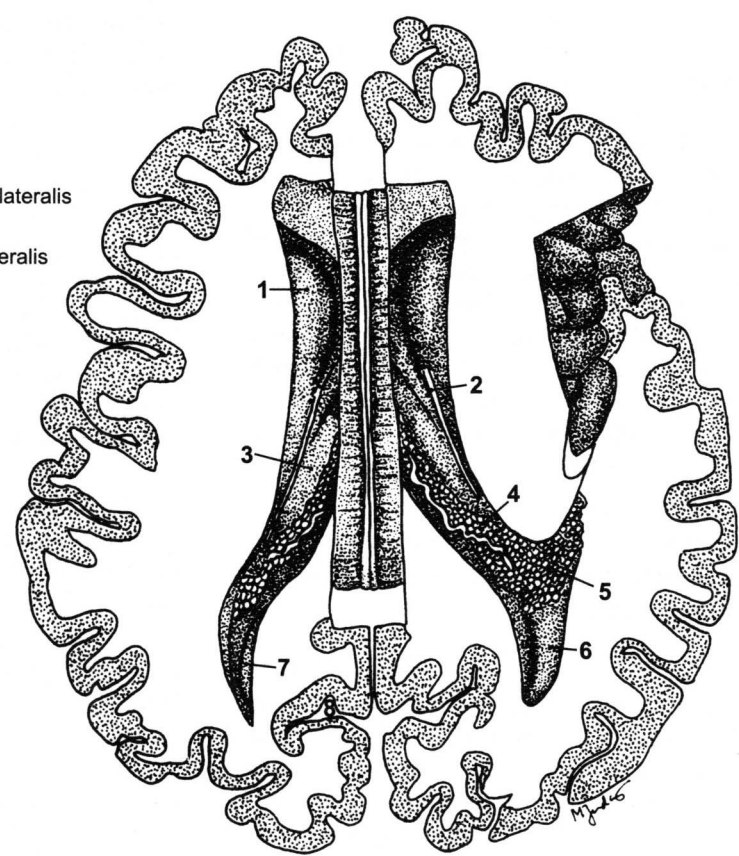
Slika 5-12. Ono što je na sl. 5-11 (prethodna stranica!) označeno četvorokutima (A-F) ovdje je prikazano uvećano. 1. ventriculus lateralis, 2. septum pellucidum, 3. fornix, 4. plexus choroideus ventriculi lateralis, 5. ventriculus tertius, 6. plexus choroideus ventriculi tertii, 7. ventriculus lateralis, cornu inferius, 8. plexus choroideus cornus inferioris, 9. commissura anterior, 10. chiasma opticum, 11. nucleus caudatus, 12. putamen, 13. claustrum, 14. capsula interna, 15. capsula externa, 16. capsula extrema, 17. globus pallidus externus, 18. globus pallidus internus, 19. thalamus, 20. hypothalamus, 21. nucleus reticularis thalami, 22. zona incerta, 23. nucleus subthalamicus, 24. substantia nigra, 25. nucleus ruber, 26. commissura posterior, 27. corpus geniculatum mediale, 28. corpus geniculatum laterale, 29. corpus amygdaloideum, 30. formatio hippocampi, 31. gyrus parahippocampalis, 32. substantia grisea centralis mesencephali (PAG), 33. lamina terminalis, 34. substantia innominata, 35. pedunculus thalami inferior, 36. epithalamus (corpus pineale).



Slika 5-13. Crteži tri odabrana vodoravna presjeka kroz veliki mozak. 1. ventriculus lateralis, 2. septum pellucidum, 3. fornix, 4. plexus choroideus ventriculi lateralis, 5. ventriculus tertius, 6. plexus choroideus ventriculi tertii, 7. ventriculus lateralis, cornu inferius, 8. plexus choroideus cornus inferioris, 9. commissura anterior, 10. chiasma opticum, 11. nucleus caudatus, 12. putamen, 13. claustrum, 14. capsula interna, 15. capsula externa, 16. capsula extrema, 17. globus pallidus externus, 18. globus pallidus internus, 19. thalamus, 20. hypothalamus, 21. nucleus reticularis thalami, 22. zona incerta, 23. nucleus subthalamicus, 24. substantia nigra, 25. nucleus ruber, 26. commissura posterior, 27. corpus geniculatum mediale, 28. corpus geniculatum laterale, 29. corpus amygdaloideum, 30. formatio hippocampi, 31. gyrus parahippocampalis, 32. substantia grisea centralis mesencephali (PAC), 33. lamina terminalis, 34. substantia innominata, 35. pedunculus thalami inferior, 36. epithalamus (corpus pineale).

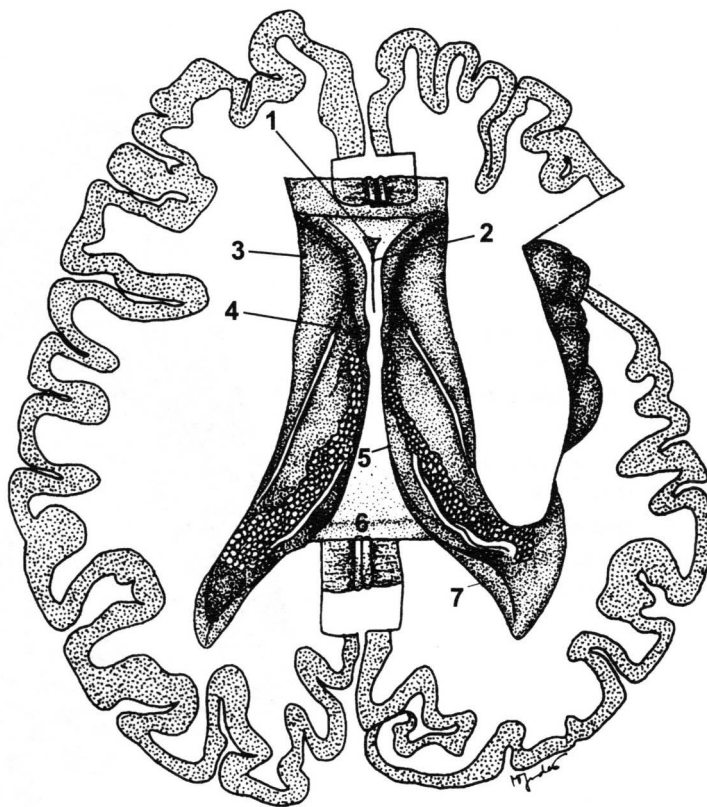


- 1 = caput nuclei caudati
- 2 = stria terminalis
- 3 = lamina affixa
- 4 = plexus choroideus ventriculi lateralis
- 5 = glomus choroideum
- 6 = cornu occipitale ventriculi lateralis
- 7 = calcar avis
- 8 = sulcus calcarinus

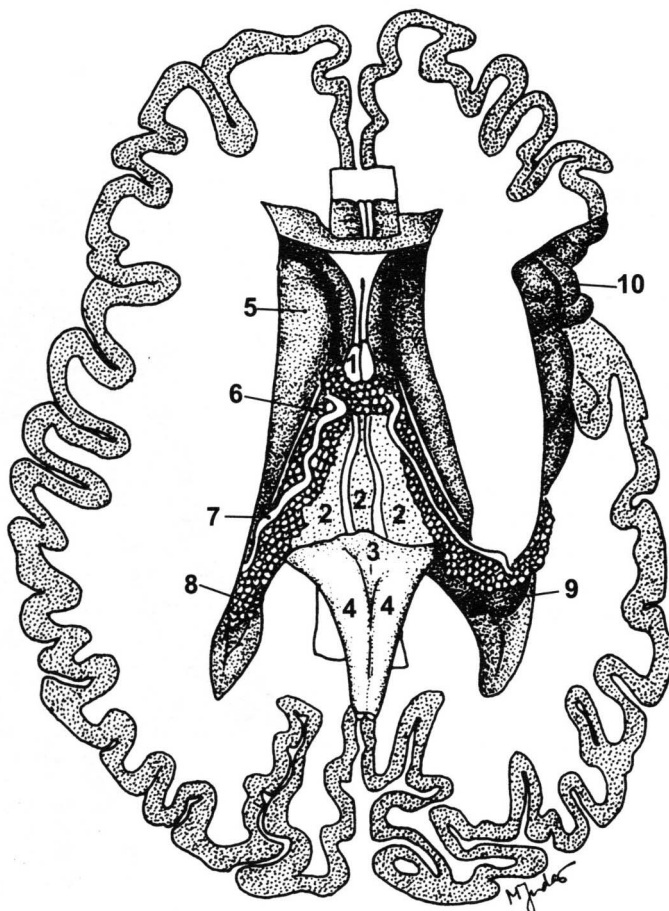


Slika 5-14 (gore) i slika 5-15 (dolje). Nacrtno, uz manje izmjene, prema Rauber-Kopsch (1987).

- 1 = cavum septi pellucidi
- 2 = lamina septi pellucidi
- 3 = caput nuclei caudati
- 4 = foramen interventriculare
- 5 = fornix
- 6 = splenium corporis callosi
- 7 = calcar avis

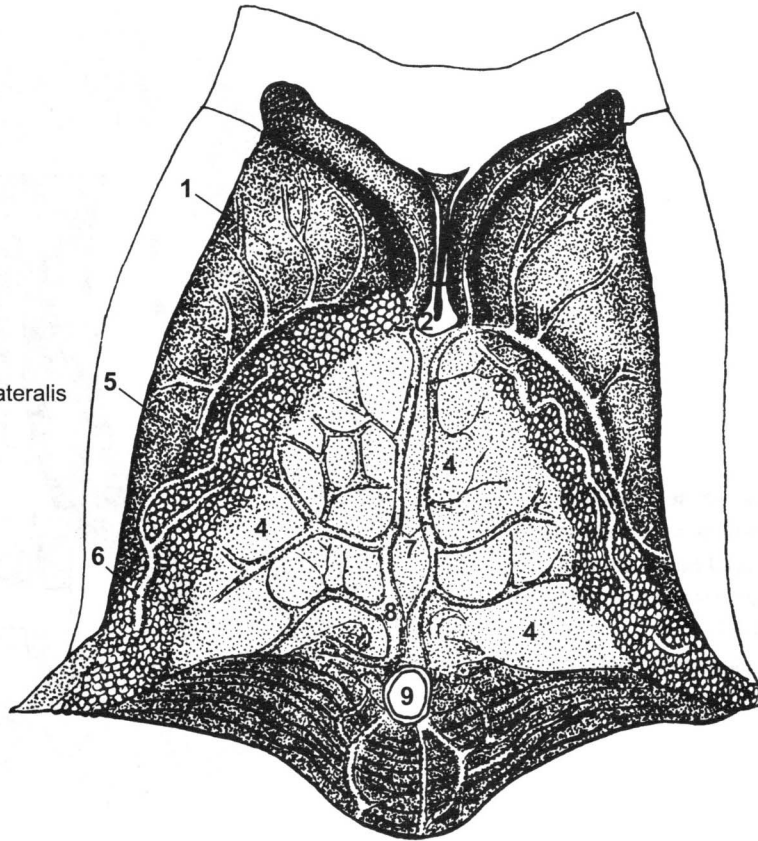


- 1 = columna fornicis
- 2 = tela choroidea
- 3 = commissura fornicis
- 4 = corpus fornicis
- 5 = caput nuclei caudati
- 6 = stria terminalis
- 7 = vena choroidea
- 8 = glomus choroideum
- 9 = hippocampus
- 10 = insula

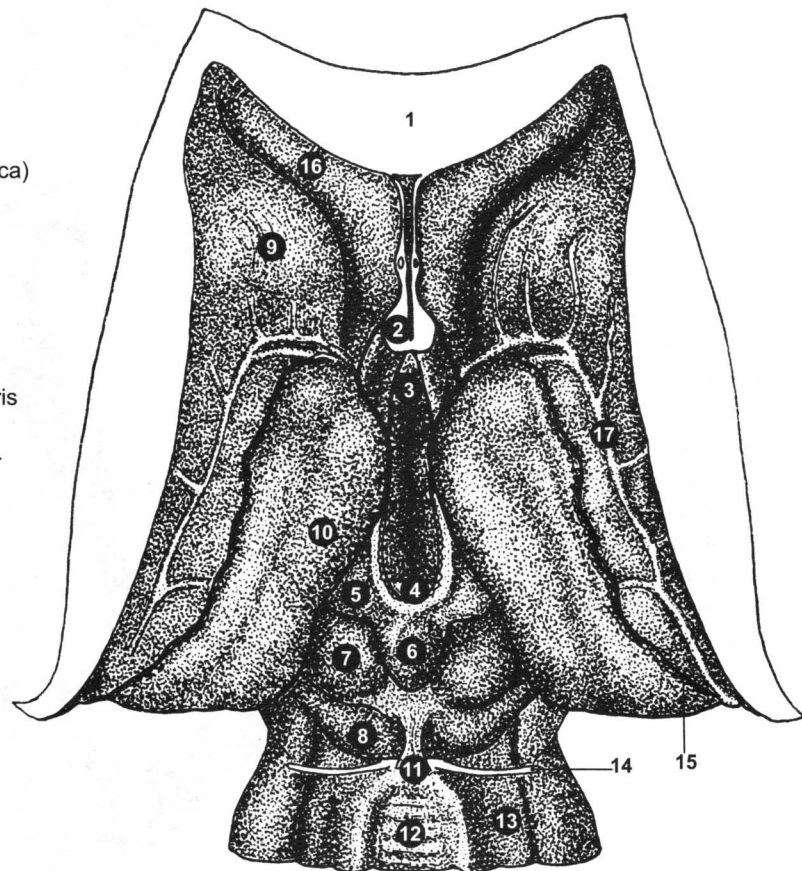


Slika 5-16 (gore) i slika 5-17 (dolje). Nacrtno, uz manje izmjene, prema Rauber-Kopsch (1987).

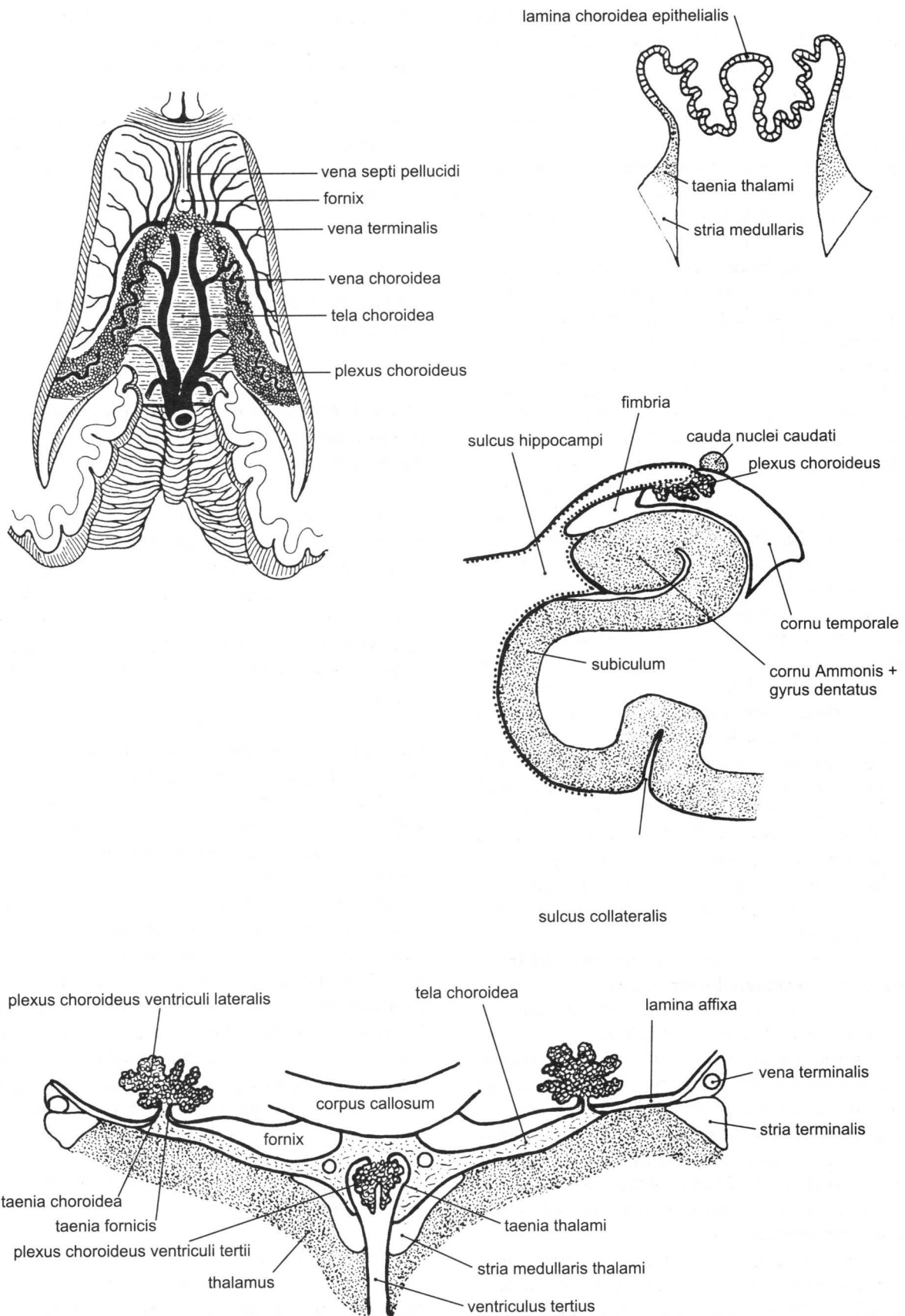
- 1 = caput nuclei caudati
- 2 = columna fornicis
- 3 = plexus choroideus ventriculi lateralis
- 4 = tela choroidea
- 5 = cauda nuclei caudati
- 6 = vena choroidea
- 7 = vena cerebri interna
- 8 = vena cerebri magna
- 9 = vena basalis



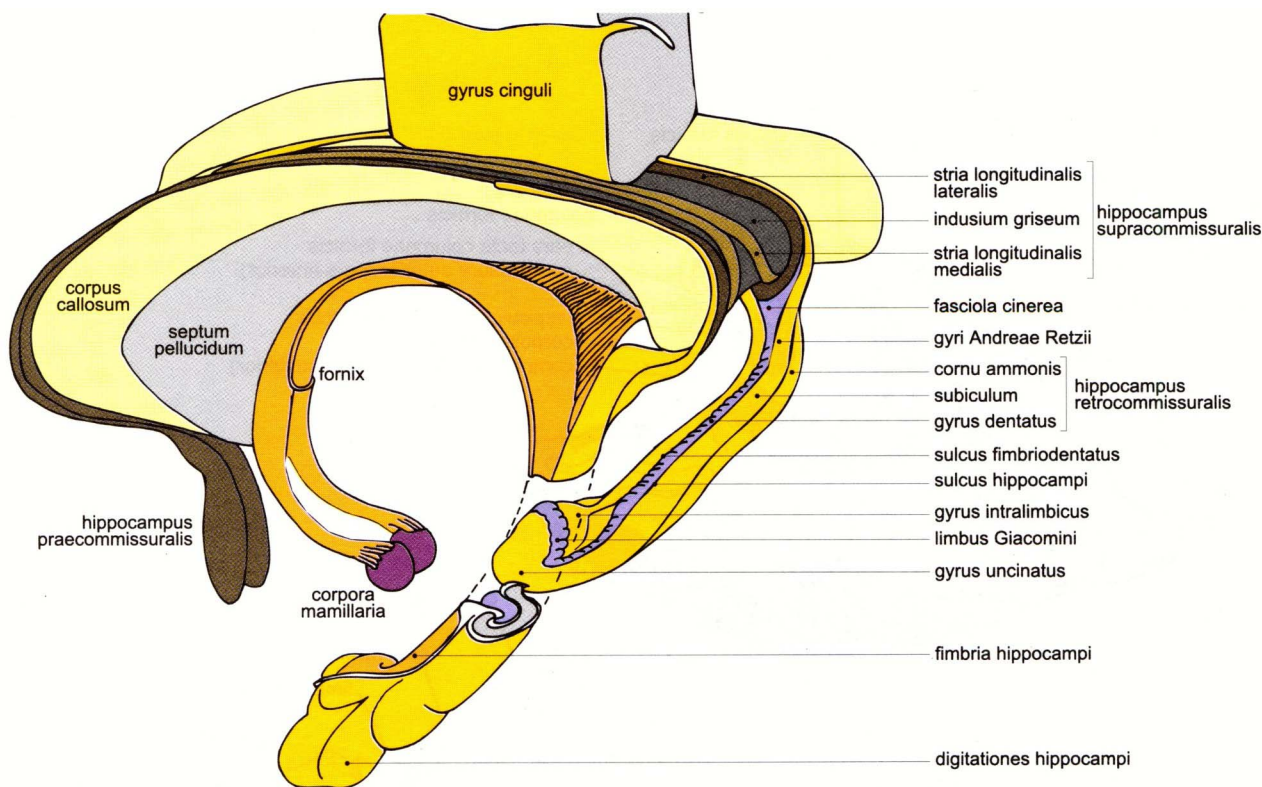
- 1 = corpus callosum
- 2 = columna fornicis
- 3 = commissura anterior
- 4 = commissura posterior (epithalamica)
- 5 = trigonum habenulae
- 6 = corpus pineale
- 7 = colliculus superior
- 8 = colliculus inferior
- 9 = nucleus caudatus
- 10 = thalamus
- 11 = frenulum veli medullaris superioris
- 12 = lingula cerebelli
- 13 = pedunculus cerebellaris superior
- 14 = nervus trochlearis
- 15 = taenia choroidea
- 16 = cornu frontale ventriculi lateralis
- 17 = vena et stria terminalis



Slika 5-18 (gore) i slika 5-19 (dolje). Nacrtno, uz manje izmjene, prema Rauber-Kopsch (1987).



Slika 5-20. Odnos koroidnih spletova, koroidnih tela i tenija prema strukturama u krovu III. moždane komore i u području hipokampalnog žlijeba, tj. donjeg roga lateralne moždane komore. Za pojedinosti vidi tekst.



Slika 5-21. Glavne strukture vanjskog i unutarnjeg prstena limbičkog režnja. Za pojedinosti vidi tekst. Nacrtno, uz izmjene, prema Nieuwenhuys i sur. (1988).

krupnom zrnu leće - odatle i stariji naziv "lećasta jezgra" (*nucleus lentiformis* = *nucleus lenticularis*) što se i danas spominje u brojnim atlasima. Isto tako, sivi mostići što se pružaju kroz unutarnju čahuru, kao i golim okom vidljivi snopići bijele tvari (mijeliniziranih aksona) što iz putamena odlaze u *globus pallidus*, doveli su do toga da su stariji neuroanatomiji *putamen* i *nucleus caudatus* nazivali "prugastim tijelom" (*corpus striatum*), pa se i taj naziv zadržao u uporabi do danas.

Lateralna moždana komora ima središnji dio i tri roga, a interventrikularnim otvorima je povezana s III. moždanom komorom

U dubini bijele tvari lateralnog telencefalona je lateralna moždana komora (*ventriculus lateralis cerebri*), što s III. komorom komunicira jedino kroz uski interventrikularni otvor (*foramen interventriculare Monroi*). Lateralna komora ima četiri dijela: središnji, vodoravni dio (*pars centralis*), prednji, medijalno zavijeni rog (*cornu anterius*) u čeonom režnju, stražnji rog (*cornu posterius*) u zatiljnom režnju, te donji rog (*cornu inferius*) u sljepoočnom režnju (sl. 5-3A).

U omeđenju sustava moždanih komora sudjeluju brojne strukture telencefalona i diencefalona

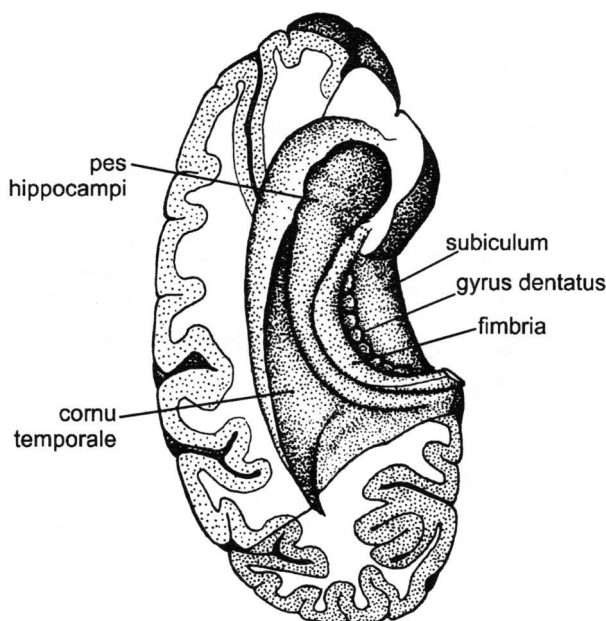
Brojne strukture sudjeluju u omeđenju moždanih komora, a najbolje ih upoznajemo na nizu vodoravnih presjeka kroz veliki mozak (sl. 5-14 do 5-19), počevši od tjemelog područja moždanih polutki i spuštajući se sve dublje prema bazi mozga. Takve presjeke valja proučiti usporedno s mediosagitalnim presjekom kroz veliki mozak (između ostalog i stoga što se na tom presjeku najbolje vide strukture što omeđuju III. komoru).

Treća moždana komora (*ventriculus tertius*) je uska sagitalna pukotina, čiji mali prednji dio omeđuju strukture

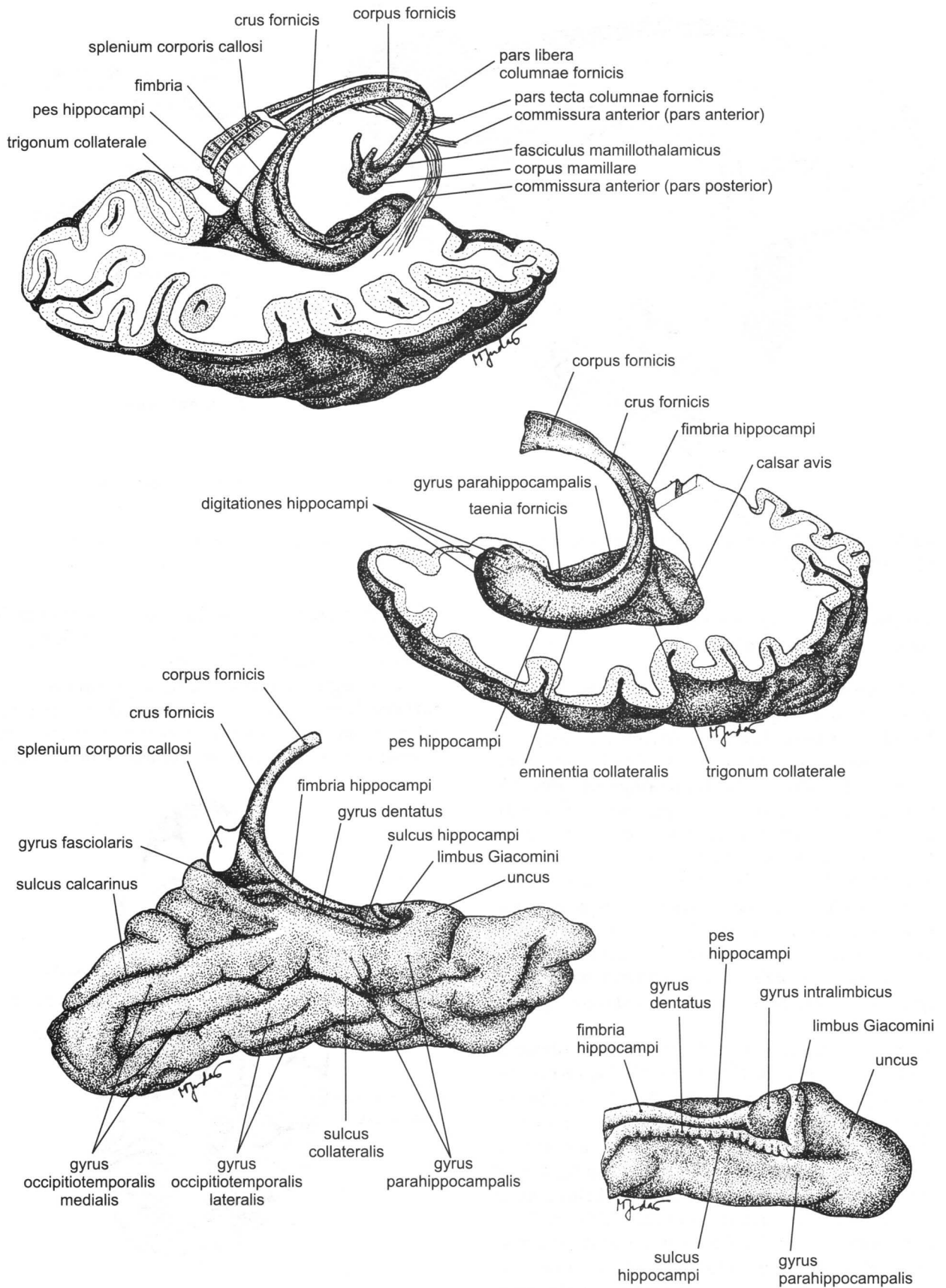
telencefalona, a najveći stražnji dio omeđuju strukture diencefalona.

Prednju stijenku III. komore čine: *lamina terminalis*, *commissura anterior* i *columnae fornicis*; između kolumni forniksa i prednje komisure je trokutasti zaton, *recessus triangularis* (sl. 5-19).

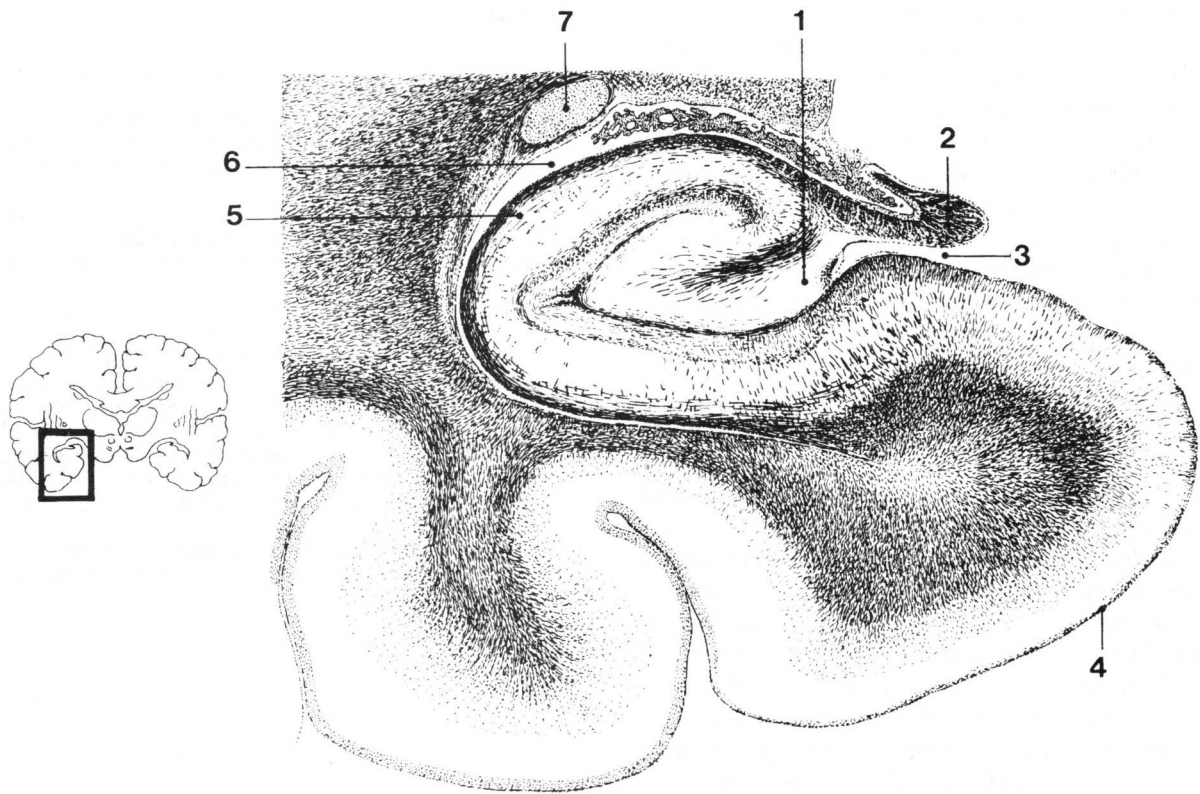
Stražnju stijenku III. komore čine: *commissura posterior* (= *c. epithalamica*), *corpus pineale*, *commissura habenularum*, te ulaz u Silvijev akvedukt.



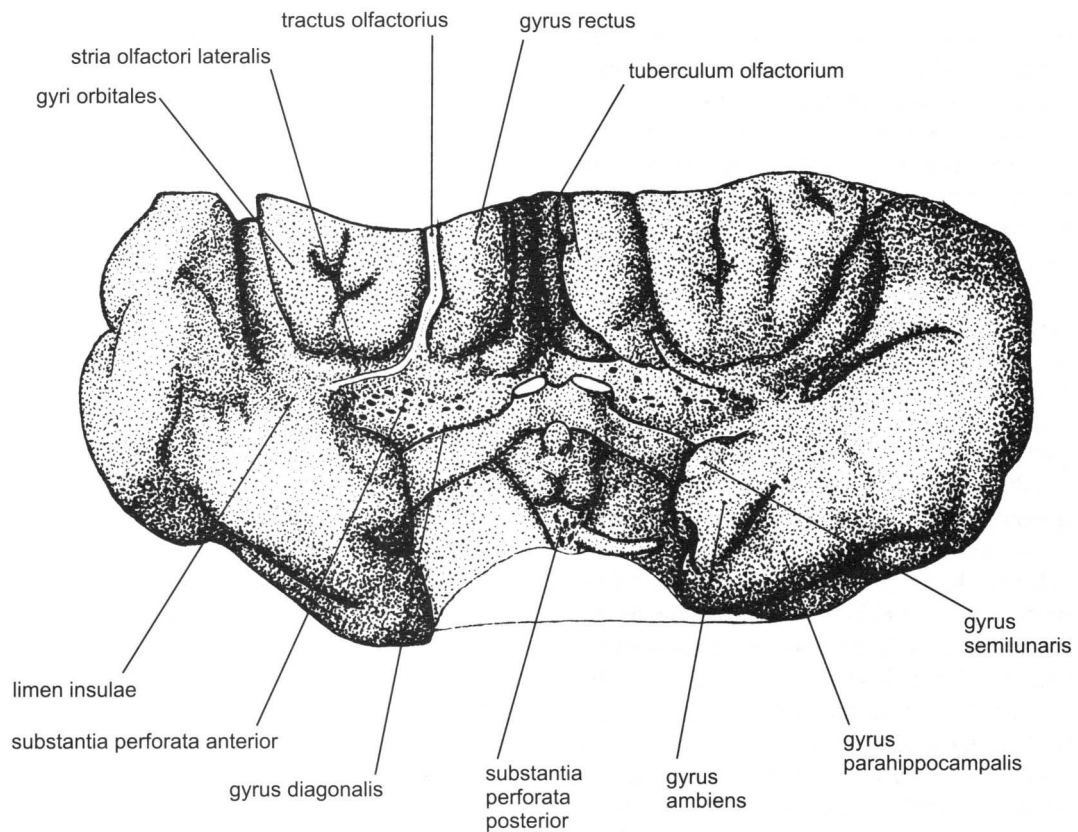
Slika 5-22. Hipokampalna formacija oblikuje medijalnu stijenku donjeg roga lateralne moždane komore. Nacrtno, uz manje izmjene, prema Rauber-Kopsch (1987).



Slika 5-23. Dijelovi hipokampalne formacije i njihov odnos s donjim rogom moždane komore. Nacrtno, uz manje izmjene, prema Rauber-Kopsch (1987).



Slika 5-24. Crtež Weigert preparata hipokampalne formacije i parahipokampalne vijuge. Uočite da je hipokampalna formacija zapravo završni dio moždane kore, smotan u trubicu i izbočen (kao medijalna stijenka) u donji rog lateralne komore. 1. gyrus dentatus; 2. fimbria; 3. sulcus hippocampi; 4. gyrus parahippocampalis; 5. cornu Ammonis; 6. cornu inferius ventriculi lateralis; 7: cauda nuclei caudati.



Slika 5-25. Izgled i dijelovi mediobazalnog telencefalona. Nacrtno prema Stephan (1975).

Lateralnu stijenku III. komore čine: medijalne površine talamusa (gore) i hipotalamusa (dolje), a njih razdvaja plitki žlijeb, *sulcus hypothalamicus* (sl. 5-4).

Dno III. komore čine: *pedunculi cerebri, substantia perforata posterior, corpora mamillaria*, tuberoinfundibularni dio hipotalamusa s hipofizom, *chiasma opticum* (vidi sl. 4-4 u 4. poglavlju!).

Krov III. komore čine: *lamina choroidea ventriculi tertii, tela choroidea ventriculi tertii, fornix; i corpus callosum* (sl. 5-14 do 5-18, te sl. 5-20).

Sprijeđa i lateralno, sa svake strane, III. komora je povezana s lateralnim moždanim komorama lijevim i desnim interventrikularnim otvorima (*foramina interventricularia Monroi*).

Tu neparnu sagitalnu pukotinu, smještenu u središnjoj crti, s dorzalne strane tijekom prepariranja mozga otvaramo na sljedeći način: prvo se odstrani *corpus callosum* (sl. 5-16), a potom *corpus fornicis* (smješten ispod kalozuma) (sl. 5-17). Tada vidimo tanku opnu (*tela choroidea*) u kojoj blizu središnje crte leže lijeva i desna *vena cerebri interna* (sl. 5-17 i 5-18); ta opna seže od prerezanih kolumni forniksa pa sve do medularne strije talamusa (za koju se veže kao *taenia thalami* - sl. 5-20). *Taenia thalami*, kad otrgnemo koroidnu telu i tako otvorimo III. komoru, vidi se kao prugica što ide duž lijeve i desne medularne strije, a spaja ih u području habenularne komisure (sl. 5-19). Lijeva i desna tenija nastavljaju se preko interventrikularnih otvora u *taeniae choroideae* (što na obje strane oblikuju slobodni rub pločice, *lamina affixa*) (sl. 5-20). Nadalje, u krov III. komore ubrajamo i strukture epitalamusa, *striae medullares thalami, habenulae*, habenularne trokute, habenularnu komisuru, epifizu i stražnju (epitalamičku) komisuru.

Na mediosagitalnom presjeku (sl. 5-4 i sl. 4-4 u 4. poglavlju) vidimo da treća komora ima određen broj zatona: *recessus triangularis* je između prednje komisure i kolumni forniksa (sl. 5-19); *recessus opticus* je u području optičke hijazme; *recessus infundibuli* je u području optičke hijazme; *recessus pinealis* zadire u epifizu, a *recessus suprapinealis* je između epifize i krova III. komore.

Prednji zid treće komore čine telencefalne strukture (*lamina terminalis, commissura anterior i columnae fornicis*).

Nadalje, telencefalonu pripada i mali prednji dio III. komore, smješten ispred crte što spaja interventrikularni otvor s prednjim rubom optičke hijazme - dakle, taj dio je smješten tik iza završne pločice (*lamina terminalis*).

Prednji rog je ovako omeđen: *caput nuclei caudati* (lateralno), *septum pellucidum* (medijalno), *radiatio corporis callosi* (sprijeđa i odozdo); straga se taj rog nastavlja u središnji dio komore, a prema natrag i dolje prelazi u interventrikularni otvor. Središnji dio lateralne komore je najslabije omeđen.

Lateralna stijenka je *cauda nuclei caudati*, krov je *radiatio corporis callosi*, a dno su sljedeće strukture (od lateralno prema medijalno): *stria terminalis i vena thalamostriata, lamina affixa, tela choroidea, plexus choroideus*, opet *tela choroidea* i najmedijalnije *fornix*. Ako se *tela choroidea* tijekom prepariranja otrgne, na dorzalnoj površini talamusa nastane tanka prugica (*tenia choroidea*), a još jedna takva prugica (*tenia fornicis*) nastane na fornixu. (sl. 5-20). Medijalna stijenka središnjeg dijela komore zapravo je kut između forniksa i korpus kalozuma (sl. 5-16).

Stražnji rog u medijalnoj stijenci ima izbočinu (*calcar avis*) (sl. 5-15 i 5-16) što ju pravi *fissura calcarina*, a ispod nje još jednu izbočinu (*bulbus cornu posterioris*) što ju pravi *fissura parieto-occipitalis*. Dno stražnjeg roga čini *trigonum collaterale*, što se u

donji (sljepoočni) rog nastavlja kao posebno izbočenje (*eminentia collateralis*) (sl. 5-23).

Medijalnu stijenku donjeg (sljepoočnog) roga oblikuju strukture limbičkog režnja.

Lobus limbicus je medijalni, rubni dio telencefalona što u luku okružuje diencefalon i corpus callosum

Neka područja telencefalona, međumozga i tegmentuma moždanog debla tijesno su povezana i oblikuju jedinstven funkcionalni sustav. Najuočljiviji dio tog sustava je rubni režanj moždane polutke (*lobus limbicus*), pa je stoga i cijeli sustav nazvan limbičkim sustavom. Složene funkcije tog sustava mogu se razumjeti tek kada dobro upoznamo njegov anatomski ustroj.

Početak 19. stoljeća, neuroanatomski su moždanu koru slikovito zamišljali kao nabranu vreću čiji se otvor (i rub) vidi samo na medijalnoj strani moždane polutke. Vreću ispunjavaju bijela tvar i bazalni gangliji moždanih polutki, a iz otvora vreće izviruje međumozak na kojemu se s jedne strane naslanjaju *fornix, septum pellucidum i corpus callosum*. Rub te vreće je završni dio moždane kore, što u luku okružuje međumozak i *corpus callosum*, oblikujući gotovo posve zatvoreni prsten. Francuski neurolog i antropolog Paul Broca uočio je 1878. godine da taj rubni dio telencefalona oblikuje zaseban režanj - grand lobe limbique tj. veliki rubni režanj (*lobus limbicus*; lat. limbus = rub). Štoviše, taj režanj sadrži dvije skupine struktura, što oblikuju vanjski i unutarnji luk (tj. vanjski i unutarnji prsten) rubnog režnja (sl. 5-4 i 5-21).

Gyrus fornicatus ima 4 dijela i oblikuje vanjski luk rubnog režnja

Friedrich Arnold je vanjski luk nazvao *gyrus fornicatus*, no danas njegova četiri dijela imaju zasebne nazive. To su: *area subcallosa, gyrus cinguli, isthmus gyri cinguli i gyrus parahippocampalis* (sl. 5-4). Vanjski luk izgrađuju paralimbička polja moždane kore.

Formatio hippocampi ima 3 dijela i oblikuje unutarnji luk rubnog režnja

Unutarnji luk rubnog režnja oblikuju strukture skrivene u dubini žljebova što odvajaju rubni režanj od velike moždane komisure (*corpus callosum*) i od međumozga (to su *sulcus corporis callosi i fissura choroidea*). Sve te strukture su dio hipokampalne formacije (*formatio hippocampi*; skraćeno *hippocampus*) što se dijeli na tri dijela: *hippocampus praecommissuralis, hippocampus supracommissuralis i hippocampus retrocommissuralis* (sl. 5-21). Prva dva dijela posebno su dobro razvijena u glodavaca i mesoždera, no u mozgu majmuna i čovjeka su mnogo slabije razvijeni. U ljudskom mozgu, *hippocampus praecommissuralis* je zapravo *gyrus paraterminalis*, što se izravno nastavlja u *hippocampus supracommissuralis*, tj. *indusium griseum* (sl. 5-21).

Gyrus paraterminalis je uska vijugica smještena tik ispred završne pločice (*lamina terminalis*) i ispod *rostrum corporis callosi* - to je najkaudalniji dio subkaloznog polja (*area subcallosa*) (sl. 5-4 i 5-21). *Indusium griseum* je tanki sloj sive tvari što prekriva dorzalnu površinu korpus kalozuma, a u njega su na svakoj strani uklopljena dva uzdužna snopa mijeliniziranih vlakana - *striae longitudinales Lancisii* (sl. 5-14). *Gyrus cinguli* pokriva lateralni Lancizijev tračak (stoga se *stria longitudinalis lateralis* također naziva *taenia tecta* - pokrivena

traka); *stria longitudinalis medialis* smještena je uz samu središnju crtu, pa je lako uočavamo (stoga je drugi naziv za nju *taenia libera* - slobodna, otkrivena traka) (sl. 5-14). Ta dva Lancizijeva tračka su zapravo dijelovi suprakomisurnog forniksa (*fornix supracommissuralis*).

U mozgu majmuna i čovjeka jedino je dobro razvijen *hippocampus retrocommissuralis*, što se pruža od *splenium corporis callosi* do vrha sljepoočnog roga lateralne moždane komore, a oblikuje medijalnu stijenku sljepoočnog roga (sl. 5-22 i 5-23). Naime, tijekom razvoja se taj dio medijalnog ruba moždane kore previje oko svoje uzdužne osi ("smota se u trubicu") pa tako na medijalnoj površini moždane polutke nastane žlijeb, *sulcus hippocampi* (sl. 5-20, 5-22 i 5-23). Krov tog žlijeba je *gyrus dentatus*, a dno mu je *subiculum* (sl. 5-20 i 5-23). U području splenijuma, retrokomisurni hipokampus prelazi u *indusium griseum* u vidu nekoliko majušnih vijuga: *gyrus fasciolaris* (= fasciola cinerea) i *gyri Andreae Retzii* (= *gyrus subcallosus Zuckerkandl*) (sl. 5-23).

Hippocampus retrocommissuralis sastoji se od tri zasebne strukture: *cornu ammonis* (= *hippocampus proper*), *fascia dentata* (= *gyrus dentatus*) i *subiculum* (sl. 5-22 i 5-24).

Slike 5-22 i 5-24 prikazuju vam da je zapravo riječ o završnom, rubnom dijelu moždane kore u području medijalnog sljepoočnog režnja. Taj dio moždane kore prema svom kraju postaje sve tanji i u luku se savije oko svoje uzdužne osi - tako s vanjske strane nastaje žlijeb, *sulcus hippocampi* (dno mu je *subiculum*, a krov *fascia dentata* i *fimbria* - vidi i sl. 5-20 i 5-23), a s unutarnje strane ta savijena kortikalna tvorba oblikuje izbočenu medijalnu stijenku donjeg roga lateralne moždane komore (vidi i sl. 5-23). Prednji, prošireni dio te izbočine naziva se *pes hippocampi* i na njemu je nekoliko prstastih podebljanja (*digitations hippocampi* - sl. 5-22).

Mediobazalni telencefalon spaja frontalni i temporalni kraj rubnog režnja

Prednji krajevi vanjskog i unutarnjeg luka rubnog režnja završavaju u kaudalnomedijalnom dijelu čeonog režnja (ispod *rostrum corporis callosi*), a stražnji krajevi oba luka završavaju u medijalnom i prednjem dijelu sljepoočnog režnja. Da bi se ta dva luka pretvorila u dva prstena, potrebno ih je "zatvoriti" tj. spojiti dva kraja luka. Tu spajalačku ulogu ima mediobazalni telencefalon (sl. 5-25). Široko polje što spaja dva kraka lukova rubnog režnja je *substantia perforata anterior*; na rubu baze i medijalne površine hemisfere, *gyrus diagonalis* izravno se nastavlja u *gyrus paraterminalis*. S lateralne strane, *gyrus olfactorius lateralis* izravno prelazi (kao *limen insulae*) na medijalnu plohu sljepoočnog režnja, gdje se spaja s dvije male limbičke vijugice - *gyrus semilunaris* i *gyrus ambiens*. Te su vijugice dio rostralne kuke (*uncus*) parahipokampalne vijuge (sljepoočni kraj vanjskog luka rubnog režnja), a njihova moždana kora je prirasla uz kortikomedijalni dio amigdala (limbički bazalni ganglij) i stoga se naziva *cortex periamygdaloidens*. Kora mozga što prekriva lateralnu njušnu vijugicu i *limen insulae* je *cortex prae pyriformis*. Sva ta kortikalna polja imaju jednostavnu dvoslojnu građu, pa stoga oblikuju drevnu moždanu koru (*palaeocortex*).

Stanična biologija neurona

Neuron je signalna jedinica živčanog sustava

Svaki morfološki dio neurona ima posebnu signalnu funkciju

Svaki neuron ima četiri temeljna morfološka dijela: somu, dendrite, akson i presinaptički aksonski završetak. Tim morfološkim dijelovima odgovaraju i četiri temeljne signalne funkcije neurona (sl. 6-1), kako slijedi:

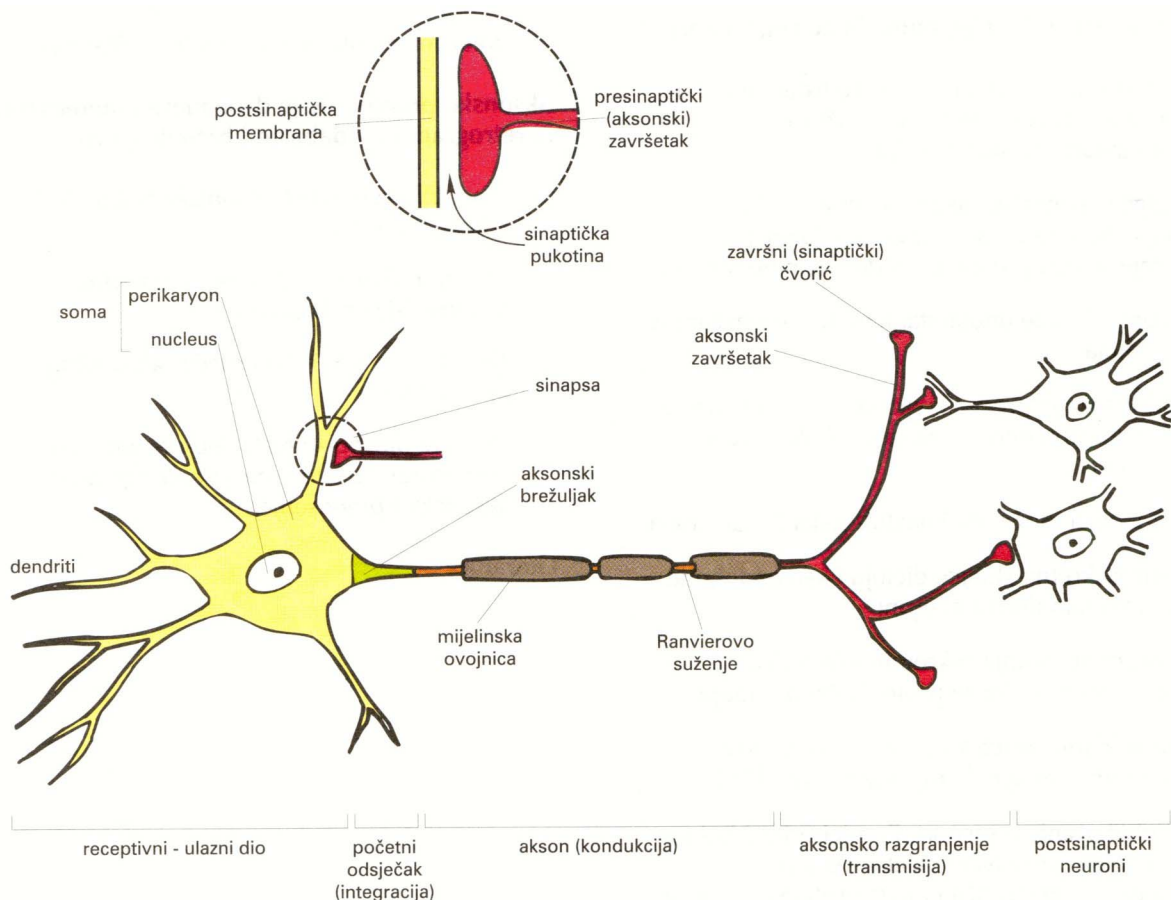
- 1) Dendriti i soma su **prijemni (receptivni)** ili **ulazni** (engl. input) dio neurona i služe prijemu živčanih impulsa i njihovom elektrotoničkom vođenju duž membrane te "prevođenju" (transdukciji) ulaznog signala u unutarstanične biokemijske signale.
- 2) Novi živčani impuls (akcijski potencijal) nastaje u području **aksonskog brežuljka i početnog odsječka** i odatle započinje putovati duž aksona. Kako je riječ o "sve-ili-ništa" pojavi, za to područje često rabimo i slikovit izraz **zona okidanja živčanog impulsa** (engl. trigger zone). Štoviše, novi akcijski potencijal nastaje zbrajanjem (integriranjem) učinaka svih primljenih ekscitacijskih i inhibicijskih signala, pa taj dio neurona

također često označujemo kao **integracijski dio neurona**, tj. **zonu integracije**.

- 3) Funkcija samog aksona je **vođenje (kondukcija) živčanog impulsa**, tj. prenošenje signala od mjesta nastanka do sinapse, tj. mjesta prijenosa na drugu, postsinaptičku stanicu. Stoga je akson **kondukcijski dio** neurona.
- 4) Izlazni dio neurona je presinaptički aksonski završetak, što oblikuje tzv. **presinaptički element** sinapse.

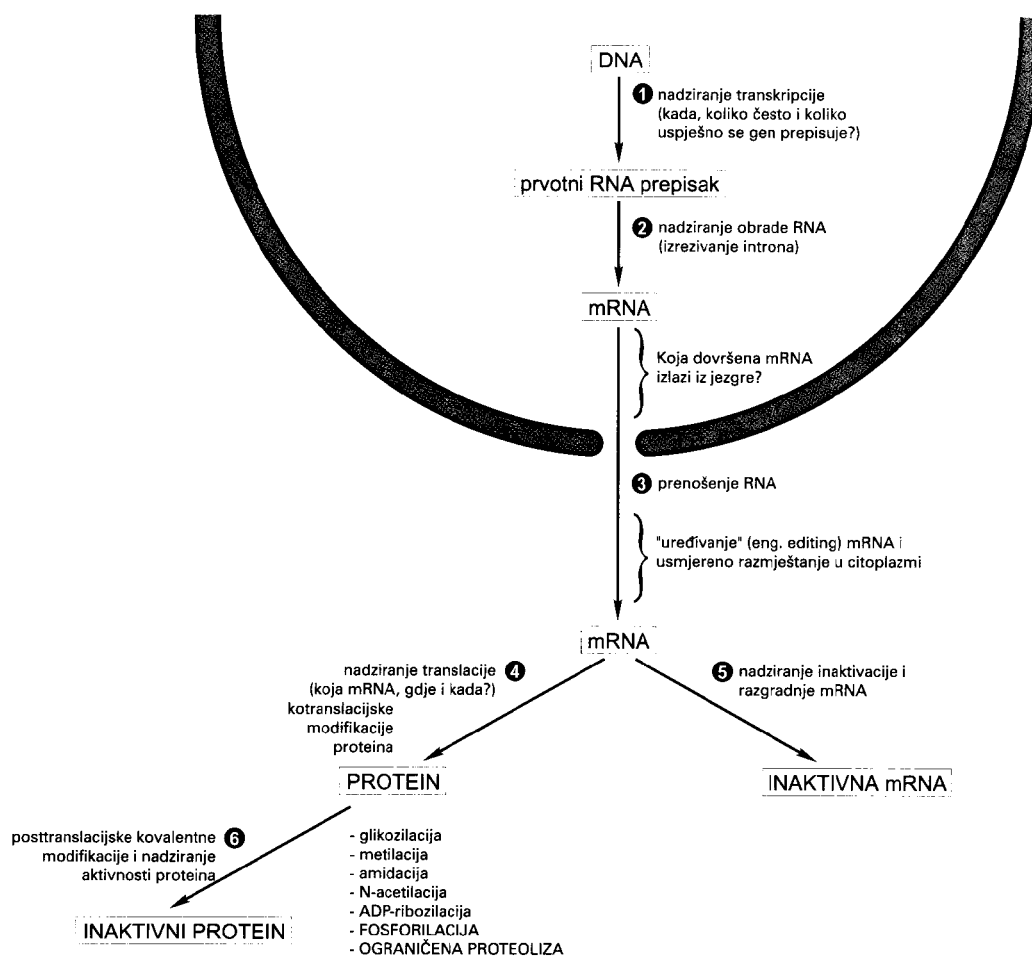
Sinapsa je posebna vrsta strukturno-funkcionalnog ("signalnog") spoja, kroz koji se signal prenosi s jednog (presinaptičkog) neurona na drugu (postsinaptičku) stanicu (drugi neuron, mišićnu ili žljezdanu stanicu). Riječ je o procesu **prijenosa kroz sinapsu (sinaptičkoj transmisiji, neurotransmisiji)**. Proces je kemijske, a ne električne naravi, jer signal od presinaptičkog na postsinaptički element sinapse prenose posebne signalne molekule, **neurotransmiteri**.

Prijenos signala (informacije) od jednog neurona na drugi je **jednosmjernan**, zbog toga što sinapse djeluju poput elektroničkog ispravljača, tj. omogućuju prijenos signala



Slika 6-1. Shema idealiziranog neurona. Svaki neuron ima četiri temeljna strukturno-funkcionalna dijela: receptivni (soma i dendriti), integracijski (aksonski brežuljak i početni odsječak), kondukcijski (akson) i transmisijski (presinaptički aksonski završetak). Sinapsa je specijalizirano mjesto dodira i kemijskog prijenosa signala između dva neurona; taj prijenos signala je jednosmjernan, pa kažemo da je sinapsa funkcionalno asimetrična ili polarizirana. Neurotransmiteri su signalne molekule što omogućuju sinaptičku transmisiju.

TRANSKRIPCIJSKI, TRANSLACIJSKI I POSTTRANSLACIJSKI NADZOR SINTEZE PROTEINA



Slika 6-2. Nadzor nad sintezom proteina može biti transkripcijski, translacijski i posttranslacijski, a odvija se na 5 razina u različitim unutarstaničnim odjeljcima neurona. U 9. i 11. poglavlju potanko ćete upoznati dva posttranslacijska mehanizma (fosforilaciju i ograničenu proteolizu) što imaju ključne uloge u signalnim funkcijama neurona.

samo u jednom smjeru (od presinaptičkog na postsinaptički neuron). Stoga kažemo da je sinapsa **funkcionalno asimetrična ili polarizirana**; to temeljno načelo signalizacije između neurona je nazvano **zakonom dinamičke polarizacije**.

Narav neurona određuju njegovi proteini

Različiti biokemijsko-metabolički procesi odvijaju se u različitim dijelovima neurona, pa je cijeli neuron podijeljen u niz posebnih strukturno-funkcionalnih odjeljaka (engl. compartments).

U navedenim procesima, središnju ulogu imaju proteini zbog toga što (kao enzimi) kataliziraju reakcije unutar odjeljaka, što (kao prenositelji, crpke ili razmjenjivači) odabirno prenose male molekule u oba smjera kroz membrane organela i staničnu membranu, te što omogućuju kretanje organela (ili njihovih proizvoda) duž specifičnih staničnih putova.

Geni sadrže informacije (genetski kod) potrebne za sintezu proteina, a te se informacije u svim stanicama rabe na dva temeljna načina:

1. genetske informacije tijekom stanične diobe prelaze s "roditeljske" stanice na stanice-potomke (naslijeđe) i

2. odabrani dio genetskih informacija se prepisuje u RNA (transkripcija) i prevodi (translacija) u proteine (riječ je o procesu ekspresije gena - sl. 6-2).

Odrasli, zreli neuroni nikad se više ne dijele. Za takve stanice kažemo da su **terminalno diferencirane**, a njihovi kromosomi sudjeluju samo u ekspresiji gena. To je ujedno razlog što kromosomi odraslih neurona nisu kompaktni, nego su "raspleteni", pa je jezgra neurona blijeda, mješurasta i u njoj vidimo tek jednu tamnu točku - jezgricu (*nucleolus*).

Neuroni sintetiziraju više raznolikih proteina nego bilo koje druge stanice (osim možda imunoloških). Neuroni sintetiziraju tri velike skupine proteina:

1. Proteine što se sintetiziraju u citosolu, a u njemu i ostaju. Te **citosolne proteine** dijelimo u dvije skupine: a) vlaknaste elemente što oblikuju **citoskelet** (neurofilamenti, tubulini, aktini i pridruženi im proteini) i čine oko 25% ukupne proteinske mase neurona i b) brojne **enzime**, od kojih su neki karakteristični za specifične vrste neurona - npr. enzim kolin-acetiltransferaza (ChAT) što sintetizira neurotransmiter acetilolin, pa ga imaju samo acetilolinški neuroni.
2. Proteine što se sintetiziraju u citosolu, ali potom prelaze u jezgru, mitohondrije ili peroksisome.

3. Proteine čija je sinteza tijesno vezana uz sustave staničnih membrana. Tri su glavne vrste tih proteina:
 - a) Proteini što ostaju pričvršćeni uz membrane endoplazmine mrežice, Golgijevog kompleksa i mješurica; ti proteini mogu se protezati kroz cijelu membranu (**transmembranski ili integralni proteini**), mogu biti kovalentnim vezama **usidreni u membranu** s jedne strane ili tek slabim proteinsko-proteinskim ili proteinsko-lipidnim vezama **povezani uz membranu**. Posljednje dvije skupine često se ranije nazivalo **perifernim proteinima**, jer ih se tijekom pokusa moglo mnogo lakše odvojiti od membrane nego transmembranske ("integralne") proteine.
 - b) Proteini što ostaju u šupljini (lumen) endoplazmine mrežice ili cisterni Golgijevog kompleksa, ali nisu pričvršćeni uz membranu.
 - c) Proteini što se sintetiziraju u sustavu membrana, ali se potom posebnim mješuricama prenose do drugih organela ili stanične površine (ti predstavljaju sadržaj sekretnih i sinaptičkih mješurica).

Dok je mRNA što upravlja sintezom prve dvije skupine proteina (citosolnih proteina i proteina što se prenose u jezgru, mitohondrije i peroksisome) vezana uz **slobodne poliribosome** (polisome), mRNA što upravlja sintezom treće skupine proteina vezana je uz membranu endoplazmine mrežice (to je onda **znata endoplazmina mrežica**).

Kretanje proteina kroz stanicu je usmjereno

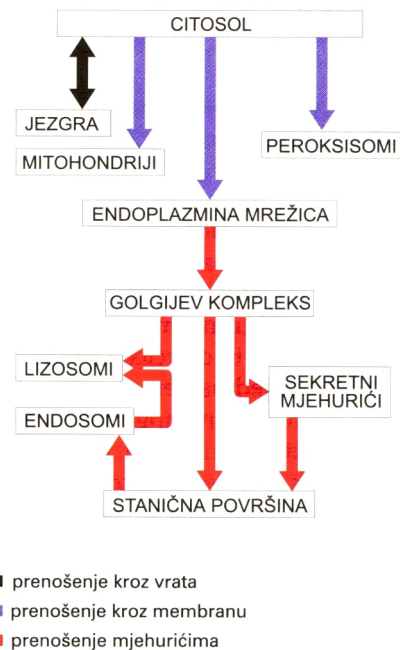
Sinteza svih proteina započinje na ribosomima u citosolu (ako zanemarimo one malobrojne što se sintetiziraju na ribosomima mitohondrija). Njihova daljnja sudbina ovisi o slijedu njihovih aminokiselina, tj. o tome sadrži li taj slijed tzv. **signal razvrstavanja** što usmjerava kretanje proteina iz citosola u neki drugi unutarstanični odjeljak. Većina proteina nema takav signal, pa ostaje u citosolu (citosolni proteini). Oni proteini što imaju specifični signal razvrstavanja, usmjereno se kreću kroz stanicu na tri glavna načina (sl. 6-4):

1. **Prenošenjem kroz vrata** (engl. gated transport) - to su proteini što ulaze u jezgru kroz jezgrine pore, a te pore djeluju kao odabirna vrata za samo neke makromolekule.
2. **Prenošenjem kroz membranu** (transmembranski transport) - te proteine posebni "premještači" (engl. protein translocators) prenose iz citosola u šupljinu neke organele (npr. endoplazmine mrežice ili mitohondrija).
3. **Prenošenjem mješuricama** (vezikularni transport) - takve proteine posebni **transportni mješurici** (mješurici-prenositelji) prenose iz jednog staničnog odjeljka u drugi. Mješurici svoj "teret" prima dok pupa iz membrane jednog odjeljka, a nakon što se stopi s membranom drugog odjeljka, preneseni teret isprazni u šupljinu tog odjeljka (sl. 6-5).

Usmjereno kretanje proteina kroz stanicu obuhvaća njihovo **ciljano razmještanje** (engl. protein targeting) i njihovo **prometovanje** kroz stanicu (engl. protein trafficking).

Put biosinteze, sekrecije, endocitoze i egzocitoze

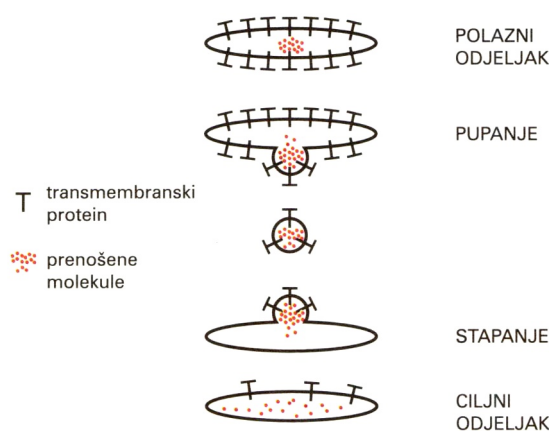
Posebnu ulogu u usmjerenom kretanju proteina i drugih čestica kroz neuron ima složeni sustav razgranatih



Slika 6-4. Proteini se kroz stanicu usmjereno kreću na tri glavna načina: kroz vrata (crno), kroz membranu (plavo) i mješuricama (crveno).

membranskih cjevčica i mješurica, sastavljen od sljedećih organela: endoplazmine mrežice (ER), Golgijevog aparata, lizosoma, endosoma, transportnih mješurica te sekretnih i sinaptičkih mješurica. Taj sustav neuronu omogućuje usmjereno premještanje novosintetiziranih proteina i ugljikohidrata kroz niz unutarstaničnih odjeljaka, uz istodobno modificiranje tih molekula pravilnim slijedom precizno nadziranih biokemijskih reakcija; potom se te molekule mogu pohraniti u posebna spremišta dok ne urebaju, ili procesom **egzocitoze** izbaciti u okolinu dotičnog neurona. Stoga se kretanje molekula kroz taj složeni sustav membranskih cjevčica i mješurica opisuje kao **put biosinteze i sekrecije**.

No, neuron također može iz svoje okoline "upiti" određene makromolekule procesom **endocitoze** i potom te makromolekule prenijeti (preko endosoma) u lizosome.



Slika 6-5. Asimetrična usmjerenost transmembranskih proteina čuva se tijekom pupanja, vezikularnog transporta i stapanja s drugom membranom, a prenošene molekule prelaze iz lumena u lumen i tako ostaju u topološki ekvivalentnom prostoru.

Metaboliti što nastaju razgradnjom tih molekula u lizosomima nakon toga prelaze u citosol, pa se mogu iskoristiti u drugim biokemijskim procesima. Tim putem u neuron mogu dospjeti i neki neurotropni virusi i neurotoksini.

Šupljina svakog spomenutog odjeljka topološki je ekvivalentna s izvanstaničnom okolinom neurona. Nadalje, svi ti odjeljci trajno međusobno komuniciraju - izravno spojenim šupljinama ili posredstvom transportnih mjehurića što neprekidno pupaju s membrane jednog odjeljka, putuju kroz citosol i potom se stapaju s membranom drugog odjeljka, u kojeg isprazne svoj sadržaj. Taj promet je precizno ustrojen: put biosinteze i sekrecije vodi od ER preko Golgijevog kompleksa do stanične površine (jedan odvojak puta skreće prema lizosomima), dok put endocitoze vodi od stanične membrane prema unutra, preko endosoma do lizosoma, a od lizosoma natrag do Golgijevog kompleksa ili endoplazmine mrežice (sl. 6-7).

Novosintetizirani proteini iz citosola ulaze kroz membranu u šupljinu endoplazmine mrežice. Daljnje prenošenje, od ER u Golgijev kompleks i odatle prema staničnoj površini ili drugim organelama, obavljaju transportni mjehurići. Taj **temeljni smjer kretanja** (engl. default pathway), od ER preko Golgijevog kompleksa do stanične površine, slijedi svaki protein, osim kad dotični protein sadrži posebni signal razvrstavanja što ga usmjeri u druge ogranke puta: prema lizosomima ili prema sekretnim, tj. sinaptičkim mjehurićima.

Endoplazmina mrežica ima središnju ulogu u biosintezi lipida i proteina i služi kao unutarstanično skladište Ca^{2+}

Endoplazmina mrežica (endoplazmin retikulum - ER) je mrežasti splet razgranatih cjevčica i sploštenih vrećica, što se proteže kroz cijeli citosol i tvori otprilike polovicu ukupne

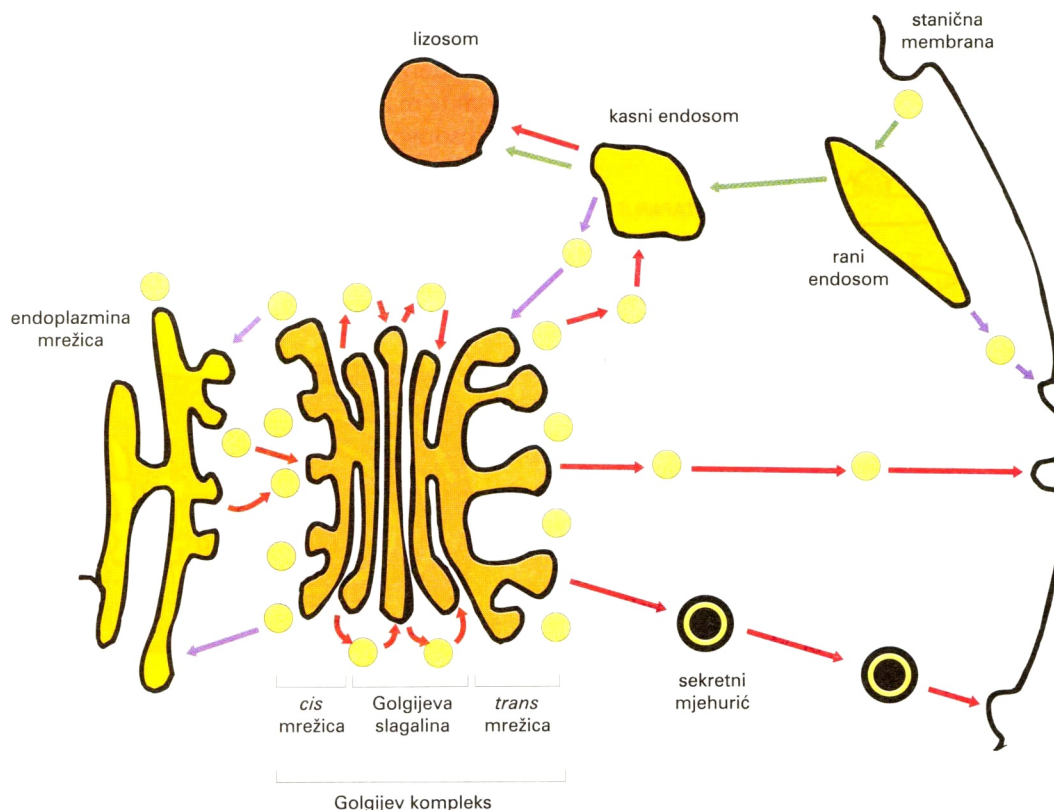
membranske mase prosječne stanice. Sve su te cjevčice i vrećice uzajamno povezane i oblikuju jedinstvenu šupljinu (lumen) što zauzima više od 10% staničnog volumena.

Ponekad se u rubnom (ektoplazminom) pojasu citoplazme vidi poseban oblik sploštene i jako perforirane cisterne (fenestrirana ili retikularna cisterna) smještene oko 60 nm ispod stanične membrane i usporedno s njom - to je **hipolemalna cisterna**, posebno uočljiva u Purkinjeovim stanicama kore malog mozga, ali je vjerojatno imaju sve vrste neurona. Uz staničnu membranu mogu se opaziti i manje sploštene, tzv. **potpovršinske cisterne** (engl. subsurface cisternae), što su poseban oblik hipolemalnih cisterni. Kad se takva cisterna nađe ispod sinaptičke membrane, riječ je o **subsintaptičkoj cisterni**.

ER ima središnju ulogu u biosintezi lipida i proteina.

Membrana ER je sjedište sinteze svih transmembranskih proteina i većine lipida za membrane ostalih organela i za samu staničnu membranu. Pored toga, svi proteini, što naposljetku procesom egzocitoze napuštaju stanicu (ili pak dopijevaju u lumen Golgijevog kompleksa ili lizosoma), isprva ulaze u šupljinu endoplazmine mrežice. ER također služi kao unutarstanično skladište Ca^{2+} . U mnogim stanicama, a posebice u neuronima, takva su skladišta specijalizirani dijelovi ER - **kalciosomi**.

Unošenje proteina u ER započinje prije završetka sinteze polipeptidnog lanca (to je tzv. **ko-translacijski proces**; naime, unošenje proteina u jezgru, mitohondrije i peroksisome započinje tek nakon završetka sinteze, tj. translacije polipeptidnog lanca, a tada je riječ o **posttranslacijskom procesu**). Zbog toga se protein ne otpušta u citosol, nego ga posebni "premjestač" unosi u šupljinu ER. To također znači da i ribosom na kojem se dotični protein sintetizira ostaje pričvršćen uz membranu ER, pa je stoga taj dio ER označen kao **zrnata ili**



Slika 6-7. Put biosinteze, sekrecije i endocitoze. Za pojedinosti vidi tekst. Nacrtno, uz izmjene, prema Alberts i sur. (1994).

"hrapava" endoplazmina mrežica. Glatka

endoplazmina mrežica je onaj dio ER uz koji nisu pričvršćeni ribosomi. Dakle, u citosolu su dvije zasebne populacije ribosoma - slobodni ribosomi i ribosomi vezani uz membranu. Zapravo, uz jednu molekulu mRNA vežu se brojni ribosomi, pa je bolje govoriti o slobodnim i vezanim poliribosomima.

U šupljini ER se nastavlja intenzivna **posttranslacijska obrada proteina**; tu se proteini počinju savijati u odgovarajuću konformaciju, nastaju oligomeri i disulfidne veze i započinje **glikozilacija**, tj. dodavanje **N-vezanih oligosaharida** na protein. Kovalentno dodavanje šećera na proteine jedna je od glavnih biosintetskih funkcija ER (za razliku od toga, tek malobrojni citosolni proteini su glikozilirani). Pritom se unaprijed oblikovani oligosaharid (sastavljen od *N*-acetilglukozamina, manoze i glukoze) prenosi kao cjelina na protein i to na NH₂ skupinu pobočnog lanca asparagina. Stoga kažemo da je taj oligosaharid **N-vezan** (engl. N-linked ili asparagine-linked). Takav oligosaharid inače je uz membranu ER vezan posebnom lipidnom molekulom, **doliholom**, a na protein ga u jednom enzimskom koraku prenosi **oligosaharil transferaza**, enzim što je također vezan uz membranu ER. Sva raznolikost N-vezanih oligosaharidnih struktura na zrelih glikoproteinima posljedica je kasnijih prilagodbi ove izvorne strukture-preteče. Još dok su glikoproteini unutar ER, s većine njih se brzo odstranjuju tri glukoza i jedan manozni ostatak. To "sjeckanje" glikoproteina nastavlja se u Golgijevom aparatu. Glikoproteini najčešće sadrže N-vezane oligosaharide. No, ponekad se oligosaharidi vežu za hidroksilnu skupinu bočnog lanca serina, treonina ili hidroksilizina. Ti se procesi odvijaju u Golgijevom aparatu, i tada je riječ o **O-vezanim oligosaharidima**.

Još jedan proces, važan za način na koji se proteini napokon mogu usidriti u staničnu membranu, odvija se unutar zrnate ER. Naime, u lumenu ER određeni enzimi karboksilni kraj nekih membranskih proteina kovalentno vezuju uz šećerni ostatak glikolipida, pa time protein dobiva tzv.

glikozilfosfatidilinozitolno (GPI) sidro što sadrži dvije masne kiseline. Istodobno se otcijepi transmembranski odsječak proteina. Takvi proteini na kraju budu pričvršćeni uz vanjsku stranu stanične membrane jedino preko navedenog GPI-sidra, a često imaju važnu ulogu u staničnom prepoznavanju tijekom razvoja središnjeg živčanog sustava.

Nadalje, način na koji se novosintetizirani protein ugrađuje u membranu ER određuje orijentaciju tog proteina i u svim drugim membranama; naime, ta orijentacija ostaje očuvana kroz sva pupanja i stapanja prijenosnih mjehurića na putu prenošenog proteina do konačnog cilja (sl. 6-5). Drugim riječima, asimetrija rasporeda i usmjerenosti proteina u staničnim membranama izravna je posljedica načina njihove obrade u endoplazmnoj mrežici. Sličnim su mehanizmom određeni asimetrični razmještaj i usmjerenost fosfolipida u staničnoj membrani.

Golgijev kompleks je glavno mjesto sinteze ugljikohidrata te razvrstavanja i daljnjeg usmjerenja proizvoda endoplazmine mrežice

Golgijev kompleks je glavno mjesto sinteze ugljikohidrata i mjesto u kojem se proizvodi ER razvrstavaju te dalje otpremaju prema specifičnim organelama i područjima stanice. Sastoji se od sklopa širokih i sploštenih cisterni oko

kojih je "roj" malih mjehurića. Taj sklop obično je smješten u središnjem dijelu perikariona (blizu središta stanice, tj. **centrosoma**), negdje na pola puta između jezgrine i stanične membrane. Riječ je o jedinstvenoj organeli složene građe, što poput šupljikavog kaveza sa svih strana okružuje jezgru. Na tankim elektronsko-mikroskopskim rezovima kroz stanicu, cisterne Golgijevog kompleksa obično su naizgled razdvojene u zasebne nizove zakrivljenih cisterni poredanih jedna iznad druge - svaki takav zasebni sklop cisterni je **Golgijeva slagalina** (engl. Golgi stack), a ima ulaznu, tj. oblikujuću (*cis*) stranu (okrenutu prema jezgri) i izlaznu, tj. zoričnu (*trans*) stranu (okrenutu prema staničnoj membrani). Svaka je strana povezana sa zasebnom mrežom cjevčica i cisterni: ***cis*-Golgijevom mrežicom** (*cis* Golgi network - CGN) i ***trans*-Golgijevom mrežicom** (*trans* Golgi network - TGN). Cisterne na *cis* strani su mnogo jače prošupljene (fenestrirane), pa ih stoga neki nazivaju "prošupljenim pločama" (engl. porous plates). Zapravo, pločama su nalik jedino cisterne u sredini kompleksa, jer su vrlo sploštene i samo su im rubovi trbušasto prošireni. Cijeli kompleks je okružen rojem mjehurića, a tu su i drugi tubularni i nepravilno raspoređeni elementi glatke endoplazmine mrežice; stoga neki istraživači cijelo to područje opisuju kao **GERL sustav** (od engl. Golgi apparatus, smooth Endoplasmic Reticulum, and Lysosomes).

Transportni mjehurići proteine i lipide iz ER unose u Golgijev kompleks kroz *cis*-Golgijevu mrežicu. Potom te molekule prelaze u srednji odjeljak Golgijevog kompleksa, a iz njega izlaze (opet kao pupajući *trans*-portni mjehurići) kroz *trans*-Golgijevu mrežicu. Obje mrežice imaju važnu ulogu u razvrstavanju proteina: proteini što ulaze u CGN ili se dalje kreću kroz Golgijev aparat ili se vraćaju u ER; proteini što izlaze kroz TGN razvrstavaju se prema svojem odredištu: za lizosome, za sekretne i sinaptičke mjehuriće ili za staničnu površinu (sl. 6-7).

U Golgijevom kompleksu nastavlja se obrada glikoproteina, a konačna posljedica te obrade je činjenica da na glikoproteinima možemo naći dvije velike skupine N-vezanih oligosaharida:

a) **Kompleksne oligosaharide**, što sadrže više od dvije početne molekule *N*-acetilglukozamina (dobivene u ER) te raznolik broj ostataka galaktoze i sijalinske kiseline (a ponekad i fukoze). Posebno je važna **sijalinska kiselina**, jer je to jedini šećer glikoproteina što nosi neto negativni električni naboj.

b) **Oligosaharide s visokim sadržajem manoze**, što sadrže tek dvije izvorne molekule *N*-acetilglukozamina i brojne ostatke manoze.

No, tu se odvijaju i druge modifikacije proteina - npr. O-vezana glikozilacija, a najjače se glikoziliraju **proteini što čine okosnicu proteoglikana** (engl. proteoglycan core proteins), što se tako pretvaraju u **proteoglikane** (važnu komponentu **izvanstaničnog matriksa**, uključenu u stanično prepoznavanje i srodne procese).

Lizosomi služe unutarstaničnom "probavljanju" molekula

Jedan dio proteina iz Golgijevog kompleksa transportni mjehurići prenose do lizosoma. **Lizosomi** služe unutarstaničnom "probavljanju" makromolekula i sadrže oko 40 vrsta hidrolitičkih enzima (npr. proteaze, nukleaze, glikozidaze, lipaze, fosfolipaze, fosfataze, sulfataze) iz skupine **kiselih hidrolaza** (sl. 6-9). Nutrina lizosoma je

kisela (pH oko 5), a to je preduvjet za optimalnu aktivnost kiselih hidrolaza. To omogućuje H⁺ crpka smještena u membrani lizosoma, što energiju dobivenu hidrolizom ATP troši da bi H⁺ prebacivala iz citosola u lizosom. Valja naglasiti da su lizosomi vrlo heterogena skupina organela, raznolikih oblika, veličina i enzimskog sastava. Makromolekule do lizosoma dospijevaju (osim iz Golgijevog kompleksa) na tri načina: a) preko autofagosoma (npr. u jetrenim stanicama), b) preko fagosoma (npr. u makrofagima) i c) preko endosoma. Kako je naša pozornost usmjerena na živčane stanice, zanimaju nas prije svega endosomi, preko kojih se do lizosoma prenose makromolekule iz izvanstaničnog prostora, upijene procesom **endocitoze**.

Endocitoza je proces kojim stanica iz okoline u svoju nutrinu unosi makromolekule i druge čestice

Endocitoza je proces kojim stanica iz izvanstaničnog prostora u svoju nutrinu unosi makromolekule, čestice ili čak cijele druge stanice. Te čestice obuhvati djelić stanične membrane, što se udubi (invaginira) i zatim odvoji kao posebni mjehurić, u kojem je smještena unesena čestica. S obzirom na veličinu tako nastalih mjehurića, razlikujemo dvije glavne vrste endocitoze:

- a) **Pinocitozu** ("stanično pijenje"), kojom se unose tekućina i otopljene tvari posredstvom manjih mjehurića (promjera do 150 nm) i
- b) **Fagocitozu** ("stanično jedenje"), kojom se unose velike čestice (mikroorganizmi, stanični debris) posredstvom krupnih fagosoma (promjera općenito većeg od 250 nm).

Neuroni, naravno, rabe samo pinocitozu. Pinocitotski (endocitotski) mjehurići nastaju od **obloženih jamica** na staničnoj membrani. Te su jamice obložene molekulama **klatrina**, pa je točniji naziv za njih **jamice obložene klatrinom**. Od njih onda nastaju **mjehurići obloženi klatrinom**, što odmah potom odbace klatrinski ogrtač i stapaju se s novom vrstom mjehurića - **ranim endosomima**. Tijekom invaginacije obloženih jamica, u nastajući mjehurić dospijeva dio izvanstanične tekućine zajedno s otopljenim tvarima. Stoga je riječ o procesu **endocitoze tekuće faze**, tj. **pinocitoze**.

Međutim, za neurone je još važnija **endocitoza posredstvom receptora**, kojom se u stanicu unose specifične makromolekule iz izvanstanične tekućine (sl. 6-10). Te se makromolekule vežu za specifične receptore (transmembranske proteine) smještene u području obloženih jamica, a potom u stanicu ulaze kao **kompleksi receptor-makromolekula**, smješteni u klatrinom obloženim mjehurićima. Takva je endocitoza i do 1000 puta učinkovitija od obične endocitoze tekuće faze (tj. pinocitoze). Tako unesene makromolekule također se prenose prvo u rane endosome, potom u tzv. **kasne endosome** i napokon do lizosoma, gdje se razgrađuju. Kao što je *trans*-Golgijeva mrežica glavno mjesto razvrstavanja različitih proteina u putu biosinteze i sekrecije, tako rani endosomi služe razvrstavanju različitih proteina u putu endocitoze. Dio molekula odlazi do lizosoma, ali dio tako unesenih molekula ostaje vezan uz svoje receptore i onda dijeli njihovu sudbinu na jedan od tri načina (sl. 6-11):

- a) Većina se receptora vraća u isto područje stanične membrane iz kojeg su u rane endosome i dospjeli (proces nazivamo **recikliranje**). Tako se primjerice u

fetalne neurone unosi transferin (protein što u krvi prenosi ione željeza). Receptori na površini fetalnog neurona vežu transferin, što potom dospijeva u endosom; kako je pH u endosomu nizak, ioni željeza se odvoje od transferina, a oslobođeni transferin (apotransferin) ostaje vezan za svoj receptor i potom se vraća natrag u staničnu membranu kao receptor-apotransferinski kompleks. U neutralnom pH izvanstanične tekućine, apotransferin se odvoji od receptora što ostaje u membrani, spreman da veže novu molekulu transferina, a neuron tim procesom dobiva ione željeza potrebne za rast i razvoj.

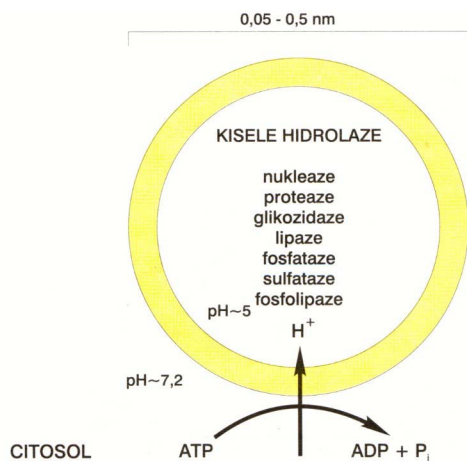
- b) Neki receptori odlaze do lizosoma i tamo se razgrađuju. Primjerice, epidermalni činitelj rasta (epidermal growth factor - EGF) mali je protein što potiče diobu stanica epidermisa, ali i nekih fetalnih neurona. Receptori za EGF se nakupljaju u obloženim jamicama tek nakon što na sebe vežu molekule EGF. Taj EGF onda preko endosoma prelazi u lizosome i tamo se razgrađuje. Očigledno, vezanje EGF tako smanjuje koncentraciju EGF receptora na staničnoj površini - riječ je o procesu "**prigušivanja receptora**" (engl. receptor down-regulation). Drugim riječima, koncentracija signalne molekule u izvanstaničnoj tekućini djeluje kao signal za regulaciju broja odgovarajućih receptora na staničnoj površini; takvi su procesi osobito značajni tijekom razvoja mozga i drugih tkiva.
- c) Neki receptori odlaze do novog područja stanične membrane i tamo posreduju u procesu **transcitoze**. Endocitozom posredstvom receptora u središnji živčani sustav mogu prodrijeti i neki neurotropni virusi i neurotoksini.

Egzocitoza može biti konstitucijska ili nadzirana

Transportni mjehurići, čije je odredište stanična membrana, trajno pupaju iz *trans*-Golgijeve mrežice i putuju prema staničnoj membrani. Membranski proteini i lipidi tih mjehurića služe obnavljanju same stanične membrane, dok se topljivi proteini iz njih izlučuju u okolinu stanice procesom **egzocitoze**. Tako, primjerice, stanice proizvode i izlučuju većinu proteoglikana i glikoproteina što izgrađuju izvanstanični matriks. Kako se taj proces odvija sporo, ali neprekidno, a rabe ga sve stanice, riječ je o **konstitucijskom sekrecijskom putu** i procesu **konstitucijske egzocitoze**. Međutim, specijalizirane stanice, kao što su neuroni (ili npr. endokrine stanice), rabe i dodatni mehanizam egzocitoze - riječ je o **nadziranom sekrecijskom putu** i procesu **nadzirane egzocitoze**. Naime, u tom slučaju, proteini i druge molekule prvo se pohranjuju u **sekretnim i sinaptičkim mjehurićima**, a iz njih se egzocitozom otpuštaju tek nakon djelovanja specifičnog signala (sl. 6-12).

Neurosekretne stanice djeluju i kao endokrine stanice i kao tipični neuroni

Neke stanice su specijalizirane za sekreciju posebnih signalnih molekula, što ih koncentriraju i pohranjuju u **sekretnim mjehurićima**. Te mjehuriće često nazivamo **sekretnim zrcima** ili **velikim mjehurićima guste srži** (engl. large dense core vesicles, LDVs) zbog njihova elektronsko-mikroskopskog izgleda. Sekretni mjehurići nastaju pupanjem klatrinom obloženih dijelova membrane



Slika 6-9. Unutrašnjost lizosoma je kisela (pH oko 5) zbog djelovanja H^+ -ATPaze u membrani lizosoma; lizosomi sadrže enzime iz skupine kiselih hidrolaza.

trans-Golgijsve mrežice, a svoj sadržaj egzocitozom isprazne u izvanstanični prostor u odgovoru na specifični izvanstanični signal. Proizvod sekrecije može biti mala molekula (npr. histamin) ili protein (npr. hormon ili probavni enzim).

Važno je naglasiti da takve proteine i mjehuriće ne sadržavaju samo endokrine i slične specijalizirane stanice, nego i neuroni središnjeg živčanog sustava. Na primjer, neki neuroni hipotalamusa na taj način stvaraju i izlučuju oksitocin i vazopresin (= antidiuretski hormon, ADH). Ako se oksitocin i vazopresin izluče u krvotok stražnjeg režnja hipofize, krvotokom dopijevaju do ciljnih organa (npr. bubreg, maternica) - dakle, djeluju poput tipičnih hormona. No, ako se oksitocin i vazopresin otpuste iz aksonskih završetaka hipotalamičnih neurona unutar središnjeg živčanog sustava, djeluju kao tipične sinaptičke signalne molekule, tj. peptidni neurotransmiteri.

Prema tome, ista stanica djeluje i kao endokrina stanica i kao tipični neuron, a iste molekule mogu djelovati i kao hormoni i kao neurotransmiteri. Ta pojava je **neurosekrecija**, takvi neuroni su **neurosekretne stanice**, a mjehurići su **neurosekretna zrnca ili mjehurići**.

Nakon što nezreli sekretni mjehurići ispupaju iz *trans*-Golgijsve mrežice, oni odbace klatrinski ogrtač, a njihov sadržaj se jako zgušnjava i postaje i do 200 puta koncentriraniji nego što je bio u šupljini *trans*-Golgijsve mrežice. Ta se kondenzacija odvija naglo, vjerojatno uslijed zakiseljavanja nutrine mjehurića uzrokovanog ubacivanjem H^+ (to izvodi posebna H^+ -ATPaza smještena u membrani mjehurića). Funkcionalno značenje tog procesa je u tome što tijekom nadzirane egzocitoze takav mjehurić može odjednom otpustiti veliku količinu odgovarajuće tvari.

Tijekom putovanja sekretnih mjehurića, prenošeni proteini se proteolitički obrađuju

Daljnja značajna pojava u mjehurićima tijekom njihovog putovanja do odredišta i "iščekivanja" egzocitoze jest **opsežna proteolitička obrada prenošenih proteina**. Naime, većina polipeptidnih hormona i neuropeptida, te brojni hidrolitički enzimi, sintetiziraju se prvo kao **neaktivni proteini preteče** (prekursori) iz kojih se aktivne molekule naknadno "izrezuju" procesom proteolize. Drugim riječima, naknadno dolazi do cijepanja velikog

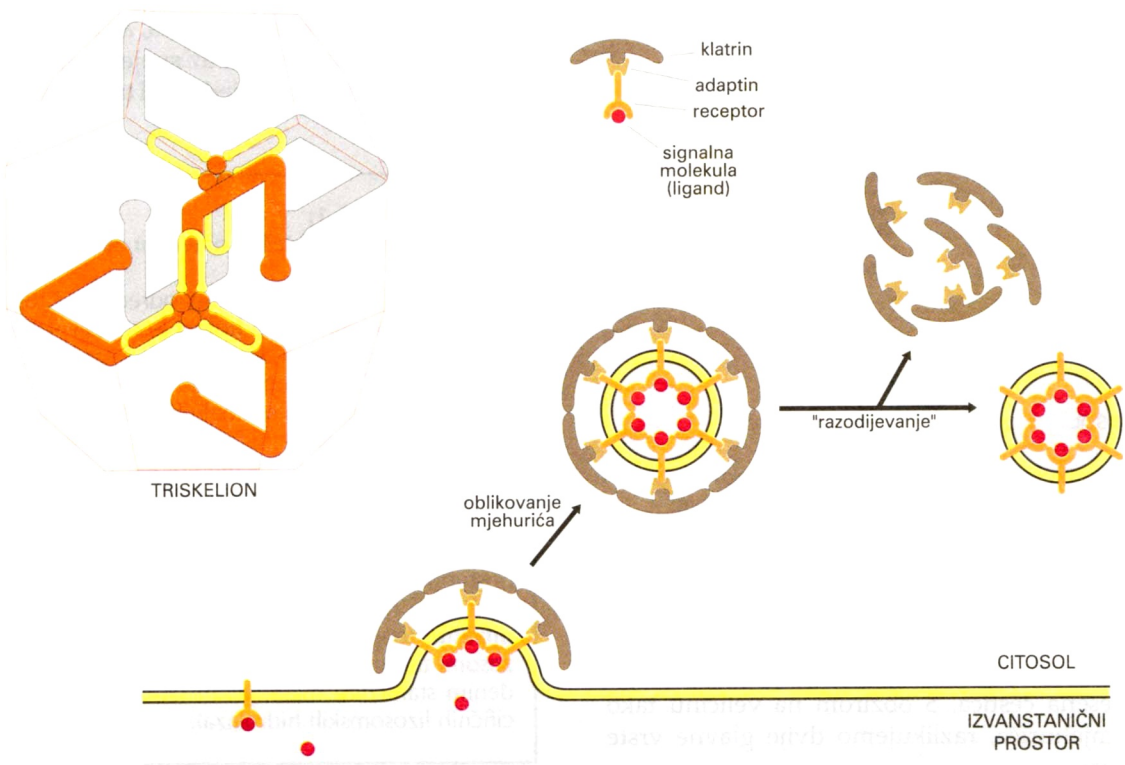
neaktivnog proteina u više manjih ali biološki aktivnih peptida. Smatra se da to cijepanje započinje u *trans*-Golgijsvoj mrežici, a nastavlja se u sekretnim mjehurićima (a ponekad čak i u izvanstaničnoj tekućini nakon egzocitoze). Na primjer, sekretni polipeptidi često na amino-kraju imaju tzv. **pre-odsječak** što se odcijepi malo prije egzocitoze, pa tako nastane zreli protein. Drugim riječima, takvi proteini sintetiziraju se kao **pre-pro-proteini**, što znači da je **pre-odsječak** otcijepljen još ranije, u zrnatoj endoplazminoj mrežici.

Druga je mogućnost da prvo nastanu poliproteini što sadrže višestruke preslike istog aminokiselinskog slijeda, što se onda razdvajaju kasnijim proteolitičkim cijepanjem. U još složenijem slučaju, raznoliki peptidi što djeluju kao signalne molekule sintetiziraju se kao dijelovi jednog poliproteina-preteče za raznovrsne završne peptide, što se pojedinačno otcijepuju od izvornog polipeptidnog lanca (sl. 6-13). Tako nastaju brojni neurosekrecijski peptidi u neuronima hipotalamusa, kao i važna skupina peptidnih neurotransmitera, **endogeni opioidni peptidi** (endorfini i encefalini). Tijekom tog procesa isti poliprotein može biti proteolitički cijepan na različite načine, pri čemu (ovisno o načinu cijepanja i vrsti stanica) iz istog preteče nastaju različite kombinacije aktivnih molekula.

Kretanje mjehurića kroz neuron je dvosmjerno, a sekretni i sinaptički mjehurići su različiti

Sekretni mjehurići i sekretni proteini nastaju isključivo u perikarionu neurona (gdje su smješteni ribosomi, ER i Golgijev kompleks), a potom putuju do mjesta oslobađanja i tamo se "usidre i čekaju" - čekaju da se pojavi specifični izvanstanični signal što pokreće proces egzocitoze. Nakon toga, ispražnjeni mjehurići putuju natrag do perikariona, gdje se iznova pune i obnavljaju, a potom opet putuju prema konačnom odredištu. U neuronu, njihovo tipično odredište je presinaptički aksonski završetak, što ga s "tvornicom" u perikarionu povezuje samo akson (ponekad dulji od 1 m!); stoga je putovanje sekretnih mjehurića i dugotrajno i složeno. Opisano dvosmjerno kretanje sekretnih mjehurića u neuronu odvija se posebnim procesom **aksonskog prenošenja** (aksonskog transporta). Po tome se ujedno sekretni mjehurići bitno razlikuju od **sinaptičkih mjehurića**, u kojima su pohranjene molekule tzv. "malih" neurotransmitera (npr. acetilkolin, monoamini, GABA, glutamat). Doduše, sinaptički mjehurići isprva također nastaju u perikarionu i potom putuju do sinaptičkog završetka; no, sinteza malih transmitterskih molekula i kružni ciklus egzocitoze, obnavljanja i ponovnog punjenja sinaptičkih mjehurića uspješno se odvijaju i **lokalno, u samom presinaptičkom aksonskom završetku**.

Prethodnim opisom još jednom smo naglasili da je **neuron izrazito polarizirana stanica**. Stanična membrana njegovih aksonskih završetaka specijalizirana je za prijenos signala na druge stanice, dok je stanična membrana njegovih dendrita i some specijalizirana za primanje signala od drugih živčanih stanica. Obje membrane su ne samo različite po funkciji, nego i po sastavu svojih proteina. Upoznavanjem procesa usmjerenog prenošenja proteina i transportnih mjehurića u neuronu također uviđamo da je stanična membrana dendrita i some neurona zapravo ekvivalentna bazolateralnoj membrani isto tako polariziranih epitelnih stanica, dok je presinaptička membrana neurona ekvivalentna apikalnoj membrani epitelnih stanica. To i nije osobito neobično (iako



Slika 6-10. Jamice i mjehurići ogrnuti klatrinom sudjeluju u procesu endocitoze posredstvom receptora. Za pojedinosti vidi tekst. Nacrtno, uz izmjene, prema Alberts i sur. (1994).

je tek nedavno spoznato) s obzirom na zajedničko (ektodermalno) podrijetlo neurona i epitelnih stanica.

Za oblikovanje transportnih mjehurića bitni su stvaranje i odbacivanje klatrinskog ili koatomernog ogrtača i uloga proteina što vežu GTP

Narav staničnog odjeljka pretežito je uvjetovana proteinima njegove membrane, što omogućuju usmjereno kretanje mjehurića i njihovo stapanje samo s odgovarajućim drugim odjeljcima, pa tako određuju obrazac usmjerenog kretanja kroz stanicu.

Bitan korak u oblikovanju transportnog mjehurića je stvaranje posebnog **obloga, omotača ili ogrtača** na citosolnoj strani pupajuće membrane. Naime, većina transportnih mjehurića nastaje pupanjem iz posebnih, **obloženih područja** membrane, pa su onda i ti mjehurići isprva **obloženi ili ogrnuti**. No, prije stapanja s ciljnom membranom, mjehurić taj ogrtač mora odbaciti, tako da dvije membrane mogu stupiti u izravni dodir (sl. 6-10). Stoga je važno znati kako taj ogrtač nastaje i od čega je sastavljen.

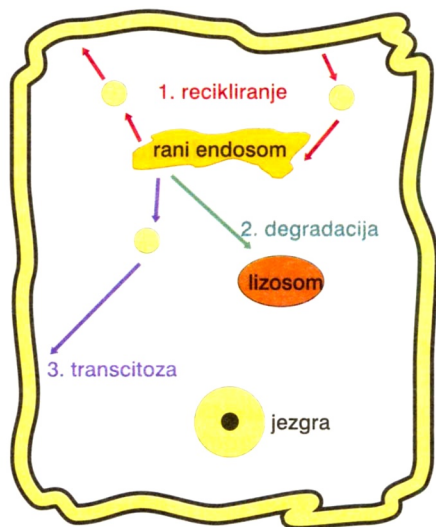
Prema vrsti ogrtača, razlikujemo dvije vrste ogrnutih mjehurića: a) **mjehuriće ogrnute klatrinom**, što su uključeni u odabirno prenošenje transmembranskih receptora (iz *trans*-Golgijske mrežice ili iz stanične membrane) i b) **mjehuriće ogrnute koatomerima**, što posreduju neselektivno prenošenje između ER i Golgijskog kompleksa. Koatomer je veliki proteinski kompleks sastavljen od sedam podjedinica.

Glavni sastojak klatrinskog ogrtača je sam **klatrin**. To je proteinski kompleks sastavljen od tri velika i tri mala polipeptidna lanca, što zajedno oblikuju trokaku "košaricu" ili **triskelion**. Niz takvih triskeliona se udružuje u košarastu mrežu peterokutnih ili šesterokutnih okana, što poput

ogrtača prekrije jamice ili mjehuriće (sl. 6-10). Stvaranje klatrinskih ogrtača oko mjehurića ima dvije funkcije: pruža mehaničku silu potrebnu da se membrana "izvuče" u pupoljak i potom otrgne kao mjehurić te pomaže da se endocitozom upijeni kompleks receptor-ligand zadrži u izdvojenom odjeljku. U obje funkcije uključen je i drugi glavni protein ogrtača - **adaptin**. Adaptin klatrinski ogrtač poveže s membranom mjehurića, a ujedno i privremeno imobilizira receptor-ligandni kompleks (sl. 6-10). Mjehurići se ogrtača oslobode uz utrošak energije, a to obavlja posebna "**razodijevajuća**" ATPaza (engl. uncoating ATPaza). Prenosanje mjehurićima pod nadzorom je posebne skupine **proteina što vežu GTP**, a te proteine dijelimo u dvije skupine:

- monomerne GTP-aze**, sastavljene od jednog polipeptidnog lanca i
- trimerne G-proteine**, sastavljene od tri različite podjedinice.

Ti proteini reguliraju niz staničnih procesa, a naizmjenično prolaze kroz dva stanja: aktivno (u kojem na sebe vežu GTP) i neaktivno (u kojem vežu GDP). Stoga G proteini i monomerne GTPaze djeluju u ciklusima što tipično ovise o dvije pomoćne komponente: a) **proteinu što oslobađa gvanin-nukleotid** (guanine-nucleotide-releasing protein - **GNRP**), tj. katalizira izmjenu GDP za GTP i b) **proteinu što aktivira GTPazu** (GTPase-activating protein - **GAP**) što započinje hidrolizu vezanog GTP. Mnogi G proteini imaju kovalentno pridodanu lipidnu skupinu kojom se usidre uz membrane, pa su tako uključeni u niz raznolikih biokemijskih procesa vezanih uz membrane.



Slika 6-11. Tri sudbine transmembranskih receptora unesenih u stanicu endocitozom. Nacrtno, uz izmjene, prema Alberts i sur. (1994).

"Fuzijski stroj" čine četiri skupine proteina (SNARE, Rab, NSF i SNAP) što sudjeluju u odabirnom sidrenju mjehurića i stapanju membrana

Dvije skupine proteina, SNARE i Rab, imaju ključnu ulogu u odabirnom sidrenju mjehurića i u međusobnom odabirnom prepoznavanju dvaju membrana što se trebaju stopiti (fuzionirati). **SNARE proteini** postoje kao dva komplementarna skupa: v-SNARE proteini su na membrani mjehurića (v je oznaka za vesiculae), a t-SNARE proteini su na ciljnoj membrani (t je oznaka za target membrane). Ti SNARE proteini upravo su najbolje proučeni u živčanim stanicama, gdje posreduju sidrenje sinaptičkih mjehurića uz presinaptičku membranu aksonskih završetaka (sl. 6-15). Interakcija v-SNARE i t-SNARE omogućuje mjehuriću usidrenje, ali dvije membrane time još nisu dovoljno približene, pa još ne dolazi do njihovog stapanja (fuzije). Za to su potrebni dodatni proteini, **NSF i SNAP**, pa onda cijeli taj proteinski sklop slikovito nazivamo "fuzijski stroj" (sl. 6-15).

Citoskelet neurona je dinamična struktura s nizom bitnih funkcija

Citoskelet (*cytoskeleton*) je složena mreža proteinskih filamenata, što se proteže kroz cijelu citoplazmu. Nasuprot svom "statičnom" imenu, to je zapravo vrlo dinamična struktura što se trajno preustrojava dok stanica mijenja svoj oblik, dijeli se ili odgovara na različite signale iz okoline. Neki stoga citoskelet slikovito nazivaju "citomuskulaturom", jer je on izravno uključen u kretanje stanica po nekoj podlozi (npr. migraciju fetalnih neurona moždane kore duž radijalnog glijalnog vodiča), u mišićnu kontrakciju, u razvoj polarosti tj. konačnog oblika neurona, te usmjereno kretanje organela iz jednog dijela stanice u drugi. Ovo posljednje nas i najviše zanima, jer citoskelet nadzire prostorni razmještaj proteina, proteinskih kompleksa i organela u stanici, a također izgrađuje "ceste" duž kojih organele putuju ili komuniciraju. Te su "ceste" zapravo vrlo dugi proteinski filamenti, što nastaju polimerizacijom tisuća identičnih molekula. Citoskelet je sastavljen od tri skupine

proteinskih filamenata, izgrađenih od različitih proteinskih podjedinica (sl. 6-16):

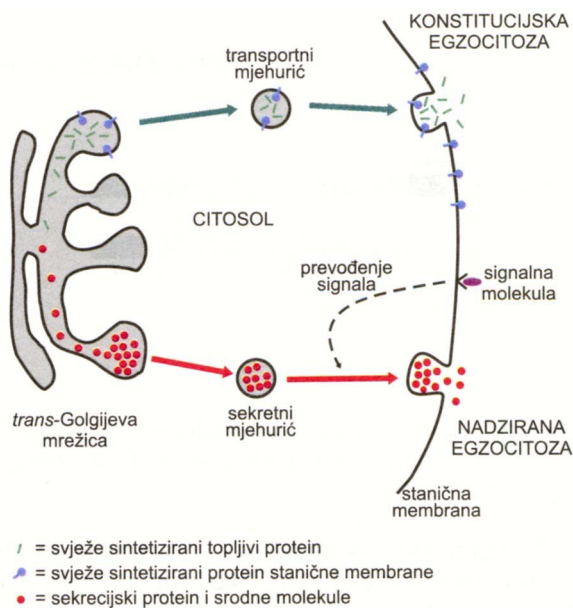
- aktinskih filamenata ili mikrofilamenata** (izgrađenih od aktina), ključnih za pokretanje stanice;
- mikrotubula** (izgrađenih od tubulina), što čine okosnicu ustrojstva citoskeleta - mikrotubuli neurona su neurotubuli;
- intermedijarnih filamenata** (izgrađenih od npr. vimentina ili lamina), građenih poput užadi, što daju stanici mehaničku otpornost - intermedijarni filamenti neurona su neurofilamenti.

Te tri skupine citoskeletnih filamenata su međusobno povezane i usklađeno funkcioniraju. No, valja naglasiti da citoskeletni proteini sami po sebi nisu dovoljni za ispunjenje navedenih funkcija; njihove funkcije ovise o velikom broju **pomoćnih proteina**, što citoskeletne filamente povezuju jedne s drugima ili s organelama. Ti pomoćni proteini (npr. kinezin i dinein) također služe kao "motori" kojima se organele pokreću duž citoskeletnih filamenata.

Neurotubuli su mikrotubuli neurona

Mikrotubuli su duge i krute cjevčice, što nastaju polimerizacijom molekula tubulina (to je heterodimer dva tijesno povezana kuglasta polipeptida - alfa-tubulina i beta-tubulina). Zapravo, ti heteromeri se polimeriziraju u duge linearne protofilamente, a onda se 13 takvih protofilamenata udruži i oblikuje stijenku šuplje cjevčice, tj. mikrotubula (sl. 6-16). Mikrotubuli neurona su **neurotubuli**. Polimerizaciju i depolimerizaciju molekula tubulina nadzire GTP. Svaki monomer veže dvije molekule GTP, ili jednu molekulu GTP i jednu GDP. Sporiji proces kojim se započinje stvarati neurotubul je **jezgrenje (nukleacija)**, a mnogo brži proces njegovog uvećavanja dodavanjem novih heterodimera je **produljivanje (elongacija)**. Neurotubuli su polarne građe - dok je jedan kraj sposoban naglo rasti (tzv. **plus kraj**), drugi kraj (tzv. **minus kraj**) lako gubi podjedinice ukoliko nije stabiliziran. Stabilizacija se obično postiže tako što se minus kraj neurotubula usidri u **centrosomu**, odakle se onda neurotubuli zrakasto šire po stanici i (prema potrebi) produljuju se ili skraćuju na svojim plus krajevima. Stoga neki centrosom nazivaju **ustrojnim središtem mikrotubula** (engl. microtubule-organizing center - MTOC). Centrosom je u interfazi (odrasli, zreli neuron cijelog svog vijeka ostaje u interfazi!) tipično smješten s jedne strane jezgre, uz njezinu vanjsku membranu. Centrosom je sastavljen od para centriola okruženih **pericentriolarnom tvari, tj. matriksom centrosoma**. Upravo u ovom matriksu centrosoma započinje polimerizacija neurotubula i stabilizira se njihov minus-kraj.

Vijek trajanja pojedinačnog neurotubula je oko 10 minuta, a molekule tubulina preko 20 sati. To znači da svaka molekula tubulina sudjeluje u izgradnji i razgradnji niza neurotubula. Nadalje, pojedinačni neurotubul prvo se neko vrijeme produljuje prema periferiji stanice, a potom se naglo "povuče" natrag prema centrosomu. Takav "povučeni" neurotubul ili onda opet ponovno počne rasti, ili se odbaci i zamijeni novim neurotubulom. Tu značajnu pojavu (uzrokovanu polimerizacijom i depolimerizacijom desetina tisuća molekula tubulina duž puta dugog više mikrometara) nazivamo **dinamička nestabilnost**; ta je pojava bitna za smještanje neurotubula unutar neurona, a ovisi o hidrolizi GTP. Naime, GTP se veže za beta-tubulinsku podjedinicu



Slika 6-12. Konstitucijska i nadzirana egzocitoza. Nacrtno, uz izmjene, prema Alberts i sur. (1994).

heterodimera, pa kad se takav heterodimerni tubulin doda na plus kraj neurotubula, GTP se hidrolizira u GDP (oslobođena se energija rabi za destabilizaciju tj. depolimerizaciju neurotubula). Drugim riječima, *hidroliza GTP omogućuje depolimerizaciju tj. razgradnju neurotubula*. Kako onda nastaje neurotubul i kako objašnjavamo pojavu dinamičke nestabilnosti? Kad neurotubul brzo raste, molekule tubulina dodaju se na plus kraj polimera mnogo brže no što se odvija hidroliza GTP - tako na plus kraju nastaje **kapa GTP**, a to dalje olakšava rast neurotubula (jer se molekule tubulina što nose GTP međusobno vežu mnogo većim afinitetom nego one što nose GDP). No, kad neurotubul tu kapu izgubi (kad se polimerizacija uspori), hidroliza GTP prevlada i neurotubul se počne "skvrčavati" tj. depolimerizirati.

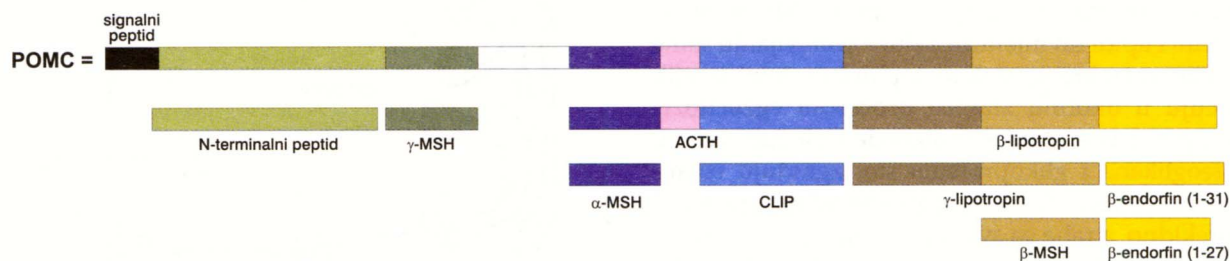
Tu smo pojavu pobliže opisali zbog toga što *stanica uspijeva proces dinamičke nestabilnosti prilagoditi svojim specifičnim ciljevima*. Primjerice, tijekom svake M-faze staničnog ciklusa, ubrzani proces izgradnje i razgradnje mikrotubula omogućuje brzo oblikovanje mitotskog vretena. Osim pri diobi neuroblasta, taj je proces posebice važan tijekom izrastanja aksona. Kad se aksonski čunjić rasta postojano izduljuje u "ispravnom" smjeru, postojano rastu i njegovi neurotubuli. No, kad čunjić rasta susretne prepreku ili "raskrižje", zastane i naglo

u različitim smjerovima ispruža filopodije i lamelipodije, pa ih ponovno uvlači, sve dok ne pronađe ispravni smjer u kojem dalje nastavlja rasti. Pri tom dolazi do "katastrofičnog" razlaganja neurotubula (uvlačenja filopodija) i ponovnog naglog i postojanog izrastanja neurotubula (ispružanje filopodija u novom smjeru). Inače, u tim procesima vrlo bitnu ulogu imaju i aktinski filamenti. Obrnuto, kada je stanica terminalno diferencirana (zrela) i kad je poprimila konačni morfološki fenotip (a upravo je tako s neuronima, što se nikad više ne dijele), posebni proteini što se vežu na neurotubule potiskuju proces dinamičke nestabilnosti i zaštićuju neurotubule od depolimerizacije. Smatra se da su ti procesi ključni za razvoj neurona kao morfološki i funkcionalno polarizirane stanice. Najvažniju ulogu pritom imaju **MAP-proteini** (engl. microtubule-associated proteins - MAPs), što stabiliziraju neurotubule kad se na njih vežu, a uz to su posrednici u interakcijama neurotubula i drugih staničnih tvorbi. Posebno je važno što diferencijalna raspodjela MAP proteina u fetalnim neuronima ima ključnu ulogu u diferenciranju isprva jedinstvenih nastavaka neuroblasta ("neurita") u dvije različite skupine staničnih nastavaka: dendrite i akson. Stoga je i sastav MAP proteina u odraslim dendritima i aksonu različit: protein MAP-1 je nazočan samo u aksonima, a MAP-2 samo u dendritima i somi. Kako se to odražava na različitu funkciju aksona i dendrita? Primjerice, sekretorni mjehurići kreću se prema plus-kraju neurotubula, pa stoga putuju duž aksona do presinaptičkih aksonskih završetaka. S druge strane, mRNA i ribosomi kreću se prema minus-kraju neurotubula, pa stoga ne ulaze u akson, nego ostaju u somi i početnom dijelu dendrita.

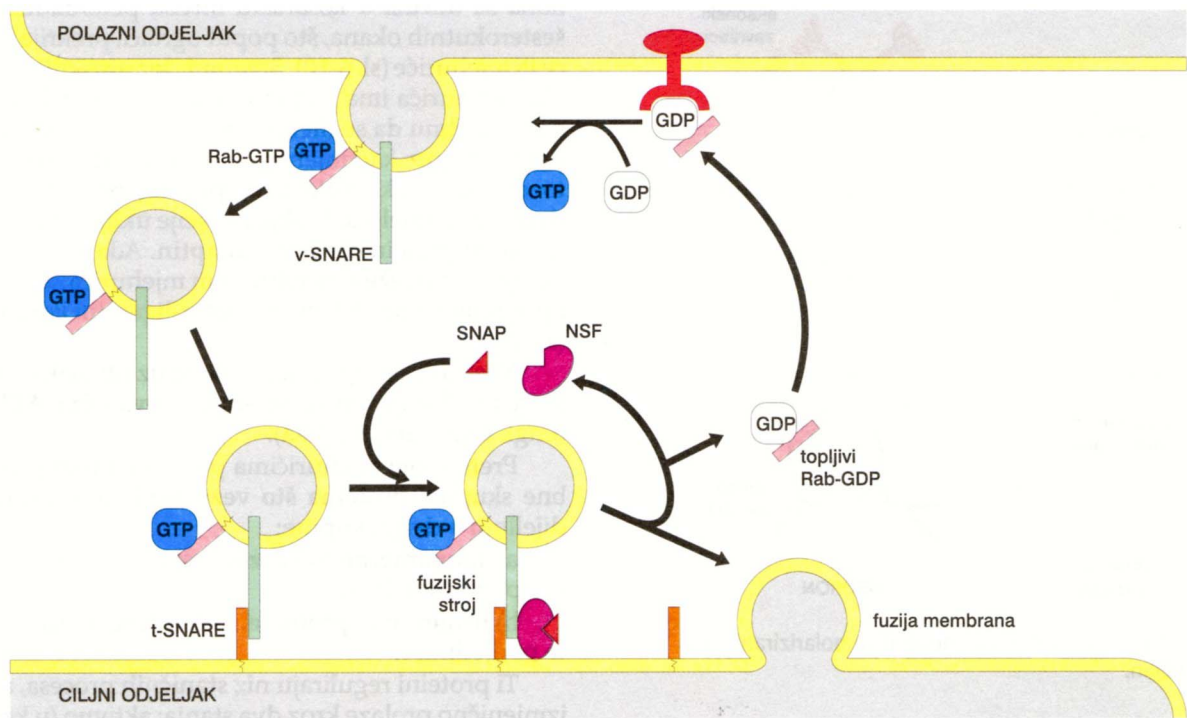
Kinezin i dinein usmjeravaju kretanje organela duž neurotubula

Kretanje organela omogućuju posebni "**motorički**" proteini, što se jednim krajem vežu ili za neurotubul (**kinezini i citoplazmatski dineini** - naime, u trepetljikama i bičevima tj. u cilijama i flagelama postoje posebni **cilijarni dineini**) ili za aktinski filament, a potom putuju duž neurotubula, povlačeći za sobom organelu (za koju su pričvršćeni drugim svojim krajem). Energija potrebna za takvo kretanje dobiva se ponavljanim ciklusima hidrolize ATP. I kinezin i dinein sastavljeni su od po dva teška i nekoliko lakih lanaca; svaki teški lanac sadrži kuglastu glavu na koju se veže ATP, pa te glave djeluju kao ATPazni "motori", dok se repovi specifično vežu uz prenošeni "teret" i time ujedno određuju njegovu narav (sl. 6-17). Kinezini se općenito kreću prema plus kraju neurotubula

OBITELJ LJUDSKIH PROOPIOMELANOKORTINA (POMC)



Slika 6-13. Tijekom putovanja sekretornih mjehurića, različitim proteolitičkim cijepanjem proopiomelanokortina (POMC) u različitim neuronima ili neuroendokrinim stanicama nastaju različiti manji biološki aktivni peptidi. Za pojedinosti vidi tekst.



Slika 6-15. Četiri skupine proteina oblikuju »fuzijski stroj«. v-SNARE (na membrani mjehurića) i t-SNARE (na ciljnoj membrani) omogućuju odabirno sidrenje mjehurića, dok NSF i SNAP proteini omogućuju započinjanje fuzije dvaju membrana. U procesu važnu ulogu imaju i monomerne GTPaze (Rab proteini). Za pojedinosti vidi tekst. Nacrtno, uz izmjene i dopune, prema Alberts i sur. (1994).

(što znači da prenose tvari od some prema aksonskom završetku - anterogradno), dok se dineini općenito kreću prema minus kraju neurotubula, tj. prema centrosomu (što znači da prenose tvari od aksonskog završetka prema somi - retrogradno).

Aktinski filamenti su mikrofilamenti

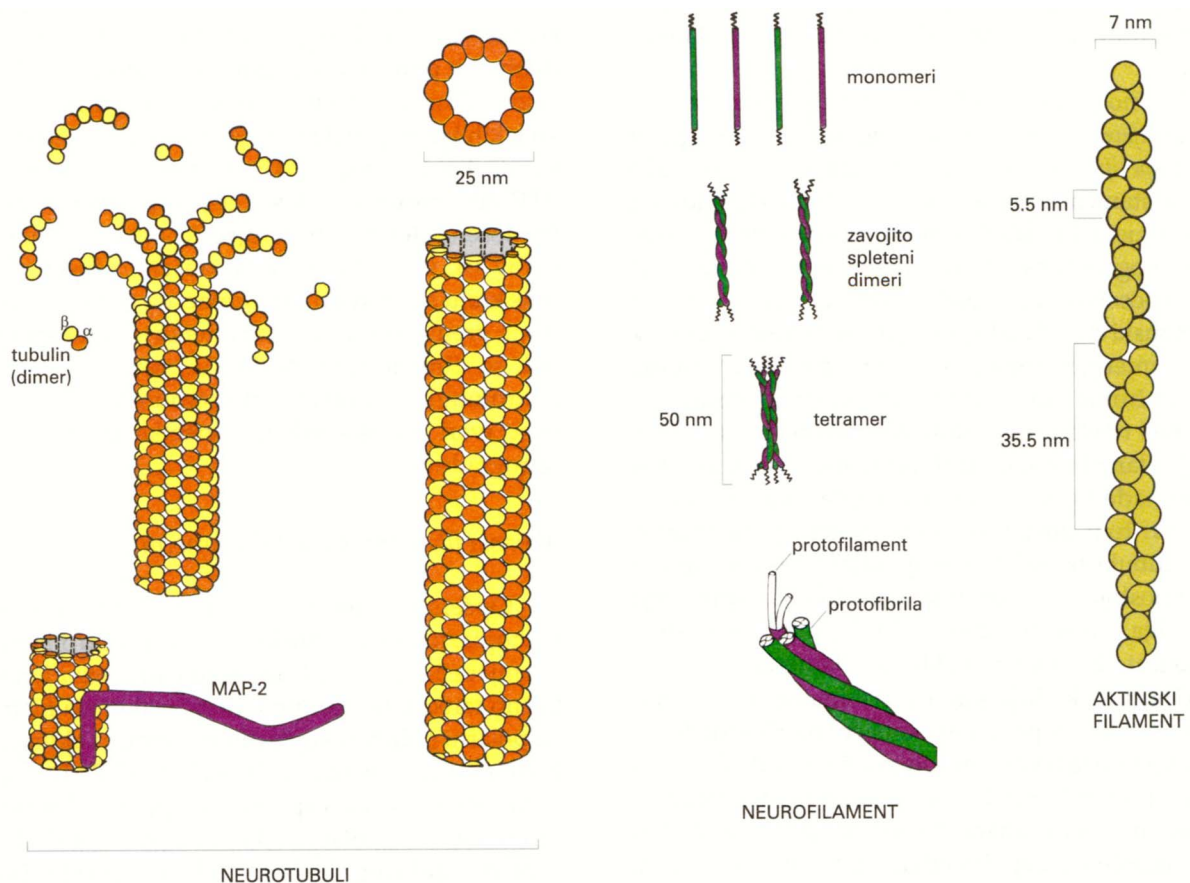
Općenito, neurotubuli funkcioniraju kao jedinke u citoplazmi, dok aktinski filamenti (mikrofilamenti, promjera 3-5 nm) funkcioniraju kao mreže ili snopovi. Slično tankim filamentima mišića, aktinski filamenti su polarni polimeri kuglastih monomera aktina (svaki monomer veže molekulu ATP ili ADP). Dva takva polimera se spleću u spiralnu zavojnicu. Razgranata mreža aktinskih filamenata i uz njih vezanih drugih proteina (**ankirin, spektrin, fodrin = moždani spektrin, vinkulin, talin**) ispod stanične membrane često oblikuje "**staničnu koru**". Najveći dio aktina u neuronima je također vezan uz staničnu membranu, a u dendritima je osobito koncentriran ispod dendritičkih trnova (spina). Izvanstanični signal, što djeluje na određeni dio stanične membrane, može uzrokovati lokalnu pregradnju te aktinske kore; obrnuto, ta kora može bitno utjecati na ponašanje dijela stanične membrane ispod kojeg je smještena - to najbolje vidimo na primjeru lamelipodija i filopodija aksonskih čunjića rasta, tijekom izrastanja aksona u fetalnom mozgu, kao i na primjeru migracije fetalnih neurona i razvitka polarnosti neurona. Nadalje, posebni transmembranski proteini, **integrini**, omogućuju interakciju aktinskih filamenata i molekula izvanstaničnog matriksa (npr. laminina i fibronektina).

Neurofilamenti su intermedijarni filamenti

Za razliku od aktina i tubulina, što su globularni proteini, proteinski monomeri što izgrađuju različite intermedijarne filamente su vrlo izdužene vlaknaste molekule s glavom (amino-krajem), repom (karboksi-krajem) i središnjom štapičastom domenom što povezuje glavu i rep (sl. 6-16). Takva dva monomera se međusobno spiralno isprepleću, pa nastaje **zavojito spleteni dimer**; potom se dva nasuprotno usmjerena (antiparalelna) dimera spoje u **tetramernu podjedinicu** - to znači da intermedijarni filamenti (za razliku od aktinskih filamenata i neurotubula) nisu polarne strukture. Tetrameri se povezuju u čvrsta, užasta proteinska vlakna različite duljine - **intermedijarne filamente** (sl. 6-16). Tako ih nazivamo zbog njihova promjera na elektronsko-mikroskopskim snimkama (8-10 nm), što je veći od promjera aktinskih filamenata, tj. mikrofilamenata, ali manji od promjera debelih miozinskih filamenata i neurotubula. U većini stanica, gotovo sve molekule intermedijarnih filamenata su u posve polimeriziranom stanju (ima vrlo malo slobodnih tetramera).

Ako načas zaboravimo jezgrine lamine, intermedijarne filamente stanica sisavaca dijelimo u tri velike skupine:

- 1) **Keratinske filamente** (podjedinice su keratini = citokeratini), nazočne poglavito u epitelnim stanicama, kosi i noktima.
- 2) **Vimentinske filamente** (podjedinice su npr. **vimentin**, desmin, **kiseli vlaknasti protein glije - GFAP**) - vimentina ima u raznolikim stanicama, dezmina uglavnom u mišićnim stanicama, a GFAP oblikuje glijalna vlakna astrocita i Schwannovih stanica; stoga anti-GFAP protutijela rabimo kao specifične markere tih vrsta neuroglije.



Slika 6-16. Citoskelet neurona sastavljen je od tri skupine proteinskih filamenata: neurotubula, neurofilamenata i aktinskih filamenata. Za pojedinosti vidi tekst. Nacrtno, uz izmjene, prema Kandel i sur. (1991) i Alberts i sur. (1994).

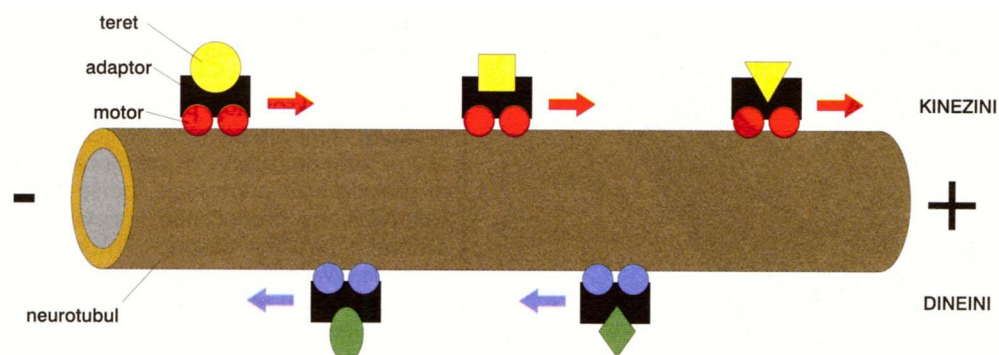
- 3) **Neurofilamente** (podjedinice su NF-L, NF-M i NF-H, što znači NeuroFilamenti niske - Low, srednje - Medium i visoke - High molekularne težine) su karakteristični za neurone, a različite vrste neurona tijekom različitih razvojnih stadija sadrže različite vrste neurofilamenata. NF-M i NF-H su poglavito nazočni u aksonima. Ti su neurofilamenti bočno povezani odsječcima svojih karboksiterminalnih domena i oblikuju neprekinuto "uže" što može biti dulje od 1 metra!

Snopovi neurofilamenata vežu na sebe srebrne soli, pa su ih metodama srebrne impregnacije prikazivali već utemeljitelji neurohistologije i nazvali **neurofibrile** (sl. 6-18). Nadalje, u

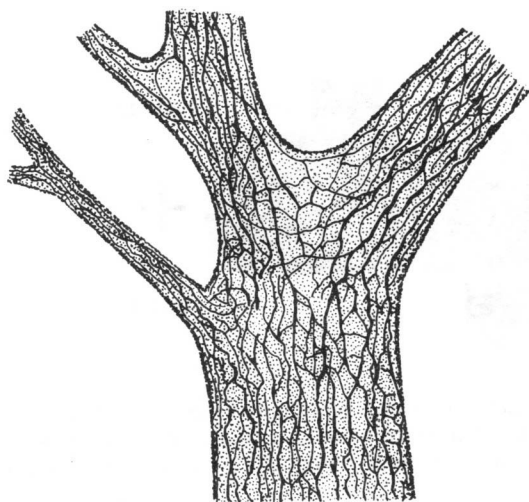
Alzheimerovoj bolesti i nekim drugim neurodegenerativnim bolestima, ti su proteini posebno promijenjeni, pa oblikuju karakteristične lezije što neuropatolozima omogućuju dijagnosticiranje tih bolesti.

Aksonsko prenošenje je dvosmjerno (anterogradno ili retrogradno), odabirno i brzo ili sporo

Proteini i organele se duž aksona mogu kretati u oba smjera i pritom razlikujemo više kinetičkih komponenti. Stoga cijelu pojavu nazivamo **aksonsko prenošenje (aksonski transport)**, što se prema brzini kretanja čestica dijeli u brzo i sporo, a prema smjeru njihovog kretanja u anterogradno ili



Slika 6-17. Kinezini i dineini pokreću organele duž neurotubula u suprotnim smjerovima. Kinezini se kreću prema plus-kraju neurotubula i prenose tvari od some prema presinaptičkog aksonskom završetku (anterogradno), a dineini se kreću prema minus-kraju neurotubula i prenose tvari od presinaptičkog aksonskog završetka prema somi (retrogradno). Nacrtno, uz izmjene, prema Alberts i sur. (1994).



Slika 6-18. Neurofibrile u dijelu dendritičkog razgranjenja apikalnog dendrita piramidnog neurona moždane kore, prikazane klasičnom neurohistološkom metodom. Nacrano prema Cajal (1911).

ortogradno (od some prema presinaptičkom aksonskom završetku) i retrogradno (od presinaptičkog aksonskog završetka prema somi) aksonsko prenošenje. Točnije rečeno, prema brzini kretanja razlikujemo ukupno 5 vrsta anterogradnog i 1 vrstu retrogradnog aksonskog prenošenja.

Brzim anterogradnim prenošenjem (I. i II. vrste) putuju: novosintetizirani membranski materijal endoplazmine mrežice i stanične membrane, sinaptičke komponente i sinaptički mjehurići; jedni polipeptidi putuju brzinom od 100-400 mm/dan (I. vrsta), a drugi brzinom od oko 20-70 mm/dan (II. vrsta). Neki polipeptidi putuju brzinom od oko 3-20 mm/dan, pa govorimo o III. vrsti brzog anterogradnog prenošenja.

Sporim anterogradnim prenošenjem (IV. i V. vrste, tj. engl. slow component a - SCa, slow component b - SCb), brzinom od oko 0,1-4 mm/dan, kreću se komponente citoskeleta i pridruženih proteina, te citosolni enzimi intermedijarnog metabolizma. Sporim prenošenjem nadomještaju se istrošeni strukturni proteini, a tijekom rasta aksona se proteini tako dostavljaju u rastući vrh aksona. Sporijom komponentom sporog prenošenja (0,2-2,5 mm/dan) kreću se podjedinice neurofilamenata i neurotubula (one čine oko 75% od ukupne količine proteina što se kreću tom brzinom) - vjerojatno stoga što se kreću kao mreža polimeriziranih podjedinica. Bržom komponentom sporog anterogradnog prenošenja (3-4 mm/dan) kreću se neke komponente citoskeleta i pridruženih molekula (aktin, neuralni miozin, klatrin, spektrin, tj. fodrin, MAP-1A) te neki enzimi (npr. kalmodulin).

Retrogradno prenošenje odvija se brzinom što iznosi 50-75% brzine brzog anterogradnog prenošenja (do 300 mm/dan), a prema somi prenosi materijal za razgradnju u lizosomima ili za ponovnu metaboličku uporabu. Tako od sinaptičkog završetka prema somi putuju transportni mjehurići (npr. endosomi), što često sadrže makromolekule unesene u presinaptički završetak procesom endocitoze posredstvom receptora. Primjerice, tim putem u tijelo neurona dospjeje neurotrofni činitelj rasta, NGF (peptid što ga sintetizira inervirana ciljna stanica, a potiče rast neurona), ili pak enzim HRP (engl. horseradish peroxidase - peroksidaza hrena) što se rabi za retrogradno praćenje

neuronskih veza. Međutim, tim putem u središnji živčani sustav prodiru i neki neurotrofni virusi (herpes simplex, rabies, polio virus) i neurotoksini.

Ključnu ulogu u anterogradnom i retrogradnom brzom prenošenju imaju neurotubuli i uz njih vezana tri "motorička" proteina: kinezin, citoplazmin dinein i dinamin. Kinezin je "motor" brzog anterogradnog, a dinein brzog "retrogradnog" prenošenja; dinamin je vjerojatno uključen u sporo anterogradno prenošenje. Nedavno je (pomoću video kamere spojene na mikroskop) izravnim mikroskopskim promatranjem živih aksona *in vitro* pokazano da se organele duž aksona u oba smjera ne kreću kontinuirano, nego skokovito (saltatorno, kreni-stani načinom).

Odabirna propusnost stanične membrane i ionski kanali

Lipidni dvosloj i uklopljeni proteini određuju bioelektrična svojstva membrane

Dva temeljna biološka procesa što bitno utječu na signalne funkcije neurona su **nadzirana egzocitoza i usmjereno kretanje proteina**. Procesom nadzirane egzocitoze signalne molekule dospiju u sinaptičku pukotinu, a *sinaptički prijenos je glavni mehanizam međustanične signalizacije u središnjem živčanom sustavu*. Usmjereno kretanje proteina kroz neuronomogućuje razmještanje različitih proteina u različitim dijelovima membrane neurona - neki od tih proteina su **neurotransmiterski receptori i ionski kanali**, što imaju ključnu ulogu u prijemu signala i promjenama membranske ekscitabilnosti. Promjene ekscitabilnosti su *bioelektrične pojave*, uzrokovane precizno nadziranom prolazom kationa i aniona kroz staničnu membranu (unutarstanična i izvanstanična tekućina su elektrolitne otopine, a ioni su pokretljivi nosači električnog naboja). *Dva glavna električna svojstva stanične membrane neurona su kapacitet i otpor i ta svojstva omogućuju električnu vodljivost membrane. Izolacijski lipidni dvosloj membrani omogućuje da djeluje kao električni kondenzator, a u njega uklopljeni proteinski ionski kanali membrani omogućuju da djeluje kao električni vodič, tj. otpornik.*

Glavna poruka ovog poglavlja je sljedeća: posebna skupina membranskih proteina (nosači i crpke) omogućuje neuronu da uspostavi i održava različite koncentracije iona u citosolu i izvanstaničnoj tekućini (sa ili bez utroška metaboličke energije), a odabirna propusnost membrane za različite ione temelji se na precizno nadziranom otvaranju i zatvaranju različitih ionskih kanala.

Lipidni dvosloj sadrži fosfolipide, glikolipide i kolesterol

Sve molekule lipida u lipidnom dvosloju su *amfifilne* (amfipatne), što znači da imaju hidrofilni (polarni) i hidrofobni (nepolarni) dio. Pritom je bitno da su neki membranski proteini aktivni jedino uz nazočnost specifičnih polarnih skupina lipidnih molekula. Najbrojniji membranski lipidi su *fosfolipidi*, s hidrofilnom glavom i dva hidrofobna repa. Četiri glavna fosfolipida su fosfatidilkolin, sfingomijelin, fosfatidilserin i fosfatidiletanolamin; jedino fosfatidilserin ima neto negativni električni naboj, a ostala tri fosfolipida su (pri fiziološkoj pH vrijednosti) električki neutralni. Nadalje, raspodjela lipida u lipidnom dvosloju je *asimetrična*: fosfatidilkolin i sfingomijelin obično su smješteni u vanjskom dijelu dvosloja, a fosfatidiletanolamin i fosfatidilserin u unutarnjem (citosolnom) dijelu dvosloja; štoviše, glikolipidi su smješteni jedino u vanjskom, a inozitolni fosfolipidi jedino u unutarnjem dijelu lipidnog dvosloja. Ta asimetrija ima nekoliko funkcionalno značajnih posljedica:

- Negativno nabijeni *fosfatidilserin* pridonosi nakupljanju negativnog naboja na citosolnoj strani membrane, a uz to je prijeko potreban za aktivnost protein kinaze C.
- Inozitolni fosfolipidi* (fosfoinozitidi) smješteni su jedino u citosolnom dijelu lipidnog dvosloja, a njihovim

cijepanjem nastaju dvije važne unutarstanične signalne molekule, inozitoltrifosfat (IP₃) i diacilglicerol (DAG).

- Glikolipidi* su smješteni jedino u vanjskom dijelu lipidnog dvosloja, a njihove ugljikohidratne skupine uvijek su izložene na vanjskoj strani stanične membrane (u izvanstaničnom prostoru).

Različiti proteini uklopljeni su u staničnu membranu na različite načine

Membrana sadrži brojne vrste proteina, što su uz nju vezani na različite načine. **Transmembranski (integralni) proteini** pružaju se kroz cijeli lipidni dvosloj i također su amfifilni (hidrofobni dio je smješten unutar dvosloja, a dva hidrofilna kraja strše s vanjske ili unutarnje strane membrane). **Periferni membranski proteini** usidreni su u lipidni dvosloj samo s izvanstanične ili unutarstanične strane, ili su pak nekovalentnim vezama vezani uz druge transmembranske proteine.

Način na koji je protein vezan uz lipidni dvosloj obično odražava funkciju dotičnog proteina. Jedino transmembranski proteini mogu djelovati na obje strane membrane ili kroz nju prenositi druge molekule. Primjerice, neki receptori na staničnoj površini zapravo su transmembranski proteini; signalne molekule vežu se na posebna vezna mjesta izvanstaničnih odsječaka takvih proteina, a potom unutarstanični odsječci proteina sudjeluju u stvaranju različitih unutarstaničnih signala.

Transmembranski protein uvijek je kroz membranu usmjeren na poseban način, što odražava različite funkcije njegovih hidrofobnih i hidrofilnih odsječaka. Hidrofobne alfa-zavojnice prolaze kroz lipidni dvosloj jedan ili više puta, pa govorimo o jednoj ili više **transmembranskih domena**.

Kad je takvih transmembranskih domena više, one su međusobno povezane **unutarstaničnim ili izvanstaničnim hidrofilnim petljama**. Te petlje najčešće sadrže djelatna vezna mjesta proteina. Citosolne petlje vrlo često imaju sulfhidrilne skupine i mjesta fosforilacije; sulfhidrilne skupine izvanstaničnih petlji gotovo redovito oblikuju disulfidne veze i time bitno utječu na konformaciju izvanstaničnog odsječka proteina (npr. na konformaciju veznog mjesta receptora). Većina transmembranskih proteina su glikozilirani, a oligosaharidni lanci vežu se isključivo na izvanstanične petlje.

Nasuprot tome, proteini usidreni samo uz jednu stranu membrane uglavnom i djeluju samo s te strane membrane. Na primjer, proteini usidreni uz izvanstaničnu stranu membrane sudjeluju u procesima staničnog prepoznavanja (posebice tijekom razvoja mozga), a proteini usidreni s citosolne strane membrane sudjeluju u procesima unutarstanične signalizacije.

Glycocalyx i izvanstanični matriks dobro su razvijeni u živčanom sustavu

Glikoproteini i glikolipidi sadrže kovalentno vezane oligosaharidne lance, a proteoglikani sadrže vrlo duge polisaharidne lance. Stoga vanjsku površinu stanične membrane zapravo oblaže svojevrсни "šećerni ogrtač" ili **glycocalyx**. Njega ne izgrađuju samo membranski glikolipidi i glikoproteini, nego i proteoglikani što ih stanice izluče u izvanstanični prostor, a potom se adsorbiraju uz stanične površine. Mnoge od tih molekula ujedno su i sastojine **izvanstaničnog matriksa**, pa je teško reći gdje točno završava stanična membrana, a gdje počinje matriks.

Raspored i vrste šećernih ostataka bočnih oligosaharidnih lanaca glikoproteina i glikolipida silno su raznoliki. Iako te molekule obično sadrže manje od 15 šećernih ostataka, često su razgranate, a oligosaharidi su uz proteine vezani različitim kovalentnim vezama; štoviše, samo 3 šećerna ostatka mogu se uzajamno povezati u trisaharide na stotine različitih načina! Stoga je lako razumjeti da upravo glikoproteini, proteoglikani i glikolipidi (posebice ganglioziđi) imaju iznimno važnu ulogu u procesima staničnog prepoznavanja tijekom razvoja središnjeg živčanog sustava, kao i u procesima adhezije neurona uz druge neurone i glija stanice ili uz izvanstanični matriks (tijekom migracije neurona, oblikovanja citoarhitektonskih cjelina, glijalnih pregrada i "granica" i specifičnih neuronskih veza).

Stanična membrana je odabirno propusna pregrada između stanice i njezine okoline

Odabirna propusnost (selektivna permeabilnost) stanične membrane omogućuje neuronu održavanje konstantne unutarnje okoline (to vrijedi i za membrane unutarstaničnih organela). Makromolekule kroz membranu prolaze endocitozom i egzocitozom, a hidrofobne molekule (npr. O_2 , CO_2) i male električki neutralne polarne molekule (npr. H_2O) slobodno difundiraju kroz membranu. Međutim, veće hidrofилne molekule (npr. glukoza, aminokiseline, ATP) i anorganski ioni mogu kroz hidrofobni lipidni dvosloj proći samo posredovanjem dvaju skupina transmembranskih proteina: **nosača** (engl. carrier proteins, transporters, permeases) i **kanala** (engl. channel proteins, channels). **Nosači** na sebe vežu specifičnu otoplјenu molekulu i potom podliježu slijedu konformacijskih promjena što omogućuju prenošenje dotične molekule kroz membranu (sl. 7-3C). Svaka vrsta nosača ima jedno ili više specifičnih veznih mjesta za odgovarajuću otoplјenu tvar (supstrat) i djeluje poput specijaliziranog membranskog enzima. Naime, proces prenošenja otoplјene molekule kroz lipidni dvosloj nalikuje reakciji enzima i supstrata. Kad supstrat zauzme sva vezna mjesta nosača, prenošenje se odvija najvećom brzinom (V_{max}) karakterističnom za dotični nosač (sl. 7-2C). Nadalje, svaki nosač ima karakterističnu konstantu vezanja supstrata (K_M), što je jednaka koncentraciji otoplјene tvari kad je brzina prenošenja upola manja od najveće. Kao i u slučaju enzima, vezanje supstrata možemo specifično blokirati kompeticijskim inhibitorima (što se vežu za isto vezno mjesto kao i supstrat, a nosač ih kroz membranu potom prenosi ili ne prenosi) ili nekompeticijskim inhibitorima (što se vežu za posebno vezno mjesto i uzrokuju specifične promjene konformacije nosača -

alosterička modulacija). No, za razliku od uobičajenih reakcija enzima i supstrata, prenošena otoplјena tvar obično nije kovalentno vezana uz nosač.

Kanali oblikuju hidrofилne pore što se protežu kroz cijelu membranu; kad su te pore otvorene, anorganski ioni odgovarajuće veličine i naboja slobodno difundiraju kroz njih (smjer kretanja iona određuju elektrokemijski gradijenti). Stoga je prenošenje kroz kanale mnogo brže od prenošenja nosačima.

Dva izvora energije omogućuju aktivno prenošenje kroz membranu

Kad se za prenošenje molekula kroz membranu ne troši metabolička energija stanice, riječ je o **pasivnom prenošenju** (pasivnom transportu). Takvi su procesi jednostavna i olakšana difuzija (sl. 7-3A). Međutim, kad stanica troši metaboličku energiju da bi ione (ili druge molekule) prenosila kroz membranu nasuprot njihovom elektrokemijskom gradijentu, riječ je o **aktivnom prenošenju** (aktivnom transportu) (sl. 7-3A,B). Takvo prenošenje uvijek obavljaju proteinski nosači (što ih često nazivamo crpkama ili izmjenjivačima iona), što energiju crpu iz dva moguća izvora:

- u prvom slučaju, nosač energiju dobiva **hidrolizom ATP**, tj. djeluje kao ATPaza (tipični su primjeri: Na^+ - K^+ ATPaza i Ca^{2+} ATPaza);
- u drugom slučaju, prenošenje jedne vrste iona (ili molekule) nasuprot elektrokemijskom gradijentu združeno je s prenošenjem druge vrste iona (ili molekule) niz elektrokemijski gradijent. Riječ je o procesu **združenog prenošenja** (engl. coupled transport) i pritom (ovisno o smjeru kretanja molekula) govorimo o **suprenošenju** (engl. symport) ili **nasuprotnom prenošenju** (engl. antiport) iona ili molekula (slika 7-3B). Takvi sustavi rabe energiju oslobođenu tijekom kretanja nekog anorganskog iona niz njegov elektrokemijski gradijent. Taj ion najčešće je Na^+ , kojeg potom iz stanice opet mora izbaciti Na^+ - K^+ ATPaza. U biti, Na^+ - K^+ ATPaza neizravno omogućuje takvo prenošenje, jer održava elektrokemijski gradijent Na^+ kroz membranu. Stoga je aktivno prenošenje izravno pokretano hidrolizom ATP *primarno aktivno prenošenje*, a ono pokretano ionskim gradijentom je *sekundarno aktivno prenošenje*.

Membrane organela (lizosoma, sinaptičkih i neurosekretnih mjehurića) umjesto Na^+ - K^+ ATPaze imaju H^+ ATPazu - stoga njihovi nosači uglavnom koriste gradijent H^+ .

Na^+ - K^+ ATPaza stvara i održava elektrokemijske gradijente natrijevih i kalijevih iona

Koncentracija K^+ oko 20 puta je veća u stanici nego izvan nje, dok je obrnuto u slučaju Na^+ . Te razlike koncentracije održava posebna vrsta nasuprotnog prenositelja (antiporta): **Na^+ - K^+ ATPaza** ("natrij-kalijeva crpka"), što izbacuje Na^+ iz stanice nasuprot snažnom elektrokemijskom gradijentu, a istodobno u stanicu ubacuje K^+ (sl. 7-4). U električki aktivnim neuronima, za to se potroši skoro dvije trećine ukupne energije stanice! Osim toga, tako nastali elektrokemijski gradijent Na^+ (preko svojih osmotskih učinaka) ima važnu ulogu u regulaciji staničnog volumena, a stanica ga također koristi za unošenje ugljikohidrata i aminokiselina kroz membranu.

Brojnim je pokusima dokazano da:

- prenošenje Na^+ i K^+ tijesno je vezano uz hidrolizu ATP i te se dvije pojave javljaju samo zajedno;
- do prenošenja iona i hidrolize ATP dolazi samo kad su Na^+ i ATP u stanici, a K^+ izvan stanice;
- uabain inhibira Na^+-K^+ ATPazu samo kad se nalazi u izvanstaničnoj tekućini, što znači da se uabain natječe s K^+ za isto vezno mjesto;
- za svaku hidroliziranu molekulu ATP, tri se Na^+ izbace iz stanice, a dva K^+ ubace u nju (inače, jedna molekula ATPaze svake sekunde može hidrolizirati 100 molekula ATP).

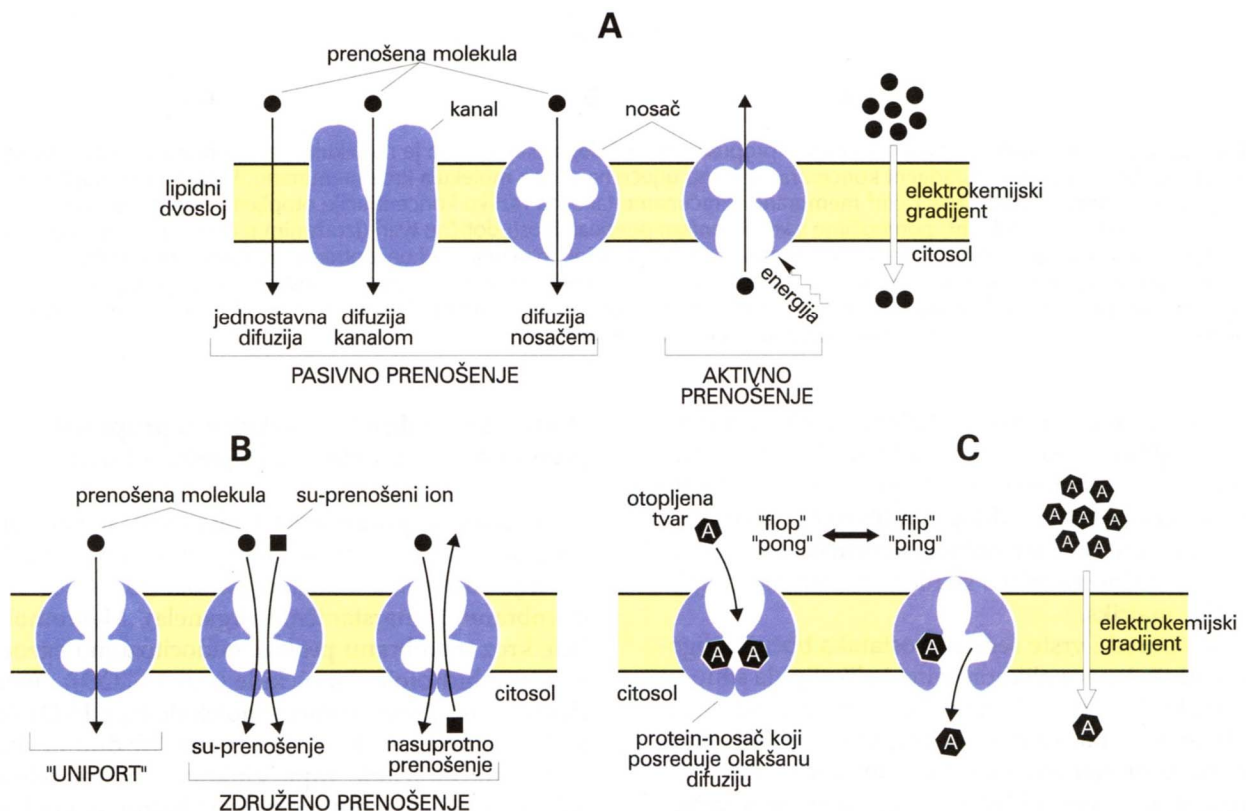
Na^+-K^+ ATPaza ima veliku katalitičku podjedinicu s više transmembranskih domena, te pridruženu manju glikoziliranu podjedinicu s jednom transmembranskom domenom. Katalitička podjedinica na citosolnoj strani membrane ima vezna mjesta za Na^+ i ATP, a na vanjskoj strani membrane vezno mjesto za K^+ ; tijekom ciklusa izmjene iona, ta podjedinica podliježe reverzibilnoj fosforilaciji i defosforilaciji. O ulozi glikoproteina malo se zna.

Za svaka dva kationa što ih ubaci u stanicu, Na^+-K^+ ATPaza iz stanice izbaci tri kationa. Stoga kažemo da je Na^+-K^+ ATPaza **elektrogena**, što znači da uzrokuje neto protjecanje ionske struje kroz membranu. Tako nastaje

električni potencijal mirujuće membrane, pri kojem je membrana s unutarnje strane negativna, a s vanjske pozitivna. No, valja naglasiti da aktivnost ove ATPaze ukupnom membranskom potencijalu rijetko pridonosi više od 10%, a preostalih 90% ovisi o njoj tek neizravno.

Na^+-K^+ ATPaza održava osmotsku ravnotežu i stabilizira stanični volumen

Na^+-K^+ ATPaza izravno sudjeluje u regulaciji staničnog volumena - nadzirući koncentraciju elektrolita u citoplazmi, ona utječe na osmotske sile što mogu dovesti do bubrenja ili skvrčavanja neurona. Neuron sadrži veću količinu fiksnih aniona (negativno nabijenih organskih makromolekula) i uz njih vezanu odgovarajuću količinu kationa (zbog očuvanja električne neutralnosti citosola). Zbog toga nastaje veliki osmotski gradijent što vodu "navlači" u stanicu. Tom se učinku (što bi mogao dovesti do prskanja stanice) suprotstavlja nasuprotni osmotski gradijent izazvan velikom koncentracijom anorganskih iona (uglavnom Na^+ i Cl^-) u izvanstaničnoj tekućini. Na^+-K^+ ATPaza održava osmotsku ravnotežu izbacujući Na^+ iz stanice; koncentracija Cl^- se održava na odgovarajućoj razini djelovanjem membranskog potencijala (pozitivan izvana). Na bitnu ulogu Na^+-K^+



Slika 7-3. Usporedba aktivnog (nasuprot elektrokemijskom gradijentu) i pasivnog (niz elektrokemijski gradijent) prenošenja molekula kroz membranu. **A.** Pasivno prenošenje (jednostavna i olakšana difuzija; olakšana difuzija = difuzija kanalom i/ili difuzija nosačem) odvijaju se spontano, a za aktivno prenošenje stanica mora utrošiti metaboličku energiju. Olakšanu difuziju posreduju i proteinski kanali i nosači, dok aktivno prenošenje obavljaju jedino proteinski nosači (crpke ili razmjenjivači iona). **B.** Nosači posreduju tri vrste prenošenja: Prenošenje *jedne molekule u jednom smjeru* (uniport); *zdručeno prenošenje dviju različitih molekula u istom smjeru*, tj. *su-prenošenje* (simport); *zdručeno prenošenje dviju različitih molekula u suprotnim smjerovima*, tj. *nasuprotno prenošenje* (antiport). **C.** Proteinski nosač djeluje poput sklopke što nasumično i reverzibilno prolazi kroz dva konformacijska stanja (slikovito nazvana »ping i pong« ili »flip i flop«); pritom se vezno mjesto za prenošenu molekulu naizmjenice izlaže izvanstaničnoj ili unutarstaničnoj tekućini. Vjerojatnost da se molekula veže za vezno mjesto stoga je veća s one strane membrane s koje je veća i koncentracija te molekule, pa se *neto* prenošenje molekule odvija niz elektrokemijski gradijent. Nacrtano, uz izmjene, prema Alberts i sur. (1994).

ATPaze u nadzoru nad staničnim volumenom jasno ukazuje opažanje da mnoge životinjske stanice bubre, a ponekad i prsnu, ako ih otrujemo uabainom (što inhibira rad ATPaze).

Ca²⁺ ATPaza nadzire koncentraciju Ca²⁺ u citoplazmi neurona

Koncentracija Ca²⁺ u citoplazmi neurona je mala (10⁻⁷ M), a u izvanstaničnoj tekućini velika (10⁻³ M). Stoga na kretanje Ca²⁺ kroz membranu djeluje snažni gradijent koncentracije. Već mala količina Ca²⁺ što kroz membranu prodre u neuron, bitno poveća koncentraciju slobodnih Ca²⁺ u citosolu. Važan način brzog prijenosa izvanstaničnog signala kroz membranu upravo je utjecanje Ca²⁺ u neuron. Stoga je održavanje snažnog gradijenta koncentracije Ca²⁺ od ključnog značenja za signalne funkcije neurona. U to su uključene barem dvije Ca²⁺ crpke u staničnoj membrani: **Ca²⁺ ATPaza i Ca²⁺- Na⁺ razmjenjivač.**

Razmjenjivači iona nadziru pH vrijednost u citosolu neurona i njihovoj okolini

Većina proteina najbolje funkcionira uz neku specifičnu pH vrijednost. Primjerice, lizosomni enzimi najbolje funkcioniraju u kiseloj sredini (pH oko 5) dok citosolni enzimi najbolje funkcioniraju uz gotovo neutralnu, fiziološku pH vrijednost (pH oko 7,2). Stoga je precizno nadziranje pH u unutarstaničnim odjeljcima od ključnog značenja za stanicu. U neuronu, pH citosola na vrijednosti od otprilike 7,2 održavaju dvije vrste nosača što energiju crpu iz elektrokemijskog gradijenta Na⁺ iona:

- Na⁺- H⁺ razmjenjivač**, što H⁺ izravno izbacuje iz stanice,
- natrijevim gradijentom pokretani **Cl⁻/HCO₃⁻ razmjenjivač**, što združuje utjecanje Na⁺ i HCO₃⁻ s istjecanjem Cl⁻ i H⁺ (tako da NaHCO₃ ulazi u neuron, a HCl iz njega izlazi).

Taj razmjenjivač iona je dva puta učinkovitiji od Na⁺- H⁺ razmjenjivača, jer za svaki Na⁺ što ga ubaci u stanicu, izbacuje jedan H⁺ i neutralizira još jedan H⁺. Ako je dostupan HCO₃⁻ (a obično jest), to je najvažniji mehanizam nadzora nad citosolnim pH. Kad god se pH citosola smanji, aktivnost tih razmjenjivača iona odmah se pojača. Membrane glija stanica središnjeg živčanog sustava imaju i

treću vrstu razmjenjivača iona, za suprenošenje Na⁺ i HCO₃⁻. Djelovanjem tog nosača, uz jedan Na⁺ u glija stanicu ulaze dva (ili više) HCO₃⁻. Prema tome, taj je nosač elektrogen (za razliku od dva prethodno opisana) i omogućuje neto povećanje količine negativnog naboja u glija stanici. No, usporedno s povećanjem negativnosti, slabi aktivnost nosača - to znači da je pH u stanicama što posjeduju takve nosače osjetljiv na promjene membranskog potencijala. Ta osjetljivost omogućuje glija stanicama da lakše reguliraju lokalni izvanstanični pH u mozgu i tako isprave odstupanja nastala uslijed električne aktivnosti neurona.

Brojnost, vrste i raspored ionskih kanala određuju električnu vodljivost membrane neurona

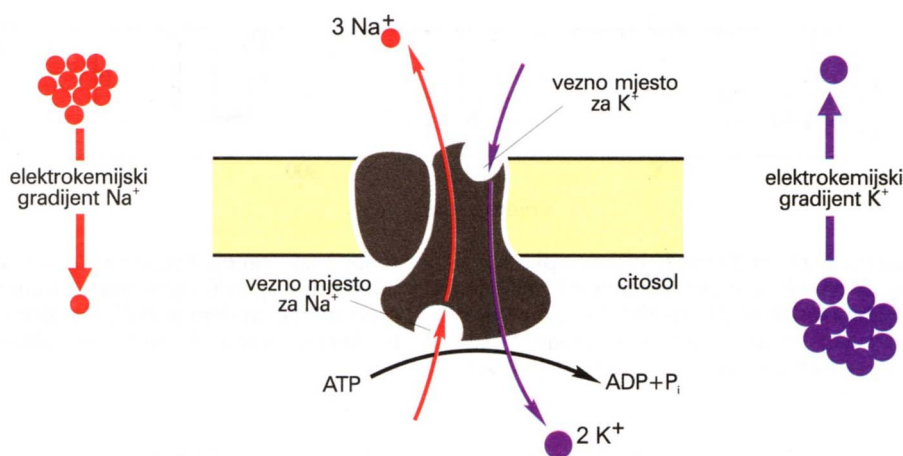
Ionski kanali omogućuju pasivnu difuziju anorganskih iona kroz membranu

Ionski kanali su hidrofilne proteinske pore što se protežu kroz cijelu staničnu membranu i tako povezuju citosol s izvanstaničnom tekućinom, omogućujući prolazanje anorganskih iona (uglavnom Na⁺, K⁺, Ca²⁺ i Cl⁻) kroz membranu u skladu s odgovarajućim elektrokemijskim gradijentom. Stoga je riječ isključivo o pasivnom prenošenju iona kroz membranu, što je vrlo slično slobodnoj difuziji - u jednoj sekundi, kroz otvoreni ionski kanal može proteći i do sto milijuna iona, pa kanali očigledno djeluju 1000 puta brže od najbržeg nosača. Pored toga, ioni su električki nabijeni, pa naglo protjecanje velike količine iona kroz membranu stvara znatnu bioelektričnu struju i time mijenja membransku ekscitabilnost.

Dva bitna svojstva ionskih kanala su ionska selektivnost i postojanje "vrata"

Za razliku od običnih vodenastih pora, ionski kanali imaju dva bitna svojstva:

- Ionsku selektivnost**, što znači da kroz kanal prolazi samo određena vrsta iona, odgovarajuće veličine i naboja. Vjeruje se da je kanal toliko uzak da kroz njegovo "usko grlo" ioni mogu proći jedino jedan za drugim (a ne dva ili više usporedno) te da prije toga moraju odbaciti najveći dio



Slika 7-4. Na⁺-K⁺ ATPaza prenosi Na⁺ i K⁺ kroz staničnu membranu nasuprot njihovim elektrokemijskim gradijentima. Hidrolizom jedne molekule ATP, crpka dobije energiju za izbacivanje 3 Na⁺ iz stanice uz istodobno ubacivanje 2 K⁺ u stanicu. Uabain blokira rad crpke tako što se veže na vezno mjesto za K⁺. Nacrtano, uz manje izmjene, prema Alberts i sur. (1994).

svojem hidratacijskog ovoja. Stoga, kad se povećava koncentracija iona s jedne strane membrane, isprva se razmjerno povećava i njegovo protjecanje kroz kanal, ali samo do određene najveće vrijednosti - drugim riječima, kanal ima svojstvo zasićenja (saturacije).

b) **Ionski kanal ima "vrata"** - kanal nije poput obične pore stalno otvoren, nego se zakratko otvori i zatim opet zatvori. Na engleskom jeziku, vrata su "gate" pa se onda jedinstvena riječ, "gating" rabi za opis i otvaranja i zatvaranja tih vrata, tj. kanala. Mi, nažalost, nemamo primjerene riječi (sviđa li vam se "vratarenje?") pa govorimo o otvaranju i zatvaranju kanala ili jednostavnije o "regulaciji ili kontroli" kanala - to se odražava u nazivlju vrsta ionskih kanala.

Specifični podražaji otvaraju i zatvaraju "vrata" različitih ionskih kanala

"Vrata" se najčešće otvore samo u odgovoru na specifični podražaj, a glavne su vrste takvih podražaja promjene napona tj. membranskog potencijala, mehaničke sile, vezanje izvanstaničnog liganda tj. signalne molekule, te vezanje unutarstanične glasnike molekule (npr. iona ili nukleotida). Stoga ionske kanale, ovisno o mehanizmu što nadzire njihovo otvaranje ili zatvaranje, dijelimo u sljedeće skupine:

1. **Naponski kanali**, tj. kanali regulirani naponom (engl. voltage-gated channels).
2. **Kanali-receptori**, tj. kanali regulirani ligandom (engl. ligand-gated channels) - ligand je signalna molekula što se veže na zasebno vezno mjesto izvanstaničnog ili unutarstaničnog dijela receptora, tj. kanala; stoga na temelju vrste i mjesta djelovanja liganda razlikujemo sljedeće podvrste kanala-receptora:
 - a) **Kanali regulirani neurotransmiterom** (engl. transmitter-gated channels) - to su zapravo neurotransmiterski receptori smješteni na vanjskoj strani neuronske membrane, a ionski kanal je integralni dio takvog receptora (vezanje neurotransmitera za receptor izravno uzrokuje otvaranje ili zatvaranje ionskog kanala),
 - b) **Kanali regulirani unutarstaničnim ionom** (engl. ion-gated channels);
 - c) **Kanali regulirani unutarstaničnim nukleotidom** (engl. nucleotide-gated channels).
3. **Kanali regulirani mehaničkim naprezanjem** (engl. mechanically gated channels).

Pored toga, aktivnost mnogih ionskih kanala dodatno reguliraju procesi fosforilacije i defosforilacije njihovih proteina, posredstvom specifičnih enzima; na kanale mogu izravno djelovati i trimerni G-proteini.

Otvaranje i zatvaranje kanala zapravo su promjene konformacije kanalnog proteina

Svi poznati ionski kanali zapravo su alosterički proteini. Oni imaju dva (ili više) relativno stabilna konformacijska stanja, pri čemu svako konformacijsko stanje odgovara različitom funkcionalnom stanju. Prelaženje kanalnog proteina iz jednog u drugo konformacijsko stanje slikovito se opisuje kao otvaranje ili zatvaranje kanala (engl. gating); te su promjene uzrokovane gore opisanim specifičnim signalima, što djeluju kao alosterički modulatori. Tri glavna konformacijska, tj. funkcionalna stanja kanala su:

- a) **otvoreno (aktivirano)** - ioni prolaze kroz otvoreni kanal;
- b) **zatvoreno ili mirujuće (deaktivirano)** - kanal je zatvoren, ali se lako može otvoriti djelovanjem alosteričkog modulatora, tj. signalne molekule;
- c) **refrakterno (inaktivirano)** - kanal je zatvoren (nakon prethodne aktivacije) i neko se vrijeme ne može otvoriti djelovanjem alosteričkog modulatora.

Brzina prelaženja iz jednog u drugo konformacijsko stanje ovisi o naravi alosteričkog signala. Na primjer, naponski kanali se gotovo trenutno otvore, ostaju otvoreni nekoliko milisekundi, potom se zatvore i u tom stanju ostaju nekoliko milisekundi, pa se opet otvore. Neke ionske kanale mogu blokirati drugi ioni. Međutim, različiti egzogeni ligandi (npr. lijekovi, droge, toksini) mogu alosterički modulirati kanal i bitno promijeniti trajanje pojedinih konformacijskih stanja. Neki od tih spojeva održavaju kanale otvorenima, no većina djeluje tako da kanale održavaju zatvorenima. Ti egzogeni ligandi mogu djelovati kao kompeticijski ili nekompeticijski (alosterički) inhibitori. **Kompeticijski inhibitori** vežu se na isto mjesto na koje i prirodni (endogeni) ligand i to ili reverzibilno (tako npr. otrov kurare blokira nikotinski kanal-receptor u neuromišičnoj sinapsi) ili ireverzibilno (tako npr. zmijski otrov alfa-bungarotoksin blokira nikotinski kanal-receptor u neuromišičnoj sinapsi). **Nekompeticijski (alosterički) inhibitori** vežu se na zasebno vezno mjesto i promijene konformaciju kanala, što znači da na otvaranje i zatvaranje kanala djeluju neizravno; takvi inhibitori mogu djelovati ne samo na kanale-receptore, nego i na naponske ili mehanički nadzirane kanale.

Različiti dijelovi neuronske membrane imaju različite ionske kanale

Ionski kanali čine podlogu električne ekscitabilnosti mišićnih i živčanih stanica i posreduju većinu oblika električne signalizaciju u živčanom sustavu. Membrana tipičnog neurona sadrži 10 ili više različitih vrsta ionskih kanala, što su različito raspodijeljeni u različitim morfološkim dijelovima neurona (dendritima, tijelu neurona, početnom segmentu aksona, aksonu, sinaptičkoj zoni itd.). Drugim riječima, dijelovi neurona što imaju različite signalne funkcije, razlikuju se po vrstama, brojnosti i gustoći rasporeda ionskih kanala.

Da zaključimo: ionski kanali imaju ključnu ulogu u međustaničnoj signalizaciji u živčanom sustavu. Aktivnost ionskih kanala može se promijeniti pod utjecajem metaboličkih reakcija (npr. fosforilacije kanalnog proteina), drugih iona što djeluju kao blokatori kanala, te toksina, otrova, droga i lijekova. Štoviše, ionski kanali mogu biti selektivno pogođeni različitim bolestima. Na primjer, neke autoimune bolesti (myasthenia gravis, Lambert-Eatonov sindrom) selektivno oštećuju nikotinske kanale-receptore za neurotransmiter acetilkolin u neuromišičnoj sinapsi. Upoznavanjem mehanizma regulacije različitih ionskih kanala te razlika u raspodjeli ionskih kanala u različitim područjima središnjeg živčanog sustava (ili u aksonima, dendritima i somi pojedinačnih neurona!) pruža nam se mogućnost razvijanja selektivnih i moćnih lijekova za različite neurološke i psihijatrijske bolesti.

Dodatak:

Pregled glavnih vrsta ionskih kanala reguliranih naponom
Ionski kanali regulirani naponom imaju slična strukturno-funkcionalna svojstva

Naponski ionski kanali omogućuju stvaranje vođenih električnih signala u neuronima i drugim ekscitabilnim stanicama. Povećanje ionske propusnosti tih kanala (tijekom depolarizacije i/ili repolarizacije) odvija se u dvije faze:

a) Propusnost za Na⁺, Ca²⁺ i K⁺ isprva se naglo povećava i takva ostaje tijekom razdoblja što (ovisno o vrsti neurona i kanala) može trajati od 0,5 do nekoliko stotina milisekundi - riječ je o aktivaciji kanala;

b) propusnost kanala za ione potom se vraća na bazalnu razinu, tijekom razdoblja što može trajati od 2 milisekunde do nekoliko sekundi - riječ je o inaktivaciji kanala.

Kad su kanali otvoreni (aktivirani), ioni kroz sve njih prolaze brzinom što je gotovo jednaka brzini kretanja tih iona u slobodnoj otopini. No, ionska selektivnost kanala je različita - primjerice, Na-kanali su 12 puta selektivniji za Na⁺ nego za bilo koji drugi ion, dok su Ca-kanali 1.000 puta selektivniji za Ca²⁺ nego za druge ione.

Sve tri vrste naponskih kanala (za Na⁺, K⁺ i Ca²⁺) imaju sličnu temeljnu strukturu glavnih (a) podjedinica: a-podjedinice sastoje se od 4 homologne transmembranske domene što okružuju središnju poru kanala, a svaka domena ima 6 transmembranskih a-zavojnica (S1-S6).

Međutim, kod K-kanala svaka je domena proizvod zasebnog gena i funkcionalni je kanal homo- ili heterotetramer, dok su kod Na-kanala i Ca-kanala sve četiri domene dio jedne jedine funkcionalne a-podjedinice, pa ta ima čak 24 transmembranske zavojnice i sadrži više od 2.000 aminokiselinskih ostataka (sl. 7-11). Iako svaki kanal ima i pridružene regulacijske podjedinice, glavne a-podjedinice sadrže sve strukturne elemente prijeko potrebne za funkciju kanala (tj. oblikuju stijenke pore i sadrže "senzor napona" te veznja mjesta za alosteričke modulatore).

Promjena membranskog potencijala aktivira kanal tako što promijeni konformaciju njegovih podjedinica i otvori transmembransku poru u središtu kanala. U tom procesu, ključnu ulogu ima tzv. "senzor napona" (na kojeg djeluje električna sila), a to je u svim kanalima S4 (četvrta transmembranska a-zavojnica svake domene).

elektrofiziološkim pokusima, kretanje naboja povezano s promjenom konformacije kanalnih proteina može se zabilježiti kao slaba i vrlo kratkotrajna početna struja (tzv. "struja otvaranja kanala" - engl. gating current), iza koje slijedi mnogo veća struja što je izraz stvarnog protjecanja iona kroz kanal (tzv. struja pojedinačnog ionskog kanala ili "jedinična struja" - engl. unitary current). Snimanje struje pojedinačnog ionskog kanala moguće je samo posebnom metodom priljubljene elektrode (engl. patch-clamp) - upravo je ta metoda omogućila suvremenu klasifikaciju naponskih ionskih kanala, što je ovdje sažeto prikazano. Prije toga, metodom "prikovanog" napona (engl. voltage-clamp) bilo je moguće zabilježiti tek skupnu struju svih aktiviranih istovrsnih ionskih kanala cijele stanice (tzv. makroskopske struje, integralne transmembranske struje ili "struje cijele stanice" - engl. whole-cell current). U metodi priljubljene elektrode, vatrom ispolirani vrh staklene mikroelektrode pažljivo i nježno pritisnemo uz staničnu membranu. Vrh elektrode se tako tijesno priljubi uz membranu da taj djelić membrane postane električki izoliran od okoline; takav djelić membrane obično sadrži jedan (ili nekoliko) funkcionalnih ionskih kanala što se otvaraju ili zatvaraju sukladno promjenama membranskog potencijala. Napon najčešće "prikujemo" uz neku odabranu vrijednost i tako održavamo konstantnim - tu vrijednost membranskog

potencijala obično nazivamo "pridržanim potencijalom" (engl. holding potential).

Niz različitih neurotoksina, lijekova i anorganskih kationa mogu se vezati za različita vezna mjesta kanalnih proteina i time bitno promijeniti funkciju naponskih ionskih kanala. Neki od tih spojeva blokiraju vanjsko (izvanstanično), a neki unutarnje (citosolno) ušće kanala.

Napokon, između S5 i S6 u svakoj transmembranskoj domeni, svi kanali imaju izvanstaničnu petlju što se "uvrne" u nutrinu kanalne pore, pa tako nastanu dva mala "intramembranska" odsječka (SS1 i SS2 - kratki valjci na sl. 7-11 i 7-12). Ti su odsječci ključni za ionsku vodljivost i selektivnost dotičnog kanala, jer su dio stijenke transmembranske pore i u izravnom su dodiru s ionima što prolaze kroz kanal. Na njihovu ključnu ulogu jasno ukazuju točkaste mutacije kanalnih proteina u području SS1 i SS2: primjerice, mutacija lizina na položaju 1422 i alanina 1714 (na mjesto pozitivno nabijenih ostataka lizina i alanina doprije negativno nabijeni glutamat) u Na-kanalu dovoljna je da temeljito promijeni ionsku selektivnost kanala - umjesto za Na⁺, kanal odjednom postane odabirno propusan za Ca²⁺!

Naponski Na-kanali

Naponski Na-kanali su transmembranski proteini sastavljeni od tri glavne podjedinice: a (260 kDa), b1 (36 kDa) i b2 (33 kDa). U mozgu, Na-kanal ima sve tri podjedinice, dok Na-kanal skeletnog mišića nema b2 podjedinice, a Na-kanal električnog organa električne jegulje sastoji se samo od a-podjedinice. Sve tri podjedinice su obilno glikozilirane (ugljikohidrati čine oko 25% ukupne mase), što znači da imaju dobro razvijene izvanstanične domene. Alfa-podjedinica je polipeptid dug 1832 aminokiseline, sastavljen od 4 homologne ponovljene domene (sl. 7-11). S biofizičkog gledišta, naponski Na-kanali neurona imaju jednu glavnu funkciju - stvaranje akcijskog potencijala. Te kanale imaju samo višestanične životinje, pa se stoga smatra da su oni evolucijska specijalizacija za brzu signalizaciju na veću udaljenost u organizmu. Sličnosti funkcija Na-kanala aksona, soma i dendrita su veće od njihovih razlika. Svi se brzo aktiviraju i inaktiviraju, a općenito vrijedi da se gotovo potpuno inaktiviraju kad depolarizacija membrane dosegne vrijednost od 0 mV ili veću.

Obilježja aktivacije: Na-kanali zatvoreni su pri potencijalu mirujuće membrane, ali se otvaraju (aktiviraju) unutar prve milisekunde nakon depolarizacije membrane, ostaju potom otvoreni najdulje nekoliko milisekundi (čak i ako se depolarizacija dulje održava!) i brzo se zatvore tj. inaktiviraju. Kad se membranski potencijal potom vrati na vrijednost u mirovanju, Na-kanali spremni su za ponovni ciklus aktivacije. Vodljivost jednog Na-kanala je mala i iznosi 10-20 pS.

Farmakološka svojstva: Mnogi prirodni toksini blokiraju ili na drugi način mijenjaju funkciju Na-kanala. Moćni blokatori kanala su tetrodotoksin (TTX) i saksitoksin (STX), a često ih rabimo u fiziološkim pokusima (za blokiranje kanala, za brojenje kanala u tkivu nakon što toksin označimo radioaktivnim izotopom, za identifikaciju kanalnih proteina tijekom kemijskog pročišćavanja tih proteina). TTX i STX blokiraju vođenje akcijskog potencijala (selektivni blok INa) u živcu i mišiću već u nanomolarnim koncentracijama.

TTX je paralizirajući otrov nekih riba iz reda Tetraodontiformes, a privukao je pozornost japanskih liječnika stoga što su neke od tih riba tamo prava poslastica, pa slasni objed ponekad završi smrću gurmana. STX je također paralizirajući toksin što ga sintetiziraju neki morski bičaći (Dysoflagellata, rod Gonyaulax). Ponekad se na tihooceanskim obalama Amerike ti bičaći toliko namnože da more "procvjeta" i postane crvenkasto obojeno (tzv. "crvene plime"). [koljke se prežderu tih bičaća toliko da postanu zagađene njihovim otrovom, a kako kuhanje ne razara toksin, čovjek može umrijeti već ako pojede jednu takvu školjku. Naziv "saksitoksin" i potječe od latinskog imena roda školjaka (Saxidomus - engl. Alaskan butter clam) - drugi proširen naziv je "paralizirajući otrov školjaka". Različiti neurotoksini na Na-kanal djeluju na pet različitih mjesta:

- 1) toksini 1. mjesta: djeluju na citoplazmatskom ušću kanala i inhibiraju njegovo otvaranje tj. aktivaciju (TTX, STX, m-konotoksini),
- 2) toksini 2. mjesta: djeluju na hidrofobnu srž kanala unutar membrane i sprječavaju zatvaranje (inaktivaciju) kanala (veratridin, grajanotoksin, batrahotoksin),
- 3) toksini 3. mjesta: inhibiraju inaktivaciju kanala (a-toksini sjevernoafričkih škorpiona, neki toksini morskih meduza),
- 4) toksini 4. mjesta: mijenjaju ovisnost aktivacije o membranskom potencijalu (npr. b-toksini američkih škorpiona),
- 5) toksini 5. mjesta: uzrokuju trajnu aktivaciju Na-kanala i uzastopno odašiljanje akcijskih potencijala (npr. ciguatoksini).

Kako ste vjerojatno već uočili, prirodni neurotoksini ne samo da mogu blokirati Na-kanale, nego također mogu promijeniti kinetiku njihovog otvaranja i zatvaranja - tako primjerice djeluju toksini nekih škorpiona, otrovnih tropskih žaba ili insekticidne tvari mnogih biljaka. Takvi toksini mogu npr. povećati vjerojatnost da će se Na-kanali otvoriti ili da će ostati otvoreni. Uz- rokuju bol i smrt tako što potiču ponavljano okidanje živčanih impulsa ili trajnu depolarizaciju živca i mišića ili pak dovode do srčanih aritmija.

Toksini škorpiona i meduza (morskih anemona) su polipeptidi (jedan lanac od 27-70 aminokiselinskih ostataka), što kompeticijski i reverzibilno djeluju na Na-kanale. Klasični učinak toksina na živac je izraženo produljenje akcijskih potencijala zbog vrlo usporene inaktivacije Na-kanala; time toksini pojačavaju ekscitaciju neurona. To je glavni učinak ovakvih toksina, ali otrovi nekih škorpiona imaju još dva dodatna učinka: a) blokiranje K-kanala što su "odgođeni ispravljači" (vidi niže) i b) promjena aktivacije Na-kanala pri kojoj Na-kanal ostaje otvoren stotinama milisekundi i pri potencijalu mirujuće membrane. Takav toksin onda uzrokuje okidanje dugih nizova ponavljanih akcijskih potencijala.

Alkaloidi biljaka rodova Aconitum i Veratrum (akonitin i veratridin) vrlo su otrovni i uzrokuju srčani zastoj, odašiljanje naknadnih potencijala i ponavljanih akcijskih potencijala u živcu. Primjerice, urođenici Himalaja rabe gomolj biljke Aconitum ferox za pripremu otrova kojim premažu strelice za ubijanje lovine. U tu skupinu toksina ubrajamo i batrahotoksin (BTX) tj. otrov kolumbijske otrovne žabe (kojeg urođenici također rabe za premazivanje strelica), potom piretrine (insekticidni spojevi krizantema), grajanotoksine (insekticidni spojevi iz rododendrona i srodnih biljaka). Svi ti otrovi otvaraju Na-kanale već pri

mirujućem potencijalu, a taj je učinak najbolje proučen u slučaju akonitina i batrahotoksina. Naime, Na-kanali smješteni u Ranvierovom suženju aksona otvore se kad se membrana depolarizira na potencijal pozitivniji od -50 mV. Međutim, nakon primjene akonitina, Na-kanali otvaraju se čak i pri membranskom potencijalu od -90 mV. Dakle, akonitin "pomakne" ovisnost aktivacije Na-kanala o membranskom potencijalu u smjeru negativnijih potencijala (od -50 mV na -90 mV).

U liječenju epilepsije, antikonvulzivni učinak može se ostvariti na dva temeljna načina: a) pospješivanjem inhibicijskog sinaptičkog učinka neurotransmitera GABA ili b) blokiranjem Na-kanala odgovornih za nastanak akcijskih potencijala. Prvi učinak imaju npr. barbiturati i benzodiazepini, što djeluju na GABA-A receptore. Međutim, dva značajna lijeka za liječenje epilepsije, 5,5-difenilhidantoin (DPH, fenitoin) i karbamazepin (CBZ) djeluju upravo na naponske Na-kanale. Na-kanali mogu biti u tri stanja: otvorenom, zatvorenom i inaktiviranom. DPH i CBZ vežu se za Na-kanale kad su oni u inaktiviranom stanju i to stanje stabiliziraju; tako se kanal ne može vratiti u zatvoreno stanje i potom otvoriti pri sljedećoj depolarizaciji. Naime, prijelaz kanala u aktivirano tj. otvoreno stanje moguć je iz zatvorenog, ali ne i iz inaktiviranog stanja; ciklus kinetike kanala je ovakav: otvoren u prvoj fazi depolarizacije - inaktiviran tijekom daljnje depolarizacije - zatvoren tijekom repolarizacije - otvoren tijekom ponovne depolarizacije.

Naponski K-kanali

Membrana aksona ima samo jednu vrstu naponskih K-kanala (tzv. "odgođeni ispravljač" - vidi niže), no druge ekscitabilne membrane posjeduju niz različitih vrsta K-kanala. Otvoreni K-kanali stabiliziraju membranski potencijal, što znači da ga primiču ravnotežnom potencijalu K⁺ (EK) i odmiču ga od praga okidanja živčanog impulsa. Uloge svih vrsta K-kanala povezuje su s tom stabilizacijom. Različiti K-kanali podešavaju potencijal u mirovanju, održavaju brze akcijske potencijale kratkotrajnima, dovršavaju razdoblja intenzivne aktivnosti, usporavaju brzinu uzastopnog okidanja živčanih impulsa, te općenito smanjuju ekscitabilnost neurona kad su otvoreni. Primjerice, jedan piramidni neuron u CA1 području hipokampusa može imati šest različitih K-kanala u svojoj membrani, a svi oni skupno utječu na ekscitabilnost tog neurona!

Kako je koncentracijski gradijent za K⁺ usmjeren suprotno od onog za Na⁺ i Ca²⁺, kad depolarizacija membrane otvori K-kanale dolazi do istjecanja K⁺ iz stanice. Kako ćete vidjeti u 8. poglavlju, to istjecanje K⁺ u aksonu ima ključnu ulogu u povratku membranskog potencijala na mirujuću vrijednost nakon vođenja živčanog impulsa. Ne samo u aksonu, nego u cijelom neuronu (i somi i dendritima) K-kanali imaju ključnu ulogu u povratku membranskog potencijala na mirujuću vrijednost nakon razdoblja pojačane aktivnosti - kad ne bi bilo tih K-kanala, utjecanje Na⁺ i Ca²⁺ tijekom aktivacije neurona dovelo bi do prekomjerne električne aktivnosti i trajnih epileptičkih napada. [toviše, nagomilavanje Ca²⁺ bilo bi posebno štetno zbog ključne i precizno regulirane uloge Ca²⁺ u brojnim unutarstaničnim procesima (vidi 9. poglavlje). Stoga je razumljivo da neuroni posjeduju mehanizme za "uključivanje" K-kanala nakon utjecanja Ca²⁺ u citoplazmu

(primjer: kalcijem regulirani K-kanali). Međutim, u slučajevima kad su za signalizaciju potrebni produljeni impulsi, neuron također posjeduje mehanizme za "isključivanje" K-kanala (naime, aktivirani K-kanali onemogućuju produljenu depolarizaciju). U sljedećim odlomcima opisujemo nekoliko glavnih vrsta naponskih K-kanala, razvrstanih na temelju elektrofizioloških i farmakoloških svojstava. U zagradama iza imena kanala navedena je oznaka za odgovarajuću struju kalijevih iona u elektrofiziološkom zapisu (npr. ionsku struju što teče kroz otvorene KA-kanale označavamo s IK(A)). KA -IK(A), A-kanali: ti su kanali zatvoreni pri membranskom potencijalu mirujućeg neurona, a tijekom depolarizacije kroz njih nakratko protječe ionska struja IK(A) što se naglo inaktivira (prolazna struja prema van). Drugim riječima, A-kanali se aktiviraju tijekom depolarizacije nakon razdoblja hiperpolarizacije i potom se naglo inaktiviraju (za manje od 100 ms); inaktivacija je potpuna pri potencijalima pozitivnijim od -50 mV. Stoga IK(A) struje imaju bitnu ulogu u neuronima što u odgovoru na trajniju depolarizaciju odašilju uzastopne živčane impulse, a bitne su i u nadzoru nad ekscitabilnošću aksonskog završetka. U nekim neuronima, raznoliki metabotropni receptori aktiviraju IK(A) struju, pa time hiperpolariziraju membranu i inhibiraju prijenos impulsa. Inhibitori A-kanala su 4-aminopiridin (4-AP) i dendrotoksini (DTx) iz zmijaških otrova (a-, b-, g- i d-DTx iz otrova istočne zelene mambe, *Dendroaspis angusticeps*, te DTxI iz otrova crne mambe, *Dendroaspis polyepis*). KV - IK(V) "odgođeni ispravljači" (IK, IDR): to su klasični K-kanali opisani na divovskom aksonu lignja; njih depolarizacija aktivira nakon kratke odgode (stoga engl. nazivi delayed rectifiers, delayed outward K⁺ current), a potom se sporo inaktiviraju. Vodljivost jednog kanala je oko 10 pS. Glavna uloga ovih kanala je dovršavanje (prekidanje) akcijskih potencijala (vidi 8. poglavlje). No, valja naglasiti da tih K-kanala nema u membrani Ranvierovih suženja aksona - na tim mjesti- ma do repolarizacije membrane dolazi uslijed inakti-vacije Na-kanala (vidi 8. poglavlje). Te kanale selektivno blokiraju: ion tetracilamonija (TEA), 4AP, fenciklidin, faloidin. KIR - IK(IR) "Ispravljači prema unutra" (engl. inward rectifiers) tj. "anomalni ispravljači" (engl. anomalous rectifiers) (IAR, u srcu IK1): Bernard Katz je 1949. na preparatu skeletnog mišića otkrio da se vodljivost membrane za K⁺ povećava tijekom hiperpolarizacije, a smanji tijekom depolarizacije. To je upravo obrnuto od promjena vodljivosti membrane za K⁺ tijekom repolarizacijske faze akcijskih potencijala, a također nije očekivano s obzirom na činjenicu da je koncentracija K⁺ veća u stanici nego izvan nje. Kad membrana struju propušta u jednom smjeru lakše nego u drugom, kažemo da djeluje poput električnog ispravljača, a pojavu nazivamo ispravljanje (rektifikacija). Stoga je i Katz tu neobičnu pojavu nazvao anomalna rektifikacija (= rektifikacija prema unutra - engl. inward rectification). Ti su kanali "anomalni" stoga što se zatvaraju s depolarizacijom, a otvaraju jedino kad je membrana hiperpolarizirana iznad razine mirujućeg potencijala - tada K-struja teče prema unutra (i time potencijal membrane pomiče prema EK), pa odatle i naziv "ispravljač prema unutra". Uočite da se svi prethodno opisani K-kanali otvaraju tijekom depolarizacije, a ovdje je obrnuto - no, u oba slučaja, aktivnost kanala pomiče membranski potencijal prema ravnotežnom potencijalu kalijevih iona (EK).

Dakle, danas znamo da anomalnu rektifikaciju omo-gućuju posebni K-kanali, što se "isključuje" tijekom de-polarizacije, a "uključuje" tijekom hiperpolarizacije. To organizam vrlo svrhovito koristi u nizu fiziološki zna-čajnih procesa:

- a) u srčanom mišiću ti K-kanali pridonose stvaranju akcijskih potencijala s vrlo dugim platoima,
- b) u skeletnom mišiću to pomaže unutarnjem širenju ekscitacije kroz sustav poprečnih tubula i pridonosi smanjenju hiperpolarizacije tubularne membrane (koju stvara elektrogena Na⁺ crpka),
- c) u glija stanicama to pridonosi puferiranju K⁺ oslobođenih tijekom neuronske aktivnosti,
- d) u neuronima, taj porast membranskog otpora što prati depolarizaciju, pridonosi zbrajanju i oblikovanju ekscitacijskih postsinaptičkih potencijala i tako pospješuje facilitaciju.

Kako se vidi, u anomalnoj rektifikaciji vodljivost za K⁺ velika je kad je membranski potencijal negativniji od ravnotežnog potencijala za K⁺ (dakle, tijekom hiperpolarizacije). Ta se pojava barem dijelom temelji na činjenici da su Mg²⁺ smješteni u unutarnjem (citoplazmi) ušću ovog K-kanala i tako ga blokiraju, a iz ušća "iskoče" tek tijekom hiperpolarizacije (pa se kanal otvori). Uz opisane naponske K-kanale, valja još spomenuti K-kanale aktivirane ionima kalcija tj. BK- i SK-kanale; na temelju vodljivosti i osjetljivosti na neurotoksine, razlikujemo dvije vrste takvih kanala.

BKCa - IBK(Ca), BK-kanali: ti kanali imaju veliku vodljivost (100-250 pS - stoga BK od engl. Big conductance K-channels), inhibira ih karibdotoksin (iz otrova škorpiona *Leiurus quinquestratus*), a aktiviraju ih depolarizacija i/ili povećanje koncentracije Ca²⁺ u citoplazmi.

SKCa - ISK(Ca), SK-kanali: ti kanali imaju malu vodljivost (6-14 pS - stoga SK od engl. Small conductance K-channels), inhibira ih apamin iz pčelinjeg otrova, a aktivira ih povećanje koncentracije Ca²⁺ u citoplazmi. SK-kanali su odgovorni za "naknadnu hiperpolarizaciju" neurona, do koje dolazi nakon niza akcijskih potencijala.

Naponski Ca-kanali

Naponski Ca-kanali uključeni su u niz ključnih funk-cija, od kojih zasad ističemo dvije: združivanje mem-branske ekscitabilnosti s unutarstaničnim procesima (vidi 9. poglavlje) i nadzor nad egzocitozom neurotransmitera iz presinaptičkog aksonskog završetka (10. poglavlje). I naponske Ca-kanale razvrstavamo prema biofizičkim svojstvima i farmakološkoj osjetljivosti, prema sljedećim kriterijima:

- a) prag aktivacije: Ca-kanali niskog praga aktiviraju se već pri maloj depolarizaciji (pri membranskom po-tencijalu vrijednosti -60 do -40 mV). Opće oznake za te kanale su stoga LT (engl. Low-Threshold) ili LVA (engl. Low-Voltage Activated) kanali. Ca-kanali visokog praga aktiviraju se tek pri jačoj depolarizaciji, a opće oznake za njih su stoga HT (engl. High-Threshold) ili HVA (engl. High-Voltage Activated).
 - b) postojanje inaktivacije: neki Ca-kanali se inaktiviraju, a neki se ne inaktiviraju (stoga ti posljednji mogu uzrokovati produljeno utjecanje Ca²⁺ u neuron).
- Nadalje, metoda priljubljene elektrode (na temelju veličine struje pojedinačnog kanala i kinetike aktiva-cije/inaktivacije) omogućila je podjelu naponskih Ca-kanala na tri glavna tipa: T, N i L kanale. Pritom, T je oznaka za malu struju (engl.

Tiny current) i prolaznu (engl. Transient) aktivaciju - ti kanali imaju niski prag, malu vodljivost i brzu inaktivaciju; L je oznaka za veliku (engl. Large) i dugotrajnu (engl. Long-lasting) struju - ti kanali imaju visok prag, veliku vodljivost, a nemaju inaktivaciju; N je oznaka za kanale koji nisu ni T ni L (engl. Neither T nor L) a jesu neuronski (engl. Neuronal) - ti kanali imaju visok prag i srednju vodljivost. Kasnije su otkriveni i P-kanali (vidi niže i tablicu 7-1).

T-kanali: T-kanali se aktiviraju već pri maloj depolarizaciji, imaju malu vodljivost (8 pS), a brzo se inaktiviraju. Za te kanale nemamo specifičnih antagonista tj. blokatora. Imaju ih i ekscitabilne i ne-ekscitabilne stanice

L-kanali: Odavno je poznato da jedna vrsta Ca-kanala služi otpuštanju Ca^{2+} iz sarkoplazmine mrežice skeletnog mišića i da je osjetljiva na sintetske organske spojeve 1,4-dihidropiridine (DHP). Stoga je taj Ca-kanal nazvan DHP-receptorom. Danas znamo da je to za- pravo Ca-kanal L-tipa. Ti L-kanali su od ključnog značenja za združivanje ekscitacije i kontrakcije u skeletnom, srčanom i glatkom mišiću (stoga se antagonisti DHP tj. blokatori L-kanala rabe u liječenju hipertenzije). No, L-kanala ima ne samo u skeletnom i srčanom mišiću (gdje su najbrojniji) nego i u mozgu. Imaju veliku vodljivost (25 pS) i vrlo sporu, praktički nikakvu inaktivaciju. L-kanali neurona smješteni su u membrani some i početnog dijela dendrita, ali ih nema na pre- sinaptičkim aksonskim završecima. Najbolje je poznata struktura skeletnog L-kanala (sl. 7-12). Njegova α_1 -podjedinica veže i DHP i fenilalkilamine, a fosforilira je razne kinaze - ona je DHP-receptor. DHP mogu inhibirati (nifedipin, nitrendipin) ili aktivirati (Bay-K 8644) L-kanal. Fenilalkilamini (npr. verapamil) blokiraju centralnu poru kanala s citosolne strane (djeluju na S6 IV. domene). U neuronima, kalcineurin (fosfataza ovisna o kalciju) vjerojatno inaktivira L-kanale: povećanje koncentracije Ca^{2+} u citoplazmi aktivira kalcineurin, taj defosforilira kanal i time ga inaktivira (primjer regulacije Ca-kanala samim kalcijevim ionima).

N-kanali: Vodljivost N-kanala je oko 13 pS, a za njih je karakterističan dugi niz uzastopnih aktivacija, nakon čega slijedi nepotpuna inaktivacija. Prag aktivacije N-kanala je visok (potrebna je jaka depolarizacija do vrijednosti od barem -20 mV), a selektivno ih blokira omega-CTX GVIA. To je toksin iz otrova morskog puža (*Conus geographus*) što lovi ribice paralizirajući ih tim otrovom (inače, omega-toksini su toksini što djeluju na aksonske završetke).

P-kanali: Ca-kanali što su otporni i na DHP i na omega-CTX GVIA dosta su česti, posebice u membrani some neurona; to su P-kanali, jer su prvo otkriveni na Purkinjeovim stanicama malog mozga, a selektivno ih blokira omega-Aga IVA, otrov pauka *Agalenopsis aperta*. Nedavno je opisan novi, R-tip Ca-kanala, otporan na sve dosad poznate toksine Ca-kanala (stoga "R" za rezistentan), a imaju ga razne vrste neurona.

U središnjem živčanom sustavu sisavaca, u egzocitozu neurotransmitera iz presinaptičkih aksonskih završetaka nisu uključeni L-kanali, nego jedino N- i P-kanali (zajedno, ali u različitim omjerima, ovisno o moždanom području i vrsti neurotransmitera tj. aksonskog završetka).

Biofizički temelji ekscitabilnosti: Membranski i akcijski potencijal

Biofizičari nastoje mehanizme stanične signalizacije razjasniti u okviru fizikalne kemije i znanosti o elektricitetu i za njih su bitna pitanja kretanje iona i promjene membranske propusnosti. Biofizičke metode temelje se na osjetljivim i opsežnim električkim mjerenjima, a omogućuju i izradu jednostavnih modela neuronskih membrana ("ekvivalentnih električnih krugova").

Sve promjene membranskog potencijala su uzrokovane složenim i precizno nadziranim kretanjima specifičnih iona kroz staničnu membranu, što se mogu protumačiti Hodgkin-Huxleyevom ionskom hipotezom, koju postupno obrazložimo u ovom poglavlju.

Kretanje iona kroz membranu mijenja membranski potencijal

Odavno je poznato da ioni imaju ključnu ulogu u ekscitabilnosti mišića i živca. Izvanstanična i unutarstanična tekućina sadrže iste vrste iona, ali u različitim koncentracijama. Ioni kroz staničnu membranu mogu proći na dva načina:

- krećući se pasivno (niz elektrokemijski gradijent) kroz otvorene ionske kanale;
- aktivnim prenošenjem kroz membranu (nasuprot djelovanju elektrokemijskog gradijenta), kad stanica održava točno određenu koncentraciju svakog iona u citoplazmi, trošeći energiju.

Ioni su električki nabijeni, a koncentracije su im različite s obje strane stanične membrane. Stoga je i električni potencijal na svakoj strani membrane različit, a tu pojavu nazivamo **membranski potencijal**. Signalne funkcije neurona temelje se na promjenama membranskog potencijala. No, pritom specifične promjene membranskog potencijala imaju specifično funkcionalno značenje (Dodatni okvir 8-1). Razmotrimo prvo dva bitna problema:

- Kako nastaje i kako se održava nejednaka raspodjela kationa i aniona u citoplazmi i izvanstaničnoj tekućini?
- Kako ta nejednaka raspodjela kationa i aniona omogućuje nastanak membranskog potencijala?

Donnanovi pokusi objašnjavaju nastanak i održavanje različite raspodjele iona

Kad su dvije ionske otopine različite koncentracije razdvojene membranom, brzina difuzije ovisi o propusnosti (permeabilnosti) membrane za dotičnu vrstu iona. Difuzija postupno izjednači koncentracije svih difuzibilnih i permeabilnih iona s obje strane membrane. No, kemičar F.G. Donnan je 1924. pokazao da se permeabilni ioni raspodjeljuju nejednako s obje strane membrane, ako je s jedne strane membrane nazočan veliki nepermeabilni organski ion. Primjenjivost Donnanovog modela na žive stanice razmotrimo na jednostavnom zamišljenom primjeru (sl. 8-2).

U prvoj fazi tog zamišljenog pokusa (1 na sl. 8-2), vodenu otopinu kalijeveg klorida (KCl - što disocira na K⁺ i Cl⁻)

postavimo s obje strane membrane propusne i za K⁺ i za Cl⁻. Koncentracija KCl s obje strane membrane biti će jednaka (da bi se očuvala jednakost *kemijskih potencijala* s obje strane membrane); također će koncentracije K⁺ i Cl⁻ s obje strane membrane biti jednake, da bi se očuvala *električna neutralnost* s obje strane.

U drugoj fazi pokusa (2 na sl. 8-2), na jednu stranu dodamo veću količinu organskog aniona (A⁻) za kojeg je membrana posve nepropusna. Uz anion A⁻ dodajemo jednaku količinu kationa (K⁺) - iako K⁺ čuva elektroneutralnost unutar odjeljka u koji je ubačen A⁻, kemijski potencijal s obje strane membrane više nije jednak. Stoga dolazi do difuzije i K⁺ i Cl⁻ kroz membranu - naime, K⁺ se kreće niz svoj koncentracijski gradijent, a Cl⁻ ga prati da se očuva elektroneutralnost. Donnan je pokazao da se ta difuzija nastavlja sve dok se ne dosegne ravnoteža definirana sljedećom jednadžbom:

$$\frac{[K^+]_e}{[K^+]_i} = \frac{[Cl^-]_i}{[Cl^-]_e} \quad (8.1)$$

pri čemu su uglate zgrade standardni simbol za koncentraciju, "e" označava koncentraciju iona izvan stanice (tj. u odjeljku "e" na sl. 8-2; e = *exterior*), a "i" označava koncentraciju iona unutar stanice (tj. u odjeljku "i" na sl. 8-2; i = *interior*). (Sufikse "e" i "i" stalno ćemo koristiti za označavanje svega onog što se odnosi na izvanstaničnu tekućinu odnosno na unutrašnjost stanice - citoplazmu i aksoplazmu.) Na našem primjeru (2 na sl. 8-2), ravnoteža se uspostavi kad se izvorna koncentracija KCl (3 jedinice na svakoj strani) zamijeni s 2 jedinice unutra i 4 jedinice vani. Dakle, jednadžba što definira ravnotežu promijeni se od $3/3 = 3/3$ u 1. fazi na $4/8 = 2/4$ u 2. fazi.

Time je definirana **Donnanova ravnoteža**, s elektroneutralnošću na obje strane. Međutim, sustav sad još uvijek nije u *osmotskoj* ravnoteži, zbog suviška elektrolita unutar stanice, što "privlači" vodu da bi došlo do razrijeđenja elektrolita. Takav "privučeni" suvišak vode u fizikalno-kemijskim modelima uzrokuje tlak što se može izmjeriti ili kao hidrostatski ili kao osmotski tlak; no u živoj bi stanici takav tlak doveo do prskanja i smrti stanice. Stoga živa stanica svakako mora nadomjestiti nedostatak elektrolita u svojoj okolini (da bi spriječila vlastito osmotsko bubrenje i prskanje). Ono što čini živa stanica odgovara onom što bismo mi učinili u 3. fazi našeg zamišljenog pokusa (3 na sl. 8-2) - u izvanstanični odjeljak ("e" odjeljak) dodajemo NaCl. Stanica to isto postiže na dva načina:

- njezina je membrana relativno nepropusna za Na⁺ i
- stanica troši metaboličku energiju da izbací Na⁺ iz citoplazme u izvanstaničnu tekućinu. Tijekom evolucije to je očito bila probitačna strategija za morske beskralježnjake, jer more obiluje natrijevim kloridom. No, kopneni beskralježnjaci i kralježnjaci morali su stvoriti vlastito "unutarnje more" i neprekidno troše metaboličku energiju za očuvanje ionskog sastava tog

"unutarnjeg mora" tj. izvanstanične tekućine (a također i citoplazme).

Razmotrimo sada kako razlike u raspodjeli i koncentraciji iona uzrokuju razliku električnog potencijala kroz membranu.

Nernstova jednadžba pokazuje kako kretanje iona kroz membranu stvara razliku električnog potencijala

Kad neka tvar difundira kroz otopinu, sila što pokreće molekule iz područja veće u područje manje koncentracije jest *kemijska sila*. Kažemo da ta sila pokreće molekule niz njihov *gradijent koncentracije*, upravo kao što gravitacija kotrlja kamenje niz strminu. Takvo se kretanje matematički može opisati na nekoliko načina, od kojih ističemo dva:

- s obzirom na *brzinu kretanja* otopljene tvari (jednadžba protjecanja tj. fluksa) i
- s obzirom na *količinu rada* potrebnu da se suprotstavi kretanju otopljene tvari.

Pretpostavimo da je riječ o sustavu (stanici) u kojem membrana propusna za K^+ razdvaja dvije otopine (citoplazmu i izvanstaničnu tekućinu), a u njima je koncentracija K^+ različita (veća u citoplazmi, manja u izvanstaničnoj tekućini) (sl. 8-3). To znači da će kemijska sila pokretati K^+ prema van, niz njegov gradijent koncentracije. **Rad** (W_C) potreban da se suprotstavi toj kemijskoj sili, opisuje jednadžba

$$W_C = RT \ln \left[\frac{[K^+]_e}{[K^+]_i} \right] \quad (8.2)$$

pri čemu

R = opća plinska konstanta

T = apsolutna temperatura

$[K^+]_e$ i $[K^+]_i$ = koncentracije K^+ izvan i unutar stanice, izražene u molima.

Zasad samo nastojimo intuitivno shvatiti odnose, pa ćemo načas zanemariti jedinice ovih veličina (vidi Dodatni okvir 8-2). Dok K^+ difundira *prema van* kroz membranu, Cl^- difundira *prema unutra*, niz svoj gradijent koncentracije. To znači da se pojavljuje tendencija razdvajanja K^+ od pratećeg aniona. No, suprotni naboji se privlače, pa nastaje električna sila što "poteže" K^+ natrag u stanicu - prema Cl^- što utječu u stanicu. Rad (W_E), potreban da se suprotstavi toj električnoj sili, opisuje jednostavna jednadžba

$$W_E = FE \quad (8.3)$$

pri čemu

F = Faradayeva konstanta (mjera električnog naboja po molu tvari),

E = razlika električnog potencijala, mjerena u voltima i nastala uslijed razdvajanja naboja kroz membranu.

Kad je sustav u ravnoteži, neće biti neto kretanja ni K^+ ni bilo koje druge otopljene tvari, a kemijska sila što K^+ tjera iz stanice bit će u ravnoteži s električnom silom suprotnog usmjerenja, što K^+ povlači natrag u stanicu. Drugim riječima, dvije sile su izjednačene, što znači da možemo izjednačiti i jednadžbe (8.2) i (8.3), kako slijedi:

$$W_E = W_C$$

$$FE = RT \ln \left[\frac{[K^+]_e}{[K^+]_i} \right]$$

Jednadžbu (8.4) prvi je postavio Wilhelm Nernst (1888.), pa

$$E_k = \frac{RT}{F} \ln \left[\frac{[K^+]_e}{[K^+]_i} \right] \quad (8.4)$$

je to **Nernstova jednadžba**; E je **Nernstov potencijal ili difuzijski potencijal**. Za bilo koju vrstu iona, E je potencijal pri kojem *nema neto protjecanja iona kroz membranu* - stoga je to i **ravnotežni potencijal** dotičnog iona. Neki jednostavno govore o membranskom potencijalu. No, u sljedećim odlomcima vidjet ćemo da membranski potencijal samo ponekad odgovara ravnotežnom potencijalu jednog iona (npr. u gliji, čija je membrana u mirovanju propusna samo za K^+), a uglavnom ima nešto drugačiju, zasebnu vrijednost, zbog toga što je membrana u mirovanju propusna za nekoliko vrsta iona (K^+ , Cl^- i u manjoj mjeri Na^+).

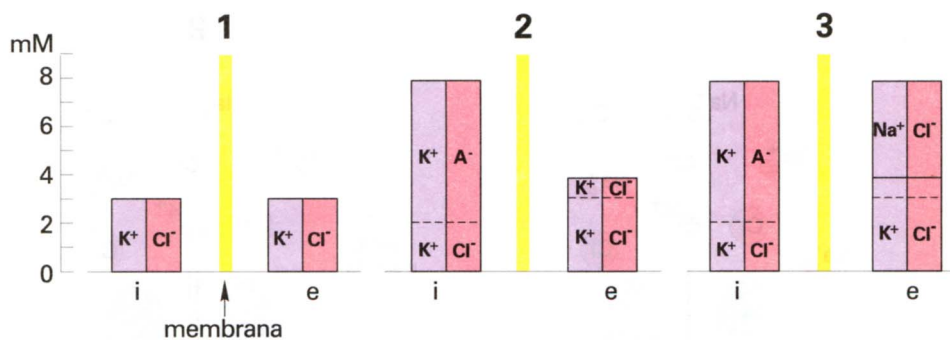
Membranski potencijal može se izravno izmjeriti na živom aksonu ili neuronu

Na temelju Nernstove jednadžbe razmotrili smo kako membranski potencijal *može* nastati. Julius Bernstein je 1902. pretpostavio da je membrana ekscitabilne stanice u mirovanju odabirno propusna samo za K^+ , a da se tijekom ekscitacije privremeno poveća njezina propusnost i za druge ione. Bernstein je pretpostavio da je potencijal mirujuće membrane jednak ravnotežnom potencijalu K^+ ($V_R = E_K = -75$ mV).

No, razlika potencijala kroz membranu žive stanice prvi put je stvarno izmjerena tek 1938/39., kad su Cole i Curtis (S.A.D.) i Hodgkin i Huxley (Velika Britanija) uspjeli u divovski akson lignja (sl. 8-4B) uzdužno ugrurati finu staklenu elektrodu i tako po prvi puta izmjeriti stvarni membranski potencijal. Štoviše, tek kad su 1946. Graham i Gerard izumili staklenu kapilarnu mikroelektrodu (s vrhom promjera manjeg od 1 μ m), moglo se izmjeriti i membranski potencijal neuronske some (sl. 8-4A).

Membrana neurona propusna je za nekoliko vrsta iona

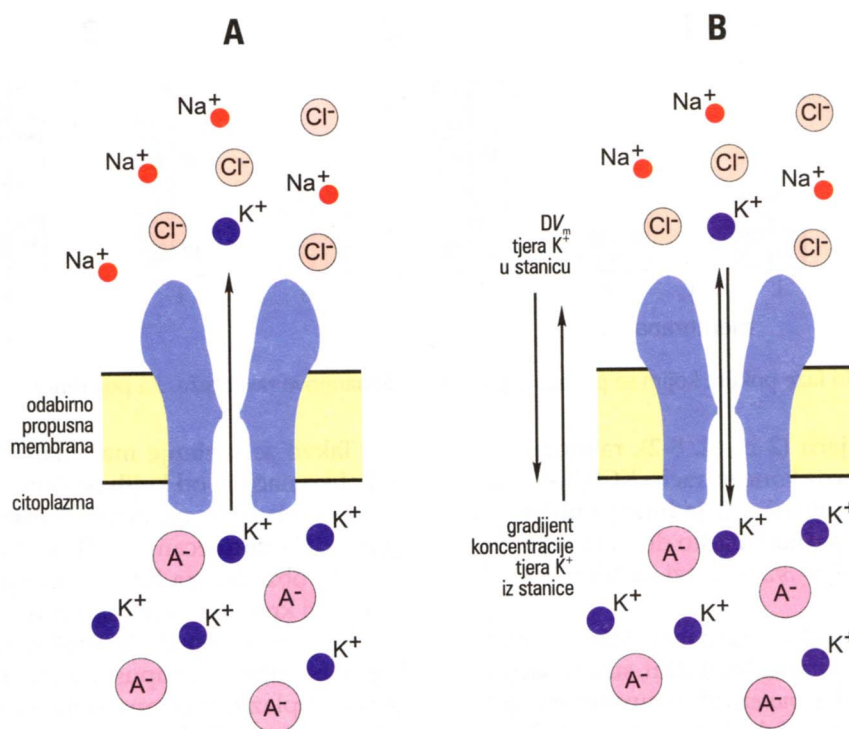
Mirujuća membrana glija stanica doista je odabirno propusna samo za K^+ , pa je membranski potencijal jednak ravnotežnom potencijalu K^+ (-75 mV) (sl. 8-5). Pritom gradijenti ostalih iona nisu bitni jednostavno zbog toga što ti ioni ne mogu proći kroz membranu. Međutim, mirujući potencijal membrane neurona različit je od E_K i obično iznosi -60 mV (sl. 8-5). Drugim riječima, ovdje membranski potencijal ovisi i o kretanju drugih iona kroz membranu (sl. 8-6). Primjenom intracelularnih mikroelektroda i mjerenjem protjecanja radioaktivno označenih iona kroz membranu, pokazano je da su to Na^+ i Cl^- .



Slika 8-2. Tri faze pokusa kojim se prikazuje postizanje Donannove ravnoteže. Za pojedinosti vidi tekst.

Pretpostavimo načas da je mirujuća membrana propusna samo za Na^+ . Tada bi njezin potencijal bio jednak ravnotežnom potencijalu Na^+ (E_{Na}), a to je prema Nernstovoj jednadžbi +55 mV (Dodatni okvir 8-2). No, kako je stvarni membranski potencijal u mirovanju -60 mV, očigledno je Na^+ daleko od ravnoteže (razlika 115 mV!) pa stoga postoji snažna elektrokemijska sila što bi uzrokovala pravu navalu Na^+ u stanicu, *kad bi* Na^+ -kanali bili otvoreni. Pretpostavimo sada da je mirujuća membrana propusna za K^+ (kao u prethodno opisanim slučajevima) i da je uz to *samo u manjoj mjeri* propusna za Na^+ . U tom slučaju, Na^+ što prodiru u stanicu smanjuju polarnost membrane i pomiču

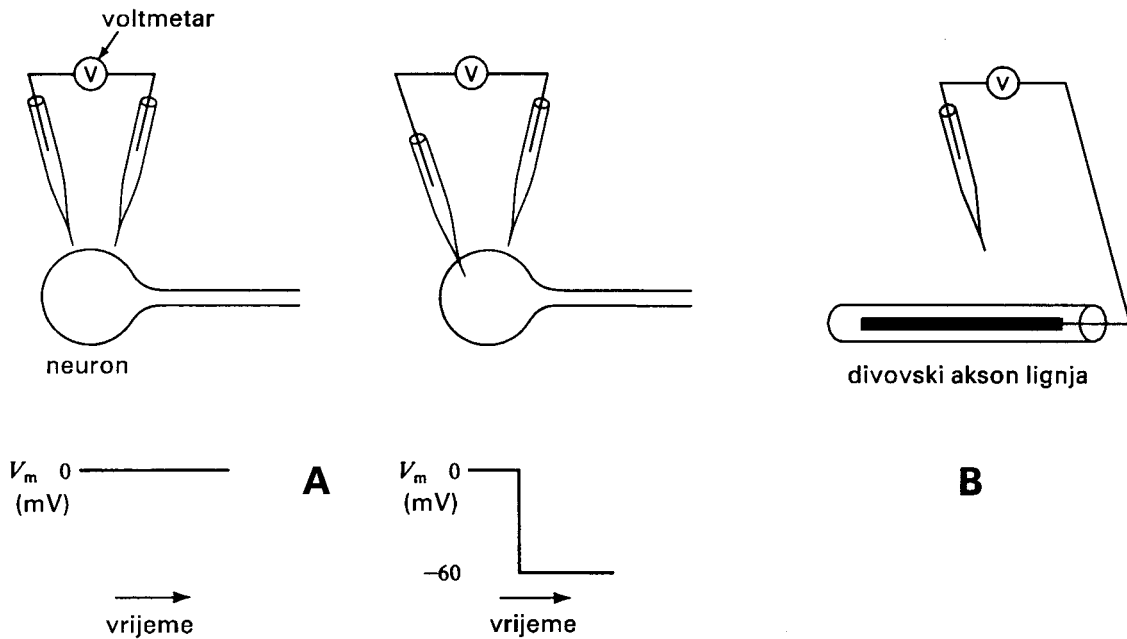
su utjecanje Na^+ i istjecanje K^+ *upravo uravnoteženi* - ta je vrijednost pozitivnija od E_K (>-75 mV) ali je još uvijek jako daleko od E_{Na} (+55 mV). Ta vrijednost je zapravo **potencijal mirujuće membrane** (V_R). Dakle, ako je mirujuća membrana samo slabo propusna za Na^+ , V_R je blago odmaknut od E_K u smjeru E_{Na} (sl. 8-6). Kako je doseguta baš ta točka ravnoteže? Prisjetite se da je *protok (flux) iona kroz membranu umnožak elektrokemijske sile i ionske propusnosti membrane* (sl. 8-7). Dok stanica miruje ($V_m = V_R$), otvoren je mali broj Na^+ -kanala, pa je propusnost za Na^+ vrlo mala. Zbog toga je i utjecanje Na^+ maleno, iako su velike i kemijska i električna sila što Na^+ nagone u stanicu. S



Slika 8-3. Membrana što bi u mirovanju propuštala jedino K^+ , pri čemu je koncentracija K^+ mnogo veća u stanici (A). Kemijska sila potiskuje K^+ iz stanice, ali se tome suprotstavlja električna sila suprotnog usmjerenja (B). Nacrtno, uz izmjene, prema Kandel i sur. (1991).

V_m u smjeru E_{Na} . Međutim, kako je u mirujućoj membrani otvoreno mnogo više K^+ -kanala nego Na^+ -kanala, V_m se zapravo *tek malo odmakne* od E_K i još uvijek ostaje daleko od E_{Na} . Jer, kad se jednom V_m počne odmicati od E_K , K^+ istječu iz stanice i time čine svojevrstu protutežu utjecanju Na^+ . Što se više V_m odmiče od E_K , to veća elektrokemijska sila potiskuje K^+ van iz stanice (tj. povećava se istjecanje K^+). Napokon, V_m dosegne vrijednost (>-60 mV) pri kojoj

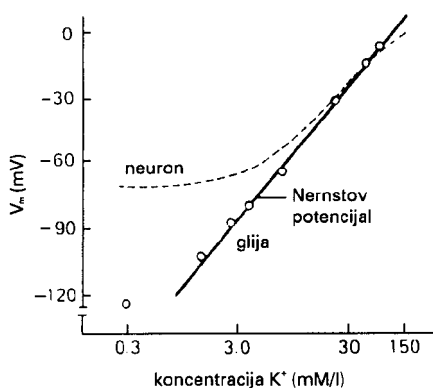
druge strane, gradijent koncentracije K^+ tek je malo veći od električne sile što djeluje u suprotnom smjeru. Ipak, zbog toga što je propusnost membrane za K^+ relativno velika, već mala neto sila prema van dovoljna je da potakne onoliko istjecanje K^+ iz stanice, koliko je dovoljno da uravnoteži opisano utjecanje Na^+ u stanicu (sl. 8-6). Naravno, kad bi opisano pasivno kretanje Na^+ i K^+ bilo jedini bitan proces, s vremenom bi se ionski gradijenti toliko



Slika 8-4. Mjerenje membranskog potencijala unutarstaničnom staklenom mikroelektrodom u neuronu (A) i uzdužno ugrađenom žičanom mikroelektrodom u divovskom aksonu lignja (B). Kad su obje mikroelektrode u izvanstaničnom prostoru, snimaju isti potencijal, pa na zaslonu katodnog oscilografa bilježimo jednu postojanu vrijednost potencijala i stoga mu pripisujemo vrijednost = 0. No, kad se jedna (mjerna) mikroelektroda ugura u somu neurona, naglo se pojavi razlika potencijala od 60 mV; kako je vrijednost unutarstaničnog potencijala manja od vrijednosti izvanstaničnog, snimljeni membranski potencijal ima negativni predznak (-60 mV).

smanjili da bi se V_R pretjerano smanjio ili čak posve izgubio. To stanica priječi neprekidno trošeći energiju (dobivenu hidrolizom ATPa) za pokretanje **elektrogene Na^+/K^+ ATPaze**, što nasuprot elektrokemijskim gradijentima iz stanice izbacuje (u jednom ciklusu aktivnosti) 3 Na^+ dok istodobno u stanicu ubacuje 2 K^+ . Dosad smo zanemarivali ulogu **kloridnih iona** u stvaranju potencijala mirujuće membrane, iako je ona za te ione propusna. To je zbog toga što u mirujućoj membrani neurona nema neto protoka Cl^- kroz membranu (sl. 8-7). Naime, neuroni imaju kloridnu crpku što aktivno izbacuje Cl^- iz stanice,

trajnim nasuprotnim djelovanjem kloridne crpke. Odstupanja V_R od E_K su uglavnom uzrokovana malim "curenjem" Na^+ u stanicu, kako je ranije opisano. Ponovimo još jednom: protjecanje Na^+ i K^+ određuje vrijednost potencijala mirujuće membrane (V_R) - V_R je različit i od E_K i od E_{Na} , i negdje je između te dvije vrijednosti. Općenito je pravilo da, kad V_m određuju dvije ili više vrsta iona, utjecaj svake vrste iona određen je i njihovim koncentracijama u stanici i izvan nje i propusnošću membrane za te ione (Dodatni okvir 8-3). Taj odnos je pogodno kvantitativno izraziti GHK jednačbom (Dodatni okvir 8-2), što uzima u obzir tri glavne vrste iona (Na^+ , K^+ i Cl^-) i njihove relativne permeabilnosti (P_{Na} , P_K , P_{Cl}), a temelji se na jednostavnoj i razumnoj pretpostavci da se električno polje (gradijent potencijala) unutar membrane ne mijenja - stoga jednačbu često nazivamo *jednačbom konstantnog polja*. Jednačba vrijedi samo dok se V_m ne mijenja, a kazuje nam da je uloga dotičnog iona u određivanju membranskog potencijala to veća, što su veće njegova koncentracija i njegova membranska propusnost.



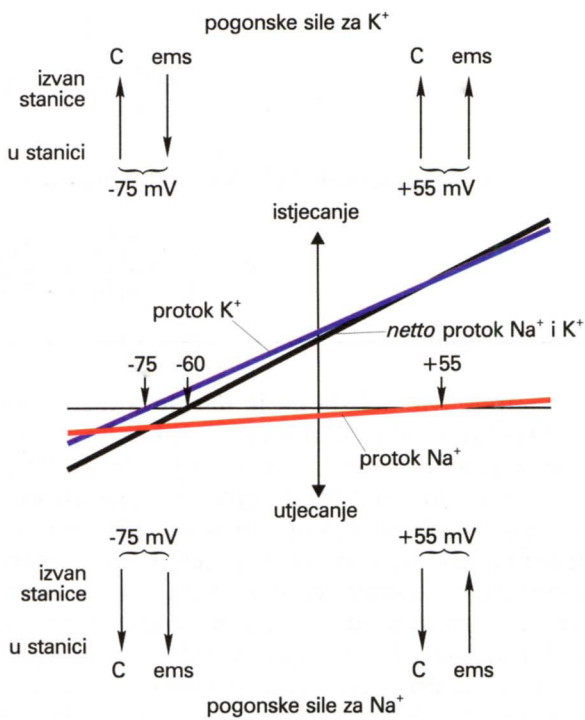
Slika 8-5. Odnos membranskog potencijala (V_m) i $[\text{K}^+]_e$ u neuronu i gliji (logaritamska ljestvica). U gliji, $V_m = E_K$, dok u neuronu V_m odstupa od E_K pri relativno malim koncentracijama K^+ u izvanstaničnoj tekućini. Prema Kandel i sur. (1991), uz dopuštenje.

tako da je omjer izvanstanične prema unutarstaničnoj koncentraciji Cl^- još veći nego što bi bio kad bi ga uzrokovala samo pasivna difuzija. Učinak tako povećanog gradijenta koncentracije Cl^- je takav da je E_{Cl} negativniji od V_R . To dovodi do stalnog "curenja" Cl^- u stanicu, što je uravnoteženo

Teorijom sržnog vodiča tumačimo pasivna električna svojstva membrane

Akson je sličan podmorskom telegrafskom kabelu

Pasivno širenje električnih signala u neuronu temelji se na pasivnim električnim svojstvima neuronske membrane. Riječ je o tzv. **kabelskim svojstvima** (jer sličje pasivnim električnim svojstvima podmorskog telegrafskog kabela). Naime, citoplazma neurona i izvanstanična tekućina su dobri vodiči (poput bakrene žice i morske vode), a lipidni dvosloj stanične membrane i mijelin služe kao izolacijska ovojnica (sl. 8-8). Baš zbog toga u analizi širenja subliminalnih električnih signala duž neurona rabimo jednačbe i formule kojima je Lord Kelvin prvi opisao



Slika 8-6. V_R (potencijal mirujuće membrane) je potencijal pri kojem su utjecanje Na^+ u stanicu i istjecanje K^+ iz stanice *upravo uravnoteženi* (crna crta). Usmjerenost i amplituda električne (ems = elektromotorna sila, tj. električni gradijent) i kemijske sile (C = koncentracijski gradijent) shematski su prikazani za dvije različite vrijednosti V_m . Razlika u nagibu pravaca K^+ (plavo) i Na^+ (crveno) uzrokovana je činjenicom da je mirujuća membrana mnogo propusnija za K^+ nego li za Na^+ . Prema Kandel i sur. (1991), uz manje izmjene.

širenje promjene električnog potencijala duž transatlantskog telegrafskog kabela. Kelvin je otkrio da svojstva malog odsječka kabela može opisati modelom s četiri pasivne električne komponente (tri otpora i jednim kapacitetom):

- 1) malim otporom protjecanju struje kroz srž (žicu) kabela, što je dobar vodič;
- 2) malim otporom protjecanju struje kroz oceansku vodu, što je također dobar vodič;
- 3) velikim otporom protjecanju struje kroz izolacijsku ovojnicu kabela; taj otpor spojen je usporedno s
- 4) kapacitetom izolacijske ovojnice.

Ludwig Hermann je 1872. spoznao da se zbivanja u membrani aksona, izloženoj subliminalnim električnim podražajima, mogu točno opisati i oponašati istim skupom pasivnih elemenata (sl. 8-9C):

- 1) otporom membrane (R_m),
- 2) kapacitetom membrane (C_m),
- 3) otporom vanjskog medija tj. izvanstanične tekućine (r_c) i
- 4) otporom unutarnjeg medija tj. aksoplazme (r_i).

Te četiri električne komponente i reakcije membrane što se na njima temelje, nazivamo **pasivnim** jer se njihova svojstva ne mijenjaju kao funkcija primijenjenog napona, a tumačimo ih **teorijom sržnih vodiča** (engl. core conductor theory; izvorni Hermannov naziv bio je Kernleitertheorie). Za razliku od pasivnih svojstava, *aktivna* svojstva i odgovori membrane (ispravljanje - rektifikacija, akcijski potencijal i sinaptički potencijal) uvjetovana su promjenama membranskog otpora, odnosno membranske vodljivosti za ione. Poznavanje pasivnih svojstava prijeko je potrebno za

razumijevanje aktivnih. Stoga ćemo prvo upoznati odgovarajuće strukturne elemente stanične membrane i jednostavni model ekvivalentnog električnog kruga.

Pasivna električna svojstva prikazujemo modelom ekvivalentnog električnog kruga

Tri ključna elementa što ih neuron koristi u električnoj signalizaciji (ionske kanale, gradijente koncentracije iona i sposobnost membrane da pohrani naboj) možemo prikazati jednostavnim matematičkim modelom, kakav se koristi u opisu električnih krugova. Takav model nazivamo **ekvivalentnim električnim krugom**, a u njemu su sva bitna funkcionalna svojstva neurona predstavljena električnim krugom što se sastoji jedino od vodiča/otpornika, izvora elektromotorne sile (baterija) i kondenzatora (sl. 8-9B). Model nam omogućuje intuitivno razumijevanje, ali i kvantitativni opis načina na koji protjecanje struje uzrokovano kretanjem iona stvara električne signale u živčanim stanicama.

Prvo određena fizička svojstva membrane povezujemo s određenim električkim svojstvima (sl. 8-10).

Ioni prolaze kroz **ionske kanale**; stoga ionske kanale predstavljamo simbolom **otpornika, tj. vodiča** - vodljivost je obrnuto proporcionalna otporu, $G = 1/R$ (sl. 8-10, lijevo gore). No, kako ioni kroz kanal prolaze niz svoj elektrokemijski gradijent, tj. zbog djelovanja elektromotorne sile, svaki otvoreni ionski kanal pridonosi stvaranju razlike potencijala kroz membranu. Stoga ionske kanale također možemo prikazati kao **izvore elektromotorne sile, tj. baterije**. Baterija (npr. Voltin članak) je izvor elektromotorne sile, koju proizvodi na temelju razlike kemijskih potencijala svojih elemenata. Prema tome, *ionski kanal prikazujemo otpornikom što je serijski spojen s baterijom* (sl. 8-10, sredina gore). Oznaka za vodljivost *jednog* ionskog kanala je g' - npr. g'_K je vodljivost jednog K^+ -kanala, a g_K je oznaka za *ukupnu* vodljivost membrane za K^+ (zbroj vodljivosti svih K^+ -kanala prisutnih u membrani). Ta je vodljivost jednaka umnošku vodljivosti jednog kanala i ukupnog broja takvih kanala ($g_K = N \times g'_K$ - sl. 8-10, drugi red).

Kad sve tako prikazane ionske kanale spojimo usporedno, dobijemo prikaz *ukupne ionske vodljivosti* membrane ($G = g_K + g_{\text{Na}} + g_{\text{Cl}}$; sl. 8-10, treći red), odnosno **ukupne ionske struje** što prolazi kroz membranu. Nastali membranski potencijal opisujemo već spomenutom GHK jednadžbom. Nadalje, i aksoplazma (citoplazma) i izvanstanična tekućina izvrsni su vodiči struje. Stoga njihovu vodljivost prikazujemo kao *serijski spojene otpornike s vrlo malim otporom* (sl. 8-9C i 8-10, donji red, r_c i r_i).

Lipidni dvosloj stanične membrane djeluje kao **kondenzator** (vidi niže), pa je **kapacitet** (uz otpor i vodljivost) treće bitno električno svojstvo stanične membrane (sl. 8-10, donji red). Kad sva ta tri elementa spojimo na odgovarajući način, dobijemo ekvivalentni električni krug stanične membrane (sl. 8-9B i 8-10, donji red). Poznavanje tog modela olakšava nam proučavanje otpora, vodljivosti i kapaciteta membrane neurona i aksona.

Otvaranje ionskih kanala dovodi do smanjenja membranskog otpora i povećanja vodljivosti membrane

Pasivna električna svojstva pogodno prikazujemo tako da u neuron unutarstaničnom mikroelektrodom "ubacujemo"

| Pogonska sila | | netto pogonska sila \times Permeabilnost (P_i) } <i>netto</i> protok |
|---------------|---------------------|---|
| Kemijska | Električna | |
| e | Na ⁺ +++ | ↓ $\times P_{Na} =$ ↓ |
| i | Na ⁺ --- | |
| e | K ⁺ +++ | ↑ $\times P_K =$ ↑ |
| i | K ⁺ --- | |
| e | Cl ⁻ +++ | ↔ $\times P_{Cl} =$ ↔ |
| i | Cl ⁻ --- | |

Slika 8-7. Neto protoci Na⁺, K⁺ i Cl⁻ kroz membranu određeni su elektrokemijskim gradijentima i propusnošću membrane (vodoravne strelice znače da nema neto protjecanja iona). Prema Kandel i sur. (1991), uz manje izmjene.

male količine depolarizirajuće ili hiperpolarizirajuće struje. Takve stupnjevane strujne udare (jakosti nekoliko nA ili slabije) nazivamo "pravokutnim" strujnim udarima (engl. rectangular current pulse - sl. 8-9A). Primjerice, tako možemo prikazati omjer promjene membranskog potencijala (DV_m) i jakosti struje (I) što teče kroz membranu. Taj omjer je **membranski otpor** (R_m), odnosno mjera sposobnosti membrane da se odupre protjecanju struje.

Recipročna vrijednost otpora ($1/R$) mjera je sposobnosti membrane da vodi struju, tj. **vodljivosti membrane** (G - mjerna jedinica je Siemens, S). Kako $R_m = DV_m / I$, $G = I / DV_m$.

Dakle, membrana s otporom od npr. 10^6 Ohma ima i vodljivost od 10^{-6} Siemens. *Smanjenje membranskog otpora ekvivalentno je povećanju njezine vodljivosti.*

Vjerojatno ste već shvatili da je protjecanje iona kroz otvorene ionske kanale stanične membrane ključni događaj u nastanku promjena membranskog potencijala.

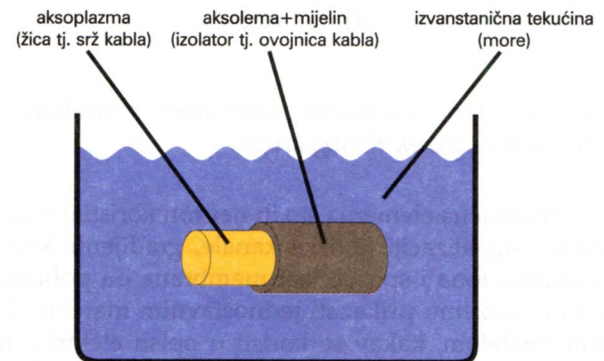
Otvaranjem kanala smanjuje se membranski otpor, a povećava se vodljivost membrane. Stoga brojnost, vrste i raspored ionskih kanala u staničnoj membrani imaju ključnu ulogu u određivanju njezinih električnih svojstava i u neuronskoj signalizaciji.

Krivulja odnosa struje i napona otkriva nam ispravljačka (rektifikacijska) svojstva stanične membrane

Kad kroz membranu propuštamo stupnjevane udare depolarizirajuće i hiperpolarizirajuće struje, možemo utvrditi **odnos struje i napona** stanice i istražiti je li zapis membranskog otpora linearan (što bi bio znak da je otpor posve pasivno svojstvo) ili se pak otpor mijenja ovisno o membranskom potencijalu (sl. 8-11). U većini neekscitabilnih stanica, ali i nekim neuronima, omjer DV_m / DI je konstantan za male, subliminalne, depolarizirajuće ili hiperpolarizirajuće "strujne korake" (sl. 8-11A). U takvim je stanicama otpor konstantan (u navedenom rasponu) i ne ovisi o membranskom potencijalu.

Međutim, u većini neurona otpor nije linearan, nego je manji za protjecanje struje u jednom smjeru, a veći za protjecanje struje u suprotnom smjeru. To asimetrično obilježje membranskog otpora je aktivni odgovor membrane - **ispravljanje (rektifikacija)**. Rektifikacija tijekom postojanog stanja općenito poprima dva oblika: 1) jedan oblik je **odgođeno ispravljanje** (engl. delayed rectification), do kojeg dolazi kad je membranski otpor depolariziran u odnosu na mirujuću razinu (sl. 8-11B) - to možemo opaziti kad membranu depolariziramo udarom konstantne struje, pa DV_m opada uslijed pada otpora što je odgođen u odnosu na početak strujnog udara. U većini neurona taj pad potencijala uzrokuju dva činitelja: pad otpora i postojanje ionske baterije za kalijeve ione (E_K) što je spojena u niz s otporom i ima vrijednost (-75 mV) negativniju od potencijala mirujuće membrane (-60 mV). Drugim riječima, ovdje membrana pruža manji otpor (depolarizirajućoj) struji prema van nego (hiperpolarizirajućoj) struji prema unutra. Što je veća depolarizacija, odgođeno ispravljanje je izraženije, a većina neurona pokazuje odgođeno ispravljanje tek pri vrijednostima što su blizu praga akcijskog potencijala (ili više od tog praga) - no neki neuroni to svojstvo iskazuju već i pri malim depolarizacijama.

2) drugi oblik je **anomalno ispravljanje** (engl. anomalous rectification - sl. 8-11C), jer se odvija u smjeru suprotnom od onog u odgođenom ispravljanju. To obično opažamo kad membranski potencijal hiperpolariziramo u odnosu na mirujuću razinu, a pojavu opažamo kao smanjen otpor (hiperpolarizirajućoj) struji prema unutra u odnosu na otpor (depolarizirajućoj) struji prema van.

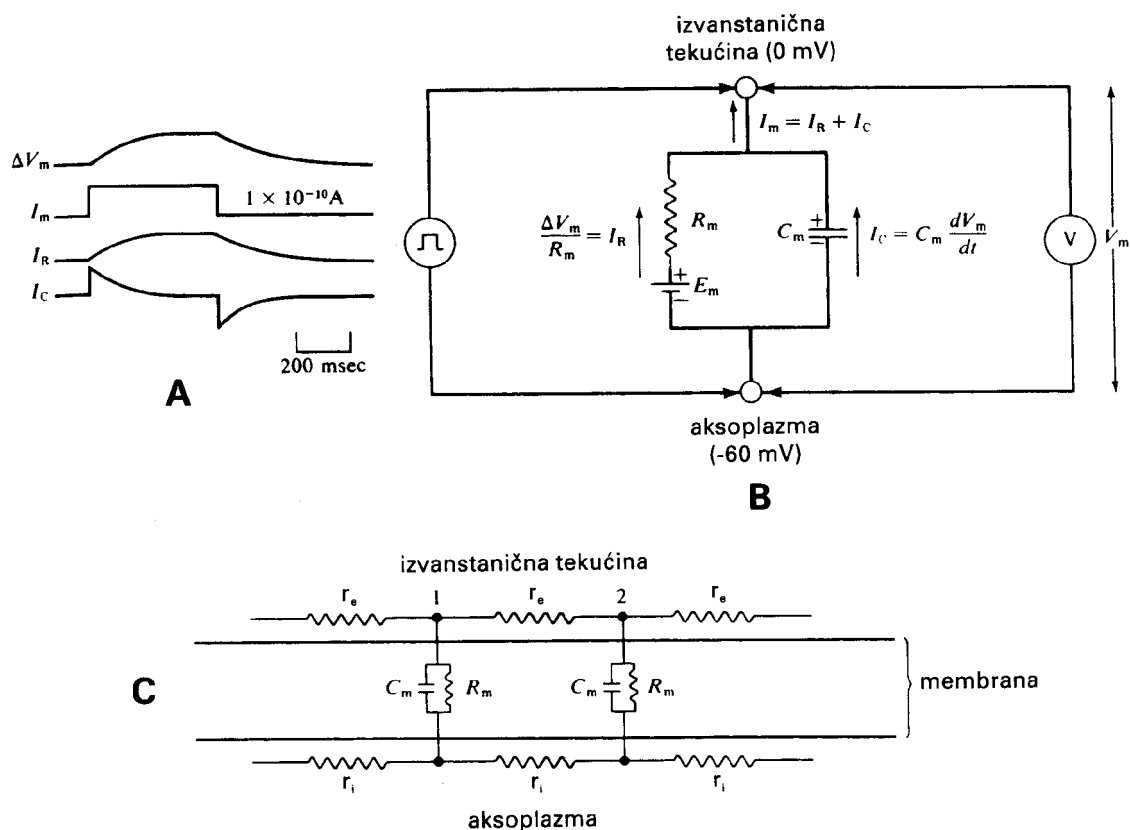


Slika 8-8. Po svojim pasivnim električnim svojstvima, akson je sličan podmorskom telegrafskom kabelu.

Membrana djeluje kao električni kondenzator

Ubacivanjem malih strujnih udara u stanicu, možemo postići da se strujni udar (I_m) što izaziva promjenu membranskog potencijala (DV_m) povećava i smanjuje vrlo naglo; međutim, izazvana promjena membranskog potencijala se povećava i smanjuje uočljivo sporije (sl. 8-9A). To je uzrokovano postojanjem **kapaciteta membrane** (C_m), što nastaje zbog toga što *lipidni dvostraj djeluje kao električni kondenzator* (sl. 8-12).

Električni kondenzator je naprava za pohranjivanje razdvojenih električnih naboja, sastavljena od dva vodiča razdvojena izolatorom. Membrana je poput pločastog kondenzatora (sl. 8-12, lijevo), u kojem je lipidni dvostraj izolator što razdvaja naboje, a oblak kationa s vanjske i



Slika 8-9. Ekvivalentni električni krug komadića aksoske membrane. **A.** Usporedba amplituda i vremenskog tijeka ionske (I_R) i kapacitivne (I_C) komponente četvrtastog strujnog udara (I_m) jakosti 0,1 nanoampera, što uzrokuje pojavu elektrotoničkog potencijala (ΔV_m). **B.** Ekvivalentni električni krug membranskog potencijala (V_m) sastoji se od baterije što predstavlja potencijal mirujuće membrane (E_m), serijski spojene s otporničkim elementom, tj. membranskim otporom (R_m), a paralelno spojene s kapacitivnim elementom, tj. membranskim kapacitetom (C_m). Kad kroz komadić membrane (predstavljen ovim krugom) poteče membranska struja prema van (I_m), dio te struje teče kroz otpornički element (to je ionska struja, I_R), a dio teče u »ploče« kapacitivnog elementa (to je kapacitivna struja, I_C). **C.** Ekvivalentni električni krug stanične membrane. Zbog lakšeg razumijevanja, otpor (R_m) i kapacitet (C_m) membrane predstavljeni su kao zasebni elementi (u stvarnosti, oboje su jednoliko raspodijeljeni po staničnoj površini). Slično tome, unutarnji citoplazmatski otpor (r_i) i vanjski otpor izvanstanične tekućine (r_e) predstavljeni su opet kao zasebni elementi (iako su u stvarnosti također raspodijeljeni kontinuirano kroz ta dva medija). Ti su otpori bitni za kabelska svojstva membrane. Za pojedinosti vidi tekst. Prema Kandel i sur. (1976), uz manje izmjene.

oblak aniona s unutarnje strane membrane su dva pločasta vodiča na kojima je pohranjen naboj (sl. 8-12, desno). Naravno, stanična membrana nije čisti lipidni dvosloj, nego sadrži i ionske kanale. Zbog toga membrana nije savršen kondenzator niti savršen izolator, već kroz nju struja pomalo "curi". Ipak, kako je broj ionskih kanala po jedinici površine membrane relativno malen, površina kapacitivnog dijela membrane je barem 100 puta veća od ukupne površine svih ionskih kanala. Stoga je membrana još uvijek prilično dobar izolator i kondenzator.

Struja teče u ploče kondenzatora (ili iz njih) samo kad se napon kroz kondenzator mijenja; jednom kad je kondenzator nabijen na napon "pogonskog" potencijala, nema daljnjeg protjecanja takve kapacitivne struje (I_C). Dakle, kondenzator ne priječi promjenu napona, ali *usporava početak i završetak te promjene*.

Drugim riječima, kad udar konstantne struje izaziva promjenu membranskog potencijala, razmjerna količina naboja (aniona i kationa) se nakuplja na vanjskoj i unutarnjoj površini membrane. Stoga je kapacitet membrane (C_m) jednak omjeru količine naboja (Q , u kulonima) razdvojenih membranom i promjene membranskog potencijala: $C_m = Q/\Delta V_m$. Kapacitet je izravno razmjernan površini membrane (veća površina vanjskog i unutrašnjeg tekućeg vodiča omogućuje

membrani da pohrani veću količinu naboja) a obrnuto je razmjernan debljini membrane (porast debljine smanjuje učinak što ga naboj na jednom vodiču ima na naboj na drugom vodiču - tj. smanjuje uzajamno privlačenje suprotnih naboja na dvije ploče membranskog kondenzatora). Kako su sve membrane podjednako tanašne (7.5 nm), membranski kapacitet (C_m) ovisi poglavito o površini i standardiziran je na 1 cm² membrane. Stoga $V_m = Q/C_m$. Kapacitet mjerimo u faradima; 1 F = 1 kulon (6.24 x 10¹⁸ elektrona) po voltu.

$$I_c = C_m \frac{\Delta V_m}{\Delta t}$$

Membranska struja (I_m) ima dvije komponente: kapacitivnu (I_C) i ionsku (I_R)

$$I_m = \frac{\Delta V_m}{R_m} + C_m \frac{\Delta V_m}{\Delta t}$$

Membranski kondenzator pohranjuje naboj. Stoga struja što počne protjecati kroz membranu ne može odmah

$$I_m = I_R + I_C$$

promijeniti membranski potencijal. Otpor i kapacitet membrane spojeni su usporedno, pa su i naponi kroz otpor i kapacitet jednaki - u svakom času, naboj C_m je razmjernan membranskom potencijalu.

Struja može promijeniti membranski potencijal tek nakon što promijeni naboj membranskog kondenzatora (na razinu što odgovara novom membranskom potencijalu). Stoga struja prvo teče u ploče kondenzatora (i iz njih) i time mijenja njihovu količinu naboja. S postupnim približavanjem membranskog potencijala novoj vrijednosti, sve manje struje teče kroz kapacitet, a sve više kroz otpor (tj. kroz ionske kanale što se počinju otvarati). Kad je membranski kondenzator posve nabijen, sva struja protječe kroz otpor (tj. kroz otvorene ionske kanale).

Obrnuto se zbiva kad električno podraživanje prekinemo (tj. isključimo struju): membranski potencijal opet se na početnu razinu vraća postupno - prvo se opet mora uspostaviti početni naboj membranskog kondenzatora. Kad kažemo da "struja teče kroz kondenzator", samo nastojimo istaknuti da struja mijenja količinu naboja na pločama kondenzatora - u zbilji, struja ne može teći kroz kondenzator, jer ne može proći kroz izolator što razdvaja njegove ploče.

Struja što teče "kroz kapacitet" je **kapacitivna struja** (I_C), a struja što teče kroz otpor je **rezistivna struja** (I_R). Kako u tkivu električni naboj prenose ioni (a ne elektroni), rezistivnu struju obično nazivamo **ionskom strujom** (proučite ponovno sl. 8-9A i B!). Rezistivnu struju ponekad nazivamo i **omskom**, jer je podložna Ohmovom zakonu: $I = U/R$, tj. $I_R = D V_m /$

Kapacitivna struja (I_C) razmjerna je brzini promjene količine naboja: $I_C = DQ/Dt$. Kako $Q = C_m V_m$, kapacitivnu struju prikazuje sljedeća jednadžba:

Stoga će ukupna membranska struja (I_m) biti odnosno

Vremenska i prostorna konstanta membrane ključni su pokazatelji elektrotoničkog širenja promjena membranskog potencijala

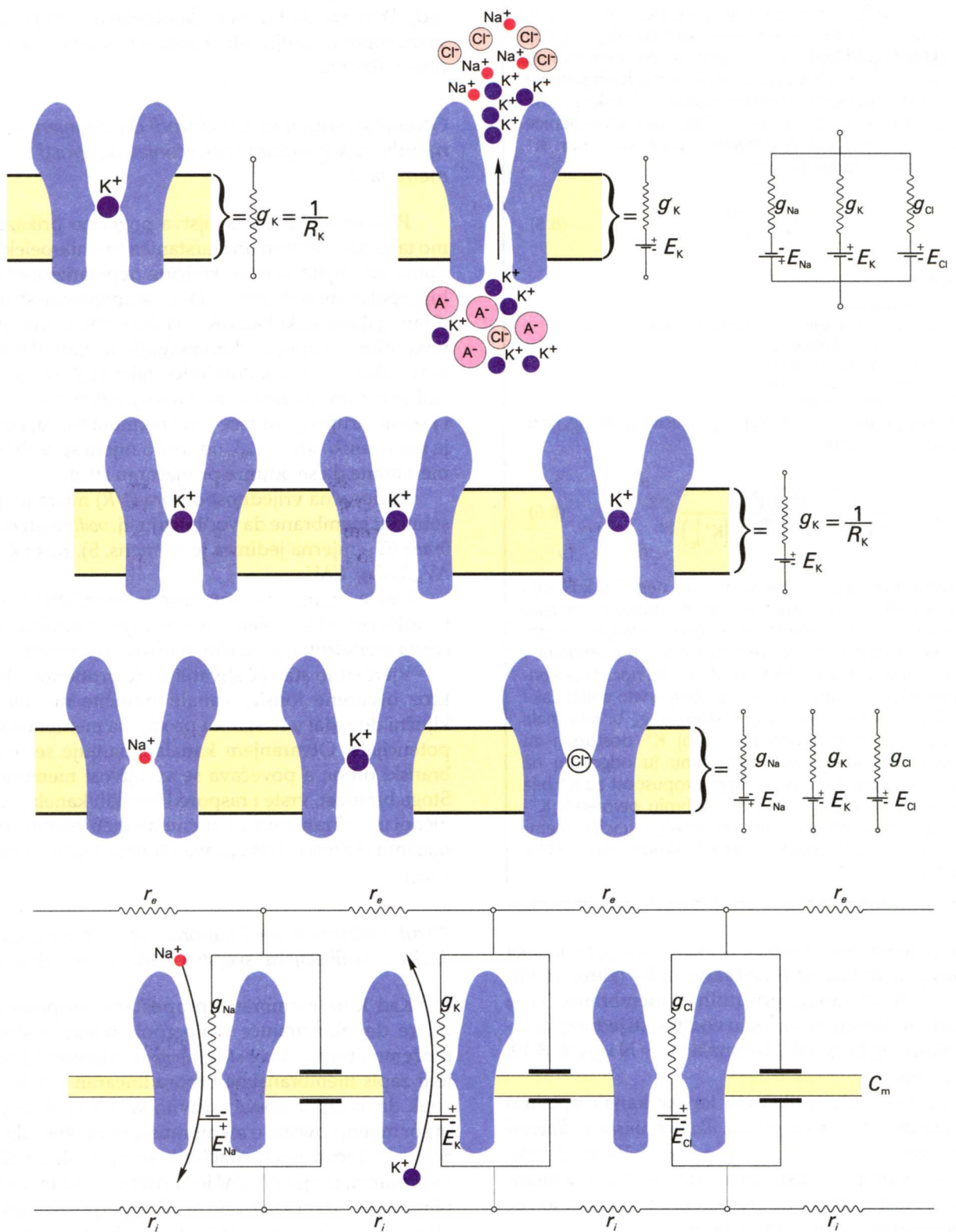
Pasivna svojstva ekvivalentnog električnog kruga (i membrane aksona) mogu se cjelovito opisati vremenskom i prostornom konstantom (sl. 8-13). Ti su parametri ključni za razumijevanje doprinosa pasivnih svojstava neurona procesu neuronske integracije. **Vremenska konstanta** odražava brzinu kojom se membranski potencijal mijenja kad se pomiče s jedne razine na drugu. **Prostorna konstanta** opisuje način smanjivanja promjene membranskog potencijala s udaljenošću od mjesta nastanka. Naime, kad se promjena membranskog potencijala elektrotonički širi duž aksona, dolazi do njezinog **slabljenja (atenuacije)** s rastućom udaljenošću (sl. 8-13A, B). Subliminalne promjene membranskog potencijala smanjuju se eksponencijalno, obično za 63% ($1 - 1/e$), tj. na 37% ($1/e$) od prethodne vrijednosti za svaku jedinicu duljine (npr. 1 cm - sl. 8-13B,C). Te promjene bilježimo tako što nekoliko bilježnih mikroelektroda postavimo na odgovarajuće razmake duž aksona (sl. 8-13C, sredina). **Vremenska konstanta membrane** (t_m) je vrijeme potrebno da udar konstantne struje nabije membranski kapacitet (kuglaste stanice) na 63% njegove konačne vrijednosti (tj. na $1 - 1/e$ konačne vrijednosti) (sl. 8-13C,

gornji dio, $t_m = 100$ msec), odnosno vrijeme potrebno da se taj kapacitet smanji na 37% ($1/e$) početne vrijednosti.

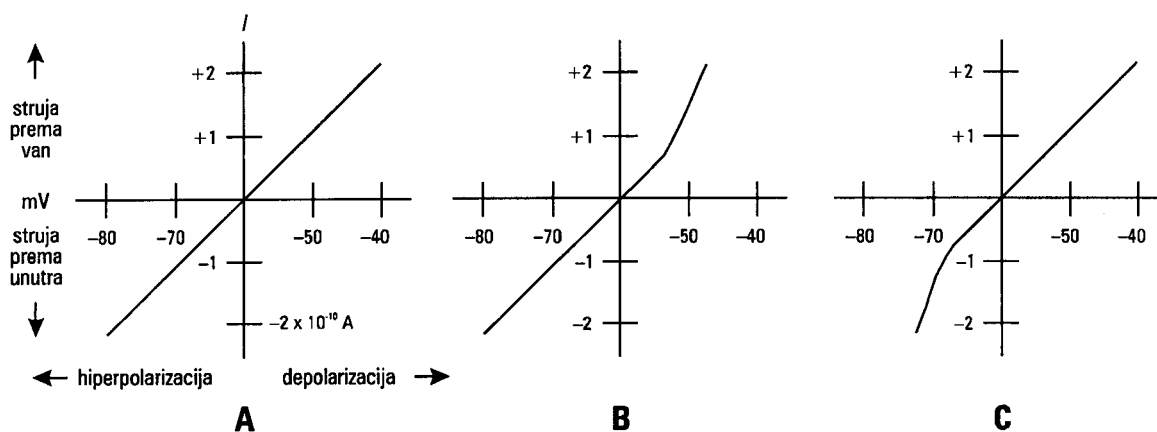
Prostorna (duljinska) konstanta membrane (λ) je udaljenost na membrani (npr. aksona) duž koje se elektrotonički vođena promjena membranskog potencijala smanji za 63% ($1 - 1/e$) od svoje početne vrijednosti, tj. na 37% ($1/e$) (sl. 8-13C, donji dio, odnosno udaljenost od X1 do X3 na sl. 8-13B).

Do opisanog slabljenja elektrotonički vođenih signala dolazi zbog sljedećeg:

- 1) s rastućom udaljenošću od mjesta nastanka promjene membranskog potencijala, otpor aksoplazme (r_i) postaje značajan čimbenik što otežava protjecanje struje kroz neuron;
- 2) nešto struje "pobjegne" kroz membranu u izvanstaničnu tekućinu (čiji je otpor malen!) dok elektrotonički signal putuje duž membrane (jer membrana nije savršen izolator).



Slika 8-10. Sastavljanje ekvivalentnog električnog kruga stanične membrane neurona i aksona. Za pojediniosti vidi tekst.



Slika 8-11. Krivulja odnosa struje i napona otkriva nam rektifikacijska svojstva stanične membrane. **A.** *Linearni odnos struje i napona:* stupnjevita povećanja jačine struje prema van i struje prema unutra uzrokuju proporcionalna i simetrična povećanja elektrotoničkih potencijala. **B.** *Odgodeno ispravljanje:* stupnjevita povećanja jačine struje prema unutra dovode do proporcionalnih povećanja hiperpolarizirajućih elektrotoničkih potencijala; no, struja prema van dovodi do depolarizacije što opada na novu razinu potencijala nakon kratke odgode. To je posljedica odgođenog povećanja vodljivosti u odgovoru na depolarizirajuću struju (odgođena rektifikacija), pa krivulja odnosa struje i napona karakteristično zavija prema gore (u području depolarizirajućih vrijednosti membranskog potencijala). **C.** *Anomalno ispravljanje:* stupnjevana povećanja jačine struje prema van dovode do proporcionalnih povećanja depolarizirajućih elektrotoničkih potencijala. Međutim, struja prema unutra uzrokuje progresivno manje hiperpolarizirajuće promjene potencijala. To je odraz povećanja vodljivosti u odgovoru na hiperpolarizirajuću struju (anomalno ispravljanje), pa krivulja odnosa struje i napona karakteristično zavija prema dolje (u području hiperpolarizirajućih vrijednosti membranskog potencijala). Prema Kandel (1976), uz dopuštenje.

Ponovimo sada temeljnu poruku dosadašnjeg dijela ovog poglavlja: pasivna svojstva neuronske membrane nalik su takvim svojstvima podmorskog telegrafskog kabela. Zbog slabljenja signala duž kabela, sam kabel nije naprava pogodna za signalizaciju na veću udaljenost. U telegrafiji se taj problem rješava ugrađivanjem pojačala na određenim razmacima. U aksonu tome služi (cijelom duljinom membrane!) posebni samoobnavljajući proces - akcijski potencijal.

Nastanak i vođenje akcijskog potencijala

Akcijnski potencijal je kratkotrajni val depolarizacije, konstantne amplitude, što duž aksona putuje konstantnom brzinom

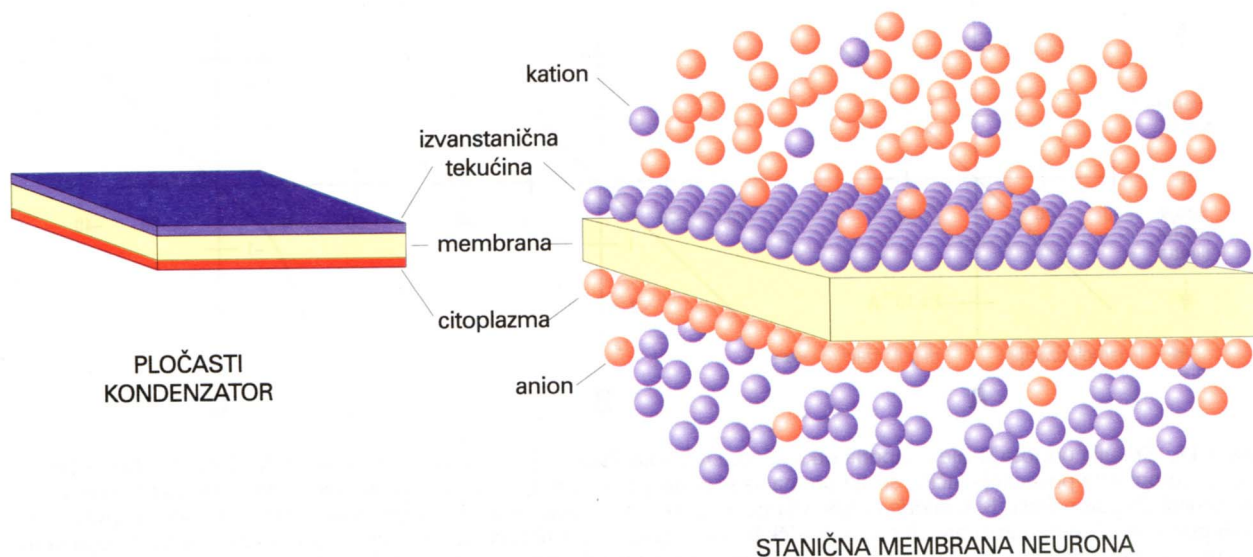
Već početkom XIX. stoljeća, znanstvenici su jasno spoznali da je živčani impuls električna pojava. Pri-mjericice, između 1827. i 1843. Nobili, Matteucci i Du Bois-Reymond su jednostavnim pokusima, prislonivši jednu elektrodu na zdravi a drugu na ozlijeđeni dio živca, pokazali da se između zdravog i ozlijeđenog dijela živca uspostavi strujni krug (poteče tzv. "struja ozljede" ili "struja razgraničenja" - njem. Verletzungsstrom, Demarkationsstrom; engl. injury current, demarcation current) i da je *unutrašnost živca električki negativna u odnosu na izvanstaničnu tekućinu*. Hermann Helmholtz je 1850. prilično točno izmjerio brzinu živčanog impulsa (20-40 m/sec u živcima žabe i čovjeka) i time dokazao da je ta brzina konačna i mnogo manja od brzine širenja električne struje kroz metalnu žicu. Time je Helmholtz dokazao da je živčani impuls zasebna, **elektrokemijska pojava**. Štoviše, već su ti istraživači uočili da kratkotrajna, slaba i lokalna katodna stimulacija živca uzrokuje nastanak malog vala depolarizacije što brzo opada s udaljenošću - tu je pojavu Emil Du Bois-Reymond nazvao **elektrotonus**. Drugim riječima, spoznalo se da je elektrotoničko vođenje jedno od temeljnih pasivnih električnih svojstava živčanog tkiva.

S druge strane, činilo se da je živčani impuls uzrokovan nekim posebnim svojstvom živčanog tkiva, vezanim uz

njegovu spontanu aktivnost. Stoga je to svojstvo nazvano **aktivnim svojstvom**, struje što ga izazivaju nazvane su **akcijske struje** (njem. Tätigkeitsströme, Aktionströme; engl. action currents), a električni zapis živčanog impulsa je nazvan **akcijski potencijal** (njem. Tätigkeitspotential, Aktionpotential; engl. action potential).

Alan Hodgkin je 1937. pothlađivanjem (na -1°C) malog odsječka živca (*n. ischiadicus* žabe) blokirao vođenje akcijskog potencijala i dokazao da akcijski potencijal što doputuje do bloka (i tu se prekine!) može povećati ekscitabilnost odsječka aksona smještenog tik iza bloka. Promjenu membranskog potencijala, nastalu iza bloka Hodgkin je nazvao "izvanjski potencijal" i pokazao je da je to zapravo elektrotonički vođen potencijal što se eksponencijalno smanjuje na $1/e$ (37%) tj. za $1 - 1/e$ (63%) svoje početne vrijednosti duž udaljenosti λ (prostorna konstanta membrane). Time je dokazano da se živčani impulsi mogu prenositi elektrotoničkim strujama, odnosno da lokalni električni strujni krugovi što nastaju u aktivnom dijelu membrane ekscitiraju sljedeći (još mirujući) dio membrane aksona. *Živčani impuls je val depolarizacije što nastaje u aksonskom brežuljku i duž aksona putuje konstantnom brzinom i amplitudom (bez opadanja - nedeekrementno vođenje) sve do presinaptičkih završetaka aksona.*

Da bismo shvatili kako elektrotonički učinak blokiranog akcijskog potencijala povećava ekscitabilnost (tj. snižuje prag podražaja) odsječka membrane iza bloka, razmotrimo još jednom učinak subliminalnog podražaja na ekscitabilnost. Ekscitabilnost je obrnuto razmjerna pragu - što je prag niži, ekscitabilnost je veća i obrnuto. Ako primijenimo subliminalni strujni podražaj, pa ga prekinemo, depolarizacija traje još neko vrijeme nakon prestanka protjecanja struje. Tijekom tog razdoblja, *prag je snižen a ekscitabilnost povećana*. Da bismo izmjerili opseg te promjene tj. tijek promjena ekscitabilnosti izazvanih prvim primijenjenim podražajem, prijeko je potrebno pratiti učinak drugog podražaja, primijenjenog u različitim vremenskim razmacima nakon prvog. Riječ je o tehnici uvjetovanja-provjeravanja (engl. conditioning-testing



Slika 8-12. Stanična membrana ima svojstva pločastog kondenzatora (za pojedinosti vidi tekst).

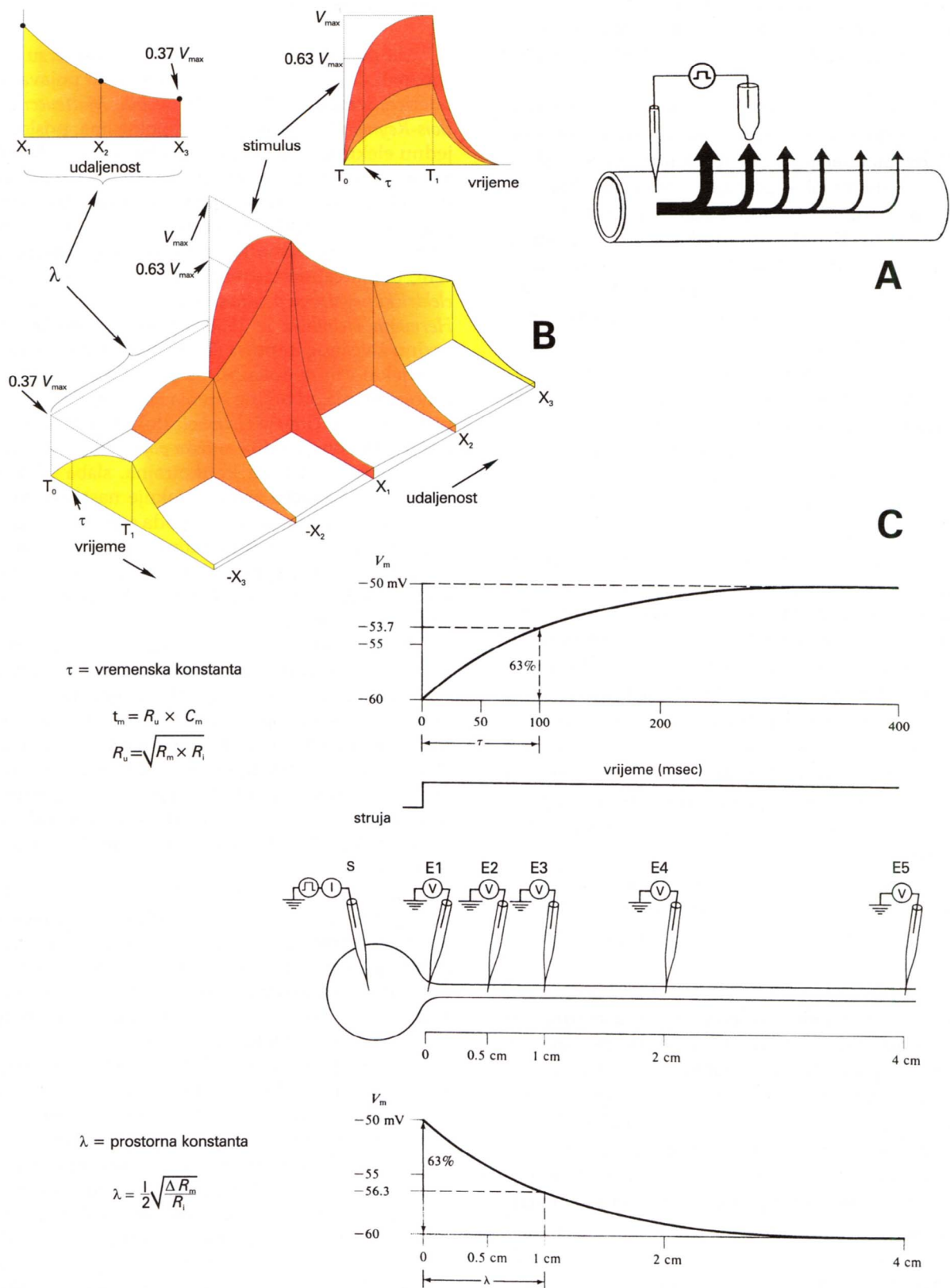
technique). Prvi podražaj je uvjetujući podražaj (engl. conditioning shock), a drugi podražaj je podražaj provjere (engl. test shock). Drugi podražaj (ako uslijedi dovoljno brzo nakon prvog!) može izazvati akcijski potencijal zbog toga što se *zbija s depolarizacijom zgoštom od prvog podražaja*. Istim postupkom mogu se pratiti i učinci produljene subliminalne stimulacije. U takvom slučaju, ispod stimulacijske katode ekscitabilnost se poveća na početku protjecanja struje, no potom se smanjuje na postojanju intermedijalnu vrijednost (iako struja ostaje konstantna). To smanjivanje ekscitabilnosti tijekom konstantnog protjecanja struje je **akomodacija**. Kad struja prestane teći, ekscitabilnost ispod katode smanji se na razinu nižu od one u mirovanju. Riječ je o pojavi **postkatodne depresije**. Mehanizmi tih promjena nisu u potpunosti razjašnjeni. Međutim, ključne spoznaje o naravi akcijskog potencijala stekli smo tek oko 1939., kad je uvođenjem tanašne unutarstanične mikroelektrode u divovski akson lignja (promjera do 1 mm!) prvi put postalo moguće izravno bilježiti promjene potencijala s obje strane membrane aksona, uzrokovane električnim podražajima stupnjevanog intenziteta.

Razmotrimo rezultate takvog pokusa na jednostavnom primjeru unutarstaničnog električnog podraživanja (sl. 8-14). Osim vanjske i unutarstanične elektrode za snimanje promjena električnog potencijala, u neuron usadimo još jednu, stimulacijsku elektrodu, preko koje neuron stupnjevito podražujemo malim strujnim udarima (npr. jakosti 2, 4, 6, 8 ili 10×10^{-10} A). Strujne udare (podražaje) proizvodi generator struje (stimulator) povezan sa stimulacijskom elektrodom, pa će struja teći između te elektrode i izvanstanične elektrode. Kako struja po definiciji teče od pozitivnog prema negativnom polu (u smjeru neto kretanja pozitivnog naboja), ako unutarstaničnu elektrodu načinimo pozitivnom, a izvanstaničnu elektrodu negativnom, struja će poteći kroz membranu *prema van iz stanice*. Zbog toga će se smanjiti polarnost membrane (depolarizacija - na sl. 8-14 "struja prema van"). I obrnuto, možemo unutarstaničnu elektrodu načiniti negativnom, a izvanstaničnu elektrodu pozitivnom, pa će tada struja poteći kroz membranu *u stanicu* (hiperpolarizacija - "struja prema unutra" na sl. 8-14). Uočite da sad govorimo o ukupnom smjeru kretanja električne struje kroz membranu

(uzrokovanom promjenama polarnosti elektroda), a ne o smjeru kretanja kationa kroz samu membranu!

Dakle, slabi udari (hiperpolarizirajuće) struje prema unutra proizvode malu hiperpolarizaciju, što se smanjuje s udaljenošću (duž aksona) od mjesta podraživanja. Slabi udari (depolarizirajuće) struje prema van proizvode malu depolarizaciju, što se također smanjuje s udaljenošću. Te male lokalne promjene membranskog potencijala su **elektrotonički potencijali**, a njihovo kretanje duž membrane je **elektrotoničko vođenje**. Takvo je vođenje izraz pasivnih električnih svojstava neurona, jer se amplituda signala postojano smanjuje s udaljenošću (sl. 8-13).

Međutim, ako primijenimo snažnije udare (depolarizirajućom) strujom prema van i time dosegamo kritični **prag depolarizacije**, pojavi se iznenadni ("eksplozivni"), veliki, kratkotrajni (1-10 msec) i aktivni odgovor membrane - **akcijski potencijal ili šiljak** (engl. spike, njem. Spitzenpotential) (sl. 8-14). **Prag** (lat. limes, engl. threshold, njem. Schwelle) je vrijednost membranskog potencijala pri kojoj opisana pojava nastaje. Akcijski potencijal nastaje "sve-ili-ništa" načinom (Dodatni okvir 8-4): supraliminalni podražaji ne uzrokuju povećanje amplitude akcijskog potencijala niti promjene njegovog oblika (sl. 8-14). Slika 8-14 prikazuje još dva bitna svojstva akcijskog potencijala: on u svom *uzlaznom kraku* ili "fazi uzdizanja" (engl. ascending limb, rising phase) ne samo da dokida potencijal mirujuće membrane (smanjivši ga od -60 mV na 0 mV) nego ga zakratko i obrne (na +55 mV). Taj **obrat potencijala** od 0 do



Slika 8-13. Tijekom širenja elektrotoničkih potencijala dolazi do njihovog eksponencijalnog slabljenja, a vremenska i prostorna konstanta membrane ključni su parametri tog procesa. Za pojedinosti vidi tekst. Nacrtno, uz izmjene, prema Kandel (1976). i Williams i Grossman (1977).

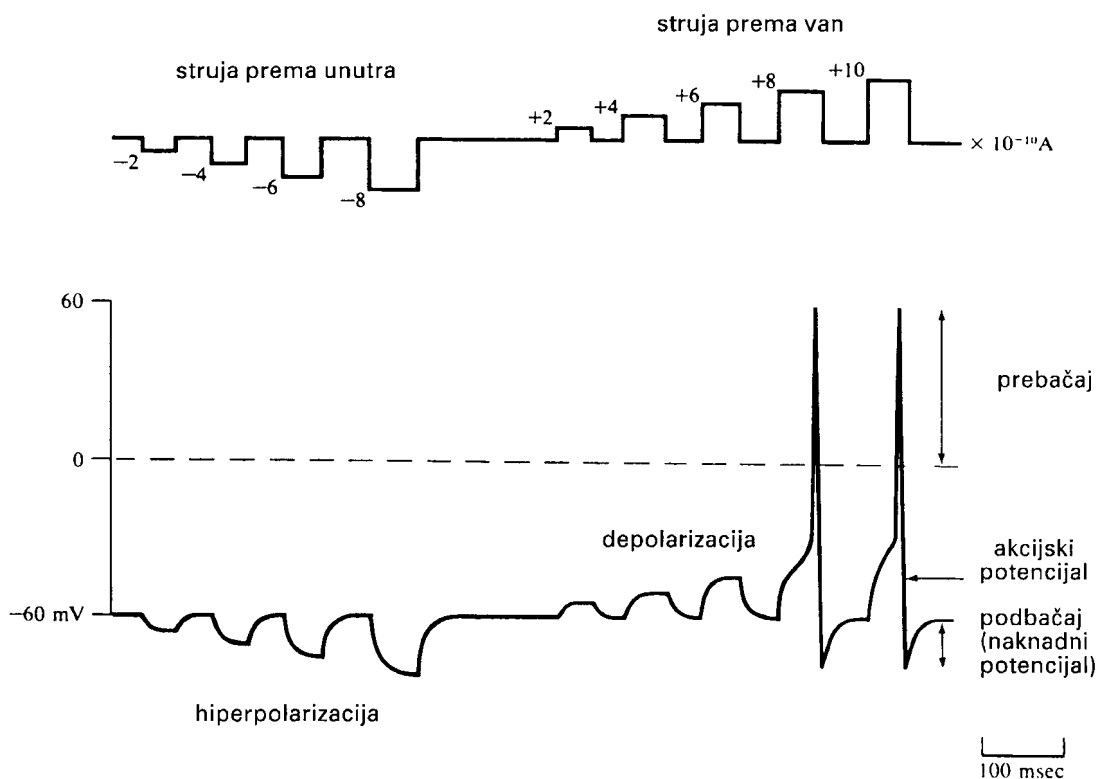
+55 mV je **prebačaj** (engl. overshoot). Štoviše, kad potencijal dosegne *vrhunac* (engl. peak), u svom *silaznom kraku* ili "fazi opadanja" (engl. descending limb, falling phase) on se opet ne vrati jednostavno na početnu vrijednost od -60 mV, nego se zakratko smanji na -65 ili čak -70 mV. To je **podbačaj** (engl. undershoot) ili **hiperpolarizirajući naknadni potencijal** (engl. hyperpolarizing afterpotential).

Ukratko, *šest bitnih obilježja akcijskog potencijala su: postojanje praga, sve-ili-ništa reakcija, prebačaj, podbačaj, konstantna brzina i konstantni intenzitet (amplituda)*. Na temelju opisanih svojstava, vođenje akcijskog potencijala se često uspoređuje s gorenjem štapina - jednom kad se dosegne kritična temperatura na jednom kraju štapina, zapali se i sljedeći odsječak štapina, pa sljedeći itd. Amplituda akcijskog potencijala je konstantna, jer energija potrebna za njegovo vođenje ne potječe od podražaja, nego se oslobađa cijelom duljinom aksona. Dakle, amplituda akcijskog potencijala ne ovisi o amplitudi početnog podražaja: kad podražaj dosegne vrijednost praga, akcijski potencijal uvijek ima jednaku amplitudu - mnogi činitelji mogu promijeniti energetska stanje aksona (metabolički poremećaji, hipoksija, pothlađivanje itd.) pa time i amplitudu akcijskog potencijala. Samo smo htjeli naglasiti da, u danim okolnostima, akson uvijek na podražaj prazne jakosti odgovara akcijskim potencijalom što je u tim okolnostima maksimalne vrijednosti - nakon podražaja, nastaje ili maksimalni akcijski potencijal ili nikakav. U skladu s navedenim, sve podražaje (na temelju njihovog

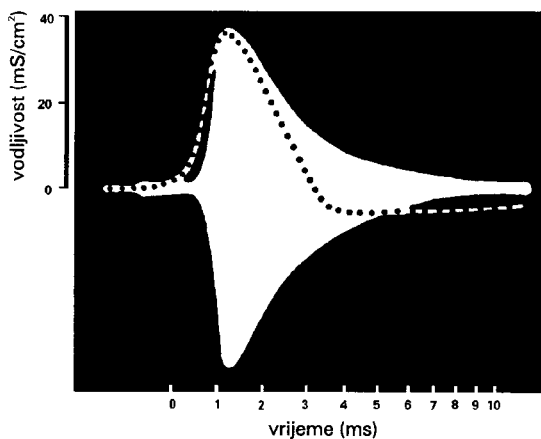
intenziteta i odnosa prema pragu) dijelimo u **subliminalne** (ispod razine praga), primjerene (adekvatne tj. **liminalne** - upravo na razini praga, prazne) i **supraliminalne** (iznad razine praga).

Aksijski potencijal praćen je prolaznim padom membranskog otpora

Cole i Curtis su 1939. uspjeli izmjeriti otpor i kapacitet mirujuće membrane divovskog aksona lignja - membrana ima kapacitet od 1 microF/cm², a otpor od otprilike 1.000 Ohm/cm². Potom su odlučili istražiti dolazi li do promjena kapaciteta i impedancije membrane tijekom akcijskog potencijala. Divovski akson lignja su postavili u uski žlijeb ispunjen morskom vodom i širok upravo toliko da u njega stane akson, a zatim su na suprotne strane žlijeba postavili par elektroda spojenih s Wheatstoneovim mostom. Cole i Curtis su električnim podraživanjem aksona izazvali akcijski potencijal i utvrdili da se (tijekom prolazanja akcijskog potencijala kraj bilježnih elektroda) membranski otpor naglo (ali privremeno!) smanji čak 40 puta (s vrijednosti od 1.000 Ohma/cm² na vrijednost od svega 25 Ohma/cm²), a potom se postupno vraća na početnu vrijednost. No, kapacitet membrane se tijekom akcijskog potencijala nije bitno promijenio (točnije, nakratko se smanjio za samo 2%). Štoviše, naglo smanjivanje otpora započinje na mjestu ugiba (infleksije) uzlaznog kraka akcijskog potencijala (sl. 8-15), to jest u času kad se membrana počinje spontano depolarizirati (javlja se struja prema unutra). Naime, prije toga membranski se potencijal smanjivao pod utjecajem stimulacijske struje (struja prema van) što je zapravo kapacitivna struja (I_C), a tek u toj točki (kad se počne javljati



Slika 8-14. Intracelularnom stimulacijom možemo prikazati nastanak akcijskog potencijala. Mali udari struje prema unutra (-) hiperpolariziraju i time inhibiraju neuron; mali udari struje prema van (+) depolariziraju i time ekscitiraju stanicu. Ako su udari depolarizirajuće struje dovoljno veliki (+8 do +10 x 10⁻¹⁰ A), dosegne se vrijednost praga i započinje akcijski potencijal. Akcijski potencijal je sve-ili-ništa pojava: njegova amplituda neće porasti pri supraliminalnom podražaju (usporedite šiljke u odgovoru na +8 i +10 x 10⁻¹⁰ A). Prema Kandel (1976), uz manje izmjene. Za dodatni opis vidi tekst.



Slika 8-15. Ova klasična slika prvi je izravn dokaz povećanja ionske propusnosti membrane tijekom akcijskog potencijala. Tijek povećanja membranske vodljivosti mjeri se *širinom bijele zone* fotografirane sa zaslona osciloskopa tijekom akcijskog potencijala (označenog točkastom crtom). Tijekom akcijskog potencijala, jako se smanji membranski otpor (i povećava se membranska vodljivost), a naglo smanjivanje otpora započinje na mjestu ugiba (infleksije) uzlaznog kraka akcijskog potencijala, tj. u času kad se membrana počne spontano depolarizirati (tj. javlja se struja prema unutra). Prema Cole i Curtis 1939., uz dopuštenje.

struja prema unutra) počinje prevladavati ionska struja (I_R). Drugim riječima, dok početni, eksponencijalno rastući, dio akcijskog potencijala (engl. foot - "podnožje šiljka") predstavlja očekivano električno izbijanje membranskog kondenzatora lokalnim strujnim krugovima iz susjednog područja membrane, točka ugiba (infleksije) pokazuje da sama membrana iznenadno generira vlastitu neto struju prema unutra. U toj točki elektromotorna sila membrane se počne mijenjati, a otpor se smanjuje (tj. vodljivost povećava) usporedno s tom promjenom. Time je zapravo potvrđena Bernsteinova pretpostavka o privremenom povećanju ionske propusnosti membrane tijekom akcijskog potencijala. No, tu "difuzijsku hipotezu" ne možemo provjeriti dok ne poznamo apsolutnu vrijednost akcijskog potencijala. Stoga je postalo prijeko potrebno razviti metode za izravno mjerenje akcijskog potencijala.

Prebačaj otkriva presudnu ulogu Na^+ u nastanku akcijskog potencijala

Hodgkin i Huxley su 1939. prvi puta uspjeli tanku elektrodu ugraditi uzdužno (oko 6 mm, tj. dok se snimani potencijal ne prestane mijenjati) u divovski akson lignja (promjera 0,5-1 mm!) i tako izravno izmjeriti akcijski potencijal (sl. 8-4). U skladu s Bernsteinovom hipotezom i prethodno opisanim pokusima, očekivali su da se V_m prolazno smanji na vrijednost od 0 mV, kad bi membrana postala prolazno propusna za sve ione. Međutim, posve neočekivano, promjena V_m s početnih -60 mV ne samo da je dosegla vrijednost od 0 mV, nego se nastavila s obrnutim predznakom sve do vrijednosti od otprilike +55 mV! Rat je, nažalost, prekinuo ta istraživanja, pa su Hodgkin i Huxley tek 1946. shvatili da membrana po svemu sudeći tijekom akcijskog potencijala postaje odabirno propusna za Na^+ - naime, +55 mV je (prema Nernstovoj jednadžbi) upravo E_{Na} . Eksperimentalna potvrda te hipoteze izravno je dovela do modernog shvaćanja da je **akcijski potencijal posljedica ciklusa individualnih promjena membranske propusnosti za Na^+ i K^+** . Naime, Hodgkin i

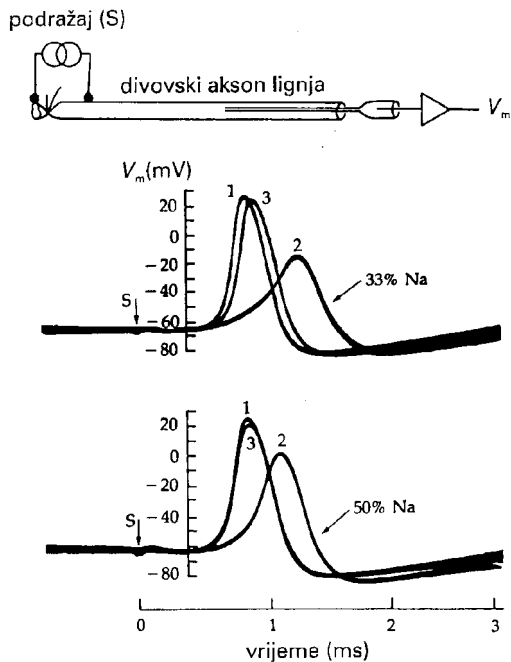
Katz prisjetili su se starog Overtonovog pokusa iz 1902., kojim je pokazano da preparat žabljeg mišića postaje nepodražljiv kad se koncentracija Na^+ u izvanstaničnoj otopini smanji na manje od 10% od svoje normalne vrijednosti u fiziološkoj Ringerovoj otopini. To znači da je za pojavu akcijskog potencijala prijeko potrebna relativno velika koncentracija Na^+ u izvanstaničnoj otopini. Koncentracija Na^+ u aksoplazmi je mala, a aksoplazma je u odnosu na izvanstaničnu tekućinu električno negativna. Stoga postoji moćan elektrokemijski gradijent što bi Na^+ nagonio u stanicu i V_m mijenjao prema vrijednosti od +55 mV (E_{Na}) *kad bi membrana bila propusna samo za Na^+* . Drugim riječima, privremeno veliko povećanje propusnosti za Na^+ (bez znatnog povećanja propusnosti za druge ione) bilo bi više nego dovoljno za objašnjenje opažene veličine obrata V_m . Tu svoju "natrijsku hipotezu" Hodgkin i Katz 1949. dokazali su sljedećim pokusom (sl. 8-16). Morsku vodu (a to je zapravo otopina NaCl što u pokusnoj posudici opluhuje akson) zamjenjivali su otopinama kolin-klorida, glukoze ili saharoze različitih koncentracija. I odista, što se više smanjivala koncentracija Na^+ u izvanstaničnoj tekućini, to je akcijski potencijal rastao manje strmo, širio se sporije i prebačaj je bivao sve manji. Primjerice, kad se koncentracija Na^+ smanji na manje od 20% od normalne vrijednosti, vođenje akcijskog potencijala se prekine. Dodatnim pokusima potvrđeno je da su za opažene promjene doista odgovorne jedino promjene koncentracije Na^+ , a ne i drugih iona.

Ako je membrana na vrhuncu aktivnosti toliko propusna za Na^+ , da je propusnost za druge ione zanemariva, potencijal bi se trebao mijenjati kao logaritamska funkcija $[Na^+]_e$, tj. smanjiti se za 58 mV pri svakom deseterostrukom smanjenju $[Na^+]_e$ (tako predviđamo Nernstovom jednadžbom). Hodgkin i Katz su to i dokazali, rabeći GHK jednadžbu. Pretpostavili su da su permeabilnosti iona na vrhuncu aktivnosti u odnosu $P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1 : 20 : 0,45$ te da su u mirujućoj membrani u odnosu $P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1 : 0,04 : 0,45$. Dakle, pretpostavili su da se P_{Na} povećava oko 500 puta u aktivnoj membrani (barem tijekom uzlazne faze akcijskog potencijala), a da se pritom P_K i P_{Cl} bitno ne mijenjaju. I odista, uz različite vrijednosti $[Na^+]_e$, vrijednosti membranskog potencijala izračunate GHK jednadžbom i vrijednosti izmjerene na stvarnom preparatu slagale su se unutar 5 mV kroz raspon od 200 do 700 mM (sl. 8-17). Napokon, nešto kasnije su drugi istraživači primjenom radioaktivnih izotopa (Na^{24}) izravno pokazali da Na^+ utječu u akson tijekom akcijskog potencijala, u količini od $3,5 \times 10^{-12}$ mol/cm² membrane po jednom akcijskom potencijalu.

Metoda "prikovanog" napona omogućuje mjerenje membranske struje (I_m) i praćenje promjena ionske permeabilnosti

Natrijska hipoteza predstavljala je velik napredak u razumijevanju akcijskog potencijala, ali je mnogo pitanja još uvijek ostalo neriješeno. Primjerice, kako se odvija povratak na stanje mirovanja? Kakva je uloga iona K^+ i Cl^- ? Kako natrijska i kalijaska struja ovise o vremenu i naponu? Kako razlučiti doprinos kapacitivne i ionske struje? Zbog čega je uopće bitno izmjeriti struju kroz membranu i kako to učiniti?

Ekscitabilnost neurona se temelji na promjenama ionske permeabilnosti stanične membrane. Te promjene uzrokuju protjecanje iona, tj. ionske struje kroz membranu. Membransku struju (I_m) možemo izmjeriti, a izmjerene

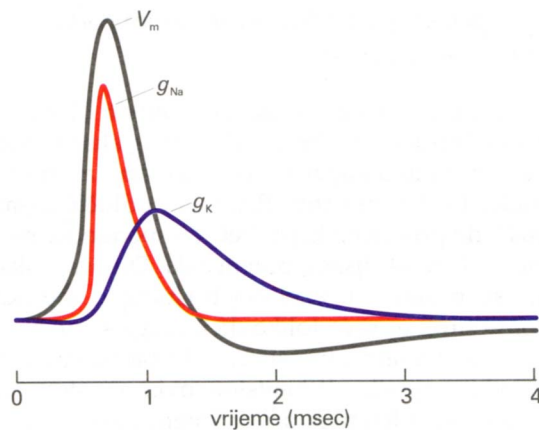


Slika 8-16. Rezultati prvog pokusa kojim je dokazano da su Na^+ u izvanstaničnoj tekućini prijeko potrebni za nastanak i širenje akcijskog potencijala. Uzdužno uguranom mikroelektrodom snimamo unutarstanični potencijal divovskog aksona lignje. Akcijski potencijal je manji i pojavljuje se sporije, kad je manja koncentracija Na^+ u otopini što oplahuje akson. Krivulje 1 i 3 odnose se na akson u normalnoj morskoj vodi; krivulja 2 odnosi se na akson u otopini s malom konc. Na^+ – 1:2 ili 1:1 smjese morske vode i izotonične otopine glukoze). Prema Hodgkin i Katz (1949), uz manje izmjene.

vrijednosti rabiti kao izraz promjena ionske permeabilnosti, tj. promjena vodljivosti membrane. Stoga nije teško shvatiti zbog čega je bitno mjeriti membransku struju; no, mnogo je teže smisliti način na koji to možemo uspješno izvesti. Naime, temeljni problem svih pokusa načinjenih do 1949. sastojao se u tome da nije bilo moguće utvrditi odnos struje i napona za djelić membrane što bi bio toliko malen da je stanje u svim njegovim točkama jednako. Izmjerene vrijednosti uvijek su bile tek prosječni rezultat zbivanja u mnogo različitih dijelova membrane, od kojih je svaki u času mjerenja imao različit stupanj depolarizacije ili repolarizacije. Drugim riječima, elementarna svojstva membrane uvijek su ostajala prikrivena bilo učincima eksponencijalnog smanjivanja elektrotoničkog potencijala s udaljenošću (tzv. "učinci kablinskih svojstava") bilo učincima tekućeg akcijskog potencijala (tzv. "učinci praga, tj. sve-ili-ništa pojave").

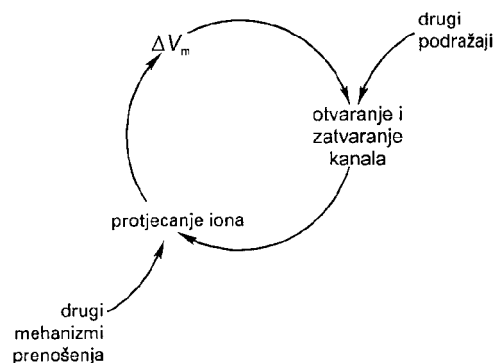
Mehanizmi ekscitabilnosti što uzrokuju protjecanje struje kroz membranu izravno ovise o membranskom potencijalu i na tom se svojstvu temelji **Hodgkinov ciklus pozitivne povratne sprege** (eksplozivnog i samoobnavljajućeg nastanka akcijskog potencijala nakon dosezanja praga depolarizacije): smanjenje membranskog potencijala (depolarizacija) uzrokuje povećanje permeabilnosti i utjecanje struje u stanicu. To uzrokuje daljnju depolarizaciju i daljnje povećanje propusnosti s još većim utjecanjem struje u stanicu itd. (sl. 8-18).

Prema tome, za proučavanje kinetike ionskih struja prijeko je potrebno *prekinuti* Hodgkinov ciklus, tj. prekinuti ovisnost promjena ionske permeabilnosti o promjenama membranskog potencijala - membranski potencijal potrebno je nekako održavati na konstantnoj vrijednosti. To se postiže **metodom "prikovanog" napona** (engl. voltage-

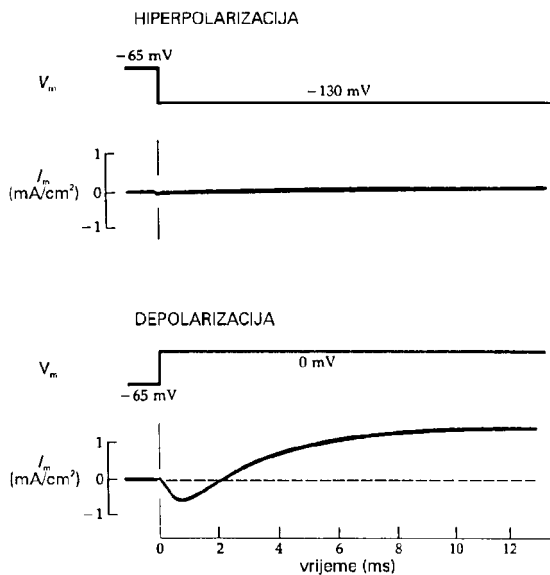


Slika 8-17. Oblik akcijskog potencijala može se izračunati iz promjena g_{Na} (crvena crta) i g_{K} (plava crta), a do tih promjena dolazi zbog otvaranja i zatvaranja naponskih Na^+ -kanala i K^+ -kanala. Izračunani zapis akcijskog potencijala (crna crta – V_m) gotovo je isti kao onaj zabilježen na stvarnom aksonu u pokusu.

clamp, dosl. "zakovica" napona). "Zakovica napona" je izvor struje (elektronički uređaj) što djeluje kao sustav negativne povratne sprege, a povezan je s dvije elektrode, jednom usađenom u stanicu, a drugom izvan nje. Uređaj mjeri struju što teče kroz staničnu membranu (strujna elektroda izvan stanice) i istodobno održava napon membrane na unaprijed proizvoljno određenoj, konstantnoj vrijednosti (strujna elektroda unutar stanice) - tu vrijednost nazivamo "komandnim naponom". To se postiže odgovarajućim "ubacivanjem" struje kroz staničnu membranu (preko vanjske strujne elektrode). Inače, u većini elektrofizioloških pokusa, struju primjenjujemo kao podražaj, a mjerimo nastale promjene membranskog potencijala. U tipičnom slučaju, primijenjena struja teče lokalno kroz membranu i kao ionska i kao kapacitivna struja, a također se širi bočno do udaljenih odsječaka membrane. Metoda prikovanog napona taj proces obrne: istraživač primjenjuje napon, a mjeri struju. Nadalje, uvjeti pokusa omogućuju bitno smanjenje kapacitivne struje i ograniče širenje struja lokalnih krugova, tako da zabilježenu struju rabimo kao izravnu mjeru kretanja iona



Slika 8-18. Klasični ciklus električne ekscitacije (tzv. *Hodgkinov ciklus pozitivne povratne sprege*). Sva ionska zbivanja kulminiraju promjenama membranskog potencijala. Prema *Hodgkin-Huxleyevom modelu*, promjene potencijala djeluju na natrijske i kalijске kanale; time se promijeni protjecanje Na^+ i K^+ kroz membranu, što dovodi do novih promjena membranskog potencijala.



Slika 8-19. Metodom prikovanog napona možemo izmjeriti ionske struje divovskog aksona lignja. Membranski potencijal se s vrijednosti -65 mV u jednom koraku hiperpolarizira (gore) na -130 mV ili depolarizira (dolje) na 0 mV (i potom održava na tim vrijednostima). Struja prema van prikazana je kao otklon nagore. Vidi se da su mehanizmi ionske propusnosti jasno asimetrični: hiperpolarizacija uzrokuje tek malu struju prema unutra, dok depolarizacija uzrokuje veću i dvofaznu struju. Prema *Hille* (1984), uz dopuštenje.

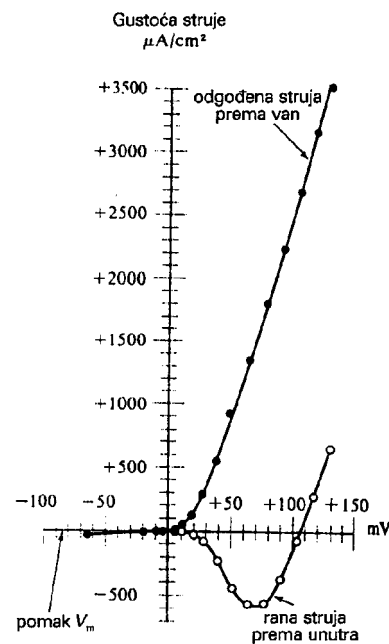
kroz poznato područje membrane pri poznatom i jednolikom membranskom potencijalu. Kad je membranski potencijal takvom elektroničkom napravom "prikovan" uz jednu konstantnu vrijednost (slikovito značenje je kao u izrazu "bolesnik je bolešću prikovan uz postelju"), prva dva koraka Hodgkinovog ciklusa nisu izravno pogođena: depolarizacija i dalje otvara Na^+ kanale i nastaje pojačana Na^+ struja prema unutra; međutim, metodom je spriječen *travi korak ciklusa*, tj. daljnja depolarizacija membrane uzrokovana utjecanjem Na^+ .

Ionska struja (I_R) ima dvije glavne komponente: I_{Na} i I_{K}

Prema konvenciji, struja što kroz membranu teče prema van smatra se pozitivnom i prikazuje kao otklon nagore na osciloscopskom zapisu, a struja što teče prema unutra smatra se negativnom i prikazuje kao otklon nadolje na oscilografskom zapisu. Slika 8-19 pokazuje da su mehanizmi membranske permeabilnosti asimetrični: hiperpolarizacija (od -60 na -130 mV) uzrokuje tek malu struju prema unutra (-30 mA/cm², što odgovara maloj vodljivosti mirujuće membrane od $0,46$ mS/cm²). No, depolarizacija (na 0 mV) uzrokuje veću i *dvofaznu* struju: *privremenu (ranu) struju prema unutra i trajniju (odgođenu) struju prema van*. Te dvije komponente prvi su, metodom "prikovanog" napona razdvojili i opisali Hodgkin i Huxley, koji su utvrdili da su obje struje dovoljno velike da se njima u potpunosti objasni akcijski potencijal te da ranu struju prema unutra nose ioni Na^+ , a odgođenu struju prema van ioni K^+ (sl. 8-20). Prema tome, dvije glavne komponente membranske struje I_m su I_{Na} i I_{K} . Tijekom depolarizacije, propusnost membrane za Na^+ prvo se naglo povećava, a potom se opet smanjuje. Hodgkin i Huxley kazali su da dolazi do **aktivacije** i potom **inaktivacije** g_{Na} ; no, danas kažemo da dolazi do **aktivacije (otvaranja) i potom inaktivacije (zatvaranja) naponskih Na^+ -kanala**. Aktivacija je nagli

proces što Na^+ -kanale otvara tijekom početne depolarizacije, a inaktivacija je sporiji proces što Na^+ -kanale *zatvara tijekom daljnje depolarizacije*. Stoga inaktivacijom Na^+ -kanala (uz istodobnu aktivaciju K^+ -kanala) započinje proces repolarizacije membrane. U kasnoj fazi repolarizacije otvoreni su još samo K^+ -kanali, a struja teče kroz membranu prema van.

Ukratko, otvaranje Na^+ -kanala dovodi do depolarizacije i nastanka i širenja akcijskog potencijala. Potom se Na^+ -kanali brzo zatvaraju, a otvaraju se K^+ -kanali. Ta dva procesa (inaktivacija Na^+ -kanala i aktivacija K^+ -kanala) omogućuju repolarizaciju membrane, tj. povratak membranskog potencijala na vrijednost u mirovanju. Prije dovršetka tih procesa, u membrani ne može nastati novi akcijski potencijal. Slika 8-21 sažeto prikazuje vremenski odnos opisanih pojava.



Slika 8-20. Metodom prikovanog napona otkrivamo odnos I_m i V_m . Na abscisi su označeni pomaci V_m od mirujuće vrijednosti. Na ordinati su označeni intenziteti I_m $0,63$ msec nakon nagle promjene napona (rana struja prema unutra) i tijekom postojanog stanja (odgođena struja prema van). Nulta vrijednost na abscisi odgovara potencijalu mirujuće membrane (V_R), hiperpolarizirajuće promjene V_m ovdje su prikazane kao negativne vrijednosti, a depolarizirajuće promjene V_m kao pozitivne vrijednosti. Nacrtano, uz manje izmjene, prema *Hodgkin i sur.* (1952).

Naknadne potencijale omogućuju otvoreni K^+ -kanali, a razdoblja refrakternosti ograničuju učestalost akcijskih potencijala

U većini neurona, nakon akcijskog potencijala pojavi se **hiperpolarizirajući naknadni potencijal** (engl. hyperpolarizing afterpotential), zbog toga što su K^+ kanali otvoreni tijekom kasne faze akcijskog potencijala, a zatvore se tek nakon što se V_m vrati na početnu vrijednost. Potrebno je nekoliko milisekundi da se zatvore svi K^+ kanali, pa je tijekom tog razdoblja istjecanje K^+ iz stanice nešto veće nego u mirovanju, a membrana je privremeno hiperpolarizirana.

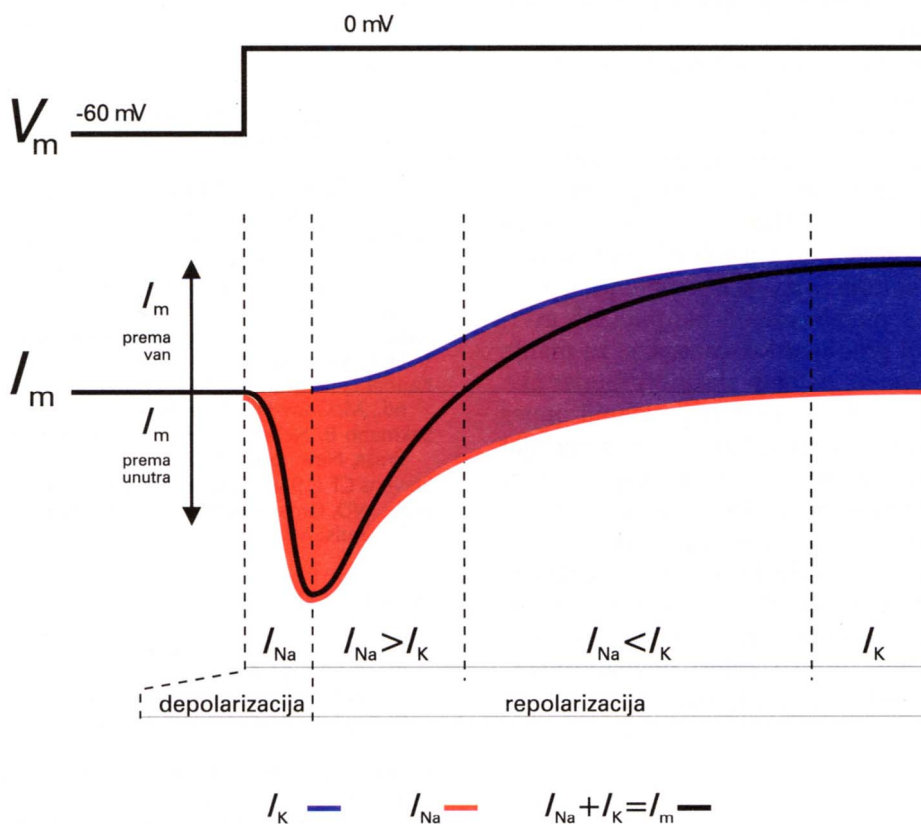
Već opisanom tehnikom uvjetovanja-provjeravanja možemo proučiti i promjene ekscitabilnosti do kojih dolazi nakon nastanka akcijskog potencijala. U tom slučaju,

uvjetujući podražaj je supraliminalan, a u različitim razdobljima nakon njega mjerimo intenzitet podražaja provjere. U kratkom razdoblju nakon akcijskog potencijala, niti najjači podražaj provjere ne može izazvati drugi akcijski potencijal. Stoga je to **razdoblje apsolutne refrakternosti**. Malo potom, drugi akcijski potencijal moguće je izazvati, ali samo ako je podražaj provjere supraliminalne jakosti. Još kasnije, ekscitabilnost se vraća na vrijednost u mirovanju, pa akcijski potencijal opet možemo izazvati podražajem prazne jakosti. **Razdoblje relativne refrakternosti** je, prema tome, razdoblje između razdoblja apsolutne refrakternosti i potpunog oporavka na stanje mirujuće membrane. Razdoblja refrakternosti uzrokovana su rezidualnom inaktivacijom Na^+ kanala i otvaranjem K^+ kanala. Osobina refrakternosti ograničuje učestalost akcijskih potencijala. Primjerice, akson s razdobljem apsolutne refrakternosti od 0,5 msec može odaslati najviše 1.000 impulsa u jednoj sekundi (učestalost 1.000 Hz), a za to su prijeko potrebni supraliminalni podražaji - drugim riječima, *najmanji mogući razmak između dva uzastopna akcijska potencijala u uvjetima visokofrekventne stimulacije traje dvostruko dulje od razdoblja apsolutne refrakternosti*. Takva velika učestalost akcijskih potencijala je rijetka pojava što se može uočiti kod nekih neurona moždane kore pod određenim uvjetima. U normalnim fiziološkim okolnostima, obično bilježimo akcijske potencijale mnogo manje učestalosti. Primjerice, aksoni motoneurona što akcijske potencijale vode učestalošću od 50 Hz već izazivaju maksimalnu mišićnu kontrakciju. Isto tako, aksoni slušnog živca ne mogu zvuk

frekvencije 10.000 Hz kodirati učestalošću akcijskih potencijala od 10.000 Hz, nego u tom slučaju živčani sustav rabi drugi mehanizam kodiranja signala.

Skokovito vođenje akcijskog potencijala uzrokovano je postojanjem mijelinske ovojnice i različitim raspodjelom ionskih kanala duž aksona

Kontinuirano vođenje akcijskog potencijala svojstvo je nemijeliniziranih aksona. Međutim, mijelinska ovojnica mijeliniziranih aksona djeluje kao izolator sa znatnim električnim otporom i bitno ometa protjecanje iona, što lako prolaze jedino kroz aksolemu Ranvierovih suženja. Stoga svako Ranvierovo suženje služi kao mjesto samoobnavljanja živčanog impulsa, a lokalne bioelektrične struje nastale na jednom Ranvierovom suženju sežu kroz aksoplazmu i izvanstaničnu tekućinu do drugog suženja. Struja se elektrotonički širi s aktivnog na neaktivno Ranvierovo suženje, a akcijski potencijal pritom "skače" od suženja do suženja. Stoga takvo vođenje akcijskog potencijala nazivamo **skokovitim** (saltatorna kondukcija). Štoviše, naponski ionski kanali također su nejednoliko raspoređeni u membrani mijeliniziranih aksona: K^+ -kanali smješteni su samo u membrani što leži ispod mijelinske ovojnice (membrana internodalnog odsječka), dok su Na^+ -kanali smješteni u membrani Ranvierovog suženja. Po tom su mijelinizirana vlakna također slična prekooceanskom podmorskom kabelu: Ranvierova suženja služe kao stanice pojačavanja oslabljenog električnog



Slika 8-21. Sažeti prikaz vremenskih odnosa promjena ionskih struja i procesa depolarizacije i repolarizacije membrane aksona tijekom akcijskog potencijala. Ionska struja (I_m , crna crta) ima dvije glavne komponente: I_{Na} (crvena crta) i I_{K} (plava crta). U početnoj fazi depolarizacije (crveno) otvoreni su samo Na^+ -kanali i struja kroz membranu teče samo prema unutra (I_{Na}). Potom se sve veći broj Na^+ -kanala zatvara, a sve veći broj K^+ -kanala otvara (ljubičasta boja); struja prema unutra slabi, a javlja se struja prema van i time započinje proces repolarizacije. U posljednjoj fazi otvoreni su samo K^+ -kanali (plava boja), a sva struja sad teče kroz membranu prema van (I_{K}).

impulsa. Odsječak aksona između dva suženja, ovijen mijelinom, dug je 200 microm do 1 mm (ovisno o vrsti aksona).

Što je akson deblji, to je taj odsječak duži, pa akcijski potencijal treba manje puta "skočiti" da bi prešao istu udaljenost u jedinici vremena; drugim riječima, što je udaljenost između dva Ranvierova suženja (tzv.

internodalna udaljenost) veća, brže je vođenje impulsa - mijelinska ovojnica povećava signalizacijsku učinkovitost aksona. Ako oko toga još dvojite, prisjetite se da spontani oporavak nakon depolarizacije (kao i trajno održavanje potencijala u mirovanju!) u konačnici ovisi o radu Na^+ / K^+ ATPaze. U nemijeliniziranom aksonu depolarizira se cijela membrana, a u mijeliniziranom tek oni djelići membrane što su smješteni u području Ranvierovih suženja. Prema tome, u mijeliniziranom aksonu Na^+ / K^+ ATPaza troši mnogo manje energije, a pritom impuls putuje mnogo brže nego u nemijeliniziranom aksonu.

Tijekom električne signalizacije ukupna veličina potrebnog protoka iona ovisi o ukupnoj površini membrane (aksona ili neurona), dok učinak tog ukupnog protoka iona na ukupnu unutarstaničnu koncentraciju iona ovisi o ukupnom volumenu stanice tj. aksona. Naprimjer, u divovskom aksonu lignja (promjera do 1 mm!) vrlo je povoljan omjer površina : volumen, pa akcijski potencijal (promjena potencijala membrane od ukupno 115 mV!) promijeni početni gradijent koncentracije za manje od 1%. S druge strane, najtanji aksoni (promjer oko 0,1 mm) imaju deset tisuća puta nepovoljniji omjer površine i volumena, pa već jedan akcijski potencijal može pomaknuti oko 10% od svih dostupnih iona. Mijelinizirani aksoni kralježnjaka su tanki, ali mijelin smanjuje aktivnu površinu na tek djelić ukupne površine membrane. Iz navedenih primjera je očigledno da ukupni rad što ga Na^+ / K^+ ATPaza mora utrošiti na spontani oporavak membrane nakon jednog akcijskog potencijala bitno ovisi o omjeru površine membrane i volumena aksona, tj. neurona.

Signalne molekule i signalni mehanizmi

Svaki neuron trajno je izložen djelovanju stotina različitih signala iz svoje okoline, a na te signale odgovara odabirno i sukladno fenotipu stečenom progresivnom diferencijacijom i specijalizacijom tijekom razvoja. Općenito, neuroni su genetski i razvojno "programirani" da na jedan skup signala odgovore diferencijacijom, na drugi proliferacijom, a na treći izvođenjem neke specijalizirane funkcije. Štoviše, većina neurona tako je programirana da određen skup signala mora trajno primati da bi uopće preživjela - izostankom tih signala u neuronu se aktivira "suicidni program" i neuron samog sebe ubije. Taj proces nazivamo *programirana smrt stanica*, a iznimno je značajan tijekom normalnog razvoja središnjeg živčanog sustava. No, kako se u odraslom mozgu neuroni više ne dijele i terminalno su diferencirani, preostaje im da u odgovoru na različite skupove signala izvode različite funkcije (najčešće također signalne).

Signalne molekule općenito djeluju u kombinacijama, pa valja zaključiti da živčani sustav nekoliko stotina takvih molekula može rabiti u mnoštvu raznolikih kombinacija i time istodobno osigurati i dovoljnu preciznost i veliku prilagodljivost svojih funkcija. S druge strane, specifični odgovor neurona na podražaje iz okoline ovisi o dva glavna činitelja:

- specifičnom skupu **receptora** (molekula za prijem signala) na površini (ili u citoplazmi) dotičnog neurona i
- skupu **signalnih kaskada** malih unutarstaničnih signalnih molekula (**drugih glasnika** - engl. second messengers) i pridruženih enzimskih sustava, karakterističnom za dotični neuron.

Stoga ista vrsta signalne molekule u pravilu različito djeluje na različite ciljne neurone, bilo stoga što ti ciljni neuroni imaju različite receptore za tu signalnu molekulu, bilo stoga što imaju različite sustave drugih glasnika povezanih s istom vrstom receptora. Tako ista vrsta signalne molekule može u dva različita neurona izazvati ne samo različite nego čak i suprotne učinke (npr. ekscitaciju jednog, a inhibiciju drugog neurona). U ovom poglavlju razmotrit ćemo sedam bitnih tema o općoj naravi signalnih procesa:

- Tri glavne vrste međustanične signalizacije i njihovu ulogu u živčanom sustavu (**parakrina, endokrina i sinaptička signalizacija**).
- Dvije glavne vrste receptora na staničnoj površini neurona (**ionotropne receptore**, tj. receptore-kanale te **metabotropne receptore**, tj. receptore povezane s trimernim G-proteinima ili specifičnim enzimima).
- Ulogu **trimernih G-proteina** što posreduju učinke metabotropnih receptora na unutarstanične druge glasnike i signalne putove.
- Pet glavnih unutarstaničnih drugih glasnika** (i pridružene enzime), što sudjeluju u tri glavna signalna puta: **putu cikličkih nukleotida** (cAMP i cGMP i uloga ciklaza i fosfodiesteraza), **putu inozitolnih fosfolipida** (IP₃ i DAG i uloga fosfolipaza) i **putu kalcijevih iona** (Ca²⁺).

- Glavni učinak drugih glasnika - regulaciju procesa fosforilacije i defosforilacije (**protein kinaze i fosfataze**).
- Ključnu ulogu Ca²⁺** u integraciji svih navedenih signalnih mehanizama.
- Tri glavne vrste učinaka uzrokovanih aktivacijom receptora: kratkoročne (**promjene ekscitabilnosti**), srednjoročne (**promjene metabolizma**) i dugoročne (**promjene ekspresije gena**).

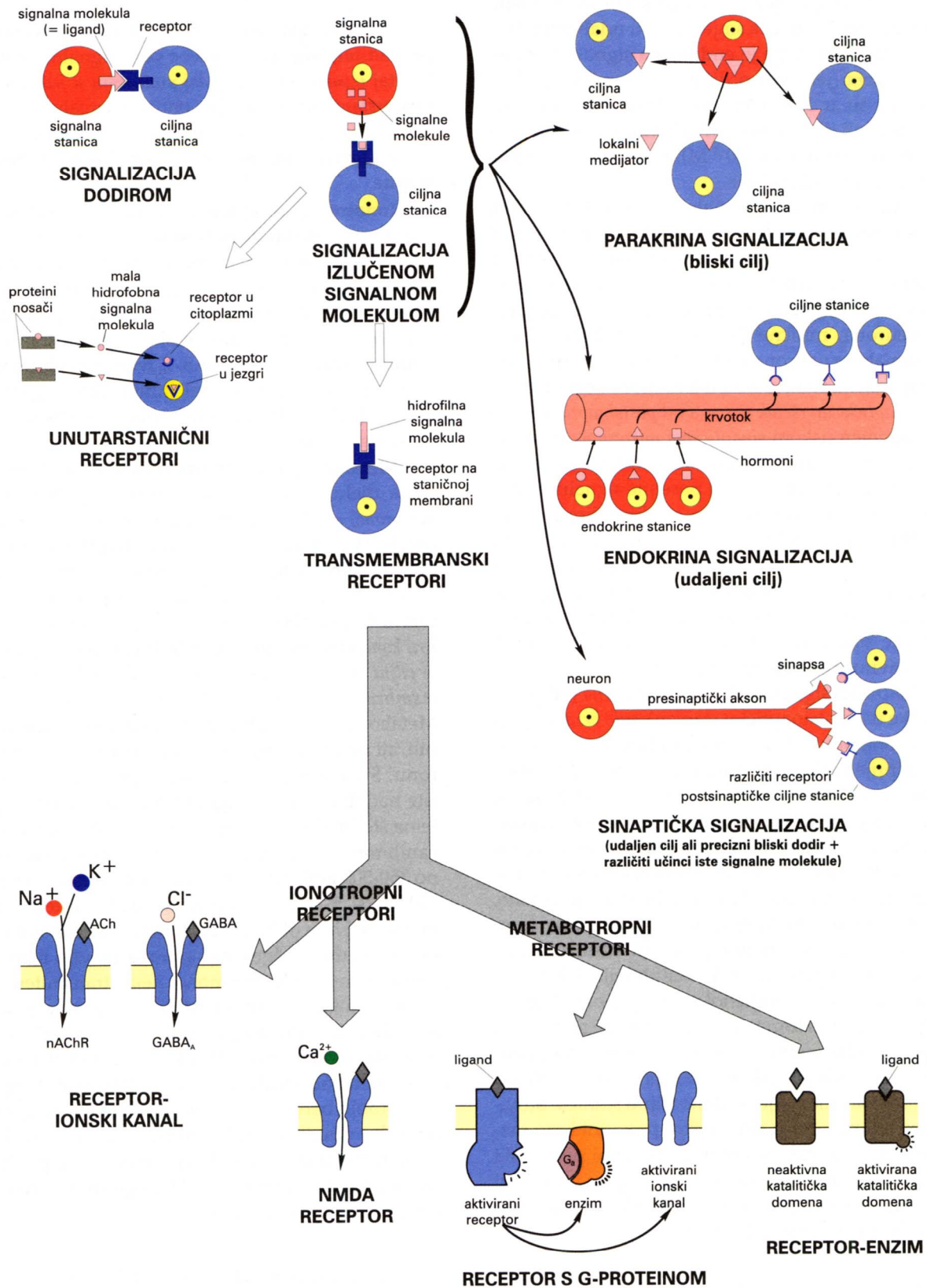
Međustanični signali prenose se izravnim dodirnom stanica ili izlučenim signalnim molekulama

Signal se može prenijeti *izravnim dodirnom* dvaju stanica. Osim u imunološkom prepoznavanju, ovakva vrsta signalizacije ima važnu ulogu u histogenezi središnjeg živčanog sustava. Mnogo češće, signalna stanica izluči u svoju okolinu **signalnu molekulu**, što se potom (nakon kraćeg ili duljeg putovanja) veže za **receptor** (molekulu za prijem signala) na ciljnoj stanici (sl. 9-1). Ponekad je receptor smješten unutar ciljne stanice, pa do njega dopijevaju samo male i hidrofobne signalne molekule što mogu difundirati kroz staničnu membranu. Tako primjerice djeluju **steroidni hormoni**. U ranom fetalnom razdoblju, muški i ženski spolni hormoni prodiru u neurone, mijenjaju ekspresiju njihovih gena i tako određuju budući spol mozga. Mnogo češće, receptor je **transmembranski protein**, a signalna molekula se veže na **vezno mjesto** takvog proteina, izloženo na staničnoj površini.

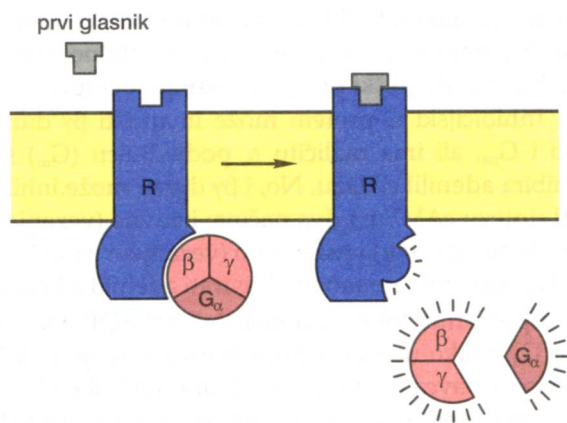
Obzirom na udaljenost i smještaj ciljnih stanica, signalne molekule mogu djelovati na nekoliko temeljnih načina (sl. 9-1). **Lokalni medijatori** ("mjesni posrednici") su signalne molekule što djeluju samo na ciljne stanice smještene u izravnoj okolini signalne stanice; tu je riječ o **parakrinoj signalizaciji**. Specifičnost parakrine signalizacije omogućena je ograničavanjem difuzije signalnih molekula na sljedeće načine: a) brzim upijanjem u okolne ciljne stanice, b) nazočnošću izvanstaničnih enzima što razgrađuju signalne molekule i c) imobilizacijom signalnih molekula vezanjem uz molekule izvanstaničnog matriksa. Uloga parakrine signalizacije u središnjem živčanom sustavu slabo je poznata; no, u 44. poglavlju prikazat ćemo kako jednostavni plin dušični monoksid (NO) parakrino djeluje u malom volumenu živčanog tkiva.

Hormoni su signalne molekule stvorene u **endokrinim** stanicama; **neurohormoni** su signalne molekule stvorene u **neuroendokrinim neuronima hipotalamusa**. Hormoni krvotokom dopijevaju do ciljnih stanica smještenih u udaljenim dijelovima organizma, pa je **endokrina signalizacija** relativno *spora* (jer ovisi o difuziji i krvnom optoku). Hormoni su u krvi i izvanstaničnoj tekućini jako razrijeđeni, ali djeluju već pri *vrlo malim koncentracijama* (tipično manjim od 10⁻⁸ M), a za svoje receptore vežu se *visokim afinitetom*.

Neuroni prenose signale na veće udaljenosti tako što živčani impuls do ciljne stanice putuje duž aksona (u plavetnog kita,



Slika 9-1. Signalne molekule omogućuju parakrinu, endokrinu i sinaptičku signalizaciju, a djeluju na dvije glavne vrste receptora na staničnoj površini (ionotropne i metabotropne). Za pojedinosti vidi tekst.



Slika 9-3. Kad se izvanstanični ligand (prvi glasnik) veže na metabotropni receptor (R) i time ga aktivira, G-protein se podijeli na aktiviranu α -podjedinicu (G_{α}) što sad umjesto GDP veže (i postupno hidrolizira!) GTP, te na aktivirani $\beta\gamma$ -dimer.

najduži aksoni dugi su oko 10 metara!), a završetak aksona je u posebnom tijesnom dodiru s djelićem membrane ciljane stanice (drugog neurona, mišićne ili žljezdane stanice). Takav spoj signalnog neurona i ciljane stanice je **sinapsa**. No, u sinapsi dvije stanice nisu u izravnom dodiru, nego je presinaptički završetak aksona od postsinaptičke membrane odvojen uskom sinaptičkom pukotinom. Kad akcijski potencijal dosegne presinaptički završetak aksona, on potakne egzocitozu posebne signalne molekule, **neurotransmitera**, što brzo difundira kroz sinaptičku pukotinu i veže se za *specifični receptor na postsinaptičkoj membrani ciljane stanice*. Dakle, prijenos signala odvija se posredstvom specifične signalne molekule, pa je riječ o **kemijskoj sinapsi**, a cijeli proces je **sinaptička signalizacija, neurotransmisija**, ili jednostavno **prijenos kroz sinapsu** (sl. 9-1).

Sinaptička signalizacija je *jednosmjerna* (od presinaptičke na postsinaptičku stanicu), *vrlo brza* (impuls duž aksona putuje brzinom i do 120 m/s) i *vrlo kratkotrajna* (prijenos kroz sinapsu traje manje od 1 milisekunde), a uz to *vrlo specifična i precizna* - "od točke na točku". Stoga je to glavni način brze i točne daljinske signalizacije u svakom organizmu s razvijenim živčanim sustavom. Neurotransmiteri u sinaptičkoj pukotini dosežu *veliku lokalnu koncentraciju* (npr. koncentracija izlučenog acetilkolina u neuromišićnoj sinapsi je otprilike 5×10^{-4} M). Sukladno tome, neurotransmiteri se za svoje receptore vežu *relativno niskim afinitetom*, pa se neurotransmiter ubrzo nakon vezanja opet odvoji od receptora i prestane djelovati na ciljnu stanicu. Štoviše, neurotransmiter u sinaptičkoj pukotini brzo razgrađuju hidrolitički enzimi ili ga posebni proteinski nosači brzo prebacuju natrag u presinaptički završetak. Sve to bitno pridonosi kratkoći i preciznosti djelovanja neurotransmitera.

Membrana odraslih neurona sadrži dvije glavne vrste receptora: ionotropne i metabotropne

Membranski receptori djeluju kao **pretvarači**, tj. **prevoditelji signala** - na sebe vežu signalnu molekulu i taj *izvanstanični događaj pretvaraju u jedan ili više unutarstaničnih signala* što onda mijenjaju aktivnost ciljane stanice. Membrane odraslih neurona sadrže dvije glavne vrste receptora: ionotropne i metabotropne.

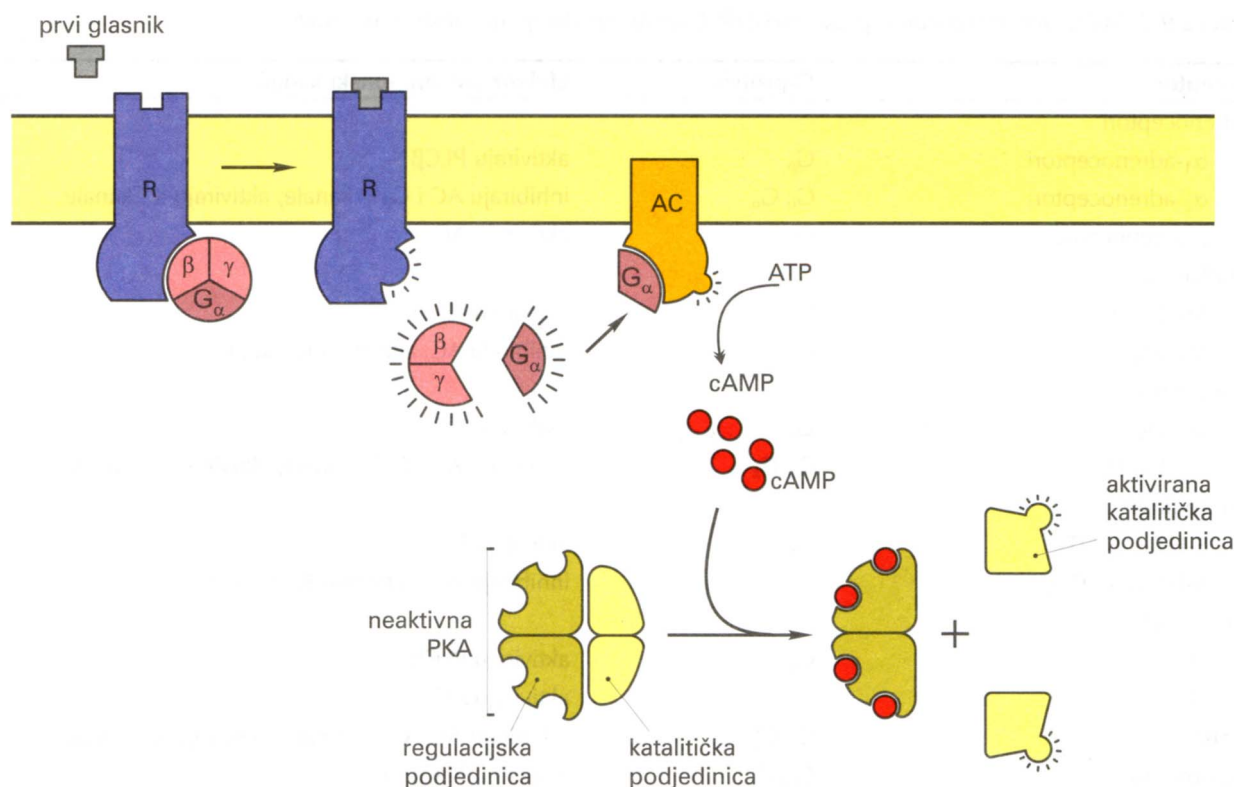
Ionotropni receptori zapravo su **ionski kanali regulirani neurotransmiterom**, a uključeni su u *brzu sinaptičku signalizaciju* između neurona i drugih neurona ili ciljnih stanica. Tri glavna primjera takvih receptora su: nAChR, tj. nikotinski receptor za acetilkolin (neurotransmitter neuromišićne sinapse), GABA_A receptor i glutamatni receptori (GABA je glavni inhibicijski, a glutamat glavni ekscitacijski neurotransmitter u središnjem živčanom sustavu).

Metabotropni receptori vezani su uz **G-proteine**, a djeluju na signalne funkcije ciljnih neurona *neizravno, regulirajući aktivnost zasebnih ciljnih proteina* (enzima ili ionskih kanala) vezanih uz staničnu membranu. Naime, u tom slučaju u reakciju između receptora i ciljnog proteina uključeni su posrednici - **trimerni G-proteini**. *Aktivacija ciljnog proteina ili promijeni koncentraciju jednog ili više drugih glasnika (ako je ciljni protein enzim) ili promijeni ionsku propusnost membrane (ako je ciljni protein ionski kanal)*. Metabotropni receptori djeluju sporije od ionotropnih, ali moćno djeluju na biokemijske procese u neuronu. Svi receptori vezani uz G-proteine članovi su iste nadobitjelji homolognih transmembranskih proteina što imaju **sedam transmembranskih domena povezanih unutarstaničnim i izvanstaničnim petljama**, obično 350-500 aminokiselina i molekulsku težinu od 40-55 kDa. Receptori vezani uz G-proteine ujedno su i najveća obitelj receptora stanične membrane. Oni posreduju odgovore neurona na vrlo raznolike signalne molekule (hormone, neurotransmitere i lokalne medijatore); pritom ista vrsta signalne molekule može aktivirati različite vrste metabotropnih receptora.

Trimerni G-proteini združuju metabotropni receptor s ciljnim enzimima ili ionskim kanalima

U stanicama su nazočne dvije vrste G-proteina tj. proteina što na sebe vežu GTP: a) **monomerni G-proteini** ili **monomerni GTPaze**, što imaju jednu podjedinicu i b) **trimerni G-proteini**, što imaju tri podjedinice (α , β , γ). I monomerni i trimerni G-proteini su GTPaze i djeluju kao molekularne sklopke što osciliraju između dva konformacijska stanja. U *aktivnom* stanju na njih je vezan GTP, a u *inaktivnom* stanju vezan je GDP. "Aktivno" ovdje znači da G-protein djeluje kao signalna molekula što mijenja aktivnost drugih ciljnih molekula u stanicu. Svi trimerni G-proteini su sastavljeni od tri različite podjedinice - α , β , γ . Aktivacija uzrokuje razdvajanje heterotrimernog G-proteina na α podjedinicu i $\beta\gamma$ dimer. Alfa podjedinica ima vezno mjesto za GTP/GDP. U neaktivnom stanju, sve tri podjedinice su spojene i usidrene (preko $\beta\gamma$ dimera) u membranu uz odgovarajući receptor; pritom je na α podjedinicu vezan GDP. U aktiviranom stanju, α podjedinica na sebe veže GTP, odvoji se od $\beta\gamma$ dimera i djeluje na ciljne proteine (sl. 9-3 i 9-4). Prema tome, a podjedinica određuje i receptornu i efektornu specifičnost dotičnog G-proteina.

Kad se **izvanstanična signalna molekula (izvanstanični ligand ili prvi glasnik)** veže za svoj receptor, promijeni se konformacija tog receptora i aktivira pridruženi G-protein (sl. 9-3 i 9-4). Time se G-proteinska sklopka "uključiti", što znači da dotad vezani GDP zamijeni s GTP. Kad potom G-protein hidrolizira vlastiti vezani GTP natrag u GDP, sklopka se "isključiti". No, prije toga, aktivirani G-protein uspije promijeniti aktivnost druge unutarstanične signalne



Slika 9-4. Aktivirani metabotropni receptori mijenjaju aktivnost adenilil ciklaze (AC) i koncentraciju cAMP u neuronu. Kad se aktivirana $G_{\alpha s}$ podjedinica G-proteina veže na AC, ta počne pretvarati ATP u cAMP. cAMP se veže na protein kinazu A (PKA) i time je aktivira (PKA je jedini unutarstanični ciljni protein za koji se veže cAMP!). Aktivirana PKA potom može fosforilirati niz ciljnih proteina. Nadalje, kad se na AC veže aktivirana $G_{\alpha i}$ podjedinica G-proteina, AC prestaje stvarati cAMP. Tako metabotropni receptori, ovisno o vrsti pridruženog G-proteina, mogu i povećati i smanjiti koncentraciju cAMP u neuronu. Nacrtno, uz izmjene, prema Alberts i sur. (1994).

molekule. Pritom je poglavito riječ o promjeni koncentracije nekog od drugih glasnika (cAMP, cGMP, Ca^{2+} , IP_3 , DAG), a G-proteini prenose i pozitivne i negativne (stimulacijske i inhibicijske) signale - dakle, mogu ili pojačati ili smanjiti aktivnost ciljne molekule.

G-proteini izravno djeluju na niz ciljnih proteina, a te dijelimo u dvije skupine: enzime (npr. adenilil ciklaza, fosfodiesteraza aktivirana cGMPom, fosfolipaza $C\beta$ i fosfolipaza A_2) i ionske kanale (za K^+ , Na^+ i Ca^{2+}).

Djelujući na adenilil ciklazu, G-proteini mijenjaju koncentraciju cAMP u neuronu

Normalna koncentracija cAMP u neuronu je oko 10^{-7} M.

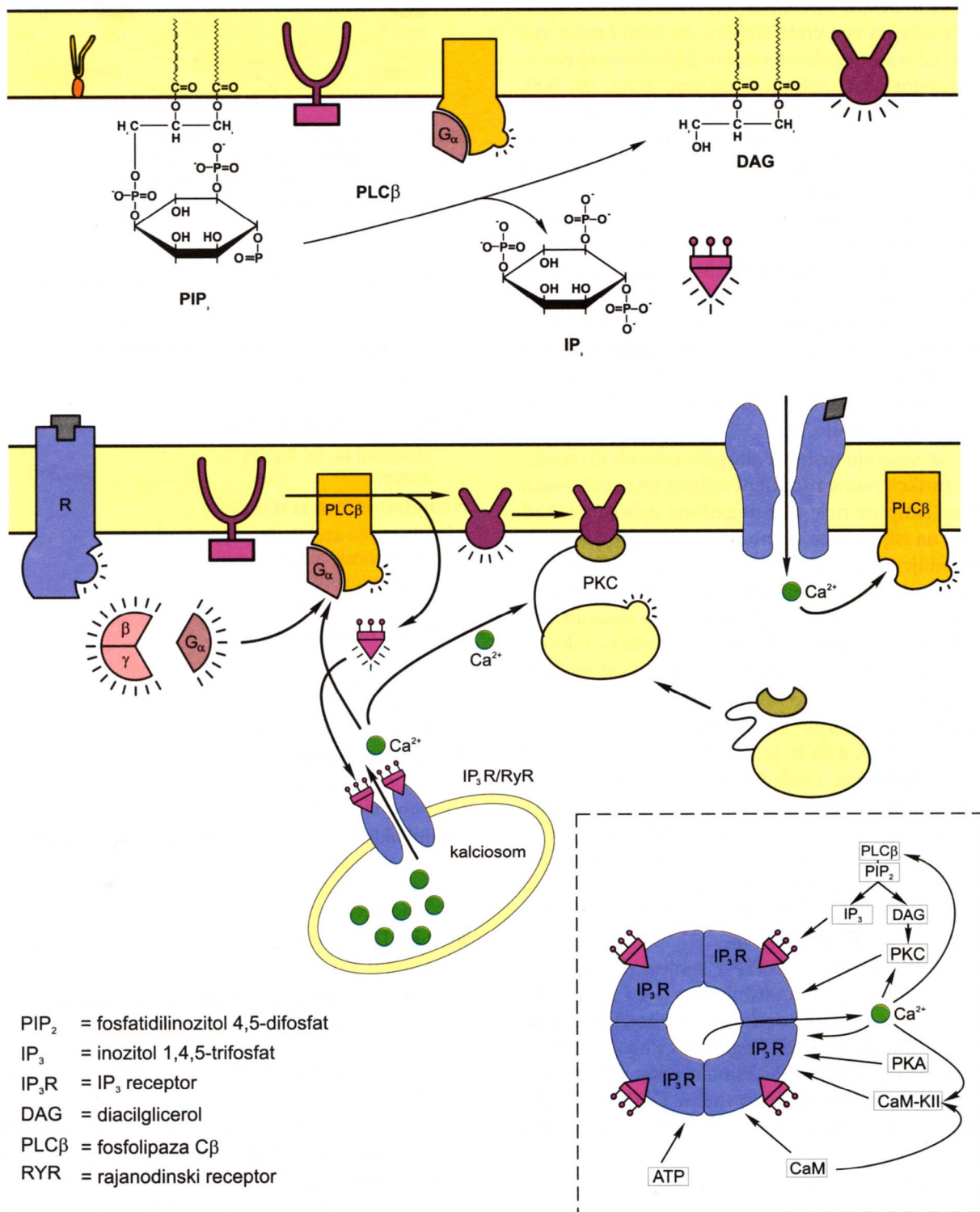
Adenilil ciklaza je enzim vezan uz staničnu membranu, što sintetizira cAMP iz ATP; **cAMP fosfodiesteraza** brzo i kontinuirano hidrolizira cAMP u 5'-AMP. Mnoge izvanstanične signalne molekule preko G-proteinskih receptora mijenjaju aktivnost adenilil ciklaze i time nadziru koncentraciju cAMP u neuronu (sl. 9-4). Stimulacijski G-protein ($G_{\alpha s}$) aktivira adenilil ciklazu, a inhibicijski G-protein ($G_{\alpha i}$) je inhibira.

Inhibicijski G-protein može imati isti bg dimer kao i $G_{\alpha s}$, ali ima različitu a podjedinicu ($G_{\alpha i}$) što inhibira adenilil ciklazu.

No, i $\beta\gamma$ dimer može inhibirati sintezu cAMP na dva načina: izravno (vezanjem na adenilil ciklazu) i neizravno (vezanjem za slobodne $G_{\alpha s}$, što onda ne mogu aktivirati adenilil ciklazu).

Mijenjajući koncentraciju cAMP u njušnim receptorima, posebni G-proteini omogućuju prijenos "njušnih" signala u mozak

Posebni njušni neuroni u sluznici nosa omogućuju nam razlikovanje više od 10.000 različitih mirisa. Receptori na površini tih neurona, za koje se vežu molekule mirisnih tvari, združene su s "njušnim" G-proteinima (G_{olf}) što aktiviraju adenilil ciklazu. Nastali cAMP aktivira Na^+ -kanale, pa Na^+ utječu u stanicu, depolariziraju membranu njušnih neurona i uzrokuju nastanak "njušnih" akcijskih potencijala što duž aksona njušnih neurona putuju u mozak. Njušni receptori imaju i druge, slabije proučene, biokemijske mehanizme za stvaranje signala; no svi su njušni receptori vezani uz G-proteine, a tako je po svemu sudeći i kod okusnih receptora.



Slika 9-7. Fosfolipaza C β (PLC β) cijepa fosfatidilinozitol difosfat (PIP_2) na inozitol trifosfat (IP_3) i diacilglicerol (DAG). I IP_3 i DAG su važni drugi glasnici: IP_3 sudjeluje u oslobađanju Ca^{2+} iz unutarstaničnih skladišta, a DAG aktivira protein kinazu C (PKC). IP_3 -receptor (IP_3R) smješten je u membrani unutarstaničnih skladišta kalcija i zapravo je »kanal za oslobađanje Ca^{2+} « (kao i rajanodinski receptor – vidi niže i Dodatni okvir 9-3). **Umetak:** Aktivnost IP_3R mogu mijenjati brojne molekule: protein kinaze (PKA, PKC, CaM-K II), ATP, Ca^{2+} /kalmudin (CaM) i sami Ca^{2+} . Nacrtao, uz izmjene i dopune, prema Alberts i sur. (1994).

Mijenjajući koncentraciju cGMP u fotoreceptorima mrežnice, posebni G-proteini započinju prijenos "vidnih" signala u mozak

Kad svjetlost aktivira molekule **rodopsina** u fotoreceptorima (štapčićima i čunjićima) mrežnice, zatvore se Na⁺-kanali stanične membrane, nastaje hiperpolarizacija membrane i prekida se sinaptička signalizacija. Građa rodopsina nalikuje građi G-proteinskih receptora (7 transmembranskih domena u oba slučaja), a i rodopsin je združen s posebnim G-proteinima - **transducinima** (G_t). Svaka molekula rodopsina sadrži kovalentno vezanu kromoforu, 11-*cis* retinal, što se gotovo trenutno izomerizira u sve-*trans* retinal nakon apsorpcije jednog fotona. To promijeni konformaciju retinala, ali i pridruženog proteina **opsina**. Aktivirani protein tad se veže za G_{αt}, što potom aktivira **cGMP fosfodiesterazu**. Taj enzim hidrolizira cGMP i smanjuje njegovu koncentraciju u citosolu fotoreceptora. Molekule cGMP su inače u mraku vezane uz Na⁺-kanale i održavaju ih otvorenim, a sad se od njih odvoje, pa se kanali zatvore.

Neki G-proteini izravno nadziru ionske kanale i tako mijenjaju ekscitabilnost membrane

G-proteini mogu izravno aktivirati ili inaktivirati ionske kanale i tako promijeniti ionsku propusnost odnosno ekscitabilnost membrane neurona i drugih ekscitabilnih stanica. Naprimjer, neurotransmiter acetilkolin usporava i oslabljuje kontrakciju srčanog mišića. Acetilkolin se veže za svoje muskarinske receptore (alkaloid muskarin je specifični agonist tih receptora) i tako aktivira G_{αi} podjedinicu pridruženog G-proteina. Aktivirana G_{αi} inhibira adenilil ciklazu, no istodobno izravno otvara K⁺ kanale u membrani srčanih mišićnih stanica. To oteža depolarizaciju mišićne stanice i tako pridonosi inhibicijskom učinku acetilkolina.

G-proteini aktiviraju fosfolipazu Cβ i tako pokreću signalni put inozitolnih fosfolipida

Inozitolni fosfolipidi vezani su jedino uz citosolnu stranu lipidnog dvosloja stanične membrane. Najzanimljivije takve molekule su **fosfatidilinozitol** (PI) i njegov fosforilirani derivat **fosfatidilinozitol bifosfat** (PIP₂) (sl. 9-7). Signalni put inozitolnih fosfolipida započinje enzimskim cijepanjem PIP₂, a barem 25 različitih metabotropnih receptora djeluje na taj sustav. Kad se izvanstanična signalna molekula veže za svoj receptor, aktivira se posebni G-protein (Gp) što potom aktivira **fosfolipazu Cβ** (PLCβ). Za manje od jedne sekunde, taj enzim rascijepi PIP₂ na dva druga glasnika, **inozitol trifosfat** (IP₃) i **diacilglicerol** (DAG) (sl. 9-7). Tu se signalni put razdvoji na dva funkcionalna ogranka: IP₃ sudjeluje u oslobađanju Ca²⁺ iz unutarstaničnih skladišta, a DAG aktivira **protein kinazu C** (PKC).

G-proteini nadziru tri unutarstanična signalna puta u kojima sudjeluje pet drugih glasnika

G-proteini nadziru zbivanja na početku dva unutarstanična signalna puta (signalne kaskade) u koje su uključena četiri druga glasnika, kako slijedi:

- put cikličkih nukleotida** (drugi glasnici su **cAMP** i **cGMP**) i
- put inozitolnih fosfolipida** (drugi glasnici su **IP₃** i **DAG**).

Treći bitni signalni put (i peti drugi glasnik) su **slobodni ioni Ca²⁺ u citosolu**, uključeni u različite signalne procese. Ca²⁺ imaju ključnu ulogu u integraciji svih signalnih procesa u neuronu. Na ulogu Ca²⁺ G-proteini mogu utjecati izravno (regulacijom Ca²⁺-kanala u staničnoj membrani), no mnogo češće utječu neizravno, nadzirući djelovanje preostala četiri druga glasnika. Jedan od glavnih učinaka svih pet spomenutih drugih glasnika u neuronu je regulacija unutarstaničnih procesa **fosforilacije i defosforilacije različitih ciljnih proteina** - točnije, regulacija aktivnosti dvije velike skupine enzima uključenih u te procese: **protein kinaza i fosfataza**.

Procesi fosforilacije i defosforilacije ciljnih proteina imaju ključnu ulogu u signalnim funkcijama neurona

Silno mnoštvo izvanstaničnih signalnih molekula velik dio svojih raznolikih metaboličkih i fizioloških učinaka na sve vrste stanica, pa tako i neurone, izvode tako što reguliraju stupanj fosforilacije specifičnih proteinskih supstrata u ciljnom tkivu. Naime, za dugotrajnije promjene vlastite aktivnosti (što traju minutama ili satima) stanice uglavnom rabe mehanizme *reverzibilne kovalentne modifikacije enzima*. Te se modifikacije obično (no ne uvijek!) ostvaruju *dodavanjem fosfatne skupine na specifični serinski, treoninski ili tirozinski ostatak aminokiselinskog lanca ciljnog enzima*. Fosfatnu skupinu daje ATP, a njezino prenošenje na aminokiselinski ostatak kataliziraju **protein kinaze**. Njih dijelimo u dvije glavne skupine: **serin/treonin kinaze** i **tirozin kinaze**.

Kako vezanje fosfatne skupine dovodi do strukturno-funkcionalne promjene ciljnog enzima? Svaka fosfatna skupina nosi dva negativna naboja pa, kad se veže na ciljni protein, može privući "grozd" pozitivno nabijenih bočnih lanaca aminokiselinskih ostataka (npr. lizina, arginina i histidina). Takve promjene u jednom dijelu ciljnog proteina mogu izazvati promjene konformacije preostalog dijela proteina - tako se, primjerice, alosterički modulira aktivnost udaljenog veznog mjesta.

Naravno, fosforilirani protein gotovo uvijek treba i *defosforilirati*, a za to je zadužena druga skupina enzima - **fosfataze**. Neke su vrlo specifične i odstranjuju fosfatne skupine samo s jedne vrste proteina, dok su druge relativno nespecifične i djeluju na brojne različite ciljne proteine. Dosad su opisane tri glavne vrste neutralnih serin/treonin fosfataza: PrP-1, PrP-2A i PrP-2B (PrP je skraćenica za engl. Protein Phosphatase).

U mozgu ima mnogo PrP-1, a njezinu aktivnost reguliraju dva endogena inhibitora (I-1 i I-2). Neka područja mozga imaju i dodatni inhibitor, DARPP-32 (= Dopamine and cAMP Regulated PhosphoProtein, mase 32 kDa). DARPP-32 ima mnogo u bazalnim ganglijima, u neuronima što imaju D₁-dopaminske receptore i u Purkinjeovim stanicama kore malog mozga.

PrP-2B (= **kalcineurin**) također je obilno nazočna u mozgu, ali je usko specifična. Ta fosfataza je heterodimer sastavljen od dva polipeptida, kalcineurina-A i kalcineurina-B. Kalcineurin-A ima katalitičku domenu i vezno mjesto za kalmodulin, a kalcineurin-B ima vezna mjesta za Ca²⁺. Prema tome, aktivator kalcineurina je Ca²⁺/kalmodulin i to je jedina fosfataza što ju aktiviraju Ca²⁺. Kalcineurin može defosforilirati naponske Ca²⁺-kanale L-tipa (koje fosforilira PKA). Kalcineurin djeluje bilo izravno, bilo tako što defosforilira endogeni inhibicijski protein (npr. DARPP-32). **Kalpains** su vrsta proteaza aktiviranih kalcijevim ionima, a

moгу ireverzibilno aktivirati kalcineurin tako što izvedu ograničenu proteolizu veznog mjesta za kalmmodulin. Sve to ukazuje na tijesnu povezanost procesa fosforilacije i defosforilacije s homeostazom Ca^{2+} , što je od ključnog značenja za signalne funkcije neurona.

Fosforilacija proteina je "zajednički završni put" mnogih signalnih sustava i stoga je ključna za funkcioniranje svake stanice, pa tako i neurona. Pored tog sustava fosforilacije (u kojem sudjeluju kinaze, fosfataze i ATP), postoji još jedan, u koji su uključeni GTP i G-proteini. Drugim riječima, neuroni usporedno rabe dva velika fosforilacijska sustava.

Fosforilacija proteina ima ključnu ulogu u nizu vitalnih funkcija neurona: biosintezi i egzocitozi neurotransmitera, aksonskom prenošenju, zatvaranju i otvaranju ionskih kanala, stvaranju postsinaptičkih potencijala, migraciji neurona tijekom razvoja mozga, te razvoju i održavanju neuronskog fenotipa. Štoviše, fosforilacija proteina ima važnu ulogu u staničnim mehanizmima učenja, pamćenja i sinaptičke plastičnosti.

Opći slijed zbivanja u fosforilacijskim procesima je ovakav: izvanstanična signalna molekula (**prvi glasnik**) vezanjem za receptor promijeni aktivnost **drugog glasnika**. Taj potom mijenja aktivnost određene protein kinaze, a ona djeluje na specifični **ciljni protein** u stanici. Posljedica cjelokupnog zbivanja u takvom signalnom putu je **specifična promjena aktivnosti ciljne stanice**.

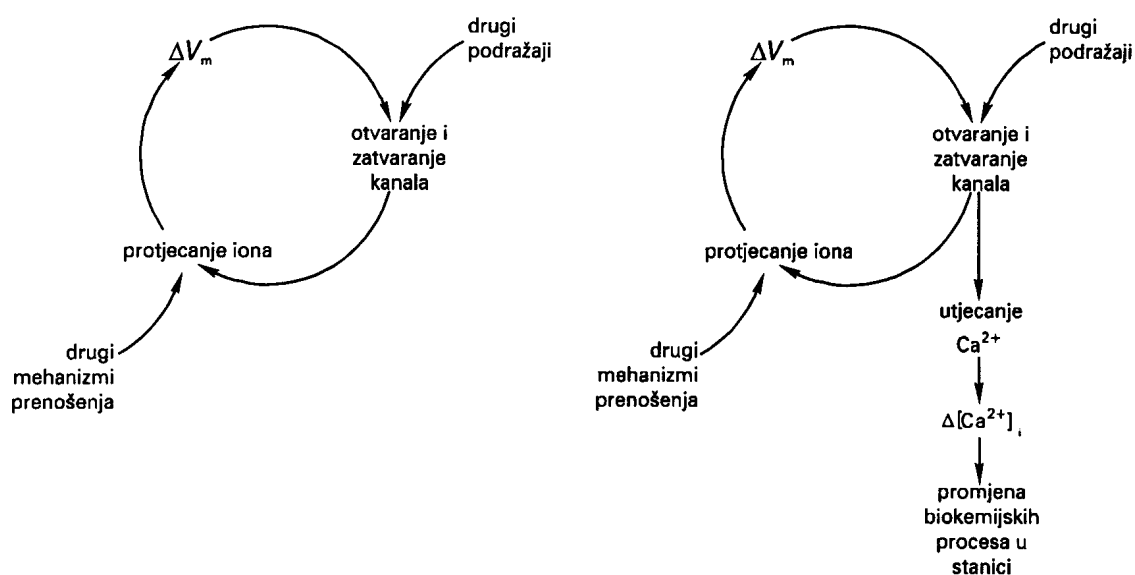
cAMP aktivira protein kinazu A (PKA)

Protein kinaze A (PKA) su serin/treonin kinaze ovisne o cAMP. U gotovo svim neuronima, glavna uloga cAMP je nadziranje aktivnosti PKA. Jedino u njušnim receptornim neuronima cAMP regulira posebnu skupinu ionskih kanala (inače, cAMP može aktivirati i transkripciju gena). Međutim, ciljni proteini na koje potom djeluju PKA različiti su u različitim neuronima, što objašnjava različite učinke cAMP na ciljne stanice.

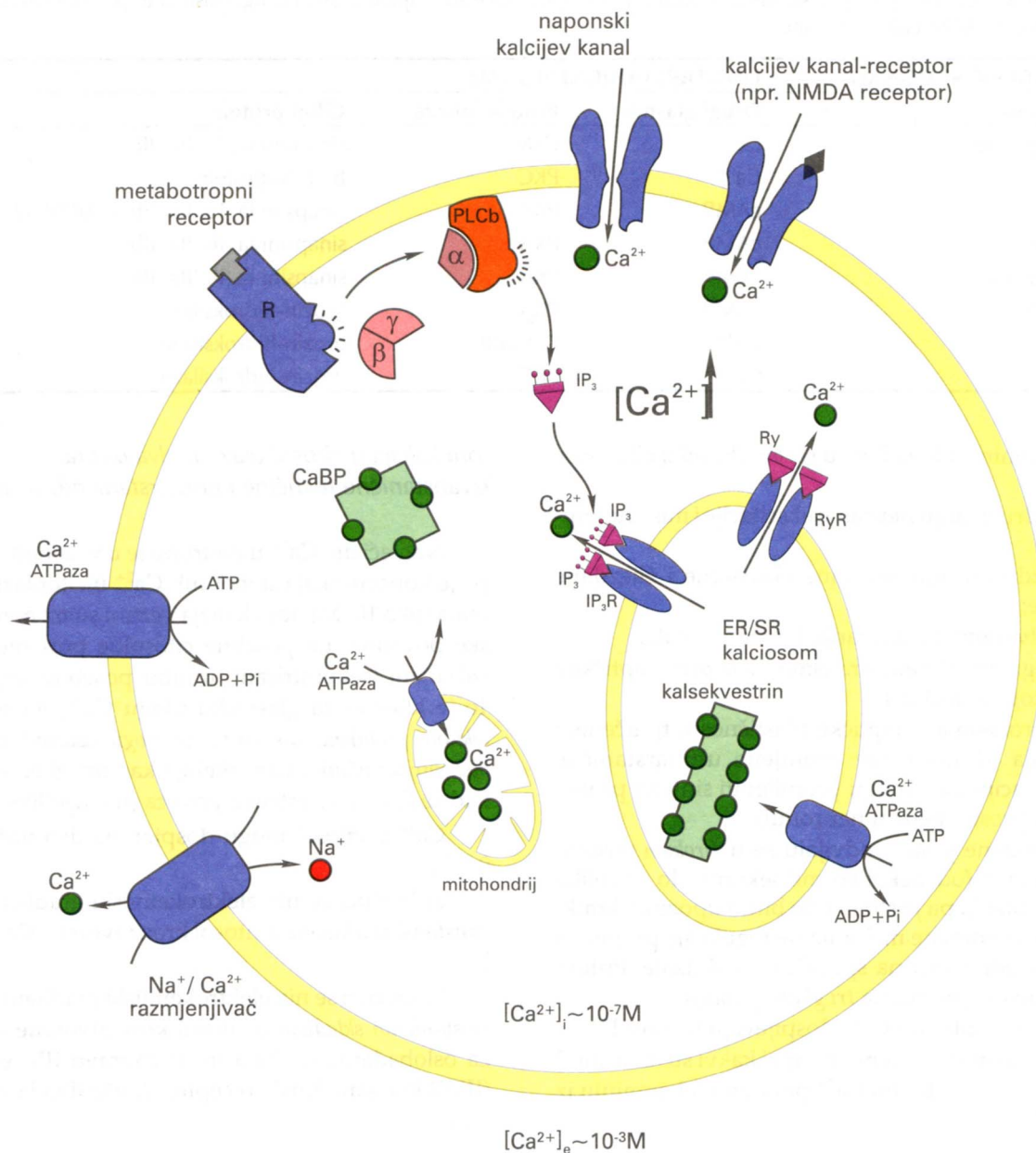
Neaktivna PKA je tetramer sastavljen od dvije katalitičke i dvije regulacijske podjedinice. Kad se na svaku regulacijsku podjedinicu vežu po dvije molekule cAMP, PKA se aktivira i regulacijske podjedinice se odvoje od katalitičkih; slobodne katalitičke podjedinice postaju aktivne i fosforiliraju različite ciljne proteine (sl. 9-4). Dvije molekule cAMP vežu se na jednu regulacijsku podjedinicu kooperativno, što znači da već male promjene koncentracije cAMP mogu dovesti do velikog porasta aktivnosti PKA.

DAG aktivira protein kinazu C (PKC)

Fosfolipaza C β (PLC β) rascijepi PIP₂ na IP₃ i DAG. DAG potom aktivira **protein kinazu C (PKC)**. PKC su cijela obitelj serin/treonin kinaza sastavljenih od jednog polipeptidnog lanca s katalitičkom domenom (na C-kraju) i regulacijskom domenom (na N-kraju). *Glavni fiziološki aktivator PKC je DAG*, no za punu aktivnost PKC potrebna su još dva aktivacijska kofaktora: Ca^{2+} i fosfatidilserin. Kad nema tih kofaktora, regulacijska domena inhibira aktivnost katalitičke tako što se tzv. pseudosupstratno mjesto veže na džep za vezanje supstrata u katalitičkoj domeni i time potiskuje aktivnost kinaze. Aktivirana PKC premješta se iz citosola prema membrani, uz koju se čvrsto usidri. PKC fosforilira niz ciljnih proteina - npr. ionske kanale i neurotransmitterske receptore - a najveću aktivnost ima upravo u mozgu. PKC fosforilira i



Slika 9-9. Ca^{2+} su jedini prevoditelji električnih signala u biokemijske procese u neuronu (desno); sam Hodgkinov ciklus prikazan je lijevo.



Slika 9-10. Homeostaza Ca^{2+} u neuronu. Iz izvanstanične tekućine, Ca^{2+} u neuron ulaze kroz aktivirane naponske Ca^{2+} -kanale ili kroz aktivirane ionotropne glutamatne NMDA-receptore. Nadalje, metabotropni receptori što aktiviraju fosfolipazu $\text{C}\beta$ ($\text{PLC}\beta$) i time potiču stvaranje IP_3 , također dovode do oslobađanja Ca^{2+} iz unutarstaničnih skladišta. Na oba načina, privremeno se povećava koncentracija slobodnih Ca^{2+} u citosolu; ti Ca^{2+} potom izravno ili u spoju s kalmodulinom djeluju na niz ciljnih proteina i tako mijenjaju biokemijske procese. Ca^{2+} se brzo odstranjuju iz citosola na nekoliko načina: a) $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ razmjenjivač ih izbacuje iz stanice; b) Ca^{2+} -ATPaza ih izbacuje iz stanice ili ih prenosi natrag u unutarstanična skladišta, tj. u posebne dijelove endoplazmine (ER) ili sarkoplazmine (SR) mrežice (tzv. »kalciosomi«), ili pak u mitohondrije; c) posebni puferski proteini (CaBP) također na sebe vežu dio Ca^{2+} ; d) dio Ca^{2+} se veže i na ciljne proteine (npr. kalmodulin). Ca^{2+} iz unutarstaničnih skladišta u citosol prolaze kroz posebne »kanale za oslobađanje Ca^{2+} « a to su zapravo IP_3 receptori (IP_3R) ili rjanodinski receptori (RyR).

posebni protein specifičan za neurone: **neuromodulin** (= **GAP-43**), a taj je poglavito vezan uz presinaptičke membrane aksonskih završetaka. Produljena aktivacija PKC ovisi o drugom valu stvaranja DAG, što ga kataliziraju posebne fosfolipaze (**fosfolipaza D - PLD**) čija je zadaća da cijepaju glavni membranski fosfolipid fosfatidilkolin. Tako nastaje fosfatidna kiselina što se potom defosforilira u DAG.

Bitno je da različiti neuroni u različitim područjima mozga sadrže različite izooblike PKC, vezane uz specifične signalne funkcije dotičnih neurona. PKC poglavito djeluje na proteine uključene u sinaptičku signalizaciju.

Posebna uloga i homeostaza Ca^{2+} u neuronima

Ioni kalcija imaju ključnu ulogu u najvažnijim funkcijama živčanog sustava i djeluju kao univerzalni drugi glasnik

Slobodni ioni kalcija u citosolu svake stanice, pa tako i neurona, imaju brojne značajne funkcije. Istaknimo odmah vjerojatno najvažniju funkciju Ca^{2+} u neuronu: **Ca^{2+} su jedina veza ("prevoditelj" signala) između promjena membranske ekscitabilnosti i promjena biokemijskih procesa u neuronu** (sl. 9-9). Bez Ca^{2+} , živčani sustav ne bi imao izlaznih funkcija! Naime, promjene membranskog potencijala reguliraju ionske kanale, a ionski kanali reguliraju promjene membranskog potencijala (Hodgkinov ciklus - sl. 9-9). No, živčani sustav nije električna naprava; većina ekscitabilnih stanica napokon promjene električne ekscitabilnosti membrane "prevodi" u *neki drugi oblik aktivnosti*. Promjene električne ekscitabilnosti moduliraju utjecanje Ca^{2+} u neuron kroz Ca^{2+} -kanale. Time se zapravo fino podešava koncentracija slobodnih Ca^{2+} u citosolu - $[\text{Ca}^{2+}]_i$, što djeluje na niz bioloških procesa; no neurobiologa najviše zanima uloga Ca^{2+} u pet bitnih funkcija živčanog sustava:

- zduživanju neuralne ekscitacije i mišićne kontrakcije;
- zduživanju neuralne ekscitacije i žljezdane sekrecije;
- otvaranju i zatvaranju ionskih kanala;
- egzocitozi neurotransmitera iz presinaptičkog aksonskog završetka i
- procesima sinaptičke plastičnosti, tj. učenja i pamćenja (dugoročnije promjene unutarstanične koncentracije Ca^{2+} mogu promijeniti sintezu proteina ili ekspresiju gena u neuronu!).

Navedene pojave odvijaju se u *širokom vremenskom rasponu* (od nekoliko milisekundi do nekoliko dana ili duže!), pa je stoga vrlo bitno upoznati kratkoročne i dugoročne mehanizme regulacije promjena $[\text{Ca}^{2+}]_i$ u odgovoru na specifične podražaje. Pritom nastojimo odgovoriti na tri glavna pitanja:

- Kako slobodni Ca^{2+} dopijevaju u citosol?
- Kako dugo u njemu ostaju i kakvi su im učinci?
- Kako se slobodni Ca^{2+} ponovno odstranjuju iz citosola?

Ioni kalcija u citosol ulaze iz dva izvora: izvanstanične tekućine i unutarstaničnih skladišta

Najveći dio Ca^{2+} u neuronu je u vezanom obliku, pa je koncentracija slobodnih Ca^{2+} u citoplazmi vrlo mala (oko 10^{-7} M). Ioni kalcija vezani su uz membranske površine, uz posebne citosolne proteine, ili su izdvojeni (sekvestrirani) unutar posebnih organela. To je ključno za glasničku ulogu Ca^{2+} , jer *već male lokalne promjene koncentracije mogu izazvati značajne biokemijske učinke*. Ca^{2+} djeluje kao drugi glasnik tek kad se $[\text{Ca}^{2+}]_i$ višestruko poveća (na otprilike 10-5 M). Ca^{2+} u citosol mogu dospjeti na dva načina (sl. 9-10):

- krećući se niz elektrokemijski gradijent iz *izvanstanične tekućine* u citosol kroz otvorene Ca^{2+} -kanale,
- krećući se niz elektrokemijski gradijent iz *unutarstaničnih skladišta* u citosol kroz otvorene "kanale za oslobađanje Ca^{2+} " - a to su zapravo IP_3 receptori (IP_3R) ili rajanodinski receptori (RyR).

Ca^{2+} kanali neuronske membrane regulirani su ili naponom ili signalnom molekulom

Ca^{2+} -kanali stanične membrane omogućuju odabirno kretanje iona kalcija niz njihov elektrokemijski gradijent. Postoje brojne vrste Ca^{2+} kanala, no sve ih dijelimo u dvije temeljne skupine: regulirane naponom (naponski Ca^{2+} -kanali) i regulirane signalnim molekulama (kanali-receptori). Pritom, različiti neuroni često imaju različite Ca^{2+} kanale.

IP_3 oslobađa ione kalcija iz unutarstaničnih skladišta

U neuronima, ioni kalcija pohranjeni su u nekoliko **unutarstaničnih skladišta**: mitohondrijima, sinaptičkim mjehurićima, neurosekretnim mjehurićima, glatkoj endoplazminoj mrežici, u posebnim organelama dendritičkih trnova, a također su vezani uz posebne puferske proteine što vežu Ca^{2+} .

U mitohondrijima se može nakupiti velika količina Ca^{2+} . No, to se ne zbiva dok se $[\text{Ca}^{2+}]_i$ održava unutar normalnog dinamičkog fiziološkog raspona (0,1 - 1,0 mM), nego tek kad se prijeđe vrijednost od oko 5 mM (tj. u patološkim stanjima preopterećenja kalcijevim ionima - npr. tijekom ishemijsko/hipoksijskih ili ekscitotoksičnih stanja). Sinaptički mjehurići također ne pridonose bitno homeostazi Ca^{2+} u neuronu (u njima Ca^{2+} očigledno ima neke posebne funkcije).

Glatka endoplazmina mrežica neurona i sarkoplazmina mrežica mišićnih stanica su glavna unutarstanična skladišta kalcijevih iona. Ca^{2+} su posebno koncentrirani u mjehurićima tijesno vezanim uz glatku endoplazminu mrežicu, pa su te organele nazvane **kalciosomi**. Ioni kalcija u tim organelama uglavnom su vezani uz posebni protein, **kalsekvestrin** (sl. 9-10). Membrane tih organela sadrže posebne **kanale za otpuštanje kalcija**. Neki od tih kanala su **IP_3 receptori** (sl. 9-10). IP_3 nastaje cijepanjem PIP_2 uz membranu, brzo difundira kroz citosol, veže se na IP_3R na kanalu za oslobađanje kalcija i time ga otvori; Ca^{2+} tad iz unutarstaničnog skladišta utječu u citosol. Oslobođeni Ca^{2+} mogu se također vezati na IP_3 receptor i time još više pojačati oslobađanje kalcijevih iona iz skladišta (sl. 9-7, umetak). Taj dodatni mehanizam omogućuje da se Ca^{2+} često oslobode naglo, sve-ili-ništa načinom.

Taj se proces prekida na dva načina:

- specifične fosfataze naglo defosforiliraju IP_3 i tako ga inaktiviraju i
- Ca^{2+} što prodiru u citosol odmah se izbacuju iz stanice (ili vraćaju natrag u unutarstanično skladište).

Ca^{2+} se brzo odstranjuju iz citosola na više načina

Dok difundiraju kroz citosol, ioni kalcija susreću različite proteine uz koje se vežu visokim afinitetom (engl. CaBP - Calcium-Binding Proteins). Neki od tih proteina (npr. *kalmomodulin*) imaju druge glasničke funkcije (vidi niže), dok drugi (npr. *parvalbumin*, *kalbindin*, *kalretinin*) djeluju kao **primarni citosolni puffer za ione kalcija** (tzv. **puferski proteini**). Koncentracija tih puferskih proteina vrlo je različita u različitim neuronima. Primjerice, inhibicijski interneuroni što odašilju akcijske potencijale velikom učestalošću, ali *ne* i oni što odašilju akcijske potencijale malom učestalošću, sadrže *parvalbumin*. Vjeruje se da u takvim interneuronima parvalbumin brzo pufferira Ca^{2+} i

tako spriječi aktivaciju posebne skupine K^+ kanala ovisnih o Ca^{2+} (aktivacija tih kanala bi smanjila ekscitabilnost i produljila refrakturno razdoblje).

Kalmodulin je u mozgu vrlo koncentriran (30-50 mM) i nazočan u tijelima i dendritima većine neurona, ali *ne* i u aksonima i presinaptičkim završecima. **Kalbindina** ima u nekim vrstama neurona što su vrlo zanimljive neurolozima i neuropatolozima - npr. u Purkinjeovim stanicama kore malog mozga, dopaminskim neuronima nigrostrijatalnog puta, krupnim acetilkolinским neuronima bazalnog telencefalona, piramidnim neuronima CA1 sektora hipokampusa i zrnatim stanicama girusa dentatusa. Danas mnogi misle da su disfunkcija i/ili degeneracija tih neurona (npr. u Alzheimerovoj demenciji) povezane s promjenama njihove sposobnosti reguliranja $[Ca^{2+}]_i$.

Općenito, svaka vrsta neurona ima svoju "osobnost" obzirom na puferiranje Ca^{2+} , što odražava prevladavajuću komponentu procesa regulacije $[Ca^{2+}]_i$, a vezana je uz funkciju dotičnog neurona. S fiziološkog gledišta, puferiranje i odstranjivanje iona kalcija iz citosola ima ključnu ulogu u određivanju intenziteta i prostorno-vremenskih obilježja unutarstaničnih kalcijevih signala. S patofiziološkog gledišta, poremećaji homeostaze iona kalcija u neuronu (ili procesa ovisnih o tim ionima) uključeni su u degenerativne bolesti, starenje i ekscitotoksičnost, te ishemijsku i hipoglikemijsku što oštećuju mozak. Stoga je poznavanje homeostaze i uloge Ca^{2+} u mozgu vrlo značajno za kliničku medicinu.

Citosolni puferijski proteini djeluju brzo, ali im je kapacitet ograničen. Stoga oni mogu izdvojiti samo *manji dio* iona kalcija prispijelih u citosol (i to tijekom prvih nekoliko milisekundi tog procesa). Glatka endoplazmina mrežica sadrži **Ca^{2+} ATPazu** što Ca^{2+} prebacuje natrag u skladište; ta crpka djeluje sporije, ali je kapacitet skladišta mnogo veći. Napokon, stanična membrana sadrži **Ca^{2+} ATPazu** i **Na^+ / Ca^{2+} razmjenjivač**, što kontinuirano izbacuju ione kalcija iz stanice u izvanstaničnu tekućinu (sl. 9-10). Ca^{2+} ATPaza ima velik afinitet za Ca^{2+} , no mali kapacitet; Na^+ / Ca^{2+} razmjenjivač ima nešto manji afinitet za Ca^{2+} , no mnogo veći kapacitet - *taj sustav zapravo ima ključnu ulogu u izbacivanju Ca^{2+} iz neurona sisavaca.*

Ukratko, nakon što Ca^{2+} prispije u citosol, citosolni puferijski proteini ga vežu i bitno smanje $[Ca^{2+}]_i$; već tijekom prve milisekunde; tijekom sljedećih desetak milisekundi, glavnina Ca^{2+} se prebaci natrag u unutarstanična skladišta, a tijekom sljedećih 0,1 - 1 sekundi preostali Ca^{2+} se izbace iz stanice (poglavito djelovanjem Na^+ / Ca^{2+} razmjenjivača).

Kalmodulin je posvudašnji unutarstanični receptor za Ca^{2+}

Kalmodulina ima u svim stanicama, a posebno u neuronima. Kalmodulin (CaM) je polipeptidni lanac sastavljen od otprilike 150 aminokiselina, s četiri vezna mjesta za Ca^{2+} (sl. 9-11). Vezanje Ca^{2+} za ta mjesta alosterički aktivira kalmodulin i tako nastaje **Ca^{2+} / kalmodulinski kompleks (Ca^{2+} / CaM)**; no, sam taj kompleks nije enzim, nego se veže za druge ciljane proteine i mijenja njihovu aktivnost. Riječ je o različitim enzimima i transmembranskim proteinima - npr. Ca^{2+} ATPazi. Povećana $[Ca^{2+}]_i$ aktivira kalmodulin, kalmodulin aktivira Ca^{2+} -ATPazu, a ona izbacuje Ca^{2+} iz stanice sve dok se $[Ca^{2+}]_i$ ne vrati na "mirujuću" vrijednost (time se inaktivira

kalmodulin, pa stoga i crpka). No, većina učinaka Ca^{2+} / CaM nisu tako izravni, nego su posredovani protein kinazama ovisnim o tom kompleksu (CaM-kinazama).

CaM-kinaze posreduju većinu učinaka Ca^{2+} u neuronu

CaM-kinaza II je najobilniji protein postsinaptičkih zgusnuća i ima važnu ulogu u sinaptičkoj signalizaciji. CaM-K II je multimerni holoenzim sastavljen od nestehiometrijskih količina dvije vrlo slične glavne podjedinice, a i b, što su ipak proizvod dva različita gena. Štoviše, te podjedinice su u različitim područjima mozga nazočne u različitim omjerima.

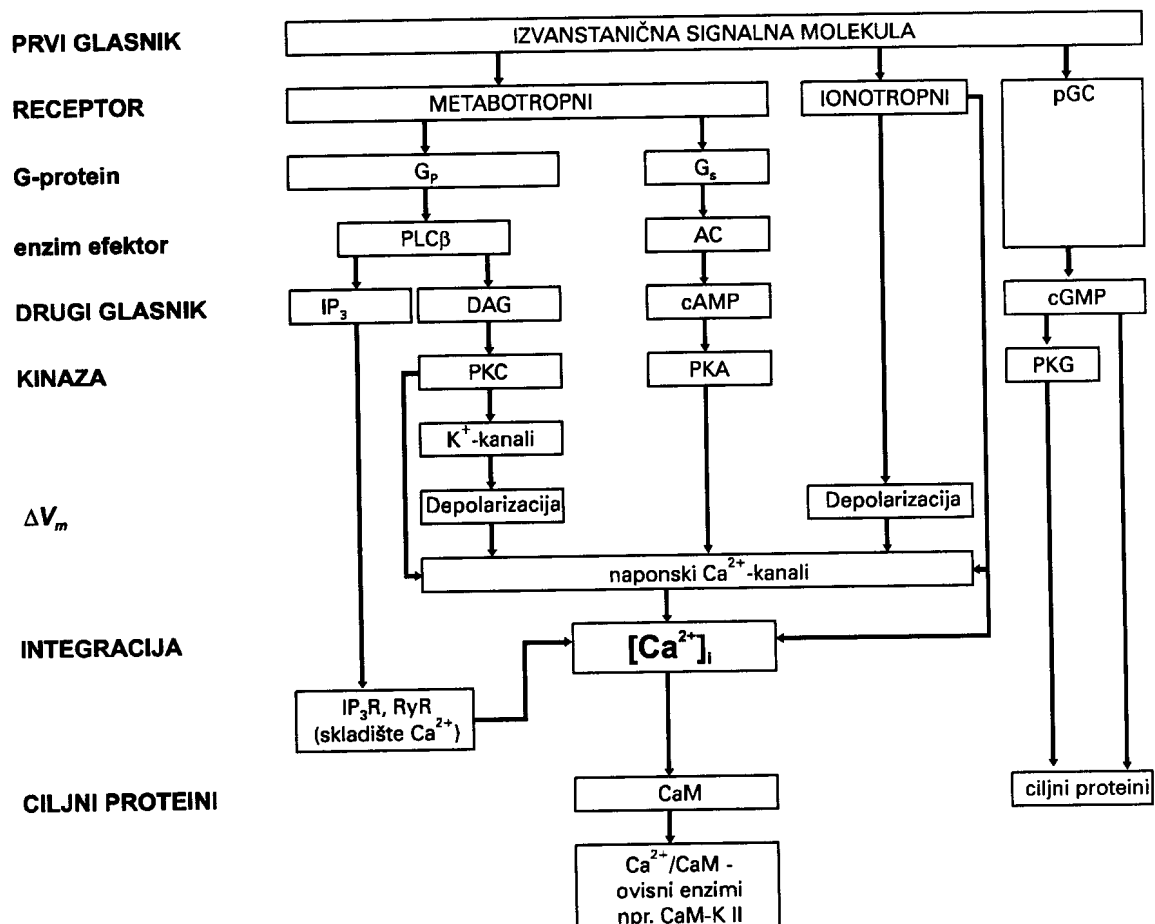
CaM-kinaza II može djelovati kao molekularni "mikročip" što se aktivira nakon izlaganja Ca^{2+} / CaM kompleksu, ali potom ostaje dugo aktivan čak i kad Ca^{2+} nestanu. To je moguće stoga što ta kinaza ima sposobnost autofosforilacije (osim što može fosforilirati druge ciljane proteine, može fosforilirati i sebe samu). U autofosforiliranom stanju, kinaza ostaje aktivna još dugo vremena nakon nestanka početnog kalcijevog signala. Stoga se vjeruje da ta kinaza, vezana uz sinapse, u procesima učenja i pamćenja služi kao "memorijski zapis" kalcijevog signala - neki čak slikovito govore o "kognitivnoj kinazi". Prema nekim pokusima, mutantni miševi, kojima nedostaje specifična podjedinica te kinaze, imaju specifične poremećaje upamćivanja položaja predmeta u svojoj okolini (tzv. deficite prostornog učenja).

Signalni putovi Ca^{2+} i cAMP su međusobno povezani

Signalni putovi Ca^{2+} i cAMP djeluju uzajamno na više hijerarhijskih razina nadzora. Prvo, koncentracija Ca^{2+} u citosolu može utjecati na koncentraciju cAMP i obrnuto. Primjerice, Ca^{2+} / CaM regulira i **cAMP fosfodiesterazu** (što razgrađuje cAMP) i **adenilil ciklazu** (što sintetizira cAMP). Obrnuto, PKA fosforilira neke Ca^{2+} kanale i crpke i tako mijenja njihovu aktivnost. Primjerice, PKA fosforilira IP_3 -receptor i (ovisno o vrsti neurona) stimulira ili inhibira oslobađanje Ca^{2+} iz unutarstaničnih skladišta. Drugo, enzimi što ih cAMP ili Ca^{2+} izravno nadziru mogu također djelovati jedni na druge (npr. PKA fosforilira neke CaM-kinaze). Treće, ti enzimi mogu zajednički djelovati na druge ciljane molekule u određenom signalnom nizu: npr. PKA i CaM-K II često fosforiliraju različita mjesta *istog* ciljnog proteina.

Ca^{2+} funkcionalno povezuje PKC i PLC β

Nakon aktivacije nekih metabotropnih receptora, PLC β stvara IP_3 , a taj potom oslobađa Ca^{2+} iz unutarstaničnih skladišta. Oslobodeni Ca^{2+} mogu izravno dodatno aktivirati PLC β i tako potaknuti *daljnje* oslobađanje Ca^{2+} iz unutarstaničnih skladišta. No, Ca^{2+} mogu biti i *prvi aktivator* fosfolipaze C β ; to se zbiva kad je prvi događaj u nizu utjecanje Ca^{2+} u citosol kroz naponske Ca^{2+} kanale. Prema tome, izravnim djelovanjem na PLC β , ioni kalcija mogu regulirati vlastitu koncentraciju u citosolu. Kad je početno povećanje $[Ca^{2+}]_i$ malo, aktivacija PLC β - IP_3 sustava djeluje kao važan *pojačivački sustav* za povećavanje $[Ca^{2+}]_i$, pa time i izazivanje *produljenjih* staničnih ili sinaptičkih promjena.



Slika 9-12. Sažeti prikaz glavnih signalnih putova u neuronu i njihovih uzajamnih veza. Prvi glasnici (neurotransmiteri) mogu aktivirati metabotropne ili ionotropne receptore. Metabotropni receptori aktiviraju niz G-proteina koji potom reguliraju aktivnost efektivnih enzima. Aktivirani efektorni enzimi (npr. PLCβ, AC) stvaraju unutarstanične druge glasnike (npr. IP₃, DAG, cAMP). DAG aktivira PKC, a cAMP aktivira PKA; IP₃ oslobađa Ca²⁺ iz unutarstaničnih skladišta. Protein kinaze mogu fosforilirati ciljne enzime i proteine ili izravno fosforilirati ionske kanale i time promijeniti membranski potencijal ili utjecanje Ca²⁺ u neuron. Ionotropni receptori izravno dovode do promjena membranskog potencijala, pa time također mogu posredno djelovati na naponske Ca²⁺-kanale. No, neki ionotropni receptori (glutamatni NMDA-receptori) i izravno omogućuju utjecanje Ca²⁺ u neuron, jer sadrže integralni kalcijski kanal. Kako vidite, većina tih procesa uključena je u nadzor nad koncentracijom slobodnih Ca²⁺ u citoplazmi. Promjene koncentracije slobodnih Ca²⁺ bitno utječu na biokemijske procese u neuronu, a većinu tih učinaka posreduju kalmodulin i Ca²⁺/kalmodulinom aktivirani enzimi (npr. CaM-K II).

S druge strane, PLCβ uz IP₃ proizvodi i DAG, a DAG aktivira PKC. Kako na PKC djeluje i Ca²⁺/CaM, dolazi do sinergističkog učinka DAG i Ca²⁺ na PKC. To može imati značajne posljedice, jer je PKC uključena u reguliranje propusnosti ionskih kanala, desenzitizaciju receptora i sinaptičku plastičnost.

Ioni kalcija mogu aktivirati posebne K⁺ kanale (BK i SK kanale)

Ca²⁺ mogu aktivirati posebnu vrstu K⁺-kanala što združuju metabolizam Ca²⁺ i membranski potencijal s protokom K⁺ i ekscitabilnošću membrane. U nekim neuronima, ti kanali omogućuju i moduliraju *uzastopno odašiljanje akcijskih potencijala*, a također pridonose *regulaciji sekrecije* nekih endokrinih i egzokrinih stanica. Ioni kalcija te kanale aktiviraju s citosolne strane. Kad su ti K⁺-kanali aktivirani, K⁺ istječu iz stanice, dolazi do hiperpolarizacije membrane i smanjivanja ekscitabilnosti.

Neki od tih K⁺ kanala imaju *veliku* vodljivost (200-300 pS), pa su to **BK kanali** (od engl. Big conductance K⁺ channels). Na kromafinim stanicama i simpatičkim neuronima žabe dokazano je da BK kanali pridonose

repolariziacijskoj fazi akcijskog potencijala, a kad se repolarizacija dovrši ti se kanali inaktiviraju. **Karibdotoksin** (protein iz otrova jedne vrste škorpijona) blokira BK kanale skeletnih mišićnih stanica.

Drugi takvi kanali imaju *malu* vodljivost (10-14 pS), pa su to **SK kanali** (od engl. Small conductance K⁺ channels). Ti su kanali odgovorni za *dugotrajnu hiperpolarizaciju skeletnih mišićnih stanica*, a mogu se blokirati **apaminom** (toksinom iz otrova pčela). Tijekom razvoja, SK kanali nestaju nakon što mišić postane inerviran, no opet se u odraslom mišiću pojave nakon denervacije (npr. presjecanja motoričkog živca). SK kanali vjerojatno su tzv. **apaminski receptori**, nazočni u membranama mišićnih stanica bolesnika s **miotoničnom mišićnom distrofijom**. U toj bolesti, smanjen je potencijal mirujuće membrane i javi se dugi nizovi akcijskih potencijala. Stoga je napetost mišića trajno povećana (miotonija), a on je ipak bitno oslabljen (distrofija).

Ioni kalcija aktiviraju nespecifične kationske kanale (CAN kanale)

Nespecifične kationske kanale aktivirane kalcijem (CAN kanali, od engl. Calcium-Activated Nonspecific

channels) imaju raznovrsne stanice (npr. srčane, žljezdane), pa tako i neuroni. Riječ je o jedinstvenoj skupini ionskih kanala, što imaju važnu ulogu u *određivanju obrasca okidanja akcijskih potencijala* i u *združivanju ekscitacije i sekrecije*. CAN kanali smješteni u membrani tijela neurona pridonose depolarizirajućem naknadnom potencijalu i stvaraju **predvodničke struje** (engl. pacemaker currents) u neuronima što periodično odašilju nizove akcijskih potencijala (riječ je o tzv. "rafalnim neuronima" - engl. bursting neurons). Slično ti kanali djeluju i u Purkinjeovim vlaknima srčanog mišića. Bit je njihovog djelovanja u tome što omogućuju *produljenu depolarizacijsku struju* kroz staničnu membranu i time *ponavljano stvaranje akcijskih potencijala*.

Neki vanjski signali mijenjaju ekspresiju gena odraslih neurona

Svaka odrasla stanica ima određena trajna i prepoznatljiva obilježja, po kojima lako prepoznavamo njezin fenotip. Takva svojstva odraz su kontinuirane ekspresije specifičnih skupova gena u specifičnim vrstama stanica. No, većina specijaliziranih stanica višestaničnih organizama također može promijeniti obrazac ekspresije svojih gena u odgovoru na specifične izvanstanične signale. Tu sposobnost imaju i odrasli neuroni ljudskog mozga. Drugim riječima, odrasli neuron može funkcionalno prilagoditi (a ponekad i promijeniti!) svoj fenotip u odgovoru na neke signale primljene posredstvom svojih površinskih receptora. Kratkotrajne promjene aktivnosti unutarstaničnih drugih glasnika mogu se prevesti u dugoročne promjene neuronskog fenotipa; kratkotrajna stimulacija neurona može doživotno promijeniti njegove funkcije. Raznoliki podražaji, vezani uz procese ekscitacije zrelih neurona, mogu potaknuti prepisivanje (transkripciju) **gena ranog odgovora**. Ta je pojava uočena u odrasloj moždanoj kori i kori malog mozga nakon aktivacije glutamatnih NMDA-receptora, dopaminskih receptora i beta-adrenoceptora. Drugim riječima, *sinaptički prijenos signala u središnjem živčanom sustavu može izravno potaknuti promjenu ekspresije neuronskih gena*. Procese aktivacije površinskih receptora i transkripcije gena ranog odgovora mogu povezati različiti unutarstanični signalni putevi, a u većini tih *putova ključnu ulogu imaju protein kinaze i Ca²⁺*. Aktivirani metabotropni ili ionotropni receptori posredstvom drugih glasnika (npr. DAG, cAMP, Ca²⁺) aktiviraju PKC, PKA ili CaM-K II. Te protein kinaze ponekad izravno, a ponekad preko drugih posredničkih proteina, aktiviraju **proteine što reguliraju gene** (npr. SRF ili CREB), a ti se proteini potom vežu na specifične slijedove DNA u regulacijskom području gena (npr. SRE ili CaRE/CRE). Tako dolazi **do aktivacije udaljenog gena ranog odgovora** (npr. *c-fos*) na kojem započne prepisivanje **transkripcijskog faktora** (npr. AP-1) što potom aktivira **gen kasnog odgovora**. Geni kasnog odgovora mogu biti geni što kodiraju enzime uključene u sintezu ili razgradnju neurotransmitera, ili geni što kodiraju pojedince ionskih kanala i transmitterskih receptora, ili proteine postsinaptičkog zgusnuća. Dakle, kratkotrajna aktivacija receptora na površini neurona može uzrokovati dugoročnu promjenu signalnih funkcija neurona, pa time i neuronskih mreža. To je posebno važno u procesima učenja i pamćenja.

Sažetak poglavlja: kratkoročne, srednjoročne i dugoročne posljedice aktivacije receptora

Učinci prvih glasnika (izvanstaničnih signalnih molekula) na ciljane neurone nisu određeni kemijskom građom tih glasnika već svojstvima njihovih ionotropnih i metabotropnih receptora. Primjerice, u neuromišićnoj sinapsi acetilkolin uzrokuje postsinaptičku ekscitaciju (i time kontrakciju skeletnog mišića) djelujući preko ionotropnih nikotinskih receptora; međutim, acetilkolin također usporava rad srčanog mišića djelujući preko inhibicijskih metabotropnih muskarinskih receptora. *Receptor određuje ekscitacijsko ili inhibicijsko djelovanje prvog glasnika, jer o receptoru ovisi hoće li ionski kanal biti aktiviran izravno prvim glasnikom ili pak neizravno, posredovanjem unutarstaničnih drugih glasnika.*

Integralni sastojak ionotropnih receptora je ionski kanal, a vezanje prvog glasnika promijeni konformaciju receptora i time izravno otvara (ili zatvara) ionski kanal. Metabotropni receptori preko G-proteina djeluju na efektorne enzime što proizvode unutarstanične druge glasnike. Drugi glasnik potom može izravno djelovati na ionski kanal, no češće aktivira neku protein kinazu; ta potom modulira djelovanje kanala bilo fosforiliranjem samog kanala bilo fosforiliranjem regulacijskog proteina što djeluje na taj kanal. Ponekad i G-proteini mogu izravno djelovati na ionske kanale. Slika 9-12 sažeto prikazuje glavne signalne putove u neuronu i njihovu povezanost.

Funkcije ionotropnih i metabotropnih receptora su različite. Iotropni receptori uzrokuju *brze sinaptičke učinke* što traju svega nekoliko milisekundi. Stoga su to tipični receptori neurona uključenih u refleksne, osjetne i motoričke putove. Metabotropni receptori uzrokuju *sporije, ali i dugotrajnije sinaptičke učinke* što traju sekundama ili čak minutama. Ti sporiji učinci često služe moduliranju (prilagođavanju) ponašanja time što mijenjaju opću razinu ekscitabilnosti neurona i "snagu" sinaptičkih veza u temeljnim neuronskim krugovima. Ukratko, učinci aktivacije receptora mogu biti **kratkoročni** (privremene promjene ekscitabilnosti) ili **srednjoročni** (trajnije promjene ekscitabilnosti, povezane s promjenama biokemijskih procesa u ciljnim neuronima). Napokon, pod određenim uvjetima, aktivacija receptora može potaknuti ekspresiju gena ranog i kasnog odgovora, i tako **dugoročno** promijeniti funkcionalnu aktivnost neurona, pa čak i njegov fenotip!

Grada i funkcija sinapsi

Neuroni se od drugih stanica razlikuju svojom sposobnošću brze i točne signalizacije na veliku udaljenost. To omogućuju dva signalna mehanizma: aksonsko vođenje i sinaptički prijenos signala.

Sinapsa je posebna struktura (opažljiva jedino elektronskim mikroskopom!) u kojoj su dva neurona (ili neuron i ciljna stanica) funkcionalno povezani, ali i *razdvojeni* uskom pukotinom. Stoga sinapsa ima tri temeljna dijela:

presinaptički element (to je najčešće presinaptički završetak aksona), **sinaptičku pukotinu** i **postsinaptički element** (djelić membrane ciljne stanice). Sinaptička signalizacija je *jednosmjerna* (od presinaptičkog na postsinaptički element), *vrlo brza* (aksonsko vođenje može doseći brzinu od 120 m/s) i *vrlo kratkotrajna* (prijenos signala kroz sinapsu traje kraće od 1 milisekunde), a uz to *vrlo specifična i precizna*. Stoga je to glavni način brze i točne daljinske signalizacije u svakom organizmu s razvijenim živčanim sustavom.

Nadalje, sinaptička signalizacija je *kemijski proces*, tijekom kojeg dolazi do *dvostrukog prevođenja signala*:

- 1) **Prevođenja električnog u kemijski signal:** prvo električni signal, tj. depolarizacija presinaptičkog elementa uzrokuje egzocitozu posebnih signalnih molekula, **neurotransmitera**; potom te molekule brzo difundiraju kroz sinaptičku pukotinu i vežu se na **specifične receptore** smještene u staničnoj membrani postsinaptičkog elementa.
- 2) **Prevođenja kemijskog u električni (ili u drugi kemijski!) signal:** ionotropni i metabotropni membranski receptori djeluju kao prevoditelji signala, što na sebe vežu neurotransmiter i taj izvanstanični događaj prevode u:
 - a) *Novi električni signal, tj. promjenu ionske vodljivosti (i time membranskog potencijala) postsinaptičke membrane.* Ionotropni receptori izravno dovode do takvih promjena (jer je ionski kanal njihov integralni dio), dok metabotropni receptori do takvih promjena dovode neizravno, djelujući preko drugih glasnika na naponske ionske kanale ili ionotropne receptore u staničnoj membrani.
 - b) *Novi kemijski signal, tj. promjenu biokemijskih procesa u postsinaptičkoj stanici.* Tako djeluju uglavnom metabotropni receptori, što posredstvom drugih glasnika i protein kinaza privremeno povećaju koncentraciju slobodnih Ca^{2+} u citosolu. Tako djeluju i neki ionotropni receptori što su zapravo kanali za utjecanje Ca^{2+} u stanicu (npr. glutamatni NMDA-receptor).

Neurotransmiteri u sinaptičkoj pukotini dosežu **veliku lokalnu koncentraciju**, ali se na svoje receptore vežu **relativno niskim afinitetom** (pa se ubrzo nakon vezanja od njih opet odvoje). Štoviše, hidrolitički enzimi u sinaptičkoj pukotini brzo **razgrađuju** neurotransmitere, ili ih pak posebni proteinski nosači brzo **prebacuju natrag** u presinaptički element. Sve to bitno pridonosi kratkoći i preciznosti djelovanja neurotransmitera.

Ukratko, *dva ključna događaja u kemijskoj sinaptičkoj signalizaciji su egzocitoza neurotransmitera i aktivacija postsinaptičkih receptora,*

a cjelokupna sinaptička signalizacija svodi se na dva temeljna učinka: promjene ionske vodljivosti (tj. propusnosti) postsinaptičke membrane i promjene koncentracije slobodnih Ca^{2+} u citoplazmi postsinaptičke stanice. Oba učinka (ovisno o vrsti aktiviranih signalnih kaskada) dovode do kratkoročnih, srednjoročnih ili dugoročnih promjena funkcionalne aktivnosti postsinaptičke stanice.

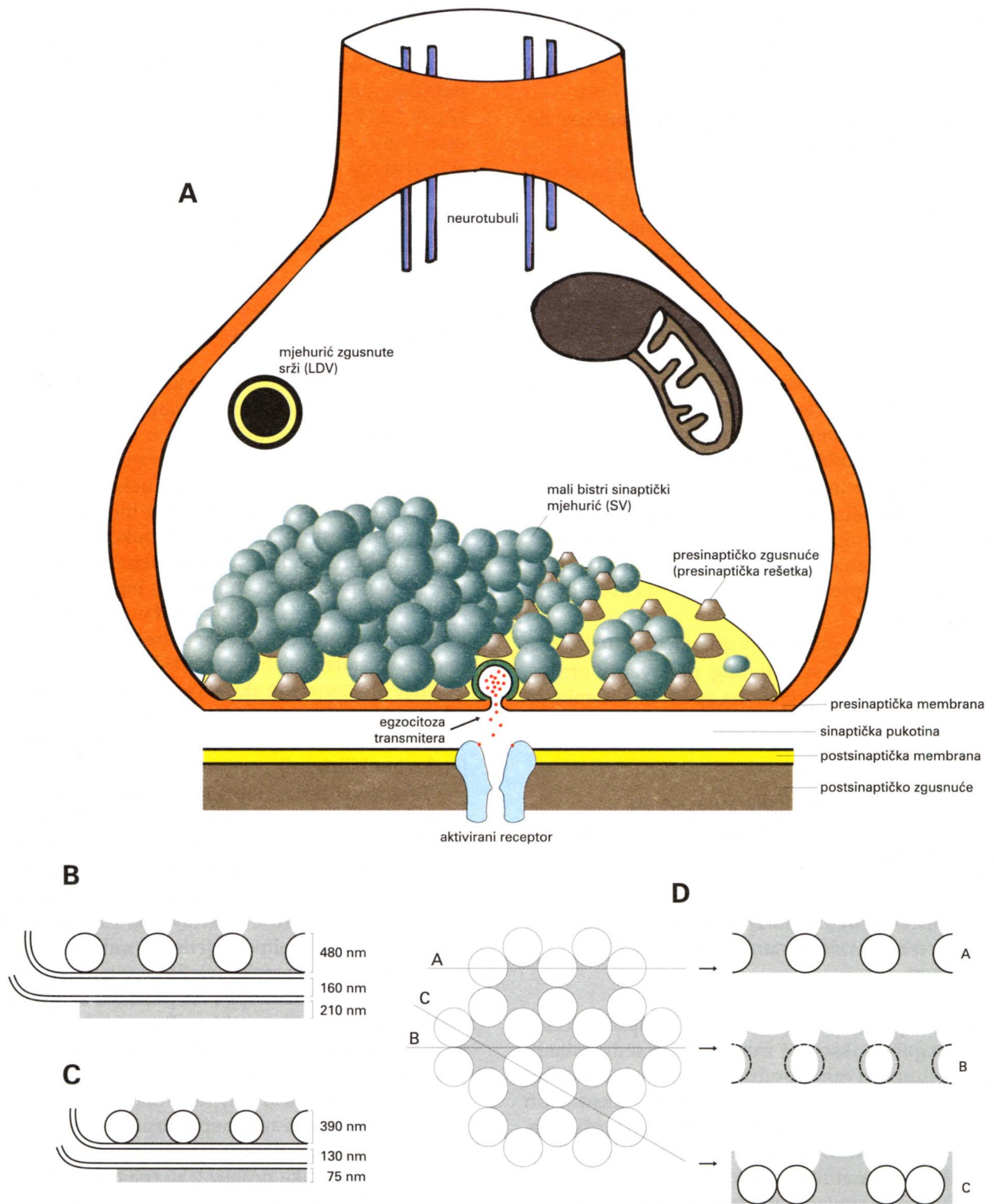
Promjene potencijala postsinaptičke membrane, uzrokovane aktivacijom receptora, su postsinaptički potencijali.

Ekscitacijski postsinaptički potencijal (EPSP) depolarizira postsinaptičku membranu, a **inhibicijski postsinaptički potencijal (IPSP)** ju hiperpolarizira. U oba slučaja, promjena membranskog potencijala uzrokovana je *povećanjem ionske vodljivosti* (ponekad su te promjene uzrokovane smanjenjem ionske vodljivosti - no, takvi su primjeri rijetki, pa ih dalje ne opisujemo).

Sinaptička signalizacija je brza, no nije trenutna i obično traje 0,3 do 1,0 milisekunde. Riječ je o pojavi **sinaptičke odgođe (sinaptičke latencije)**. U usporedbi s aksonskim vođenjem, sinaptička signalizacija je mnogo osjetljivija na metaboličko stanje neurona. Stoga nakon odveć snažnog i učestalog podraživanja (a posebno tijekom anoksije ili opće anestezije) do slabljenja ili prekidanja sinaptičke signalizacije dolazi mnogo prije pojave prvih promjena aksonskog vođenja. Tada je riječ o **sinaptičkom zamaranju** ili (ako je signalizacija posve prekinuta) o **sinaptičkom bloku**. Do tog zamaranja sinapsi (posebice tijekom snažnog i učestalog podraživanja) dolazi zbog prenatrpanosti i/ili presporog obnavljanja postojećih zaliha neurotransmitera (usklađenih u sinaptičkim mjehurićima presinaptičkog elementa).

U ovom poglavlju, raspravlja se o devet bitnih tema:

- 1) Strukturi presinaptičkog i postsinaptičkog elementa te sastojcima sinaptičke pukotine.
- 2) Vrstama kemijskih sinapsi i načinima njihovog razmještanja duž membrane postsinaptičkog neurona.
- 3) Složenom slijedu biokemijskih reakcija što dovode do egzocitoze neurotransmitera u sinaptičku pukotinu.
- 4) Općoj naravi postsinaptičkih potencijala (EPSP i IPSP) što se pojave nakon aktivacije postsinaptičkih receptora.
- 5) Ključnim funkcionalnim razlikama sinapsi perifernog i središnjeg živčanog sustava (prikazane usporedbom periferne neuromišićne sinapse i centralnih ekscitacijskih i inhibicijskih sinapsi).
- 6) Razlici presinaptičke i postsinaptičke inhibicije.
- 7) Procesima neuronske integracije (vremensko i prostorno zbrajanja lokalnih postsinaptičkih potencijala) i značenju tih procesa za pojavu sinaptičke plastičnosti (promjena "snage" i "učinkovitosti" sinapsi).
- 8) Mehanizmima prekidanja sinaptičke signalizacije.
- 9) Mehanizmima selektivnog djelovanja otrova, droga, lijekova i protutijela na specifične korake sinaptičke signalizacije.



Slika 10-1. Shematski prikaz strukture kemijske sinapse. Presinaptički element je završni čvorić presinaptičkog aksonskog završetka, a njegovi glavni sastojci su presinaptička vezikularna rešetka (vezana uz presinaptičku membranu) i pridruženi sinaptički mjehurići. Mali sinaptički mjehurići bistreržji (ili veliki mjehurići zgnusnute srži) služe kao skladišta molekula neurotransmitera. Tijekom sinaptičke signalizacije, molekule neurotransmitera egzocitozom sinaptičkih mjehurića dopijevaju u sinaptičku pukotinu, kroz koju difuzijom dopijevaju do postsinaptičkih receptora uklopljenih u postsinaptičku membranu (uz koju je vezano postsinaptičko zgusnuće). Za pojedinosti vidi tekst.

Temeljni dijelovi kemijske sinapse su presinaptički element, sinaptička pukotina i postsinaptički element

Presinaptički element sadrži sinaptičke mjehuriće usidrene u "aktivnim zonama" presinaptičke membrane

Presinaptički element kemijske sinapse najčešće je presinaptički aksonski završetak što sadrži sinaptičke mjehuriće i mitohondrije. To mogu biti **završni čvorići** (lukovičasto prošireni vrhovi aksonskih završetaka - sl. 10-1) ili **čvorići u prolazu** (proširenja, tj. "varikoziteti" duž aksona). Na elektronsko-mikroskopskim preparatima se jasno uočava šesterokutna mreža čestica zgusnutog materijala, pričvršćenih uz citosolnu stranu presinaptičke membrane (sl. 10-1D). Promjer tih čestica presinaptičkog zgusnuća je 60 nm, a međusobno su razmaknute oko 100 nm. Oko svake od tih čestica poredano je obično šest sinaptičkih mjehurića. Drugim riječima, ta izbočenja zgusnutog materijala (engl. dense projections) služe kao *sidrišna mjesta sinaptičkih mjehurića*, a upravo tu i dolazi do egzocitoze sadržaja sinaptičkih mjehurića. Stoga cijeli taj sinaptički kompleks zgusnuća i mjehurića nazivamo **presinaptičkom vezikularnom rešetkom ili aktivnom zonom** (aktivnom zbog toga što tu dolazi do egzocitoze) (sl. 10-1A).

U citoplazmi presinaptičkog aksonskog završetka, s mjehurićima su izmiješani i brojni mitohondriji, što očigledno priskrbuju energiju potrebnu za sinaptičku signalizaciju. Energija je potrebna za rad Na^+/K^+ ATPaze, ponovno uspostavljanje cjelovitosti membrane nakon egzocitoze, održavanje enzimskih reakcija vezanih uz sintezu neurotransmitera i oblikovanje malih sinaptičkih mjehurića, te proteinske interakcije uključene u proces egzocitoze, a ovisne o hidrolizi ATP.

U različitim vrstama sinaptičkih mjehurića uskladištene su različite vrste neurotransmitera

Sinaptički mjehurići služe kao skladišta u kojima su pohranjene molekule neurotransmitera. Molekule neurotransmitera "zatočene" su u mjehuriće, jer su tako zapravo zaštićene od djelovanja metaboličkih enzima što bi ih brzo razgradili. Tijekom egzocitoze, sadržaj mjehurića se "oslobodi" i molekule neurotransmitera dospiju u sinaptičku pukotinu. Kako različiti mjehurići sadrže različite neurotransmitere (i neke druge pridružene molekule), mjehurići se razlikuju i veličinom i izgledom. Jedan dio sinaptičkih mjehurića spremno čeka egzocitozu *usidren u aktivnoj zoni*, dok ostatak mjehurića služi kao *zaliba* (za slučaj učestale ili intenzivne aktivnosti); ti zalihosni mjehurići razmješteni su u susjedstvu aktivnih zona i obično vezani uz citoskelet posredstvom posebnih proteina (i tako imobilizirani).

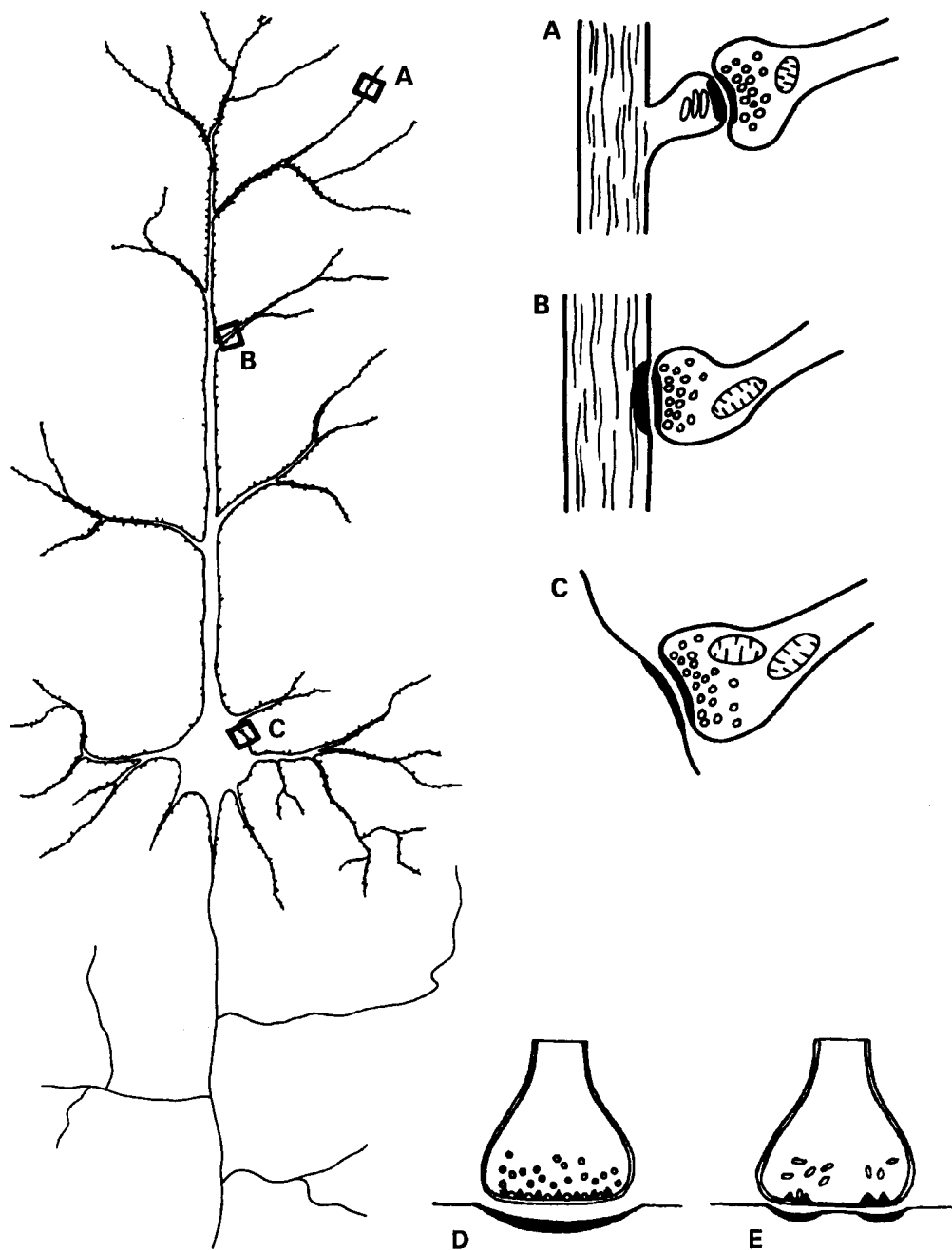
Prema veličini, sinaptičke mjehuriće razvrstavamo u male (promjera 40-50 nm), srednje velike (promjera 50-80 nm) i velike (promjera većeg od 100 nm). Prema izgledu na elektronsko-mikroskopskom preparatu, mjehuriće razvrstavamo u dvije temeljne skupine: a) mjehuriće "bistre" srži i b) mjehuriće "zgusnute" srži. Naime, svjetlosna mikroskopija temelji se na prolasku zrake svjetla kroz tanki

rez tkiva, a elektronska mikroskopija na prolasku snopa elektrona kroz još tanji rez tkiva. Prema tome, kao što snop svjetla kroz neke tkivne sastojke lako prolazi (pa te sastojke nazivamo prozirnima ili bistrima - engl. translucent, clear), a kroz neke prolazi slabo ili nikako (pa te sastojke nazivamo neprozirnima ili "zgusnutima" - engl. opaque, dense), tako i snop elektrona kroz neke tkivne sastojke prolazi lako (pa te sastojke opet nazivamo bistrima ili prozirnima za elektrone - engl. electron-lucent), a kroz druge teško ili nikako (pa te sastojke nazivamo "zgusnutima" ili neprozirnima za elektrone - engl. electron-dense).

Na temelju navedenih mjerila (veličine i prozirnosti za elektrone), razlikujemo tri glavne vrste mjehurića:

- 1) **Male sinaptičke mjehuriće bistre srži**, promjera 40-50 nm, što sadrže ili acetilkolin ili aminokiselinske neurotransmitere (npr. glutamat, GABA, glicin). Dakle, u takvim mjehurićima su uskladišteni glavni neurotransmiteri brze ekscitacijske ili inhibicijske sinaptičke signalizacije.
- 2) **Male ili srednje velike mjehuriće zgusnute srži, tj. mjehuriće sa zrcem (granularne mjehuriće)**; njihov je promjer 50-80 nm (a promjer zrnca je 15-40 nm), a uglavnom služe kao skladište monoaminskih neurotransmitera (dopamin, noradrenalin, adrenalin, serotonin). No, u kori velikog mozga noradrenalin i serotonin mogu biti uskladišteni i u mjehurićima zgusnute srži čiji je promjer još veći: 80 do 120 nm.
- 3) **Velike mjehuriće zgusnute srži (peptidergičke mjehuriće)**, promjera 100-150 nm, u kojima su uskladišteni različiti neuropeptidi (npr. somatostatin, kolecistokinin, neuropeptid Y, tvar P, encefalin).

Posebna vrsta najkrupnijih mjehurića zgusnute srži su **neurosekretni mjehurići**, promjera 150-200 nm, u kojima su uskladišteni neurohormoni stražnjeg režnja hipofize (oksitocin i vazopresin, tj. antidiuretski hormon). Te neurohormone sintetiziraju krupni neurosekrecijski neuroni supraoptičke i paraventricularne jezgre hipotalamusa. Pupanjem iz Golgijevog kompleksa nastaju neurosekretni mjehurići promjera 150 nm, u kojima su ti neurohormoni uskladišteni i vezani uz nosačke proteine **neurofizine**. Ti mjehurići potom putuju duž aksona u neurohipofizu. Duž aksona se mjehurići mogu nagomilati u znatnom broju, pa nastaju proširenja, još davno uočena svjetlosnim mikroskopom i opisana kao **Herringova tjelešca**. Tijekom putovanja duž aksona, mjehurići dozrijevaju (dolazi do cijepanja molekula preteča i stvaranja aktivnih hormona), zgusnuta srž mjehurića se širi dok ne ispuni cijeli mjehurić, a pritom mjehurići malo nabubre, pa u neurohipofizi dosežu promjer od 200 nm. U neurohipofizi, ogranci aksona završavaju slobodno u blizini fenestriranih kapilara i tu se sadržaj neurosekretnih mjehurića isprazni egzocitozom; neurohormoni tako dospiju u krvotok kapilarne mreže neurohipofize. Veliki mjehurići zgusnute srži (u kojima su uskladišteni neuropeptidi ili neurohormoni) nisu usidreni u aktivnim zonama i egzocitozom ne dospiju izravno u sinaptičku pukotinu nego u njezinu okolinu; štoviše, egzocitoza tih mjehurića drugačije je regulirana od egzocitoze malih mjehurića bistre srži.

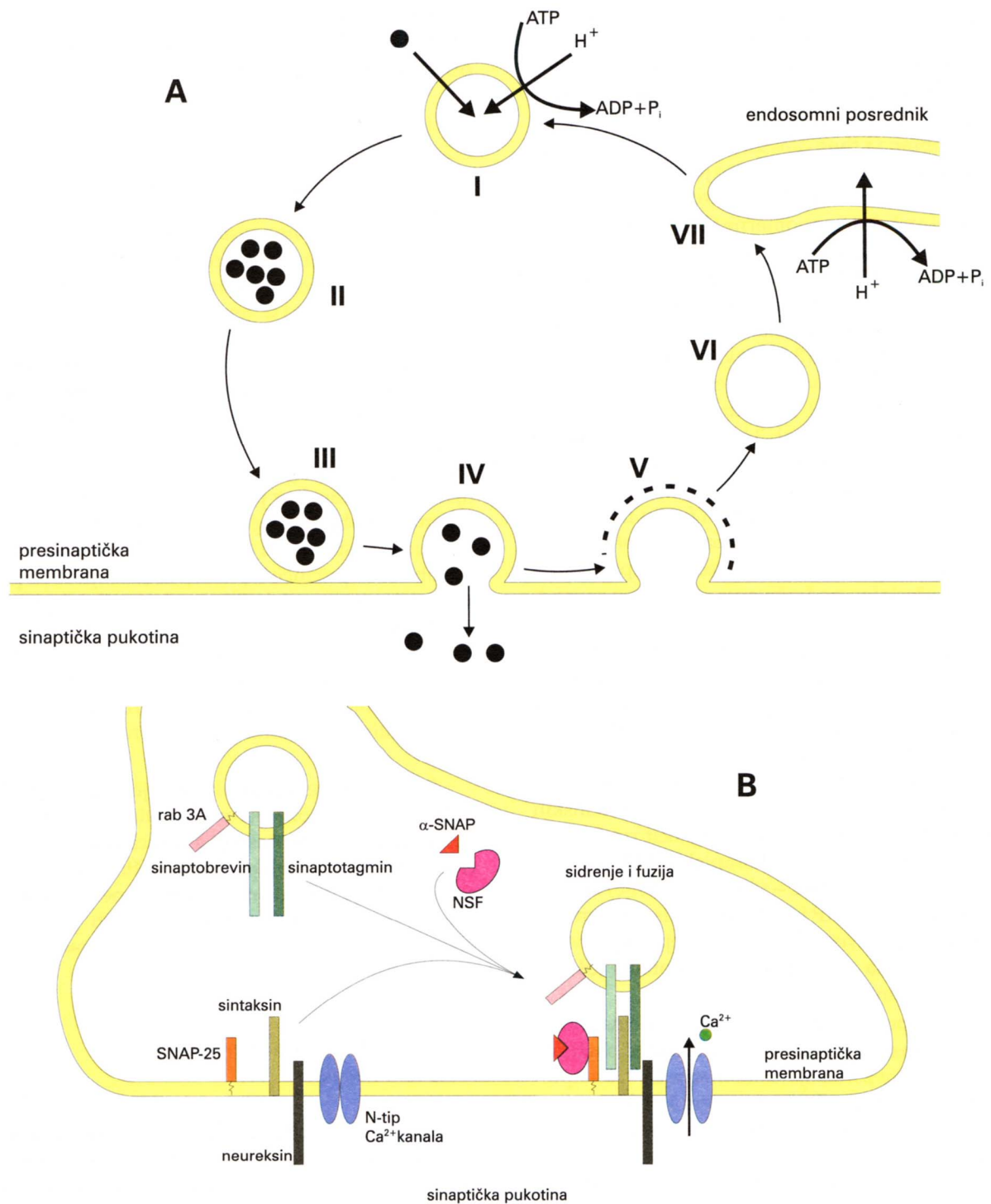


Slika 10-2. Sinapse mogu biti aksodendritičke, aksosomatske i aksoaksonske. Na slici lijevo prikazano je da aksodendritička sinapsa može nastati na dendritičkom trnu (povećano gore desno – **A**) ili na deblu dendrita (povećano u sredini desno – **B**); ta dva tipa sinapsi ujedno su asimetrične i ekscitacijske, a njihov neurotransmiter je glutamat. Na slici dolje desno prikazana je aksosomatska sinapsa (**C**), što je simetrična i inhibicijska, a njezin neurotransmiter je GABA. **D.** Shema Grayovog I. tipa sinapse; **E.** Shema Grayovog II. tipa sinapse. Za pojedinosti vidi tekst.

Sinaptičku pukotinu ispunjava materijal složenog molekularnog sastava

Sinaptička pukotina centralnih sinapsi široka je 10-20 nm (u neuromišićnoj sinapsi 60-100 nm!). Tu pukotinu ispunjava materijal posebnog i složenog molekularnog sastava, što čvrsto povezuje presinaptičku s postsinaptičkom membranom. Elektronsko-mikroskopski taj "pukotinski materijal" često nalikuje zgusnutoj ploči (*međustanična ploča*) smještenoj u sredini pukotine, a od nje se prema obje membrane pružaju tanašni filamenti. Ta pukotinska tvar

sadrži i kisele i bazične proteine, a vjeruje se da dvije membrane povezuje polijiionskim vezama. Inače, izvanstanični prostor u cijelom središnjem živčanom sustavu sadrži glikoproteine i mukopolisaharide, no njih je najviše upravo u sinaptičkoj pukotini. Od tih makromolekula, valja posebno istaknuti proteoglikane te ganglioze, kao i druge glikolipide i glikoproteine na koje je vezana sijalinska kiselina. Naime, te su molekule uključene u procese međustaničnog prepoznavanja, pa vjerojatno sudjeluju u uspostavi sinapsi na specifičnim mjestima površine neurona.



Slika 10-3. Ciklus sinaptičkih mjehurića odvija se kroz sedam stadija (A, I-VII), a u procesu fuzije membrana i egzocitoze (B) ključnu ulogu imaju tri skupine proteina: proteini membrane sinaptičkog mjehurića (rab 3A, sinaptobrevin i sinaptotagmin), proteini presinaptičke membrane (SNAP-25, sintaksini i neureksini) i citosolni proteini (α -SNAP, NSF). Za objašnjenje vidi tekst.

U membranu postsinaptičkog elementa uklopljeni su receptori i ionski kanali, a postsinaptičko zagusnuće citoplazme sadrži važne signalne molekule

Karakteristično obilježje postsinaptičke membrane je nakupina gustog materijala na njezinoj citosolnoj strani, postsinaptičko zagusnuće. **Postsinaptičko zagusnuće** je kolut promjera 300-500 nm i debljine 50-60 nm, tijesno priljubljen uz postsinaptičku membranu svih asimetričnih sinapsi središnjeg živčanog sustava. Taj kolut često ima i

prošupljeno (perforirano) središte. No, u simetričnim sinapsama postsinaptičko zagusnuće najčešće nije jedinstvena ploča nego je sastavljeno od niza odvojenih mrlja zagusnute citoplazme.

U asimetričnim sinapsama, postsinaptičko zagusnuće je deblje i istaknutije od presinaptičkog zagusnuća, ali je jednostavnijeg izgleda: to je prilično ravan sloj sitnozrnatog materijala u kojemu su uklopljeni filamenti. Ponekad se filamenti poput njezinih i blago izvijuganih niti pružaju iz postsinaptičkog zagusnuća u okolinu - to se slikovito naziva

postsinaptičkom paučinom (engl. postsynaptic web). Opisana zrnca i filamenti su zapravo proteini (postsinaptičko zgnusnuće sastavljeno je samo od proteina) kojih je dosad opisano preko 30 vrsta; mi ćemo spomenuti samo najznačajnije.

Glavni sastojci postsinaptičkog zgnusnuća su dva vlaknasta proteina, **aktin** i **fodrin** (= moždani spektrin), te **kalmodulin**. Ta tri proteina vjerojatno oblikuju makromolekularni kompleks i djeluju kao strukturni matriks što citoskelet pričvršćuje uz staničnu membranu. U kori velikog mozga, postsinaptička zgnusnuća sadrže obilne količine još dvije protein kinaze tijesno povezane s unutarstaničnim drugim glasnicima: **CaM-K II** (glavni protein zgnusnuća s važnim svojstvom autofosforilacije) i **PKA**, čiji je glavni supstrat sinapsin I. Tih kinaza ima mnogo manje u postsinaptičkim zgnusnućima kore malog mozga, što ukazuje na važnost poznavanja unutarstaničnih signalnih kaskada u upoznavanju sinaptičkih funkcija različitih moždanih područja. Nadalje, postsinaptička zgnusnuća sadrže i fosfatazu **kalcineurin**, fosfodiesteraze cikličkih nukleotida i adenilil ciklazu. Naravno, u samu postsinaptičku membranu uklopljeni su metabotropni i ionotropni receptori te naponski ionski kanali. Takvo obilje enzima i proteina izravno vezanih uz procese fosforilacije i unutarstanične signalizacije, jasno pokazuje da postsinaptičko zgnusnuće nema samo strukturnu ulogu, nego sudjeluje i u modulaciji sinaptičke signalizacije.

Strukturu sinapsi moguće je povezati s njihovom funkcijom

U prvom pokušaju razvrstavanja sinapsi kore veli-kog mozga, Gray je 1959. sve sinapse razvrstao u dva strukturna tipa (sl. 10-2D i 10-2E): **sinapse I. tipa** (široko zgnusnuće postsinaptičke citoplazme i šire sinaptičke pukotine promjera 20 nm) te **sinapse II. tipa** (tanje i isprekidano postsinaptičko zgnusnuće i uže sinaptičke pukotine promjera 12 nm). Potom je Marc Colonnier zaključio da su sinapse I. i II. tipa tek dvije krajnosti istog kontinuuma, između kojih postoji niz prijelaznih oblika, pa je sinapse I. tipa nazvao **asimetričnim**, a sinapse II. tipa **simetričnim** (pritom je glavno mjerilo simetričnosti debljina presinaptičkog i postsinaptičkog zgnusnuća citoplazme). Colonnier je također uočio da su aksodendritičke sinapse uglavnom asimetrične, a aksosomatske sinapse uglavnom simetrične. Pretpostavivši da su građa i funkcija sinapsi tijesno povezane, neurofiziolozi koji su proučavali koru velikog i malog mozga nastojali su asimetričnim (I. tip) i simetričnim (II. tip) sinapsama pripisati ekscitacijske i inhibicijske funkcije. Takva nastojanja bila su posebno potaknuta otkrićem da nakon fiksacije aldehidima sinaptički mjehurići asimetričnih sinapsi ostaju okrugli, dok se dio mjehurića u simetričnim sinapsama izdulji ili splošti. Iako se kasnije pokazalo da su promjene oblika mjehurića zapravo uzrokovane osmolarnošću fiksativa (ili tekućine u kojoj rezove tkiva ispiremo), činjenica je da do tih promjena dolazi samo u nekim mjehurićima određenih aksonskih završetaka, te da ih barem u nekim slučajevima možemo jasno povezati s neurotransmitterskom naravljom i fiziološkom funkcijom sinapsi. Stoga navodimo dva jasna primjera povezanosti građe i funkcije sinapsi:

a) Sinapse u kojima je neurotransmitter **GABA** su inhibicijske, najčešće smještene na somi ili početnim

dijelovima dendrita, simetrične (II. tipa) i sadrže pleomorfne (i okrugle i sploštene) sinaptičke mjehuriće.

b) Sinapse u kojima je neurotransmitter **glutamat** su ekscitacijske, najčešće smještene na dendritičkim trnovima, asimetrične (I. tipa) i sadrže samo okrugle sinaptičke mjehuriće.

Kako je riječ o glavnim neurotransmiterima brze inhibicijske i ekscitacijske sinaptičke signalizacije u cijelom živčanom sustavu, očigledno je pogodna i korisna podjela sinapsi na ekscitacijske asimetrične s okruglim mjehurićima te inhibicijske simetrične s pleomorfnim mjehurićima, neovisno o postojanju sinapsi za koje to jednostavno pravilo ne vrijedi.

Različite vrste sinapsi razmještene su po različitim dijelovima postsinaptičkog neurona

Presinaptički aksonski završetak može uspostaviti sinapsu s bilo kojim dijelom stanične membrane postsinaptičkog neurona. Stoga sinapse (u kojima je presinaptički element akson) razvrstavamo u tri glavne skupine:

- 1) **Aksodendritičke sinapse**: presinaptički element je aksonski završetak jednog neurona, a postsinaptički element je dendrit drugog neurona (sl. 10-2B). Važna podvrsta tih sinapsi su **aksospinozne sinapse** (sl. 10-2A) u kojima je presinaptički element aksonski završetak, a postsinaptički element je dendritički trn (spina).
- 2) **Aksosomatske sinapse**: presinaptički element je aksonski završetak jednog neurona, a postsinaptički element je soma drugog neurona (sl. 10-2C).
- 3) **Aksoaksonske sinapse**: presinaptički element je aksonski završetak jednog neurona, a postsinaptički element je ili početni odsječak ili presinaptički završetak aksona drugog neurona.

No, otkriveni su i neki posebni oblici sinapsi, od kojih spominjemo samo sinapse između dva dendrita (**dendrodendritičke sinapse**) što su u ljudskom mozgu opisane uglavnom u njušnoj lukovici (*bulbus olfactorius*) i mrežnici (*retina*).

Aksodendritičke sinapse. To su najučestalije sinapse u neuropilu, a mogu biti asimetrične ili simetrične. Aksoni uspostavljaju sinapsu ili s deblima postsinaptičkih dendrita ili s dendritičkim trnovima (spinama). Većina aksospinoznih sinapsi su asimetrične i ekscitacijske, a njihov neurotransmitter je glutamat.

Aksosomatske sinapse. Te su sinapse uglavnom simetrične, inhibicijske, a njihov je neurotransmitter GABA. Aksodendritičkih sinapsi ima mnogo više od aksosomatskih. Međutim, aksosomatske sinapse smještene su mnogo bliže aksonskom brežuljku (zoni okidanja akcijskog potencijala), pa moćno utječu na opću aktivnost neurona.

Aksoaksonske sinapse. Postoje dvije glavne vrste aksoaksonske sinapsi. U jednim presinaptički akson završava na početnom odsječku postsinaptičkog aksona. Takve sinapse prave aksoni nekih posebnih vrsta interneurona u kori malog i velikog mozga, njihov neurotransmitter je GABA i one moćno inhibiraju nastanak akcijskih potencijala u postsinaptičkom neuronu. U drugima presinaptički akson završava na presinaptičkom završetku postsinaptičkog aksona. Te sinapse su uključene u procese presinaptičke inhibicije i facilitacije.

Egzocitoza je precizno nadzirani proces oslobađanja "kvantnih" količina neurotransmitera iz sinaptičkih mjehurića

Depolarizacija omogućuje utjecanje Ca^{2+} u presinaptički završetak aksona i započinjanje ciklusa egzocitoze

U oslobađanju neurotransmitera egzocitozom iz presinaptičkog elementa ključnu ulogu imaju Ca^{2+} , čija je koncentracija veća u izvanstaničnoj tekućini nego u aksoplazmi. Utjecanje Ca^{2+} u presinaptički element je ključni događaj kojim tijekom depolarizacije (prispjeća akcijskog potencijala u aksonski završetak) započinje ciklus egzocitoze sinaptičkih mjehurića. Naime, depolarizacija otvara naponske Ca^{2+} -kanale smještene u membrani presinaptičkog aksonskog završetka. **Oslobađanje neurotransmitera egzocitozom je kvantizirano:** sve molekule neurotransmitera uskladištene u jednom sinaptičkom mjehuriću čine jedan kemijski kvant neurotransmitera, pa je *egzocitoza jednog sinaptičkog mjehurića zapravo oslobađanje jednog kvanta neurotransmitera*. Taj kvant neurotransmitera aktivacijom postsinaptičkih receptora uzrokuje nastanak male promjene membranskog potencijala što je fiksne veličine i predstavlja elementarnu elektrofiziološku jedinicu depolarizacije (ili hiperpolarizacije). Veće promjene potencijala nastaju zbrajanjem tih **elektrofizioloških kvanta**.

Ta dva ključna zapažanja povezuje i objašnjava **kvantna hipoteza sinaptičke signalizacije**: Depolarizacija tijekom akcijskog potencijala otvara naponske Ca^{2+} -kanale, pa Ca^{2+} naglo utječu u aksoplazmu aksonskog završetka. Naglo povećanje koncentracije Ca^{2+} je signal za započinjanje egzocitoze sinaptičkih mjehurića već usidrenih u aktivnoj zoni, odnosno (tijekom snažnijeg i dugotrajnijeg podraživanja) za odvajanje zalihosnih mjehurića od citoskeleta i njihovo putovanje prema mjestu egzocitoze. Time dolazi iznimno brzo i gotovo istodobno do oslobađanja većeg broja kvanta neurotransmitera, što omogućuje sinaptičku signalizaciju. Ukratko, naglo povećanje koncentracije Ca^{2+} silno povećava vjerojatnost egzocitoze, a akcijski potencijal može dovesti do egzocitoze samo kad su istodobno ispunjena dva uvjeta: a) lokalna koncentracija Ca^{2+} u aksoplazmi je premašila kritičnu razinu i b) sinaptički mjehurići su usidreni u aktivnim zonama.

Ciklus egzocitoze je složen slijed proteinskih interakcija

Procesom egzocitoze sinaptičkih mjehurića, molekule neurotransmitera dospiju u sinaptičku pukotinu. Procesom endocitoze, membrane sinaptičkih mjehurića vraćaju se natrag u aksoplazmu, pa se sinaptički mjehurići ponovno oblikuju i napune novosintetiziranim molekulama neurotransmitera. Riječ je o **kružnom putu (ciklusu) i kružnom obnavljanju (recikliranju) sinaptičkih mjehurića**, što se odvija kroz sedam stadija (I-VII na sl. 10-3A).

Mjehurići se napune molekulama neurotransmitera (I. stadij) i premjeste u aktivnu zonu (II. stadij), gdje se usidre (III. stadij). Povećanje koncentracije Ca^{2+} tijekom depolarizacije potiče fuziju membrane mjehurića i presinaptičke membrane, odnosno egzocitozu neurotransmitera (IV. stadij). Potom ispražnjeni mjehurići oblikuju klatrinom obložene jamice (V. stadij) presinaptičke membrane; te jamice odmah se procesom endocitoze odmiču od aktivne

zone dublje u aksoplazmu (VI. stadij). Potom mjehurići odbace klatrinski ogrtač i stope se s ranim endosomima (VII. stadij); iz tih endosomnih posrednika pupanjem nastaju novi sinaptički mjehurići, što se iznova pune molekulama neurotransmitera (I. stadij). Time je ciklus dovršen.

Cijeli ciklus traje otprilike 1 minutu. Egzocitoza/fuzija traje manje od 1 milisekunde, endocitoza manje od 5 sekundi, a preostalih 55 sekundi traju ostali stadiji ciklusa. Valja naglasiti da nakon sidrenja u aktivnoj zoni sinaptički mjehurići "dozrijevaju" (to neki opisuju kao zasebni stadij ciklusa). To im omogućuje da hitro odgovore na pojavu Ca^{2+} -signala tijekom depolarizacije. U neuromišićnoj sinapsi, jedan akcijski potencijal uzrokuje naglu egzocitozu gotovo 200 sinaptičkih mjehurića. S druge strane, u centralnim sinapsama egzocitoza uzrokovana Ca^{2+} -signalom jednako je hitra (traje manje od 0,3 ms), ali Ca^{2+} -signal nije osobito učinkovit: tek poneki od mnoštva usidrenih mjehurića isprazni se egzocitozom, a tek jedan od svakih 3-10 akcijskih potencijala dovede do toga. Drugim riječima, dok u neuromišićnoj sinapsi jedan akcijski potencijal dovodi do egzocitoze stotina mjehurića, u centralnoj sinapsi nekoliko akcijskih potencijala prijeko je potrebno za egzocitozu jednog mjehurića! Uzroci ove dramatične razlike nisu još dobro istraženi.

Nadalje, ciklus sinaptičkih mjehurića (uočite da sad zapravo govorimo o malim mjehurićima bistre srži, u kojima su uskladišteni tzv. "klasični" neurotransmiteri: glutamat, acetilkolin, GABA, glicin, monoamini) razlikuje se od ostalih oblika regulirane egzocitoze po tri bitna svojstva:

- 1) To je lokalni, autonomni proces što se u cijelosti odvija unutar presinaptičkog aksonskog završetka i ne ovisi o Golgijevom kompleksu niti aksonskom prenošenju (u reguliranoj egzocitozi neuropeptida i neurohormona upravo je obrnuto!).
- 2) I egzocitoza i endocitoza malih sinaptičkih mjehurića bistre srži odvijaju se mnogo brže od drugih oblika regulirane egzocitoze: neurotransmiter se iz jednog aksonskog završetka može osloboditi i do 50 puta u jednoj sekundi.
- 3) Po svemu sudeći, depolarizacija može potaknuti egzocitozu jedino onih sinaptičkih mjehurića što su već prethodno usidreni u aktivnoj zoni.

Ciklus sinaptičkih mjehurića zapravo je složen i precizno reguliran slijed proteinskih interakcija, u kojem sudjeluju tri velike skupine proteina (sl. 10-3B):

- a) proteini sinaptičkih mjehurića (rab proteini, sinaptobrevin i sinaptotagmin),
- b) proteini presinaptičke membrane (SNAP-25, sintaksini i neureksini) i
- c) proteini otopljeni u citosolu (α -SNAP i NSF).

Naravno, istaknuli smo samo proteine ključne za proces fuzije membrana i egzocitoze, no brojni drugi proteini sudjeluju u ciklusu. Primjerice, **sinapsini** vežu sinaptičke mjehuriće uz aktinski citoskelet, a CaM-K II (aktivirana povećanjem koncentracijom Ca^{2+}) fosforilira sinapsine i time omogućuje odvajanje sinaptičkih mjehurića od citoskeleta i njihovo putovanje prema aktivnoj zoni. Naponski Ca^{2+} -kanali N i P tipa smješteni su tik uz ključne fuzijske proteine presinaptičke membrane i time omogućuju dovoljno lokalno povećanje koncentracije Ca^{2+} , što je prijeko potrebno za aktivaciju proteina fuzijskog stroja.

Rab proteini su monomerne GTPaze, a sinaptički mjehurići sadrže bar dvije glavne obitelji rab proteina: a)

rab3A i rab 3C, što su specifični za sinaptičke i sekretne mjehuriće i b) rab5, što sudjeluje u fuziji endosoma u svim stanicama. Najobilniji rab protein u mozgu je **rab 3A**. Rab 3A je izvana usidren u membranu sinaptičkih mjehurića, a dok mjehurići miruju, uz njega je vezan GTP. Tijekom egzocitoze, GTP se hidrolizira u GDP, pa se rab 3A odvoji od sinaptičkih mjehurića i uz njih se ponovno veže tek kad GDP opet bude zami-jenjen s GTP. Noviji pokusi pokazuju da rab 3A nije ključan za sidrenje i fuziju mjehurića, ali je bitan za održavanje normalne zalihe sinaptičkih mjehurića tijekom ubrzane i pojačane egzocitoze (npr. tijekom snažnog i učestalog podraživanja aksonskog završetka). Prvi korak u fuziji membrane mjehurića i presinaptičke membrane je oblikovanje **fuzijskog stroja** (sl. 10-3B). U tom procesu, ključnu ulogu imaju dva proteina presinaptičke membrane (SNAP-25 i sintaksin) i jedan protein membrane sinaptičkih mjehurića (sinaptobrevin = VAMP). Ta tri proteina oblikuju srž fuzijskog stroja, oko koje započinje lanac proteinskih interakcija što izravno dovode do egzocitoze. Naime, jednom kad je taj trimerni kompleks oblikovan, on služi kao receptor (SNARE) za citosolne proteine α -SNAP i NSF. Iako je danas jasno da je oblikovanje takvog "fuzijskog stroja" ključno za egzocitozu, točna uloga pojedinih proteina još nije posve razjašnjena. Nadalje, posebni protein membrane sinaptičkih mjehurića, **sinaptotagmin**, po svemu sudeći služi kao svojevrsni senzor povećanja koncentracije Ca^{2+} . Sinaptotagmin na sebe veže Ca^{2+} , promijeni konformaciju i potom se spaja sa sintaksinima i neureksinima presinaptičke membrane. To se smatra završnim korakom fuzije membrana. Ukratko, čini se da sinaptotagmin djeluje kao "kočničar" fuzije dok je koncentracija Ca^{2+} mala, a kad se koncentracija Ca^{2+} poveća (i sklapanje fuzijskog stroja dovrši) kalcijevim ionima aktivirani sinaptotagmin se veže uz sintaksine i neureksine i time dovrši djelovanje fuzijskog stroja. Ako je taj opis točan, sinaptotagmin bi zapravo bio ključni razlog specifičnosti regulirane egzocitoze sinaptičkih mjehurića u neuronima: u odsutnosti Ca^{2+} -signala sinaptotagmin priječi spontanu egzocitozu, a nakon utjecanja Ca^{2+} tijekom akcijskog potencijala sinaptotagmin djeluje kao aktivator konstitucijskog puta fuzije-egzocitoze, tj općeg fuzijskog SNARE stroja (što ga imaju i neuroni i mnoge druge stanice).

Aktivacija ionotropnih receptora dovodi do izravnih promjena ionske propusnosti postsinaptičke membrane i do nastanka postsinaptičkih potencijala

Integralni sastojak ionotropnih receptora je **ionski kanal**. Kad se neurotransmiter veže na odgovarajući ionotropni receptor, kanal se otvori i kroz njega protječu ioni. Stoga za takve ionske kanale kažemo da su **kanali regulirani neurotransmiterom, kanali-receptori** ili jednostavno **ionotropni receptori**. Posljedica kretanja iona kroz otvorene kanale je pojava ionske struje što (ovisno o naravi i smjeru kretanja iona) depolarizira ili hiperpolarizira staničnu membranu. Očigledno, prvo treba znati koji se ioni kreću kroz postsinaptičku membranu i time dovode do pojave postsinaptičkih potencijala. Kao i u slučaju divovskog aksona lignja, pogodan način da se to utvrdi je primjena metode prikovanog napona, odnosno sustavno mijenjanje membranskog potencijala uz određivanje **potencijala obrata** (engl. reversal potential) za odgovarajući postsinaptički potencijal. Potencijal obrata je

membranski potencijal pri kojem je amplituda postsinaptičkog potencijala (ili postsinaptičke struje) jednaka ničiti. Drugim riječima, pri potencijalu obrata nema neto protjecanja struje kroz membranu jer jednake količine struje teku u oba smjera. Potencijal obrata utvrdimo mjerenjem sinaptičkih struja pri različitim vrijednostima membranskog potencijala. Takvim mjerenjima pokazano je da aktivacija kanala-receptora može otvoriti i kationske i anionske kanale te dovesti do nastanka i ekscitacijskih i inhibicijskih postsinaptičkih potencijala. I u središnjem i u perifernom živčanom sustavu, većina postsinaptičkih potencijala nastaje zbog povećanja ionske vodljivosti postsinaptičke membrane.

EPSP je posljedica otvaranja kationskih receptora-kanala

Nastanak ekscitacijskog postsinaptičkog potencijala (EPSP) razmotrimo na primjeru najbolje proučene, neuromišićne sinapse (potanko opisane u kasnijem odlomku). U toj sinapsi, presinaptički element je završetak motoričkog aksona, a postsinaptički element je specijalizirani dio membrane skeletne mišićne stanice (motorička završna ploča). Ekscitacijski neurotransmiter je acetilkolin (ACh), što se veže za postsinaptički nikotinski acetilkolinski receptor (nAChR). Integralni dio tog ionotropnog receptora je kationski kanal, kroz kojeg (kad je otvoren) prolaze i Na^+ i K^+ . Kad se ACh veže na nAChR, kanal se otvori, pa se jako poveća ionska vodljivost membrane za Na^+ (g_{Na}) i K^+ (g_K). Naizgled je riječ o pojavi vrlo sličnoj akcijskom potencijalu, jer se u oba slučaja Na^+ i K^+ kreću niz koncentracijski gradijent kroz otvorene transmembranske kanale. No, postoje tri bitne razlike (tablica 10-2):

- 1) Tijekom akcijskog potencijala, Na^+ i K^+ kreću se kroz različite naponske kanale u različito vrijeme (prvo se otvaraju naponski Na^+ -kanali, a potom naponski K^+ -kanali). U neuromišićnoj sinapsi, Na^+ i K^+ kreću se istodobno kroz isti, neurotransmiterom regulirani kanal, tj. ionotropni nikotinski receptor.
- 2) Nikotinski receptor reguliran je neurotransmiterom, a ne promjenom membranskog potencijala, pa u neuromišićnoj sinapsi povećanje g_{Na} nije regenerativno. Naime, u slučaju naponskih Na^+ -kanala, utjecanje Na^+ kroz otvorene kanale pojačava depolarizaciju što potom otvara nove naponske Na^+ -kanale (Hodgkinov ciklus). Međutim, te pojave nema u slučaju nikotinskog receptora, jer je broj aktiviranih receptora određen brojem dostupnih molekula ACh.
- 3) Nikotinski receptor je i farmakološki različit od naponskih Na^+ - i K^+ -kanala. Primjerice, tetradotoksin blokira naponske Na^+ -kanale, ali ne djeluje na nikotinski receptor; α -bungarotoksin blokira nikotinske receptore, ali ne djeluje na naponske Na^+ -niti K^+ -kanale.

Kako je već rečeno, narav ionske struje što uzrokuje EPSP možemo utvrditi određivanjem potencijala obrata za EPSP. Ionska struja, I_R , podložna je Ohmovom zakonu ($I_R = \Delta V_m / R_m$; $G = 1/R$, tj. $G = I / \Delta V_m$; $I_R = G \Delta V_m$). Kako je pogonska sila I_R jednaka razlici membranskog potencijala (V_m) i ravnotežnog potencijala dotičnog iona, ionsku struju uzrokovanu kretanjem određene vrste iona (npr. Na^+) možemo prikazati sljedećom jednadžbom:

$$I_{Na} = g_{Na} (V_m - E_{Na})$$

Ista jednadžba vrijedi i za ionsku struju EPSP (I_{EPSP}):

$$I_{EPSP} = g_{EPSP} \times (V_m - E_{EPSP})$$

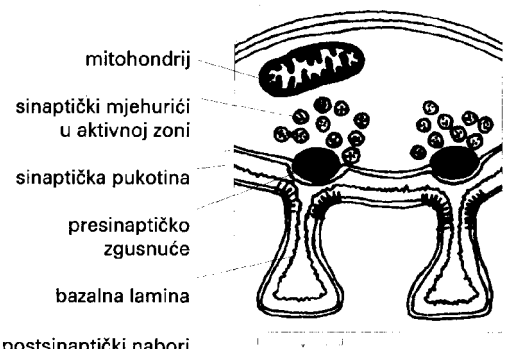
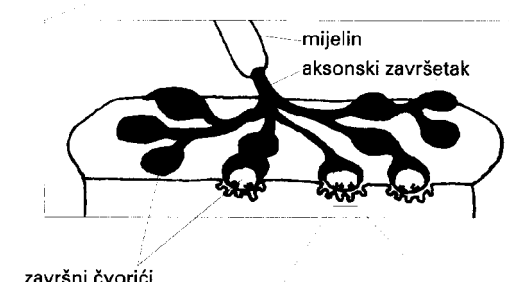
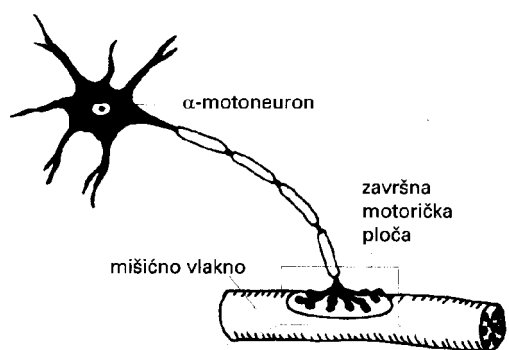
pri čemu (u primjeru neuromišićne sinapse):

g_{EPSP} = vodljivost kationskog kanala nikotinskog receptora (sinaptička vodljivost),

V_m = potencijal mirujuće membrane,

E_{EPSP} = potencijal obrata za EPSP,

$V_m - E_{EPSP}$ = elektrokemijska pogonska sila ionske struje što protječe kroz kationski kanal nAChR



Slika 10-7. Neuromišićna sinapsa. Aksoni α -motoneurona se razgranaju u presinaptičke završetke što na vrhovima imaju lukovičaste završne čvoriće. Čvorići se smjeste u plitke jamice na površini mišićnog vlakna, a cijelo to područje je motorička završna ploča. Postsinaptička sarkolema nabrana je u postsinaptičke nabore, a nAChR su samo u vrhovima tih nabora; točno nasuprot njima u presinaptičkoj membrani su aktivne zone sa sinaptičkim mjehurićima. Sinaptička pukotina široka je oko 60 nm, a kroz nju prolazi specijalizirani dio bazalne membrane. Nacitano, uz izmjene, prema Kandel i sur. (1991).

Kationski kanal nikotinskog receptora jednako je propusan i za Na^+ i za K^+ ; stoga tijekom EPSP kroz taj kanal Na^+ utječu u stanicu, a K^+ istječu iz nje. Osim skeletne mišićne stanice, takve kationske kanale imaju i neuroni središnjeg

živčanog sustava. No, dok je potencijal u mirovanju (V_m) mišićne stanice -90 mV, V_m centralnih neurona je znatno manji, otprilike -65 mV. Nadalje, kako se g_{Na} i g_K istodobno povećavaju, potencijal obrata E_{EPSP} je složeni potencijal čija je vrijednost obično otprilike na pola puta između E_{Na} ($+55$ mV) i E_K (-75 mV). Stoga se amplituda EPSP povećava kad membranu hiperpolariziramo s -65 mV na -70 ili -80 mV, zbog toga što se povećava pogonska sila ($V_m - E_{EPSP}$). Obrnuto, kad membranu progresivno depolariziramo, amplituda EPSP se smanjuje i napokon nestaje blizu vrijednosti od 0 mV, a to je potencijal obrata, E_{EPSP} . Uz tu vrijednost membranskog potencijala, Na^+ -struja prema unutra se smanji, jer je V_m sad približen E_{Na} , a K^+ -struja prema van se povećava jer je V_m udaljeniji od E_K . Tu su obje struje upravo uravnotežene, pa nema neto protjecanja struje kroz membranu. Međutim, dodatna depolarizacija (od 0 mV na $+20$ mV ili više) uzrokuje hiperpolarizirajući potencijal, jer je neto struja prema van (K^+ -struja) sad veća od Na^+ -struje što se vrlo približila vrijednosti E_{Na} . Tako možemo proučiti i sinaptičku struju i objasniti zbog čega EPSP stvarno ekscitira neuron: dok EPSP pomiče membranski potencijal od vrijednosti u mirovanju (-65 mV) prema potencijalu obrata (0 mV), membranski potencijal svakako premaši vrijednost praga ekscitacije (-55 mV).

IPSP je posljedica otvaranja kloridnih receptora-kanala

Inhibicijski neurotransmiteri (npr. GABA i glicin) hiperpolariziraju postsinaptičke membrane većine centralnih neurona tako što otvaraju Cl^- kanale što su integralni dio odgovarajućih ionotropnih receptora. Tako nastaju hiperpolarizirajući inhibicijski postsinaptički potencijali (IPSP). No, aktivacija inhibicijskih ionotropnih receptora ima još jednu značajnu ulogu: smanjivanje EPSP izazvanih aktivacijom ekscitacijskih postsinaptičkih receptora. Valja reći da se u nekim slučajevima inhibicijski učinak postiže i aktivacijom inhibicijskih metabotropnih receptora, što posredno (preko unutarstaničnih drugih glasnika) otvaraju naponske K^+ -kanale u staničnoj membrani postsinaptičkog neurona (i time je hiperpolariziraju zbog nastanka K^+ -struje prema van).

I kloridni i K^+ -kanali imaju slične potencijale obrata, jer su ravnotežni (Nernstovi) potencijali E_K i E_{Cl} negativniji od V_m . U tipičnom centralnom neuronu, E_{Cl} je otprilike -70 mV, E_K je -80 mV, a V_m je -65 mV. Koncentracija Cl^- velika je u izvanstaničnoj tekućini (150 mM) a mala u citoplazmi neurona (15 mM), pa otvaranje kloridnih kanala omogućiti utjecanje Cl^- u neuron niz koncentracijski gradijent. Time se povećava količina negativnog naboja u citoplazmi (a u slučaju aktivacije K^+ -kanala, smanji količina pozitivnih naboja u citoplazmi neurona). Prema tome, otvaranje bilo kloridnih bilo K^+ -kanala uzrokuje pojavu struje prema van i neto hiperpolarizaciju. Ionsku struju inhibicijskog postsinaptičkog potencijala (I_{IPSP}) možemo proučiti na isti način kao i I_{EPSP} . Potencijal obrata IPSP je jednak Nernstovom potencijalu, E_{Cl} (-70 mV).

Potencijal mirujuće membrane centralnih neurona obično je blizu vrijednosti E_{Cl} , a u nekih neurona je i jednak E_{Cl} . U takvim neuronima, otvaranje ionotropnih receptora što sadrže kloridni kanal (npr. $GABA_A$ receptori, glicinski receptori) uopće ne mijenja membranski potencijal (ne dolazi do hiperpolarizacije). Kako onda inhibicijski neurotransmiter aktivacijom takvih ionotropnih receptora inhibira postsinaptički neuron? Tako što je E_{Cl} (-70 mV)

dosta udaljen od praga ekscitacije (-55 mV), pa otvaranje kloridnih kanala "pridržava" V_m uz mirujuću ili hiperpolarizirajuću vrijednost - potrebna je pojačana ekscitacija da bi se u takvom slučaju V_m pomaknuo do praga!

Nadalje, otvaranjem kloridnih kanala povećava se opća vodljivost postsinaptičke membrane (g_m). Amplituda EPSP ovisi o g_m ($V_{EPSP} = I_{EPSP} / g_m$), pa stoga povećana g_m tijekom inhibicije smanji amplitudu svakog ekscitacijskog potencijala (V_{EPSP}) što se pojavi tijekom inhibicije.

Da zaključimo: otvaranje kloridnih (ili K^+ -kanala) inhibira postsinaptički neuron na tri načina:

- 1) IPSP hiperpolarizira membranu i odmiče V_m od praga.
- 2) Povećavajući membransku propusnost za Cl^- (ili K^+), inhibicijski neurotransmiteri stabiliziraju ("prikuju") V_m na vrijednost blizu E_{Cl} (ili E_K) i time opet priječe doseganje praga.
- 3) IPSP povećava ukupnu vodljivost membrane, pa time smanjuje amplitudu istodobnih EPSP (to je tzv. "kratkospojno" djelovanje inhibicije - engl. short-circuiting action, shunting action).

Sve vrste neuronske signalizacije temelje se na istom skupu ionskih mehanizama

Svi naponski ionski kanali imaju sličnu temeljnu strukturu, slični su i njihovi učinci, a njihovi električni signali imaju neka temeljna zajednička obilježja. Električni signali svih ionskih kanala posljedica su kretanja iona niz elektrokemijski gradijent kroz otvorene kanale. Signali se razlikuju po vrsti uključenog iona, molekularnim svojstvima dotičnog kanala i njegovom stanju (otvoren, zatvoren) pri potencijalu mirujuće membrane, a i po vrsti podražaja što otvara i zatvara kanal.

Primjerice, promjene membranskog potencijala reguliraju Na^+ i K^+ -kanale uključene u nastanak akcijskog potencijala, kemijski neurotransmiteri reguliraju kanale uključene u sinaptičku signalizaciju, mehanički tlak regulira kanale uključene u stvaranje generatornih potencijala osjetnih receptora za dodir, a svjetlo regulira Ca^{2+} i Na^+ kanale u mrežnici (tablica 10-3).

Drugim riječima, kretanjem kroz različite kanale isti ion može izazvati različite učinke. Primjerice, protjecanje K^+ kroz neregulirane K^+ -kanale omogućuje nastanak potencijala mirujuće membrane, a kretanje K^+ kroz naponske K^+ -kanale omogućuje repolarizaciju membrane tijekom akcijskog potencijala. Štoviše, u nekim inhibicijskim sinapsama kretanje K^+ kroz kanal reguliran drugim glasnikom omogućuje hiperpolarizaciju membrane. Kad su dvije vrste iona uključene u sinaptičku signalizaciju, vrsta signala ovisi o tome kreću li se oba iona istodobno kroz jedan kanal ili sekvencijalno kroz dvije različite vrste kanala. Istodobno utjecanje K^+ i Na^+ kroz isti kanal-receptor (npr. nikotinski receptor) dovodi do sinaptičke ekscitacije, dok je kretanje prvo Na^+ kroz Na^+ -kanale a potom K^+ kroz K^+ -kanale ključno svojstvo akcijskog potencijala. Promjene membranskog potencijala ne utječu na većinu transmiterom reguliranih kanala, pa stoga tu nema regenerativne veze između vodljivosti i membranskog potencijala (ključne za sve-ili-ništa pojavu akcijskog potencijala).

Acetilkinolin je ekscitacijski neurotransmiter neuromišićne sinapse

Skeletne mišiće inerviraju aksoni krupnih α -motoneurona prednjeg roga kralježnične moždine. Pristupajući mišićnim vlaknima, ti se aksoni razgranaju u presinaptičke završetke što na vrhovima imaju lukovičaste završne čvoriće. Ti čvorići se smještaju u plitke jamice na površini mišićnog vlakna, a cijelo područje u kojem se nalazi jedan skup takvih čvorića u jamicama je **motorička završna ploča** (sl. 10-7).

U području te ploče, sarkolema (stanična membrana mišićnog vlakna) je nabrana u **postsinaptičke nabore** (sl. 10-7). (Uvriježen je i naziv "spojni nabori", zbog toga što mnogi i danas za neuromišićnu sinapsu rabe stariji naziv "neuromišićni spoj" - engl. neuromuscular junction, pa odatle "junctional folds", tj. "spojni nabori").

Na vrhovima postsinaptičkih nabora, sarkolema je od membrane presinaptičkog aksonskog završetka odvojena sinaptičkom pukotinom širokom 60 do 100 nm. U tom području, ključni funkcionalni sastojci presinaptičkog i postsinaptičkog elementa su postavljeni točno nasuprot jedni drugima. Naime, u presinaptičkoj membrani tu su smještene **aktivne zone** (zgušnjaci presinaptičke citoplazme okružena sinaptičkim mjehurićima), a u postsinaptičkoj sarkolemi tu su smješteni **postsinaptički receptori** za neurotransmiter acetilkinolin (sl. 10-7). Acetilkolinskih receptora nema u udubinama između dva postsinaptička nabora, nego samo u vrhovima nabora. Tu je riječ o mišićnoj vrsti ionotropnih nikotinskih acetilkolinskih receptora (nAChR, sl. 10-8) što su zapravo nespecifični kationski receptori-kanali (kroz aktivirane nAChR istodobno protječu Na^+ i K^+).

U sinaptičkoj pukotini je i specijalizirani dio bazalne lamine (što inače ovija cijelu mišićnu stanicu!), što prati obrise sarkoleme, pa stoga ulazi i u udubine između dva postsinaptička nabora. U sinaptičkoj pukotini ima i mnogo molekula **acetilkinolinesteraze (AChE)**, što razgrađuje neurotransmiter **acetilkinolin (ACh)** na kolin i acetat i time prekida sinaptičku signalizaciju kroz ovu sinapsu (oko 50% nastalog kolina odmah se unosi natrag u aksonski završetak i rabi za sintezu novih molekula ACh). AChE je vezana poglavito uz vanjsku površinu postsinaptičke sarkoleme (dakle, u susjedstvu nAChR).

Razmotrimo sada dinamiku sinaptičke signalizacije u ovoj sinapsi, oslanjajući se na neke količinske pokazatelje.

U čovjeka i drugih sisavaca, jedna završna ploča je okruglasto ili ovalno polje, površine od oko 30 μm^2 (što je tek 0.1% ukupne površine mišićne stanice!); od presinaptičke membrane odvojena je pukotinom širokom 60 nm, a sadrži oko 1000 postsinaptičkih nabora; nasuprot tim naborima je u presinaptičkoj membrani smješteno oko 1000 aktivnih zona. Neurotransmiter acetilkinolin (ACh) je uskladišten u malim (promjer oko 40 nm) sinaptičkim mjehurićima presinaptičkog aksonskog završetka, usidrenim u aktivnim zonama, a svaki mjehurić sadrži oko 10.000 molekula ACh. Sve molekule ACh, uskladištene u jednom sinaptičkom mjehuriću, čine jedan kvant neurotransmitera. Dakle, egzocitoza jednog mjehurića dovodi do oslobađanja jednog kvanta neurotransmitera. S druge strane, od pune aktivacije jednog postsinaptičkog nikotinskog receptora (nAChR) dolazi kad se na njega vežu dvije molekule ACh. Tada se otvori integralni kationski kanal receptora i kroz njega protječu Na^+ i K^+ (zbog usmjerenosti elektrokemijskih gradijenata, glavninu struje prema unutra nose Na^+).

U mirujućoj sinapsi dolazi do male (ali mjerljive!) spontane egzocitoze: otprilike jednom svake sekunde jedan mjehurić isprazni svoj kvant neurotransmitera u sinaptičku pukotinu. Oslobođenih 10.000 molekula ACh odmah difundiraju kroz sinaptičku pukotinu i već unutar 300 ms vežu se na postsinaptičke nAChR. Put difuzije oslobođenih molekula ACh je kratak (oko 0.3 mm) zbog dva razloga:

- a) koncentracija receptora u postsinaptičkoj membrani je vrlo velika ($10^4 / (6 \times 10^{23} \times 0.05) \text{ mol/mm}^{-3} = 10^{-3} \text{ M}$), a svaki nAChR veže dvije molekule ACh;
- b) u susjedstvu receptora smještene su molekule AChE što odmah vežu oko 10% oslobođenih molekula ACh (AChE je jedan od najbržih katalitičkih enzima!).

Mjerenja metodom priljubljene elektrode (engl. patch-clamp) pokazala su da jedan kvant ACh aktivira oko 2.000 nAChR (u razdoblju od 50 do 300 ms nakon početka egzocitoze); kvant ima oko 10.000 molekula ACh, a receptori vežu njih 4.000 (2×2.000), što znači da je signalizacija kroz ovu sinapsu vrlo učinkovita (učinkovitost od oko 40%). Molekula ACh za receptor ostaje vezana otprilike 1 ms, a potom se od njega odvoji. Te odvojene molekule u pravilu odmah susjedna AChE hidrolizira na kolin i acetat, tako da molekula ACh nije u prilici dva puta uzastopno aktivirati receptor. To je vrlo bitno za normalnu funkciju sinapse, jer trajnije vezanje ACh za receptor dovodi do pojave desenzitizacije receptora i time do inaktivacije njegovih ionskih kanala.

Međutim, neki spojevi djeluju kao reverzibilni inhibitori AChE (npr. lijek neostigmin) ili ireverzibilni inhibitori AChE (npr. organofosforni insekticidi poput parationa, ili nervni bojni otrovi). Ti spojevi dovode do nakupljanja ACh u sinaptičkoj pukotini - naime, molekula ACh što se nakon 1 ms odvoji od receptora slobodno (Brownovim gibanjem) difundira kroz sinaptičku pukotinu još neko vrijeme, prije ponovnog vezanja uz nAChR (na kojem je već vezana jedna molekula ACh, ili nije niti jedna); tako jedna molekula ACh može potaknuti još nekoliko dodatnih otvaranja ionskih kanala prije no što difuzijom dospije do ruba sinaptičke pukotine i tako je napusti. Ovo je ponekad dobro, a ponekad loše. Naime, u bolestima u kojima je smanjen broj nAChR i time uzrokovana mišićna slabost (vidi primjer na kraju poglavlja!), lijekovi što inhibiraju AChE omogućuje da jedna molekula ACh nekoliko puta aktivira preostale receptore i time poboljša sinaptičku signalizaciju (jer se tako nadomjesti aktivacija izgubljenih receptora). S druge strane, nervni bojni otrovi blokiraju neuromišićni prijenos stoga što uzrokuju nakupljanje ACh u sinaptičkoj pukotini, desenzitizaciju nAChR i prekidanje sinaptičke signalizacije (vidi primjer na kraju poglavlja).

Ponovimo kratko: oslobađanje 10.000 molekula ACh (sadržaj jednog sinaptičkog mjehurića, tj. jedan kemijski kvant) dovodi do otvaranja oko 2.000 kationskih kanala postsinaptičke membrane i utjecanja kationa u mišićnu stanicu. Zbog toga dođe do male promjene membranskog potencijala mišićne stanice (amplituda 0,5 - 1 mV), a tu promjenu nazivamo **minijaturnim potencijalom završne ploče (MEPP)** - od engl. Miniature End-Plate Potential). Jedan MEPP je **elektrofiziološki kvant**, a od takvih kvanta sastavljen je postsinaptički potencijal (sl. 10-9). Međutim, kad jedan akcijski potencijal depolarizira presinaptički aksonski završetak, vjerojatnost egzocitoze povećava se oko milijun puta. Stoga u djeliću milisekunde dođe do istodobne egzocitoze oko 200 sinaptičkih mjehurića. To izazove mnogo veću depolarizaciju postsinaptičke membrane, **potencijal završne ploče (EPP)** - od engl. End-Plate Potential), a ona je upravo jednaka zbroju svih pojedinačnih MEPP (sl. 10-9). Amplituda EPP je neuobičajeno velika: akson jednog motoneurona uzrokuje nastanak sinaptičkog potencijala od oko 70 mV (nasuprot tome, većina centralnih neurona uzrokuje sinaptičke potencijale čija je amplituda manja od 1 mV!). EPP od 70 mV izmjeren je metodom prikovanog napona, a metodom priljubljene elektrode također je izmjereno da otvaranje jednog kanala uzrokuje depolarizaciju od svega 0,3 mV. Iz tog se lako može izračunati da je ukupni EPP posljedica otvaranja više od 200.000 kanala. Kako jedan kvant neurotransmitera otvara oko 2.000 kanala, očigledno je da ukupni EPP nastaje uslijed egzocitoze 100 do 200 kvanta (tj. 100 do 200 sinaptičkih mjehurića).

Već smo naglasili da je signalizacija kroz neuromišićnu sinapsu vrlo učinkovit proces: za razliku od većine sinapsi u središnjem živčanom sustavu, jedan akcijski potencijal presinaptičkog aksonskog završetka uvijek uzrokuje nastanak jednog akcijskog potencijala u postsinaptičkoj mišićnoj stanici. Prijenos signala kroz neuromišićnu sinapsu je vrlo brz i vrlo pouzdan.

U usporedbi s neuromišićnom sinapsom, centralne sinapse imaju jednako opće ustrojstvo, ali i posebna svojstva

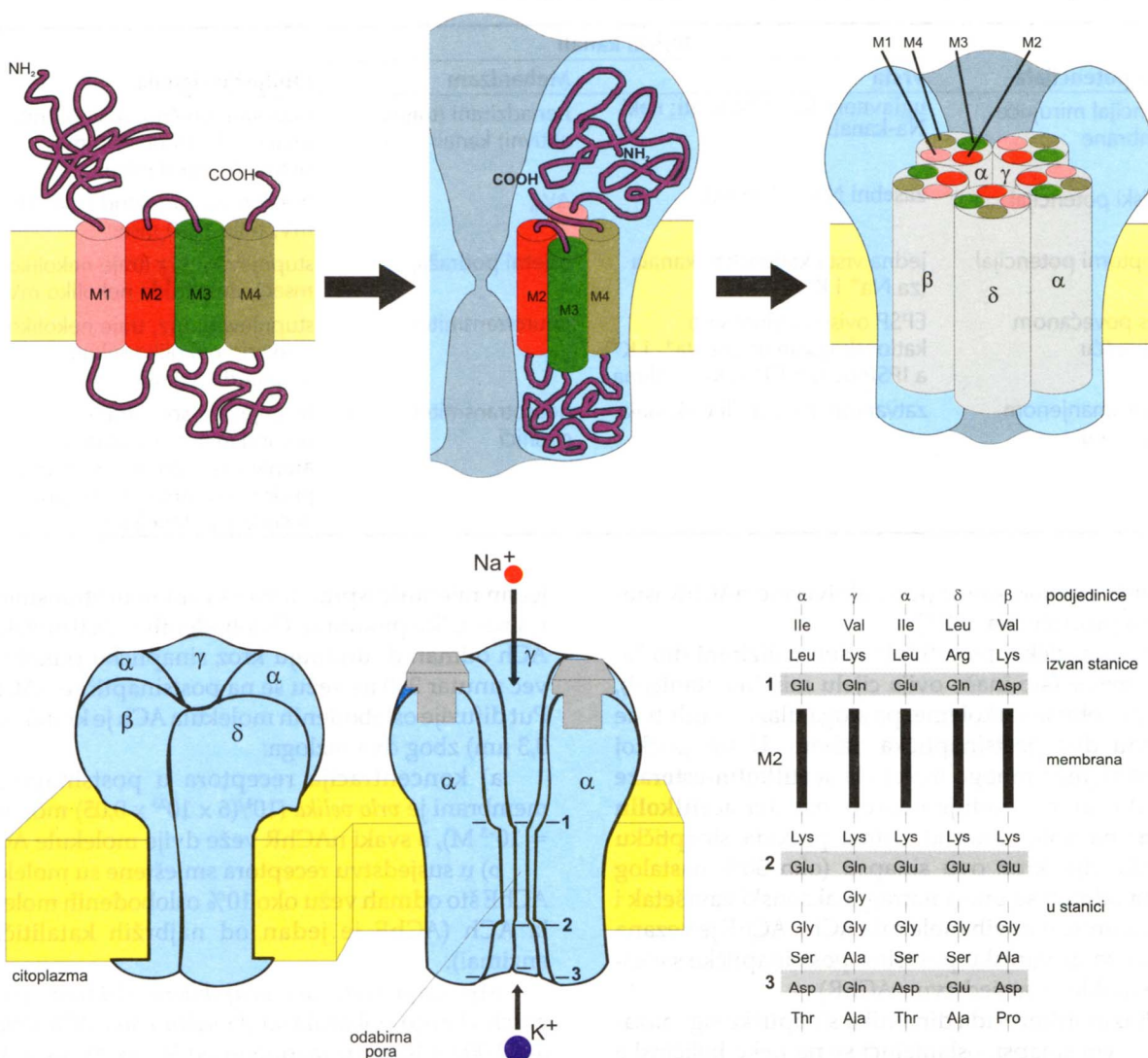
U neuromišićnoj sinapsi, neurotransmiter je acetilkolin i ta je sinapsa jedna od najučinkovitijih ekscitacijskih sinapsi u živčanom sustavu: jedan akcijski potencijal u pravilu oslobađa nekoliko stotina kvanta (tj. uzrokuje egzocitozu nekoliko stotina sinaptičkih mjehurića). EPSP neuromišićne sinapse iznosi oko 70 mV.

S druge strane, sinapse u središnjem živčanom sustavu imaju jednaku temeljnu građu kao neuromišićna sinapsa, ali i niz posebnih svojstava. Prije svega, te sinapse mogu biti ne samo ekscitacijske, nego i inhibicijske. Glavni neurotransmitter brze sinaptičke ekscitacije u središnjem živčanom sustavu je glutamat, a glavni neurotransmiteri brze sinaptičke inhibicije su GABA i glicin. Nadalje, jedan akson inervira jedno mišićno vlakno u neuromišićnoj sinapsi, dok centralni neuroni primaju sinaptičke signale od stotina drugih neurona, a na njihovoj površini možemo zapaziti tisuće sinapsi. Štoviše, EPSP centralnih sinapsi je uglavnom manji od 1 mV, što je izrazito manje nego u neuromišićnoj sinapsi. Jedan neurotransmitter (acetilkolin) posreduje sve ekscitacijske učinke u neuromišićnoj sinapsi; s druge strane, na jednom centralnom neuronu možemo naći

brojne ekscitacijske sinapse čiji su neurotransmiteri (ili u najmanju ruku postsinaptički receptori) različiti. Napokon, neuromišićna sinapsa je vrlo učinkovita: jedan akcijski potencijal uvijek izaziva nastanak akcijskog potencijala u mišićnoj stanici, dok se akcijski potencijal u postsinaptičkom centralnom neuronu vrlo često pojavljuje tek nakon niza uzastopnih akcijskih potencijala presinaptičkih neurona.

Mehanizmi presinaptičke i postsinaptičke inhibicije i facilitacije su različiti

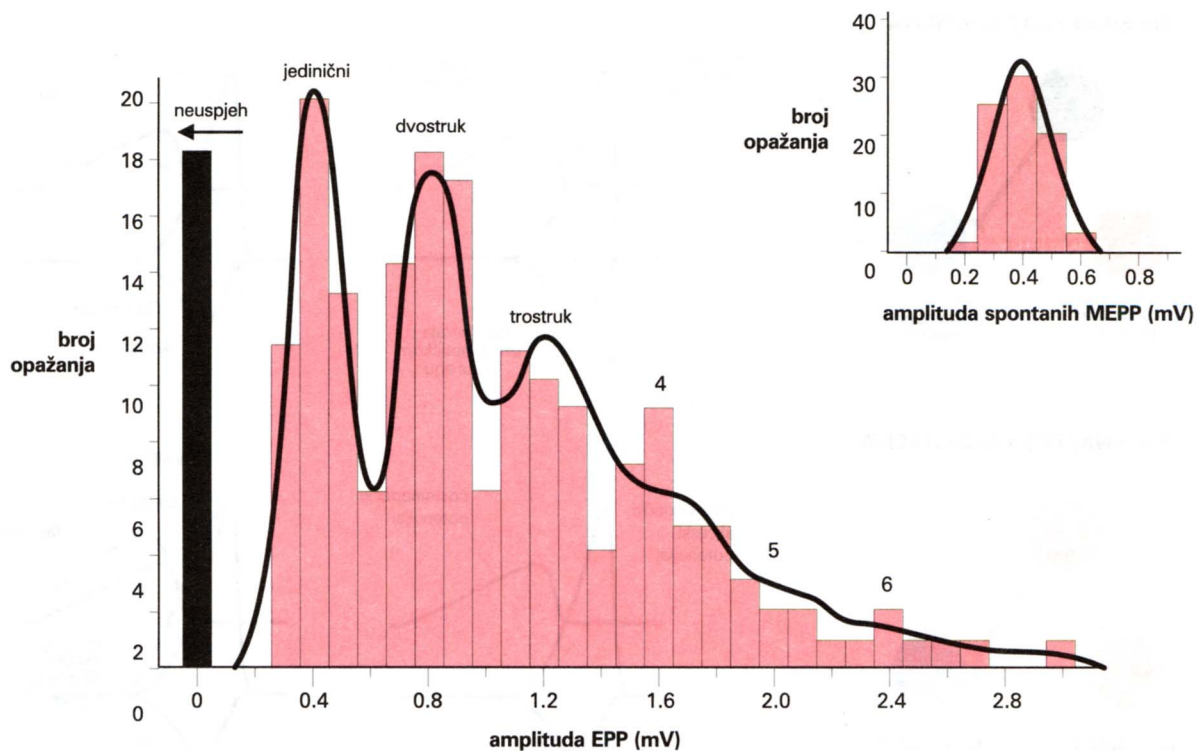
Akso-aksonske sinapse, smještene na presinaptičkom završetku aksona, uključene su u procese presinaptičke inhibicije i presinaptičke facilitacije. Ako je mjerilo



Slika 10-8. Nikotinski acetilkolinški receptor (nAChR) skeletnog mišića. *Sir Henry Dale* je 1914. uočio sličnost učinaka ACh i nekih prirodnih biljnih alkaloida (nikotina i muskarina), pa je acetilkolinške receptore podijelio u **nikotinske** i **muskarinske**. Danas znamo da su nikotinski receptori ionotropni, a muskarinski metabotropni. Skeletne mišićne stanice imaju samo nikotinske receptore, glatke mišićne stanice i žljezdane stanice imaju samo muskarinske receptore, a neuroni autonomnih ganglija i središnjeg živčanog sustava imaju i muskarinske i nikotinske receptore. Nikotinski AChR skeletnog mišića je heteropentamer sastavljen od četiri vrste podjedinica ($\alpha, \beta, \gamma, \delta$) u stehiometrijskom odnosu $\alpha_2\beta\gamma\delta$. Svaka podjedinica ima četiri transmembranske domene (M1-M4) pri čemu M2 oblikuju stijenke kationskog kanala. Na svaku α -podjedinicu receptora veže se po jedna molekula ACh (dolje, sredina); tada se kanal otvori, a kroz otvoreni kanal Na^+ utječu u neuron, a K^+ istječu iz neurona. Slika dolje u sredini također pokazuje da negativno nabijeni aminokiselinski ostaci svih podjedinica oblikuju *tri negativno nabijena prstena u stijenki kanala*: vanjski (1) i unutarnji (3) prsten vjerojatno priječe prolaz dvovalentnih kationa, dok srednji (2) prsten djeluje kao filter selektivnosti (što propušta samo Na^+ i K^+). Ta tri prstena oblikuju negativno nabijeni bočni lanci glutamata ili aspartata M2 domene (slika dolje desno). Nacrtno, uz izmjene, prema Kandel i sur. (1991).

jednosmjerni prijenos signala kroz sinapsu, onda su ti procesi zapravo uvijek postsinaptički. Stoga, kad govorimo o presinaptičkoj i postsinaptičkoj inhibiciji (ili facilitaciji), zapravo želimo kazati da je inhibiran (ili facilitiran) ili presinaptički element (akson drugog neurona) ili postsinaptički element (dendriti i soma drugog neurona). Dakle, u prvom slučaju postsinaptička inhibicija (ili facilitacija) djeluje na konduktivnu i transmisijsku (presinaptički završetak aksona), a u drugom slučaju na

Mehanizmi postsinaptičke i presinaptičke inhibicije su različiti. **Postsinaptička inhibicija** (posredstvom aksosomatskih i aksodendritičkih sinapsi) hiperpolarizira membranu i smanji vjerojatnost nastanka akcijskog potencijala u postsinaptičkom neuronu. Presinaptička inhibicija smanjuje količinu neurotransmitera oslobođenog egzocitozom iz presinaptičkog aksonskog završetka. Postsinaptička inhibicija stoga djeluje na sve sinapse što ih uspostavlja akson postsinaptičkog neurona (jer smanjuje



Slika 10-9. Neurotransmitter se oslobađa u kvantima, a svaki kvant izaziva malu depolarizaciju fiksne amplitude. Svaki postsinaptički potencijal posljedica je oslobađanja određenog broja kvanta neurotransmitera, a njegova amplituda jednaka je umnošku jedinične amplitude (amplitude izazvane jednim kvantom) i broja oslobođenih kvanta neurotransmitera. Veći histogram pokazuje rezultat niza mjerenja amplitude (za svaki potencijal) i broj opažanja (oslobađanja kvanta) pri svakoj amplitudi. Raspodjela odgovora (oslobođenih kvanta) pokazuje nekoliko vrhunaca. Prvi vrhunac, pri 0 mV, su neuspjesi (nema oslobađanja kvanta). Prvi vrhunac uspješnih odgovora, pri 0,4 mV, predstavlja jedinični potencijal, tj. najmanji mogući odgovor. Taj odgovor ima jednaku amplitudu kao spontani minijaturni potencijal završne ploče (MEPP - vidi umetak). Sljedeći vrhunci histograma zabilježeni su pri amplitudama što su cjelobrojni umnoški amplitude jediničnog potencijala. Puna crta pokazuje teorijsku raspodjelu i vidi se da ona vrlo dobro odgovara stvarnim mjerenjima. **Umetak:** raspodjela amplituda spontanih MEPP ima oblik Gaussove krivulje, što pokazuje da je spontano oslobađanje pojedinačnih kvanta (dok nema akcijskih potencijala!) nasumični statistički proces. Prispijeće akcijskog potencijala u aksonski završetak silno povećava statističku vjerojatnost oslobađanja kvanta. Za daljnja objašnjenja vidi tekst. Nacrano, uz izmjene, prema Kandel i sur. (1991).

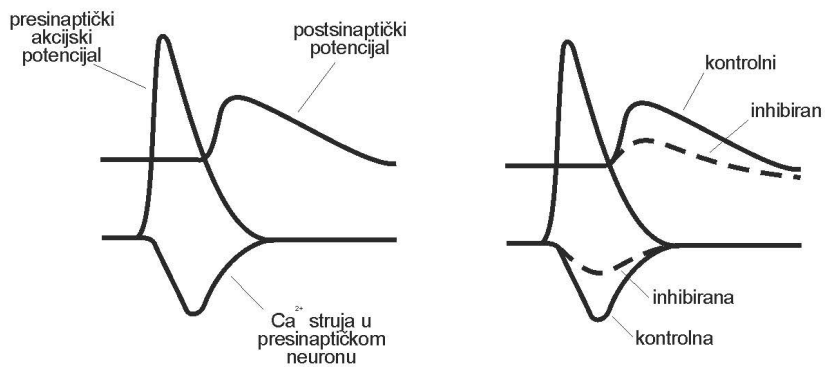
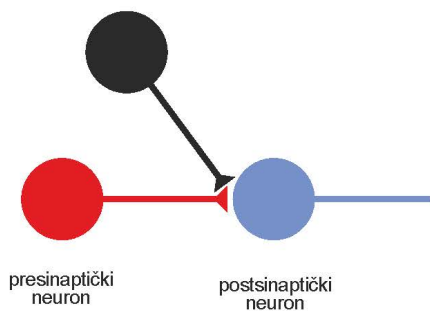
receptivnu (dendriti i soma) komponentu drugog neurona. Akso-aksonske sinapse reguliraju količinu neurotransmitera što se egzocitozom oslobađa iz postsinaptičkog aksonskog završetka u takvim sinapsama (sl. 10-10). Kad takva sinapsa otežava egzocitozu neurotransmitera, riječ je o **presinaptičkoj inhibiciji**, a kad olakšava tj. pospješuje egzocitozu neurotransmitera, riječ je o **presinaptičkoj facilitaciji**. Membrane presinaptičkih aksonskih završetaka što su pod takvim sinaptičkim nadzorom sadrže različite presinaptičke receptore za neurotransmitere. Kad su to receptori za isti onaj neurotransmitter što se iz dotičnog aksonskog završetka oslobađa egzocitozom, riječ je o **autoreceptorima**; kad su to receptori za neki drugi neurotransmitter, riječ je o **heteroreceptorima** presinaptičkog aksonskog završetka.

vjerojatnost nastanka akcijskog potencijala); no, presinaptička inhibicija odabirno nadzire aktivnost pojedinačne sinapse. Sličo vrijedi i za postsinaptičku i presinaptičku facilitaciju.

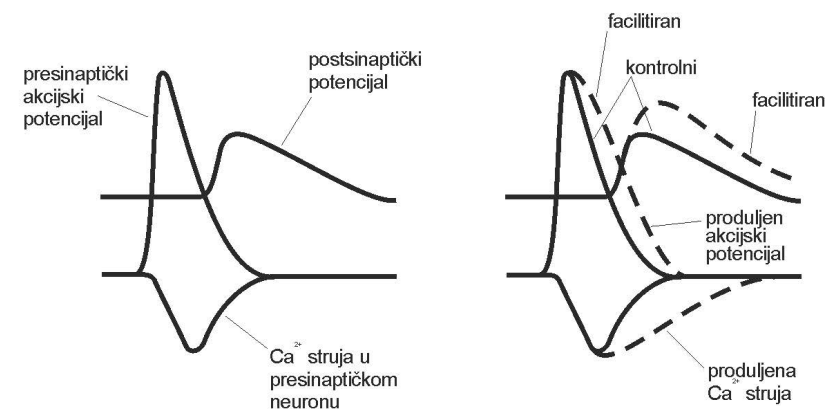
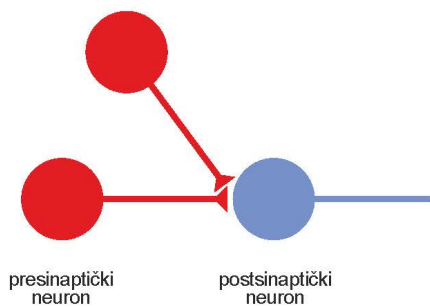
Dosad su otkrivena tri mehanizma presinaptičke inhibicije:

- 1) istodobno zatvaranje naponskih Ca^{2+} kanala i otvaranje naponskih K^{+} -kanala: smanji se utjecanje Ca^{2+} u citoplazmu presinaptičkog aksonskog završetka i pospješuje repolarizacija aksonske membrane;
- 2) povećanje vodljivosti za kloridne ione: smanji se amplituda akcijskog potencijala u presinaptičkom aksonskom završetku (i time depolarizacija), pa se aktivira manji broj naponskih Ca^{2+} -kanala tijekom akcijskog potencijala;
- 3) izravna inhibicija egzocitoze neurotransmitera, neovisno o utjecanju Ca^{2+} u citoplazmu.

A PRESINAPTIČKA INHIBICIJA



B PRESINAPTIČKA FACILITACIJA



Nasuprot tome, do presinaptičke facilitacije dovodi pojačano utjecanje Ca²⁺ u citoplazmu presinaptičkog aksonskog završetka (i time pojačano oslobađanje neurotransmitera, jer egzocitoza kritično ovisi o lokalnom povećanju koncentracije Ca²⁺). Primjerice, u dobro proučenim neuronima puža *Aplysia*, neurotransmitter serotonin (5-HT) aktivira jednu vrstu metabotropnih receptora, što potiču stvaranje cAMP i aktivaciju PKA. PKA potom fosforilira naponske K⁺-kanale i oni se zatvore. Time se odvodi repolarizacija, produži akcijski potencijal i produži utjecanje Ca²⁺, a zbog toga se i pojača egzocitoza neurotransmitera.

Ukratko, presinaptička inhibicija i facilitacija su tek dva primjera raznolikih mehanizama kontrole koncentracije Ca²⁺ u citoplazmi presinaptičkog aksonskog završetka, a na toj kontroli temelje se neke vrste kratkoročnih promjena sinaptičke "učinkovitosti", tj. neke vrste sinaptičke plastičnosti.

Neuronska integracija je vremensko i prostorno zbrajanje EPSP i IPSP u zoni okidanja

EPSP i IPSP imaju suprotne učinke na ekscitabilnost postsinaptičkog neurona. EPSP je djelomična depolarizacija dijela postsinaptičke membrane. Tu depolarizaciju opažamo kao mali depolarizirajući potencijal, što traje vrlo kratko (1 ms ili tek nekoliko desetina milisekunde!), širi se na mali okolni dio membrane elektrotoničkim vođenjem, a sam po sebi u pravilu ne može izazvati ekscitaciju cijelog postsinaptičkog neurona. (Postoji iznimka, naravno: EPSP

neuromišićne sinapse toliko je snažan da uvijek dovodi do pojave akcijskog potencijala u postsinaptičkoj skeletnoj mišićnoj stanici).

No, EPSP imaju bitno svojstvo: mogu se zbrajati u vremenu i prostoru. Ako drugi signal stigne do sinapse prije no što se izgube depolarizacijski učinci izazvani prethodnim signalom, učinci prvog i drugog EPSP se zbrajaju - to je **vremensko zbrajanje (temporalna sumacija) EPSP**.

Pored toga, ako se u dovoljno kratkom razdoblju (tj. gotovo istodobno) pojavi nekoliko EPSP u nekoliko susjednih sinapsi, mogu se zbrojiti i njihovi učinci - to je **prostorno zbrajanje (prostorna sumacija) EPSP**. Ta dva procesa su ključne odrednice funkcionalnog značenja postsinaptičkih potencijala, jer mogu proizvesti kritičnu razinu depolarizacije što se uspije proširiti do zone okidanja (aksonskog brežuljka i početnog odsječka aksona) i izazvati nastanak akcijskog potencijala postsinaptičkog neurona (a ne tek o lokalnoj depolarizaciji dijela somatske ili dendritičke membrane).

IPSP je lokalna hiperpolarizacija postsinaptičke membrane, a opisani mehanizmi prostornog i vremenskog zbrajanja vrijede i u tom slučaju. Kako je već opisano, glavni mehanizam hiperpolarizacije neurona je utjecanje kloridnih iona u stanicu kroz aktivirane ionotropne GABA_A i glicinske receptore.

Ukratko, ekscitacija posredovanjem EPSP je proces što povećava vjerojatnost nastanka akcijskog potencijala u postsinaptičkom neuronu; inhibicija posredovanjem IPSP je upravo suprotan proces što smanjuje vjerojatnost nastanka

akcijskog potencijala u postsinaptičkom neuronu. Svaki neuron u središnjem živčanom sustavu neprekidno prima stotine ili tisuće i ekscitacijskih i inhibicijskih sinaptičkih signala. Stoga je nastanak akcijskog potencijala u zoni okidanja takvog neurona posljedica odnosa ukupnog zbroja ekscitacijskih i zbroja inhibicijskih učinaka. Drugim riječima, akcijski potencijal nastaje tek kad ukupna količina ekscitacije u dovoljnoj mjeri nadmaši ukupnu količinu inhibicije, pa se tako uspije proširiti do zone okidanja. Stoga obično kažemo da neuron djeluje kao **integrator**, tj. integracijska naprava što "zbraja i oduzima" ukupnu ekscitaciju i inhibiciju i na temelju "izračunate vrijednosti" stvara (ili ne stvara) novi akcijski potencijal. Riječ je o **procesu neuronske integracije**. Slikovito govoreći, neuronska integracija je izraz hamletovske dvojbe neurona što se svakog trena iznova mora zapitati: "Odaslati akcijski potencijal, tj. poruku drugim neuronima, ili ne odaslati, sad je pitanje?". To je ujedno dvojba s kojom se neprekidno susreće i živčani sustav kao cjelina: u određenom trenutku odabrati jedan obrazac djelovanja, a istodobno potisnuti (inhibirati) sve druge moguće obrasce djelovanja (i time ostvariti svrhovitost ponašanja).

Uobičajeno mjesto "zone okidanja", tj. mjesto nastanka akcijskog potencijala je aksonski brežuljak. Naime, taj dio neuronske membrane ima niži prag podražaja, jer ima posebno velik broj naponskih Na^+ -kanala, pa pri svakom povećanju depolarizacije više struje utječe u neuron kroz otvorene Na^+ -kanale. Depolarizacija potrebna za doseganje praga u membrani aksonskog brežuljka iznosi svega 10 mV (od -65 mV na -55 mV); nasuprot tome, membranu soma treba depolarizirati za 30 mV (od -65 mV na -35 mV) da bi se dosegnuo prag.

Zbog toga dovoljno snažna sinaptička ekscitacija izazove nastanak akcijskog potencijala prvo u aksonskom brežuljku, a odatle se nastavlja njegovo vođenje duž aksona. Drugim riječima, *integrativno djelovanje neurona usmjereno je na nadzor nad membranskim potencijalom aksonskog brežuljka.*

Kako vidimo, neuronska integracija ovisi o zbrajanju postsinaptičkih potencijala što se pasivno (elektrotonički) šire do zone okidanja. Stoga na neuronsku integraciju moćno djeluju dva pasivna električna svojstva neuronske membrane: vremenska konstanta i prostorna (duljinska) konstanta. Vremenska konstanta određuje tijek postsinaptičkog potencijala i time utječe na vremensko zbrajanje subliminalnih podražaja. Neuron s dugom vremenskom konstantom sposobniji su za vremensko zbrajanje od neurona s kratkom vremenskom konstantom (sl. 10-11). Stoga dva uzastopna EPSP u istoj sinapsi mogu lakše dovesti do praga okidanja akcijskog potencijala neuron s dugom, nego neuron s kratkom vremenskom konstantom. Nadalje, prostorna konstanta određuje stupanj smanjivanja amplitude depolarizirajuće struje s udaljenošću tijekom elektrotoničkog vođenja. U neuronima s velikom prostornom konstantom, signal se širi do zone okidanja uz minimalno slabljenje, a u neurona s manjom prostornom konstantom amplituda signala naglo se smanjuje s udaljenošću. Stoga su neuroni s većom prostornom konstantom sposobniji za prostorno zbrajanje postsinaptičkih potencijala, pa time i za odašiljanje akcijskog potencijala. Iz svega navedenog mogu se izvesti tri zaključka bitna za analizu neuronske integracije na razini pojedinačnog neurona:

1) treba poznavati pasivna svojstva postsinaptičke membrane;

- 2) treba znati je li sinaptički signal ekscitacijski ili inhibicijski;
- 3) treba znati na kojem dijelu postsinaptičke membrane (dendriti, soma) su sinapse smještene.
- 4)

Sinaptička plastičnost: ljudska osobnost temelji se na promjenama "snage" i "učinkovitosti" sinapsi

Učenje je proces stjecanja znanja o svijetu i sebi samome - najznačajniji proces kojim činitelji iz okoline mogu trajnije promijeniti ponašanje. Čovjek nije muha, "mali biološki stroj", da bi mu svekoliko ponašanje bilo genetski programirano i na refleksima utemeljeno, nego je čovjek zbog razvijenosti svog mozga vjerojatno najprilagodljivije biće koje svijetom hodi, stječući glavninu svojih znanja i navika upravo kroz dugotrajni (doživotni) proces učenja i upamćivanja. *Stoga je i neponovljiva i jedinstvena osobnost svakog ljudskog bića izravna posljedica jedinstvenog i neponovljivog procesa učenja i upamćivanja - osobnog iskustva pobranjenog u znanjima, umijećima, sjećanjima i uspomjenama.* Stoga nam poznavanje biološke podloge pamćenja i učenja rastvara tajnovite dveri normalnosti i poremećenosti ljudskog ponašanja. Svaki liječnik dobro zna da učenje lošeg pridonosi nastanku nekih mentalnih i tjelesnih ("psihosomatskih") bolesti. Svaki nastavnik dobro zna da loše učenje *ne* pridonosi ukorjenjivanju spoznaje u svijesti studenata, niti uspješnom polaganju ispita.

Sinaptička je signalizacija neurobiološki temelj učenja i pamćenja, kao i svih drugih moždanih procesa. Procesi tzv. **sinaptičke plastičnosti**, tj. trajnije promjene "snage" i "učinkovitosti" sinaptičkih odnosa, ključni su biološki događaji u procesu učenja i upamćivanja. Stoga, ako je ljudska osobnost posljedica osobnog iskustva, oblikovanog kroz jedinstveni i neponovljivi proces učenja i upamćivanja, onda nije odveć hrabro kazati da je *ljudska osobnost posljedica sinaptičke plastičnosti.*

Sinaptička signalizacija prekida se odstranjivanjem neurotransmitera iz sinaptičke pukotine na tri načina: difuzijom, hidrolitičkom razgradnjom i ponovnim unošenjem u presinaptički element

Vežanje neurotransmitera za postsinaptički receptor je *reverzibilan* proces, a svaki ciklus sinaptičke signalizacije završava *odstranjivanjem* neurotransmitera iz sinaptičke pukotine. Slikovito govoreći, razgovjetnost sinaptičke signalizacije počiva na sličnom pravilu kao i razgovjetno izgovaranje glasova u riječi i riječi u rečenici: da bi se jedan glas ili jedna riječ čuli kao zasebna govorna poruka, njihovo izgovaranje treba dovršiti prije no što započne izgovaranje sljedeće; da bi se dva uzastopna sinaptička signala razlikovala kao informacijske jedinice, prvi se mora prekinuti, da bi drugi mogao započeti. *Stoga mehanizmi odstranjivanja neurotransmitera iz sinaptičke pukotine pridonose i brzini i točnosti sinaptičke signalizacije.* Kad bi se egzocitozom oslobođeni neurotransmiter dugo zadržao u sinaptičkoj pukotini i pritom vezao za receptore, novi signal ne bi mogao proći kroz sinapsu; sinapsa bi bila refrakтерна, uglavnom zbog procesa desenzitizacije receptora nakon trajnijeg izlaganja neurotransmiteru.

Dosad su otkrivena tri mehanizma odstranjivanja neurotransmitera iz sinaptičke pukotine, kako slijedi:

- 1) **Difuzija:** dio egzocitozom oslobođenih molekula neurotransmitera gubi se iz sinaptičke pukotine jednostavnom difuzijom, a to se zbiva kod svake vrste neurotransmitera.
- 2) **Enzimski razgradnja neurotransmitera:** to je glavni mehanizam odstranjivanja neurotransmitera acetilkolina (ACh) iz sinaptičkih pukotina acetilkolinskih sinapsi. Naime, u pukotini ima mnogo enzima **acetilkolinesteraze (AChE)** što ACh razgrađuje na kolin i acetat. Nastali kolin se ponovno unosi u presinaptički aksonski završetak i tu služi za sintezu novih molekula ACh. Ponovno unošenje obavlja posebni visokoafinitetni proteinski nosač za kolin, smješten u staničnoj membrani presinaptičkog završetka. Takvo visokoafinitetno unošenje kolina specifično je obilježje aksonskih završetaka iz kojih se oslobađa acetilkolin (tzv. kolinergičkih aksona).
- 3) **Ponovno unošenje (engl. reuptake) neurotransmitera iz pukotine u presinaptički završetak aksona:** to je glavni mehanizam odstranjivanja većine neurotransmitera - npr. noradrenalina, dopamina, serotonina, glutamata, GABA i glicina. Taj proces također omogućuju specifični proteinski nosači smješteni u membrani presinaptičkog završetka.

Bolesti sinapse: otrovi, droge, lijekovi i protutijela mogu selektivno djelovati na različite korake sinaptičke signalizacije

Lambert-Eatonov sindrom je autoimuna bolest što ometa utjecanje Ca^{2+} u presinaptički element

Lambert-Eatonov miastenični sindrom (LEMS) je autoimuna bolest neuromišićne sinapse. Patološka autoantitijela u toj bolesti smanjuju broj i aktivnost naponskih Ca^{2+} -kanala smještenih u membrani presinaptičkog aksonskog završetka neuromišićne sinapse. Stoga tijekom depolarizacije manje Ca^{2+} utječe u presinaptički završetak, smanji se egzocitoza i bitno oslabi prijenos signala kroz sinapsu, pa se javlja mišićna slabost. No, koliko je danas poznato, antigen nije sam Ca^{2+} -kanal, nego protein (vjerojatno sinaptotagmin) tijesno povezan s Ca^{2+} -kanalima N-tipa.

Otrovi pauka i toksini tetanusa i botulizma ometaju različite faze egzocitoze

Otrov pauka crne udovice (*Latrodectus mactans*) sadrži polipeptidni toksin, **α -latrotoksin**, što već u nanomolarnim koncentracijama uzrokuje *masivnu egzocitozu sinaptičkih mjehurića*, a taj učinak ne ovisi o utjecanju Ca^{2+} . Alfa-latrotoksin se veže za posebni protein presinaptičke membrane, što je stoga nazvan " **α -latrotoksinskim receptorom**". Nedavno je otkriveno da je taj receptor zapravo **neureksin**. Neureksin ima jednu transmembransku domenu, veliku izvanstaničnu domenu (receptor za α -latrotoksin) i kratku citosolnu domenu uz koju se tijesno veže protein membrane sinaptičkih mjehurića, **sinaptotagmin**. Kako je sinaptotagmin senzor za Ca^{2+} tijekom egzocitoze (vidi raniji tekst), α -latrotoksin "zaobiđe" ovisnost egzocitoze o Ca^{2+} tako što preko neureksina izravno aktivira sinaptotagmin i time započne masivnu egzocitozu sinaptičkih mjehurića. *Clostridium botulinum* proizvodi nekoliko homolognih izoformi (serotipovi A-G) **botulinum-neurotoksina**

(**BoNT**), a *Clostridium tetani* proizvodi **tetanus-toksin (TeTx)**. BoNT uzrokuje bolest **botulizam** (blokirajući periferne kolinergičke sinapse), a TeTx uzrokuje **tetanus** (blokirajući centralne inhibicijske sinapse). Oba toksina specifično blokiraju egzocitozu. Naime, oba toksina su **Zn^{2+} -proteaze što cijepaju tri ključna proteina egzocitoznog fuzijskog stroja: sinaptobrevin (= VAMP), SNAP-25 i sintaksin**. Svaki toksin sastavljen je od jednog teškog i jednog lakog lanca, povezanih disulfidnom vezom. Laki lanac ima vezno mjesto za ion cinka i djeluje kao proteaza; teški lanac se veže za receptor smješten u membrani presinaptičkog aksonskog završetka, u citoplazmu ulazi endocitozom posredstvom receptora i potom dalje putuje do some neurona retrogradnim aksonskim prenošenjem.

Myasthenia gravis je autoimuna bolest u kojoj propadaju nikotinski receptori neuromišićne sinapse

Myasthenia gravis (MG, dosl. teška mišićna slabost) je autoimuna bolest obilježena slabošću i brzim zamaranjem skeletnih mišića. Glavni poremećaj je veliko smanjenje broja nikotinskih receptora za acetilkolin u neuromišićnoj sinapsi, stoga što te receptore razaraju autoantitijela. U tipičnog bolesnika, mišićna slabost započinje spuštanjem kapaka (*ptosis*), dvoslikama i poremećajima govora i gutanja; potom su često zahvaćeni proksimalni mišići, a na kraju i respiracijski mišići. Stoga ta bolest (ako se ne liječi) dovodi do smrti bolesnika. U toj bolesti, neuromišićna sinapsa ima normalni presinaptički završetak, ali je sinaptička pukotina proširena, spojni nabori postsinaptičke membrane su niži i malobrojniji, a u njima ima vrlo malo nikotinskih receptora. Zbog tih promjena, učinkovitost sinaptičkog prijenosa signala bitno je smanjena, pa stoga akcijski potencijali presinaptičkog aksona često ne uspiju pobuditi akcijske potencijale i kontrakciju mišićnog vlakna. Kad tako oslabi prijenos u većem broju neuromišićnih sinapsi, pojavi se mišićna slabost.

Kurare je otrov što blokira prijenos signala kroz neuromišićnu sinapsu

Kurare je smjesa biljnih toksina kojom južnoamerički indijanci premazuju vrhove svojih strelica da bi paralizirali pogođenu lovinu. Pročišćeni aktivni sastojak tog otrova je **α -tubokurarin**, što blokira signalizaciju kroz neuromišićnu sinapsu, jer se veže na nAChR i tako blokira vezanje molekula ACh.

Lijekovi što ometaju ponovno unošenje monoaminskih neurotransmitera u presinaptički element imaju važnu ulogu u psihijatriji

Ponovno unošenje (engl. re-uptake) u presinaptički završetak je **glavni mehanizam inaktivacije kateholamina** (dopamina, noradrenalina i serotonina). Za svaki od tih neurotransmitera, određenim spojevima (lijekovima ili drogama) moguće je inhibirati mehanizam ponovnog unošenja. Primjerice, **kokain** je nespecifični inhibitor ponovnog unošenja dopamina, a **triciklički antidepressivi** blokiraju ponovno unošenje noradrenalina i serotonina; najmoćniji inhibitor ponovnog unošenja noradrenalina je dezipramin. Triciklički antidepressivi su moćni **psihotropni lijekovi**, čije djelovanje produljuje i pospješuje djelovanje biogenih amina u sinaptičkoj pukotini.

Stoga ti spojevi imaju važnu ulogu u liječenju teških duševnih bolesti, npr. manično-depresivne psihoze.

Tablica 10-1. Glavna obilježja kemijskog sinaptičkog prijenosa.

| | |
|---|---|
| Udaljenost između presinaptičke i postsinaptičke membrane (= širina sinaptičke pukotine) | 30-50 nm |
| Ultrastrukturna obilježja | presinaptičke aktivne zone i sinaptički mjehurići, postsinaptički receptori |
| Prijenosnik | signalna molekula (neurotransmiter) |
| Sinaptička odgoda | značajna: najmanje 0.3 msec, a obično 1-5 msec ili dulje |
| Usmjerenost prijenosa | prijenos je jednosmjernan, od presinaptičkog na postsinaptički neuron |

Tablica 10-2. Usporedba akcijskog potencijala (električki osjetljive membrane aksona) i postsinaptičkog potencijala (kemijski osjetljive membrane dendrita i some).

| Akcijski potencijal | Postsinaptički potencijal (PSP) |
|--|--|
| Ionska propusnost membrane regulirana <i>membranskim potencijalom</i> | Ionska propusnost membrane regulirana <i>signalnom molekulom</i> |
| Promjena potencijala zahvaća <i>cijelu membranu</i> i širi se <i>aktivno</i> (živčani impuls), <i>bez opadanja</i> (nedekrementno vođenje) | Promjena potencijala zahvaća samo <i>dio membrane</i> (izravno okolinu sinapse) i širi se <i>pasivno</i> (elektrotonički) uz <i>progresivno opadanje</i> (dekrementno vođenje) |
| Sve-ili-ništa odgovor, postoji prag | Stupnjevan odgovor (veća količina neurotransmitera – veća promjena potencijala), nema praga |
| Postojanje praga i razdoblja refrakternosti priječi pojavu zbrajanja impulsa (sumacije) | Nema praga niti razdoblja refrakternosti, pa je moguće prostorno i vremensko zbrajanje impulsa (prostorna i vremenska sumacija) |
| Moguć prijenos signala na <i>veliku</i> udaljenost (nekoliko mm, cm ili m) | Moguć prijenos signala samo na <i>malu</i> udaljenost (um) |
| | Potencijal završne ploče (EPP) neuromišićne sinapse i receptorni (generatorni) potencijal osjetnih receptora su posebne vrste PSP |

Tablica 10-3. Obilježja različitih vrsta električnih potencijala neurona.

| Vrsta potencijala | Ionski kanali | | Obilježje signala |
|------------------------------|--|-------------------------------------|---|
| | Vrsta | Mehanizam | |
| Potencijal mirujuće membrane | uglavnom K- i Cl-kanali; neki Na-kanali | nenadzirani (trajno aktivni) kanali | postojan, obično oko -65 mV (inače od -35 do -90 mV, ovisno o vrsti stanice) |
| Akcijski potencijal | zasebni Na- i K-kanali | DVm | sve ili ništa, amplituda oko 100 mV, traje 1-10 msec |
| Receptorni potencijal | jedna vrsta kationskog kanala (za Na+ i K+) | osjetni podražaj | stupnjevan; brz (traje nekoliko msec), amplituda nekoliko mV |
| PSP s povećanom vodljivošću | EPSP ovisi o jednoj vrsti kationskog kanala (za Na+ i K+), a IPSP ovisi o Cl- ili K-kanalima | neurotransmiter | stupnjevan; brz, traje nekoliko msec do nekoliko sekundi, amplituda nekoliko mV |
| PSP sa smanjenom vodljivošću | zatvaranje K-, Na- ili Cl-kanala | neurotransmiter, drugi glasnici | stupnjevan; spor (traje sekundama ili minutama), amplituda 1 do nekoliko mV; pridonosi amplitudi i trajanju akcijskog potencijala |

Neurotransmiteri, neuropeptidi i njihovi receptori

Neurotransmitter je signalna molekula što ju presinaptički neuron sintetizira i (tijekom sinaptičke signalizacije) egzocitozom oslobađa u sinaptičku pukotinu. Tu se ta signalna molekula veže za specifične receptore smještene u membrani postsinaptičke stanice i njezinu aktivnost promijeni na specifičan način.

Acetilolin (ACh) je neurotransmitter neuromišićne sinapse, a u središnjem živčanom sustavu glutamat je glavni neurotransmitter brze sinaptičke ekscitacije, dok je GABA glavni neurotransmitter brze sinaptičke inhibicije. Kemijska sinaptička signalizacija se temelji na četiri ključna procesa:

- 1) **Sintezi** neurotransmitera u presinaptičkom neuronu.
- 2) **Uskladištenju** kvantne količine neurotransmitera u sinaptičkim mjehurićima i njihovoj reguliranoj egzocitozi u sinaptičku pukotinu.

- 3) **Vežanju** neurotransmitera za specifične receptore postsinaptičke membrane.
- 4) **Brzom uklanjanju** molekula neurotransmitera iz sinaptičke pukotine.

Neku molekulu možemo proglasiti neurotransmitterom tek kada dokažemo da dotična molekula udovoljava skupu točno određenih uvjeta, tj. "kriterijima identifikacije neurotransmitera" (tablica 11-1). Neuron za sinaptičku signalizaciju rabe dvije temeljne vrste signalnih molekula (tablica 11-2): "**klasične**" neurotransmitere (to su male signale molekule) i raznovrsne **neuroaktivne peptide (neuropeptide)**. I molekule postsinaptičke membrane možemo proglasiti neurotransmitterskim receptorima tek kada dokažemo da dotične molekule udovoljavaju skupu točno određenih uvjeta (tablica 11-4).

Tablica 11-1. Kriteriji za proglašavanje nekog kemijskog spoja neurotransmitterom.

Uvjeti što se odnose na presinaptički aksonski završetak:

1. Treba dokazati da je dotični kemijski spoj doista nazočan u presinaptičkom aksonskom završetku.
2. Treba također dokazati da odgovarajući neuron sadrži enzime potrebne za sintezu pretpostavljenog neurotransmitera u dovoljnoj količini.
3. Treba dokazati da se dotični spoj egzocitozom (i po pomogućnosti kvantno) oslobađa iz presinaptičkog aksonskog završetka nakon električnog podraživanja tog aksona (tj. nakon prispjeća akcijskog potencijala u aksonski završetak) i to u količini dovoljnoj da izazove postsinaptički učinak.

Uvjeti što se odnose na djelovanje pretpostavljenog neurotransmitera na postsinaptičku membranu:

4. Izvanjska (tijekom pokusa) primjena dotičnog spoja na postsinaptičku membranu trebala bi izazvati iste učinke (ekscitaciju ili inhibiciju) kao i endogena tvar što se u sinapsu otpušta tijekom prispjeća akcijskog potencijala u presinaptički aksonski završetak.
5. Štoviše, postsinaptičko djelovanje izvana primijenjenog spoja bi trebalo aktivirati iste unutarstanične signalne putove kao i endogeni ligand što djeluje u toj sinapsi.
6. Treba dokazati da u izravnoj okolini sinapse postoji mehanizam inaktivacije (ili odstranjivanja) pretpostavljenog neurotransmitera (npr. hidrolitički enzim ili mehanizam ponovnog unošenja u presinaptički aksonski završetak).

Uvjeti što se odnose na cijeli mehanizam sinaptičkog prijenosa (egzocitozu, vezanje za receptor i odstranjivanje iz sinapse):

7. Nakon primjene farmakoloških agonista i antagonista, krivulja odnosa doze i odgovora trebala bi se "pomicati" u istom opsegu i smjeru nakon primjene pretpostavljenog neurotransmitera kao i tijekom fiziološkog sinaptičkog prijenosa (posredovanog endogenim ligandom).

Tablica 11-2. Svojstva klasičnih neurotransmitera i neuropeptida.

| Svojstva klasičnih neurotransmitera | Svojstva neuropeptida |
|--|--|
| srednja do velika koncentracija | vrlo mala koncentracija |
| niskoafinitetno vezanje za receptore | visokoafinitetno vezanje za receptore |
| mala potentnost (tj. "moćnost" učinka) | vrlo velika potentnost |
| velika specifičnost | velika specifičnost |
| umjereno brza sinteza | spora sinteza (<i>in vitro</i>) |
| male molekule (2 do 10 C-atoma) | male do srednje velike molekule (2 do 100 C-atoma) |

Tablica 11-4. Kriteriji identifikacije neurotransmiterskih receptora.

| Kriterij | Definicija |
|---|---|
| Farmakološki | |
| selektivni agonisti | Pronaći agoniste jedinstvene ili visoko selektivne za dotični receptor (u usporedbi s njihovim učinkom na druge receptore); za takve agoniste potom utvrditi "poredak moćnosti", tj. molarne koncentracije pri kojima je njihova relativna učinkovitost podjednaka (najmoćniji agonist postiže isti učinak uz najmanju molarnu koncentraciju). |
| selektivni antagonisti | Pronaći antagoniste što vezanjem za receptore priječe učinak agonista (blokada receptora); utvrditi jesu li oni selektivni za vrstu ili podvrstu receptora; utvrditi ravnotežne konstante disocijacije za interakciju antagonista i receptora (mjera afiniteta). |
| afinitet vezanja liganda | U pokusima vezanja (engl. binding studies) utvrditi odgovaraju li konstante disocijacije liganada (selektivnih agonista i antagonista) podacima dobivenim pri istraživanju funkcije receptora; često se u takvim pokusima rabe radioaktivno označeni ligandi (autoradiografija receptora). |
| Strukturalni | |
| molekularna struktura receptora | Pravu narav receptora upoznajemo određivanjem njegovog aminokiselinskog slijeda, a utvrđivanjem stupnja homologije aminokiselinskih slijedova različite receptore razvrstavamo u obitelji i podskupine (na temelju evolucijskih mjerila). |
| Transdukcija signala | |
| unutarstanični mehanizam prevođenja signala | Kad su poznata glavna svojstva receptora, treba još upoznati unutarstaničnu signalnu kaskadu (npr. je li receptor ionotropni ili metabotropni, s kojim je drugim glasnikom združen i kako) – ponekad je za klasifikaciju receptora važnije znati da svi djeluju posredstvom istog drugog glasnika, nego istraživati suptilne razlike djelovanja agonista i antagonista. |

Postsinaptički receptori određuju narav i trajanje sinaptičke signalizacije

Ionotropni receptori omogućuju brzu sinaptičku signalizaciju, dok je signalizacija posredstvom metabotropnih receptora sporija

Ionotropni i metabotropni receptori imaju različitu strukturu, pa stoga i različite funkcije. Jedna od temeljnih funkcionalnih razlika odnosi se na *brzinu* sinaptičke signalizacije, kako slijedi:

- ionotropni receptori omogućuju *vrlo brzu* sinaptičku signalizaciju;
- sinaptička signalizacija posredstvom metabotropnih receptora je *osjetno sporija*.

Kad se ligand veže na ionotropni receptor i time promijeni njegovu konformaciju, integralni ionski kanal receptora se otvori i ioni naglo prolaze kroz njega. To dovodi do naglih promjena membranskog potencijala postsinaptičke membrane: promjene mogu biti ekscitacijske ili inhibicijske, a traju 0,1 do 2 milisekunde. Kanal se otvara tako naglo jer je riječ samo o promjeni konformacije *jedne* makromolekule, a signalizacija je vrlo brza jer je riječ o *difuziji iona*. Kroz ekscitacijske ionotropne receptore protječu Na^+ , K^+ (i ponekad Ca^{2+}), a kroz inhibicijske ionotropne receptore protječu Cl^- (tablica 11-5).

S druge strane, djelovanje liganda preko metabotropnih receptora je bitno sporije: učinci aktivacije receptora se počnu javljati nekoliko stotina milisekundi ili čak nekoliko sekundi nakon vezanja liganda, ali su također mnogo dugotrajniji (traju sekundama ili minutama), jednostavno stoga što se biokemijske reakcije odvijaju sporije od difuzije iona. Učinci metabotropnih receptora ovise o privremenim promjenama koncentracije drugih glasnika u ciljnoj stanici, a trajanje bio-kemijskih promjena ograničuju unutarstanični enzimi što inaktiviraju druge glasnike, ili pak fosfataze što defosforiliraju aktivirane proteine. To usporedno djelovanje ionotropnih i metabotropnih receptora, što se odvija

različitom brzinom, bitno utječe na aktivnost cijelog neurona. Stoga razmotrimo još jednom, na nekoliko primjera, kako drugi glasnici preko protein kinaza i procesa fosforilacije mogu otvarati ili zatvarati naponske ionske kanale. Kad drugi glasnici aktiviraju protein kinaze, procesi fosforilacije ciljnih proteina mogu imati dva bitna učinka:

- Fosforilacija može otvoriti ionske kanale što su zatvoreni pri potencijalu mirujuće membrane, V_R (učinak sličan aktivaciji ionotropnih receptora).
- Fosforilacija može zatvoriti ionske kanale što su otvoreni pri V_R . Tako aktivacija nekih metabotropnih receptora dovodi do zatvaranja nereguliranih K^+ -kanala (što pridonose održavanju V_R), a time do depolarizacije membrane. Zatvaranje tih K^+ -kanala povisi ekscitabilnost neurona i nadvlada "naravnu sklonost" neurona da djeluje sve slabije tijekom uzastopnog odašiljanja akcijskih potencijala.

Dobro proučen primjer takvog djelovanja je učinak acetilkolina (ACh) na K^+ -struju neurona simpatičkih ganglija i nekih neurona moždane kore. Aktivirani metabotropni muskarinski receptori za ACh preko drugog glasnika zatvaraju posebne K^+ -kanale (stoga i govorimo o **M-kanalima** i **M-struji**; M je oznaka za muskarinski učinak). Na sličan način (preko cAMP sustava), noradrenalin uzrokuje pojavu "sporih EPSP" u nekim neuronima moždane kore (u tom slučaju, fosforilacija zatvara Ca^{2+} -aktivirane K^+ -kanale).

Uočite da je V_R rezultat "kompromisa" između vodljivosti membrane za tri iona: K^+ , Na^+ i Cl^- . K^+ -kanali, otvoreni u mirovanju, *hiperpolariziraju* membranu. Stoga zatvaranje dijela tih K^+ -kanala pomiče V_m prema E_{Na} , pa time i *bliže pragu* pojave akcijskog potencijala. Povrh toga, smanjivanje broja otvorenih K^+ -kanala učinkovito *smanjuje vodljivost membrane* (g_m), pa će stoga bilo koji drugi ekscitacijski učinak (što dovodi do pojave brzog EPSP) uzrokovati *snažniju depolarizaciju* ($V_{\text{EPSP}} = I_{\text{EPSP}}/g_m$) - to je upravo obrnuto od "kratkospojnog" učinka sinaptičke inhibicije (kad otvaranje

Cl--kanala povećava g_m i time smanji učinkovitost ekscitacijskih podražaja).

Sljedeće tri važne razlike ionotropnih i metabotropnih sinaptičkih učinaka su:

- 1) Drugi glasnici difuzijom dopiru do udaljenih dijelova ciljane stanice, pa stoga mogu otvoriti (ili zatvoriti) i K^+ -kanale udaljene od trenutno aktivirane sinapse (a ne samo one u izravnom susjedstvu aktiviranog metabotropnog receptora).
- 2) Metabotropni sinaptički učinci su oko 10.000 puta sporiji od ionotropnih učinaka. U slučaju spomenutog zatvaranja M-tipa K^+ -kanala simpatičkih neurona, nastaje tzv. "spori EPSP" što traje oko 10 minuta! Nasuprot tome, nakon aktivacije ionotropnih nikotinskih receptora za ACh na istom neuronu, pojavi se "brzi EPSP" što traje svega 20 milisekundi. Dakle, spori metabotropni sinaptički učinci djeluju na aktivnost neurona kroz razdoblje od najmanje nekoliko minuta.
- 3) Na ionotropne receptore (uz iznimku glutamatnih NMDA-receptora) ne djeluju promjene V_m , nego samo vezanje liganda; stoga pojedinačni ionotropni učinci uglavnom ne mogu izravno izazvati postsinaptički akcijski potencijal (vremensko i prostorno zbrajanje).

Nasuprot tome, različiti K^+ -kanali (na koje opisanim mehanizmima djeluju metabotropni receptori) ovisni su o promjenama V_m , pa stoga izravno pridonose nastanku akcijskog potencijala.

Na temelju opisanog, danas je uobičajeno kazati da je uloga brze sinaptičke signalizacije **medijacijska, tj. posredujuća** (takvi signali djeluju kao izravni posrednici u prijenosu brze, točne i kratkotrajne poruke kroz sinapsu). S druge strane, uloga spore sinaptičke signalizacije je **modulacijska, tj. podešavajuća** (metabotropni učinci moduliraju, tj. fino podešavaju ekscitabilnost ciljnog neurona). Drugim riječima, metabotropni učinci sami po sebi nisu učinkoviti u prijenosu specifične poruke, nego na općenitiji način nadziru i podešavaju takvu specifičnu signalizaciju: **modulacijski sinaptički učinci reguliraju medijacijske sinaptičke učinke**. Takvi modulacijski učinci npr. promijene prag pojave akcijskog potencijala, ili amplitudu i trajanje akcijskih potencijala. Primjerice, preko metabotropnih receptora odvijaju se procesi presinaptičke inhibicije i facilitacije, tj. modulacija utjecanja Ca^{2+} u aksoplazmu presinaptičkog aksona i time modulacija količine neurotransmitera oslobođenog egzocitozom. Metabotropni učinci dovode i do desenzitizacije receptora.

Tablica 11-5. Ionotropni receptori klasičnih neurotransmitera su ekscitacijski ili inhibicijski.

| Učinak | Neurotransmiter | se veže za receptor | i kroz kanal prolaze |
|-------------|-----------------|---------------------------|----------------------------|
| Ekscitacija | acetilkolin | nikotinski (nAChR) | Na^+ , K^+ |
| | glutamat | NMDA | Na^+ , K^+ i Ca^{2+} |
| | glutamat | non-NMDA skupine | Na^+ , K^+ |
| | serotonin | 5-HT ₃ skupine | Na^+ , K^+ |
| Inhibicija | GABA | GABA _A | Cl- |
| | glicin | glicinski | Cl- |

Dva ključna svojstva receptora su specifičnost vezanja liganda i specifičnost učinka

Opći naziv za signalnu molekulu (neurotransmiter, neuropeptid, neurohormon) je **ligand** (lat. *ligandum* = onaj što je vezan). Ligand se veže na posebno vezno mjesto odgovarajućeg receptora i promijeni njegovu konformaciju. Time započinje slijed reakcija što promijene aktivnost ciljane stanice. Narav te promjene ne određuje ligand, nego receptor s pridruženom unutarstaničnom signalnom kaskadom. Dva ključna svojstva receptora su:

- a) **specifičnost vezanja** (engl. binding specificity) točno određenog liganda;
- b) **specifičnost učinka** (engl. effector specificity) - naime, nastali ligand-receptor kompleks (LR-kompleks) djeluje na specifični unutarstanični proces (ovisno o vrsti pridružene signalne kaskade).

I neurotransmiteri i neuropeptidi/neurohormoni vežu se za receptore *visokom specifičnošću*. No, hormoni i peptidi se za receptore vežu *visokim afinitetom* i djeluju već u *nanomolarnim* koncentracijama, a neurotransmiteri se za receptore vežu relativno *niskim afinitetom* i djeluju obično u *mikromolarnim* koncentracijama.

Vezanje liganda za receptor temelji se na istoj vrsti slabih interakcija (ionske i van der Waalove veze i hidrofobne interakcije) što karakteriziraju specifično vezanje supstrata za enzim. Specifičnost receptora zapravo je mjera njegove sposobnosti da razlikuje dvije kemijski blisko srodne tvari - npr. receptor veže monoaminski neurotransmiter noradrenalin, ali ne i vrlo srodni dopamin.

Istražujući fiziološke funkcije receptora, sintetske spojeve rabimo kao agoniste ili antagoniste endogenih liganada

Endogeni ligandi su signalne molekule što ih proizvodi sam organizam. Ključnu ulogu u spoznavanju naravi endogenih liganada imaju njihovi *sintetski analozi*, što ih rabimo kao **egzogene ligande** u raznovrsnim farmakološkim i fiziološkim pokusima. Sintetske analoge razvrstavamo u dvije temeljne skupine:

- a) **Agonisti** su spojevi što oponašaju funkciju liganda, vežući se za njegove receptore.
- b) **Antagonisti** su spojevi što se vežu za receptore **kompeticijski** (što znači da se za te receptore takmiče s endogenim ligandom) ili **nekompeticijski**, ali ne oponašaju funkciju endogenog liganda, nego je priječe (antagonisti djeluju kao **inhibitori** endogenog liganda, tj. **bloktori receptora**). To je stoga što se antagonisti samo vežu za vezno mjesto na receptoru, ali ne mogu potaknuti daljnje fiziološke učinke receptora.

Broj i aktivnost receptora su pod trajnim fiziološkim nadzorom

Broj receptora može se povećati (engl. up-regulation) ili smanjiti (engl. down-regulation), a to ciljnoj stanici omogućuje da optimalno odgovori na male promjene opće koncentracije liganda (posebice u slučaju neurohormona i neuropeptida). Produljeno izlaganje ciljane stanice velikoj koncentraciji liganda obično dovodi do smanjivanja broja funkcionalnih receptora, pa se time stanica **desenzitizira**, tj. postane manje osjetljiva na djelovanje dotičnog liganda. Do

tog smanjivanja broja funkcionalnih receptora može doći na nekoliko načina:

- receptori s površine ulaze u stanicu procesom endocitoze (a potom ih stanica ili razgradi ili uskladišti u mjehuriće);
- broj receptora na površini stanice se ne mijenja, ali se promijeni njihova aktivnost, pa oni ili više ne mogu vezati ligand ili ga mogu vezati, ali nastali RL-kompleks ne može potaknuti normalni fiziološki odgovor.

Za većinu neuropeptida i neurohormona, glavni mehanizam desenzitizacije je **endocitoza posredovana receptorom**: kad se ligand veže za receptor, RL-kompleks endocitozom ulazi u stanicu i tu se ligand razgradi (u lizosomima), a receptor se može reciklirati natrag u membranu. Već samim tim što se taj proces odvija, u svakom času znatan udio receptora putuje kroz unutrašnjost stanice, pa je njihov broj na staničnoj površini smanjen. No, recikliranje većine neuropeptidnih receptora nije učinkovito i barem 50% internaliziranih receptora se odmah razgrađuje u endosomima ili lizosomima (što, naravno, smanji njihov broj na staničnoj površini). Što je manje receptora na staničnoj površini, to je stanica manje osjetljiva na dotični ligand; stoga je za izazivanje uobičajenog fiziološkog odgovora potrebna povećana koncentracija liganda. Drugi značajan mehanizam reguliranja receptora možemo prikazati na primjeru klasičnog neurotransmitera noradrenalina i njegovih β -adrenoceptora. Kad stanice u tkivnoj kulturi izložimo djelovanju noradrenalina (ili adrenalina) kroz nekoliko sati, njihovi metabotropni β -

adrenoceptori i dalje vežu ligand, ali više ne dolazi do aktivacije adenilil ciklaze i stvaranja cAMP. Drugim riječima, došlo je do desenzitizacije receptora. No, kad prekinemo primjenu liganda, aktivnost receptora se za nekoliko sati vrati na normalnu razinu. Uočeni proces desenzitizacije receptora odvija se ovako. Isprva, aktivirani receptori potiču stvaranje cAMP, što aktivira PKA. Međutim, PKA potom fosforilira serinske i treoninske ostatke u citosolnoj domeni β -adrenoceptora. Fosforilirani receptor i dalje veže ligand, ali više ne može potaknuti protein $G_{\alpha s}$ što aktivira adenilil ciklazu i time potiče stvaranje cAMP. Kad prestane primjena liganda, fosfataze postupno defosforiliraju receptor i on ponovno može aktivirati G-protein. Valja naglasiti da PKA fosforilira sve metabotropne receptore, a ne samo β -adrenoceptore. Kako PKA fosforiliranjem smanjuje aktivnost i drugih receptora, govorimo o **heterolognoj desenzitizaciji**.

Međutim, na primjeru β -adrenoceptora možemo razjasniti i pojavu **homologne desenzitizacije**, tj. desenzitizacije samo one vrste receptora čijom je aktivacijom proces i započeo. Naime, u tom slučaju postoji specifična kinaza, BARK (= β -Adrenergic Receptor Kinase), što fosforilira jedino β -adrenoceptore i to samo onda kad je na njih vezan ligand. Naime, kad BARK fosforilira receptor, na njega se veže posebni inhibicijski protein, β -arestin, što priječi interakciju receptora i $G_{\alpha s}$, pa ne dolazi do aktivacije adenilil ciklaze.

Tablica 11-6. Glavna obilježja klasičnih neurotransmitera.

| Neurotransmiter | Glavni enzim za | | Glavne vrste receptora | |
|-------------------|------------------------|--------------------|------------------------|---------------------------------------|
| | sintezu | razgradnju | ionotropni | metabotropni |
| acetilkolin (ACh) | ChAT | AChE | nikotinski | muskarinski |
| dopamin (DA) | TH | MAO, COMT | - | D ₁ – D ₅ |
| noradrenalin (NA) | DBH | MAO, COMT | - | α i β adrenoceptori |
| adrenalin (A) | PNMT | MAO, COMT | - | α i β adrenoceptori |
| serotonin (5-HT) | TrOH | - | 5-HT ₃ | 5-HT ₁ , 5-HT ₂ |
| histamin (H) | HDC | - | - | histaminski |
| GABA | GAD | - | GABA _A | GABA _B |
| glicin | Ser-OHMT | - | glicinski | - |
| glutamat | glutamat-dehidrogenaza | glutamin sintetaza | AMPA, KA, NMDA | mGluR |

ChAT = kolin-acetiltransferaza; AChE = acetilkolinesteraza;

TH = tirozin-hidroksilaza; DBH = dopamin-beta-hidroksilaza; TrOH = triptofan-hidroksilaza;

PNMT = feniletanolamin-N-metil-transferaza; HDC = histidin dekarboksilaza;

GAD = glutamat-dekarboksilaza; Ser-OHMT = serin-hidroksimetil-transferaza;

MAO = monoaminooksidaza; C=MT = katehol-O-metil-transferaza.

U sinaptičkoj signalizaciji neuroni rabe dvije vrste signalnih molekula: klasične neurotransmitere i neuroaktivne peptide

Devet klasičnih neurotransmitera su male signalne molekule

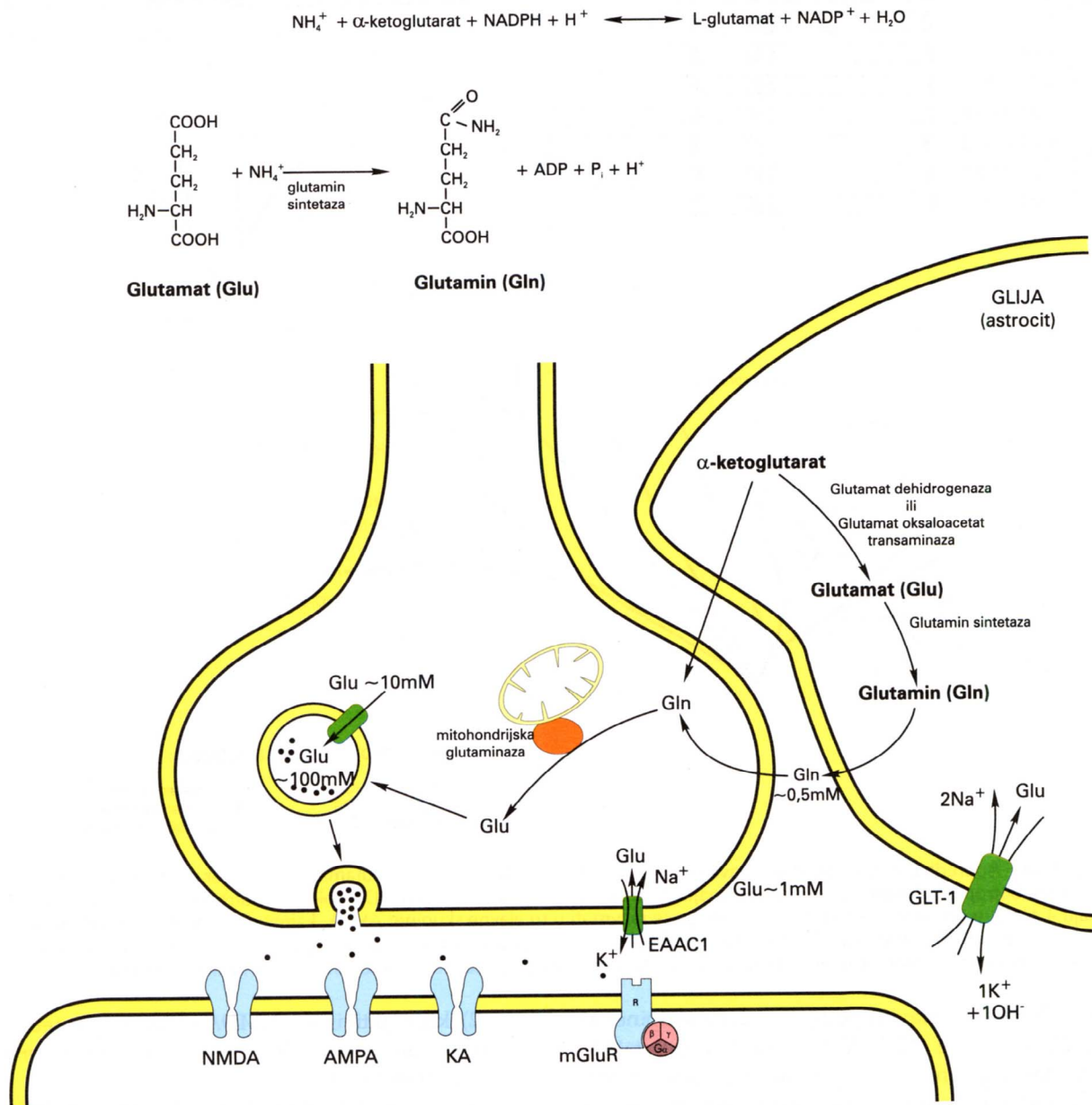
Svi "klasični" neurotransmiteri su male signalne molekule, a od njih su najpoznatiji acetilkolin, 3 aminokiseline (glutamat, GABA i glicin) i 5 amina (serotonin, dopamin, noradrenalin, adrenalin i histamin) (tablica 11-6). Sve su te molekule električki nabijene, sve se sintetiziraju iz preteča što su (izravno ili neizravno) glavni ugljikohidratni supstrati intermedijarnog metabolizma, a sintetski putovi su im relativno jednostavni. Gotovo svi enzimi što kataliziraju

sintezu klasičnih neurotransmitera su citosolni (jedina iznimka je dopamin- β -hidroksilaza) (tablica 11-6). Nadalje, narav neurotransmitera što ga određeni neuron sintetizira zapravo ovisi o nazočnosti sintetskih enzima u tom neuronu - no, to je prijeko potreban ali ne i dovoljan uvjet, jer i drugi biokemijski procesi ("umetnuti" između sinteze i egzocitoze) mogu djelovati na narav neurotransmitterske molekule. Kao i u ostalim biosintetskim putovima, i u biosintezi neurotransmitera postoji jedan enzimski korak na razini kojeg se regulira opći tijek sinteze. Stoga dokazivanjem nazočnosti glavnog nadzornog enzima (što katalizira taj ključni korak sinteze) često dokazujemo i neurotransmittersku narav neurona.

Glutamat je glavni neurotransmiter brze ekscitacije, a djeluje preko brojnih vrsta ionotropnih i metabotropnih receptora

Aminokiselina glutamat je glavni ekscitacijski neurotransmiter u mozgu. Egzocitozom oslobođeni glutamat veže se za postsinaptičke ionotropne i metabotropne receptore (sl. 11-3 i 11-5). Ionotropne glutamatne receptore na temelju farmakoloških svojstava općenito razvrstavamo u tri skupine (NMDA, AMPA i kainatne - nazvani prema glavnim agonistima; sl. 11-5). No, u fiziološkim razmatranjima često ih se jednostavno podijeli u dvije skupine: a) NMDA-receptore (NMDA = N-metil-D-aspartat, tj. uz glutamat glavni farmakološki agonist tih receptora) i b) non-NMDA receptore (svi ostali ionotropni glutamatni receptori). To je bitno zbog sljedećih razloga:

- 1) Kroz aktivirane (otvorene) non-NMDA receptore u stanicu prodiru Na^+ i time je depolariziraju (što je već dovoljno za kratkotrajni sinaptički učinak) - ti receptori posreduju većinu brzih sinaptičkih učinaka glutamata.
- 2) Kroz aktivirane NMDA-receptore u neuron osim Na^+ ulaze i Ca^{2+} - NMDA-receptor je posebna vrsta ionskog kanala za Ca^{2+} .
- 3) Ca^{2+} je drugi glasnik što promjene električne ekscitabilnosti membrane pretvara u biokemijske promjene u neuronu - stoga aktivacija NMDA-receptora omogućuje nastanak trajnijih sinaptičkih učinaka.
- 4) NMDA-receptor je posebna vrsta kalcijevog kanala po tome što je dvostruko reguliran - i naponom (djelomičnom depolarizacijom stanične membrane) i ligandom (glutamatom) - da bi se NMDA-kanal



Slika 11-3. Metabolizam glutamata u mozgu. Znanat dio metabolizma glutamata odvija se u glija stanicama: tu glutamat nastaje iz α -ketoglutarata djelovanjem glutamat dehidrogenaze ili glutamat oksaloacetat transaminaze, a glutamin sintetaza pretvara glutamat u glutamin. Glutamin izlazi u izvanstaničnu tekućinu i potom dopijeva u neurone; tu ga mitohondrijska glutaminaza pretvara u glutamat, a posebni proteinski prenositelj ga unosi u sinaptičke mjehuriće. Nakon egzocitoze, glutamat djeluje na metabotropne (mGluR) i tri glavne vrste ionotropnih (NMDA, AMPA, KA) receptora. Posebna vrsta transportnog proteina (EAAC1) služi ponovnom unošenju glutamata u presinaptički završetak, a druga vrsta transportnog proteina (GLT-1) unosi glutamat u glija stanice. Nacrtano prema različitim izvorima.

otvorio, nije dovoljno da se na njega veže glutamat, nego uz to i stanična membrana mora biti djelomično depolarizirana.

Kako onda dolazi do otvaranja NMDA-kanala?

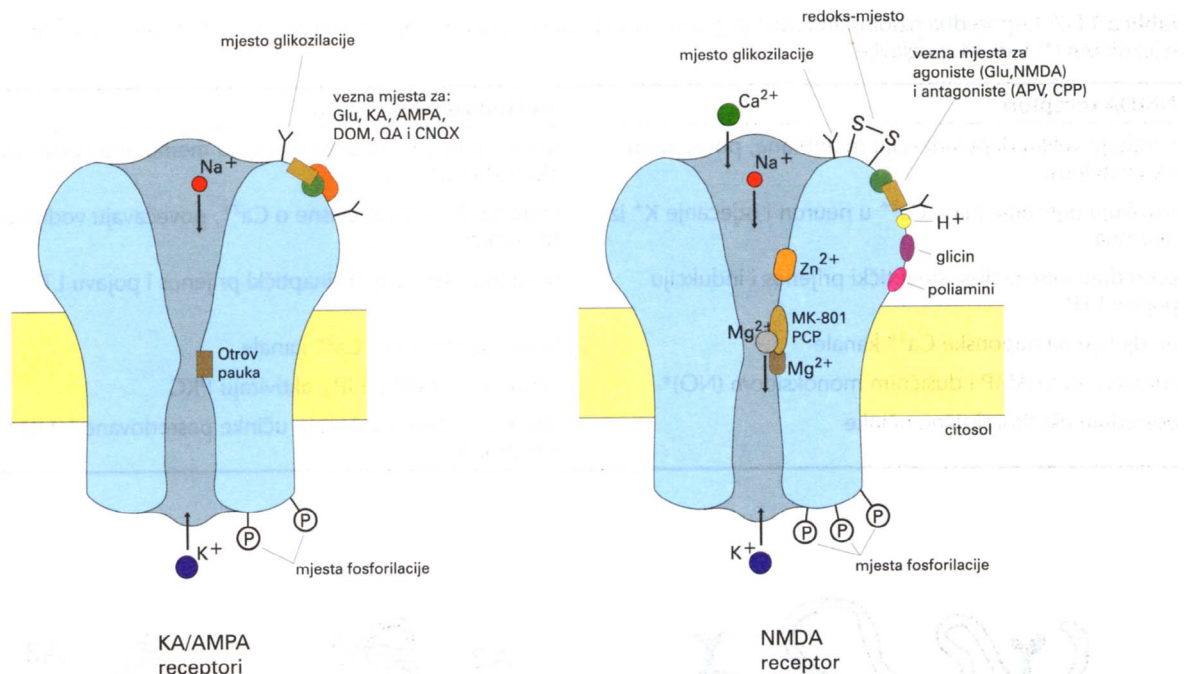
Postsinaptička membrana sadrži i NMDA-receptore i non-NMDA receptore (sl. 11-3). Egzocitozom oslobođeni glutamat se, naravno, istodobno veže za obje vrste svojih receptora na postsinaptičkoj membrani. Non-NMDA receptori odmah se aktiviraju i kroz njih u postsinaptički neuron prodiru Na^+ i uzrokuju djelomičnu depolarizaciju stanične membrane. No, zbog čega glutamat također odmah ne aktivira i NMDA-receptore, kad se odmah na njih veže? Stoga što je mirujući NMDA-receptor "začepljen" ionom magnezija; tek kad se membrana djelomično depolarizira (npr. od -70 mV na -40 mV), Mg^{2+} "iskoči" (poput čepa iz boce šampanjca) i Ca^{2+} mogu početi utjecati u postsinaptički neuron (naravno, ukoliko je glutamat još uvijek vezan za receptor!).

GABA i glicin su glavni neurotransmiteri brze inhibicije u središnjem živčanom sustavu

GABA (međunarodno prihvaćena skraćena za engl. γ -Amino-Butyric Acid = γ -aminomaslačna kiselina) je aminokiselinski neurotransmiter što se sintetizira iz glutamata djelovanjem enzima GAD (dekarboksilaza glutaminske kiseline - Glutamic Acid Decarboxylase). U većini interneurona cijelog mozga i kraljeznične moždine, GABA je glavni transmitter brze inhibicije. No, u kraljezničnoj moždini (i kaudalnim dijelovima moždanog debla), istu funkciju ima još jedna aminokiselina - **glicin**. I GABA i glicin svoje brze inhibicijske učinke

ostvaruju vezanjem za ionotropne receptore (GABA_A i glicinski receptori) što su zapravo ligandom regulirani kloridni kanali (tablica 11-5 i sl. 11-6). GABA se razgrađuje djelovanjem GABA-transaminaze ($\text{GABA-T} = \text{GABA-2-oksoglutarat transaminaza}$). Osim glicina, agonisti glicinskih receptora su i aminokiseline taurin i β -alanin, dok je najmoćniji antagonist (i ujedno neurotoksin!) **strihnin** (alkaloid biljke *Strychnos nux vomica*, što izaziva konvulzije). GABA_A receptor ima složena farmakološka obilježja, jer osim veznih mjesta za GABA (vjerojatno 2 po svakoj molekuli receptora) i njezine agoniste i antagoniste, taj receptor ima još brojna **alosterička mjesta** za benzodiazepine, barbiturate, steroidne hormone, anestetike i pikrotoksin (vidi sl. 11-6B). Selektivni agonist GABA_A receptora je **muscimol**, a selektivni antagonist je **bikukulin**; **pikrotoksin** blokira receptor vežući se za transmembransku domenu (2 na sl. 11-6 A1 do A4) što oblikuje stijenku ionskog kanala.

No, osim ionotropnih GABA_A (sl. 11-6) receptora, GABA ima i **metabotropne (GABA_B) receptore**, što mogu biti i postsinaptički i presinaptički. Ionotropni (GABA_A) i metabotropni (GABA_B) receptori imaju različita svojstva i učinke. Karakteristični agonist GABA_B receptora je **baklofen**, a slabi antagonist tih receptora je faklofen. Općenito, GABA_B receptori povećavaju membransku vodljivost za K^+ (hiperpolarizacija i inhibicija), a smanjuju membransku vodljivost za Ca^{2+} , pa stoga u mozgu posreduju nastanak "sporih IPSP". Pritom je pojava "sporih IPSP" (primjerice u neuronima hipokampusa) uzrokovana povećanjem vodljivosti za K^+ što ne ovisi o Ca^{2+} . No, u perifernom živčanom sustavu GABA_B receptori su vezani jedino uz Ca^{2+} kanale (npr. osjetnih neurona) i pritom



Slika 11-5. Usporedba NMDA-receptora i non-NMDA (KA/AMPA) glutamatnih ionotropnih receptora. Non-NMDA receptori su nespecifični kationski kanali (kroz njih Na^+ ulazi u stanicu, a K^+ izlazi iz stаницe). Te kanale mogu blokirati otrovi različitih pauka, a na vezna mjesta se osim glutamata vežu i različiti drugi farmakološki spojevi: kainat (KA), α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propionat (AMPA), domoična kiselina (DOM), kviskvalat (QA) i spoj CNQX. NMDA receptor je nespecifični kationski kanal kroz kojeg u stanicu ulaze Na^+ i Ca^{2+} , a iz stаницe izlazi K^+ . Aktivnost NMDA receptora mogu modulirati brojni spojevi (glicin, poliamini, protoni, redoks-stanje receptora), a osim Mg^{2+} kanal mogu blokirati i Zn^{2+} , spoj MK-801 i fenciklidin (PCP). Uz glutamat, glavni agonist NMDA-receptora je *N*-metil-D-aspartat (NMDA), a glavni antagonisti su D-2-amino-5-fosfonovaleat (APV = AP5) i 3-(2-karboksipiperazin-4-il)propilfosfonat (CPP). Nacrtno prema različitim izvorima.

djeluju kao presinaptički receptori inhibirajući otpuštanje neurotransmitera iz presinaptičkih aksonskih završetaka (jer smanjuju utjecanje Ca^{2+} u te završetke).

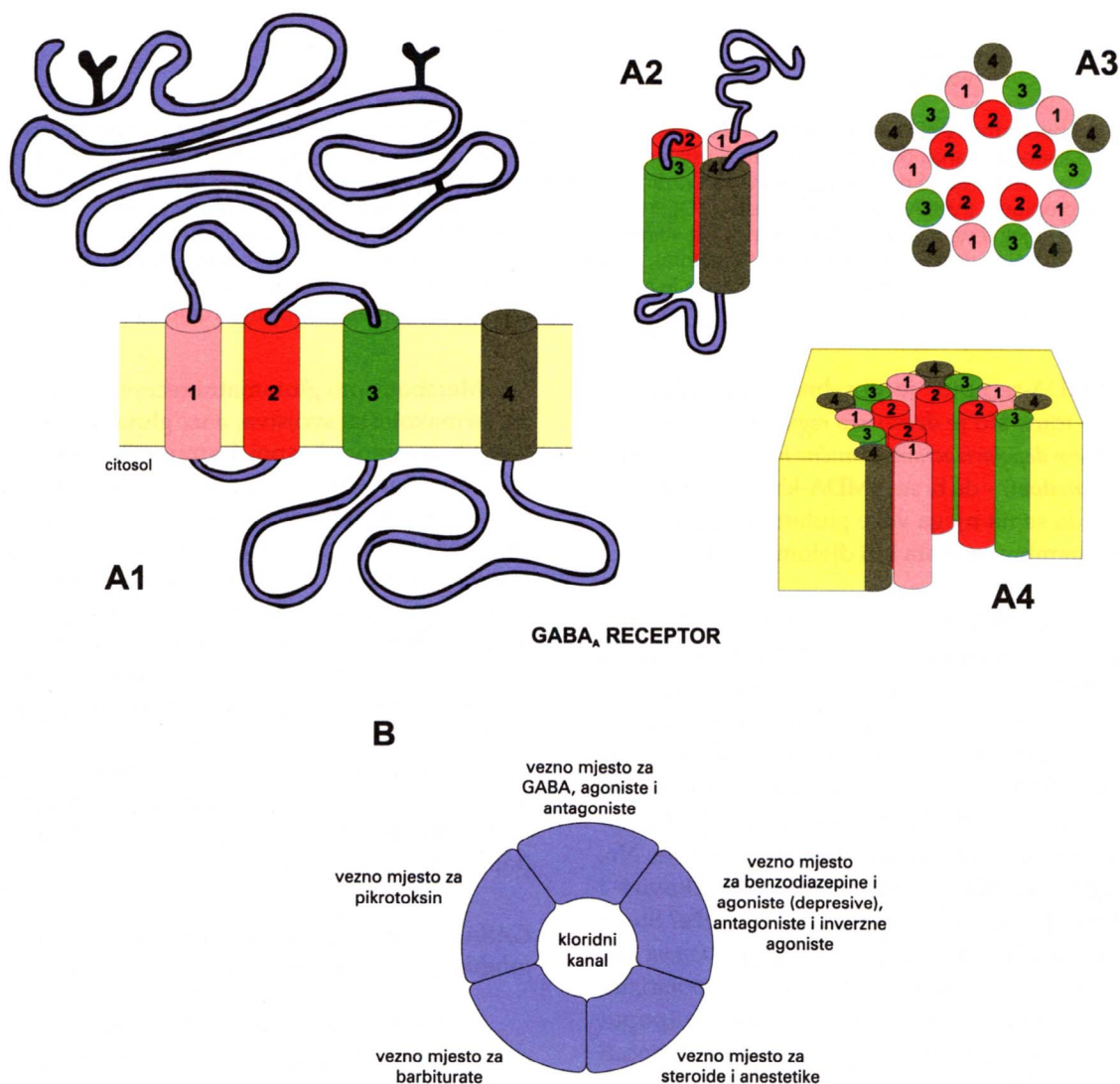
Razmotrimo još ukratko kliničko značenje $GABA_A$ receptora i mehanizme kojima brojni lijekovi i spojevi mijenjaju njegova konformacijska tj. funkcionalna stanja. Četiri temeljna funkcionalna/konformacijska stanja $GABA_A$ receptora su: *otvoren*, *zatvoren*, *blokirano* i *desenzitizirano* (sl. 11-7). Na temelju novijih biofizičkih i molekularno-bioloških istraživanja predložen je funkcionalni model $GABA_A$ receptora (sl. 11-7) što obuhvaća: dva vezna mjesta za GABA (na koja se uzastopno vežu dvije molekule GABA), tri otvorena stanja, čak 10 zatvorenih stanja i jedno desenzitizirano stanje. Pritom različiti lijekovi i drugi spojevi modificiraju funkciju $GABA_A$ receptora tako što djeluju ili na pojedinačna konformacijska stanja receptora (npr. produlje ili skrate njihovo trajanje, smanje ili povećaju učestalost pojave tih stanja) ili pak djeluju na prelaženje iz jednog konformacijskog stanja u drugo (npr. pospješuju ili

blokiraju takvo prelaženje).

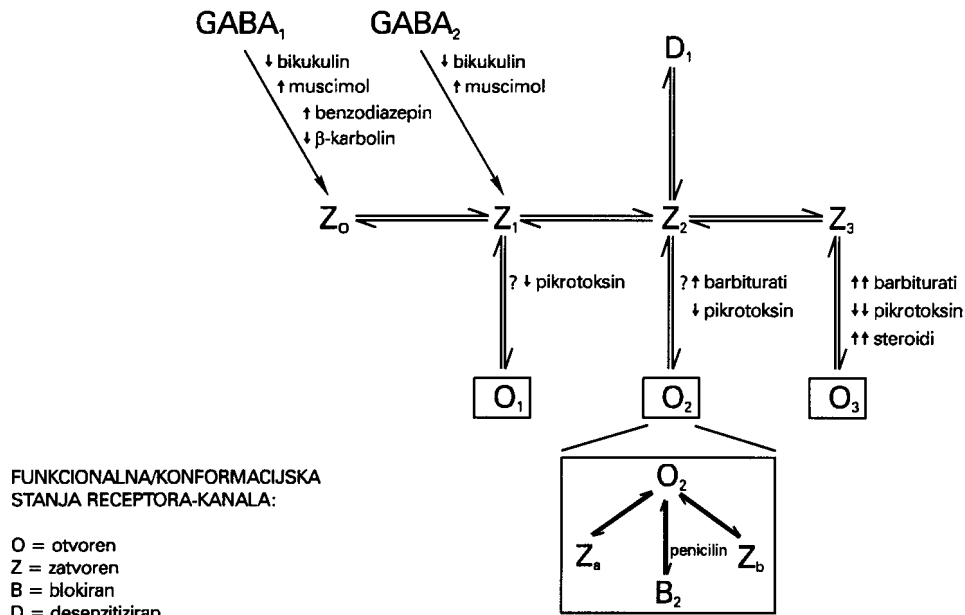
Primjerice, **bikukulin** je selektivni kompeticijski antagonist $GABA_A$ receptora, što smanjuje i učestalost i trajanje otvorenog stanja (jer se vjerojatno veže za vezno mjesto GABA i tako priječi aktivaciju receptora). **Pikrotoksin** je nekompeticijski alosterički inhibitor što vjerojatno djeluje na jedan od sljedeća dva načina: ili alosterički priječi otvaranje kanala (prijelaz iz zatvorenog u otvoreno stanje), ili jednostavno fizički blokira kanal.

Benzodiazepini su lijekovi što se rabe kao anksiolitici (smanjuju tjeskobu), antiepileptici (lijekovi za epilepsiju), hipnotici (sredstva za uspavlivanje) i mišićni relaksansi (sredstva za opuštanje prenapetih mišića). Benzodiazepini povećaju učestalost otvorenog stanja receptornog kanala, ali ne mijenjaju niti njegovu vodljivost niti duljinu otvorenosti kanala.

Barbiturati su lijekovi što se rabe kao sedativi (sredstva za umirenje) i hipnotici, antikonvulzivi, tj. antiepileptici i kao anestetici. Ti lijekovi pospješuju djelovanje GABA



Slika 11-6. Struktura $GABA_A$ receptora (nacrtno, uz manje izmjene, prema MacDonald i Olsen 1994.). **A1-A4.** Receptor je pentamer sastavljen od 5 podjedinica (A3 i A4), a svaka podjedinica ima 4 transmembranske domene (A1) raspoređene u specifičnu prostornu konfiguraciju (A2), tako da druga TMD (broj 2) svake podjedinice sudjeluje u oblikovanju stijenke ionskog kanala (A3 i A4). Uočite sličnost s nikotinskim (mišićnim) acetilkolinским receptorom opisanim u 10. poglavlju! **B.** Shematski model $GABA_A$ receptora s pet funkcionalnih područja što sadrže zasebna vezna mjesta za GABA (i njezine agoniste i antagoniste) te različite alosteričke modulatora (benzodiazepine, barbiturate, steroidne hormone, anestetike i pikrotoksin).



Slika 11-7. Noviji funkcionalni model GABA_A receptora, što obuhvaća četiri temeljna konformacijska stanja receptora i služi tumačenju djelovanja različitih lijekova i drugih spojeva na GABA_A receptor. Za pojedinosti vidi tekst. Nacrtno, uz manje izmjene i dopune, prema MacDonald i Olsen (1994.).

(aktivaciju receptora), no GABA_A receptore mogu otvoriti i kad GABA nije vezana za receptor. Uz to, barbiturati alosterički pospješuju vezanje benzodiazepina, i produlje prosječno trajanje otvorenosti kanala, ali pri tom ne mijenjaju njegovu vodljivost.

Spolni hormon **progesteron** djeluje kao sedativ, a istraživanja sintetskih analoga s istim učinkom omogućila su razvoj steroidnog intravenskog općeg anestetika **alfaksalona**. Prirodni aktivni steroidi su poglavito metaboliti hormona, što ne djeluju na hormonske receptore, ali zato pospješuju aktivaciju GABA_A receptora (djelujući alosterički slično barbituratima). Pritom je vjerojatno riječ o metabolitima progesterona, ali i kortikosterona i testosterona. Ti spojevi produlje prosječno trajanje otvorenosti receptornog kanala.

Acetilkinolin djeluje preko ionotropnih nikotinskih i metabotropnih muskarinskih receptora

Jedini klasični neurotransmiter, što nije aminokiselina ili izravno sintetiziran iz aminokiseline, je **acetilkinolin (ACh)**. Biosinteza acetilkolina je zapravo jedna enzimska reakcija, u kojoj enzim **kolin-acetiltransferaza (ChAT)** sintetizira acetilkinolin iz acetyl CoA i kolina (sl. 11-8). Neuron ne mogu sintetizirati kolin, nego se on dobiva hranom - stoga je acetilkinolin poseban i po tome što ga nakon egzocitoze u sinaptičku pukotinu inaktivira hidrolitički enzim **acetilkinolinesteraza (AChE)**, a u presinaptički acetilkolinski aksonski završetak se ponovno unosi kolin, kao preteča za sintezu ACh (a ne sam transmiter, kako je npr. slučaj kod monoamina).

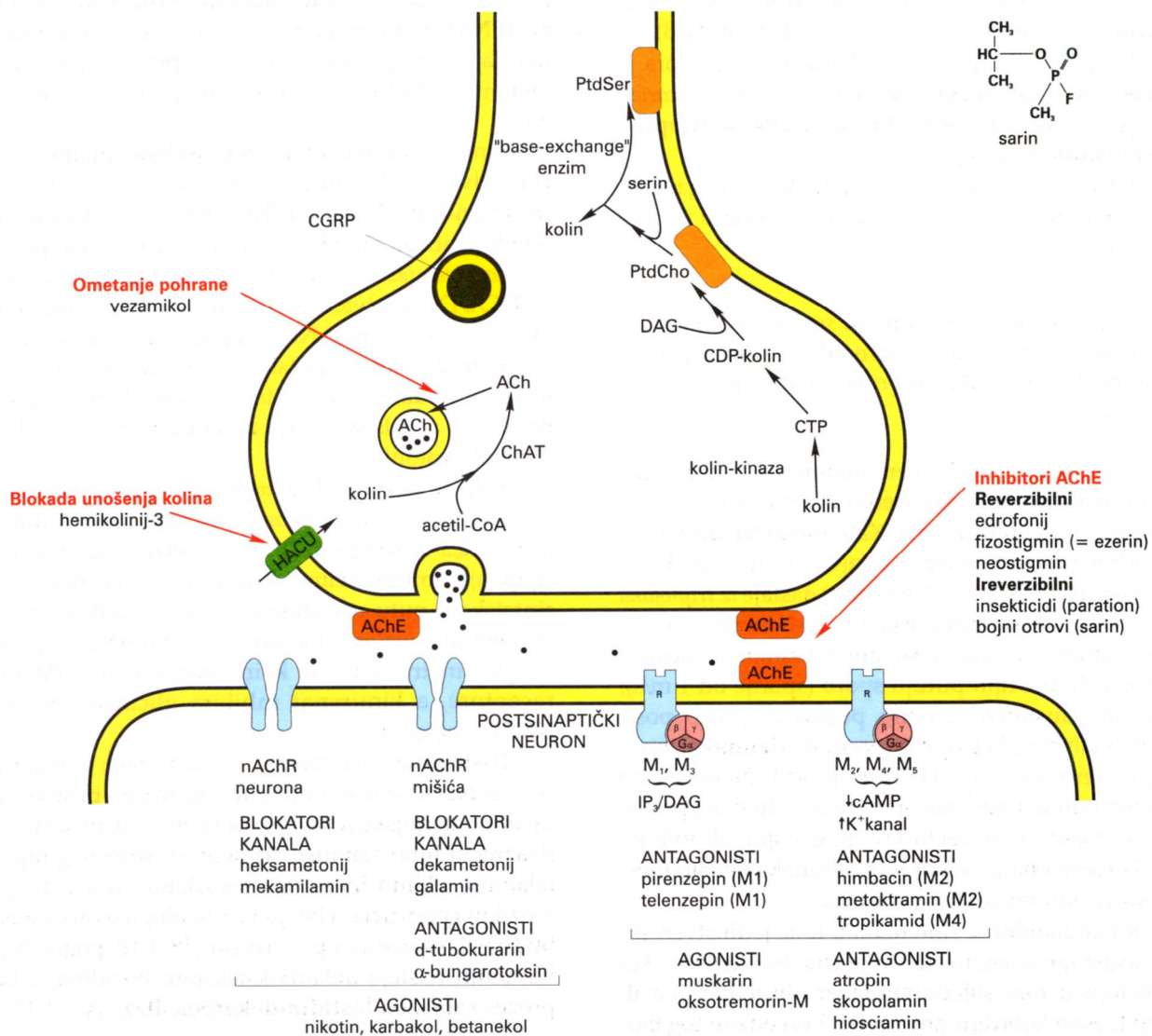
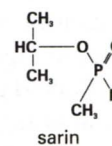
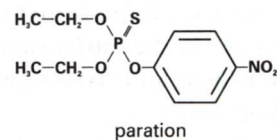
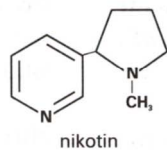
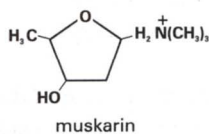
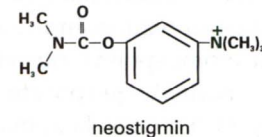
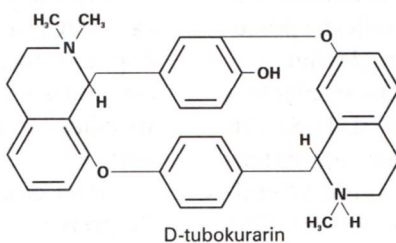
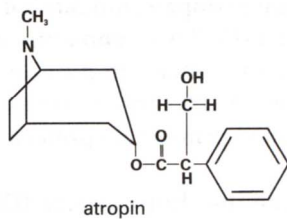
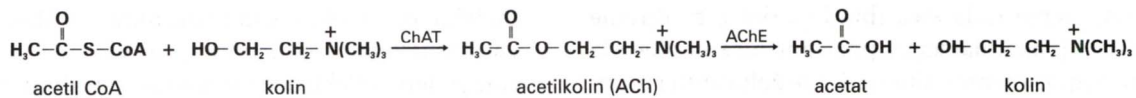
Acetilkinolin djeluje preko **ionotropnih nikotinskih receptora (nAChR)**, što postoje u dva oblika (neuronski i mišićni nAChR), te preko pet vrsta **metabotropnih receptora (M₁ do M₅)** što se zapravo (na temelju osjetljivosti na spoj **pirenzepin**) mogu razvrstati u dvije tradicionalne farmakološke skupine: M₁ i M₂ receptore. Naime *receptori M₁ skupine* (= M₁ i M₃) djeluju preko IP₃/DAG sustava (aktivacijom PLC) i uz to inaktiviraju K⁺ kanale, dok *receptori M₂ skupine* (M₂, M₄ i M₅) inhibiraju

adenilil ciklazu (smanjujući unutarstaničnu koncentraciju cAMP) i uz to aktiviraju K⁺ kanale (sl. 11-8).

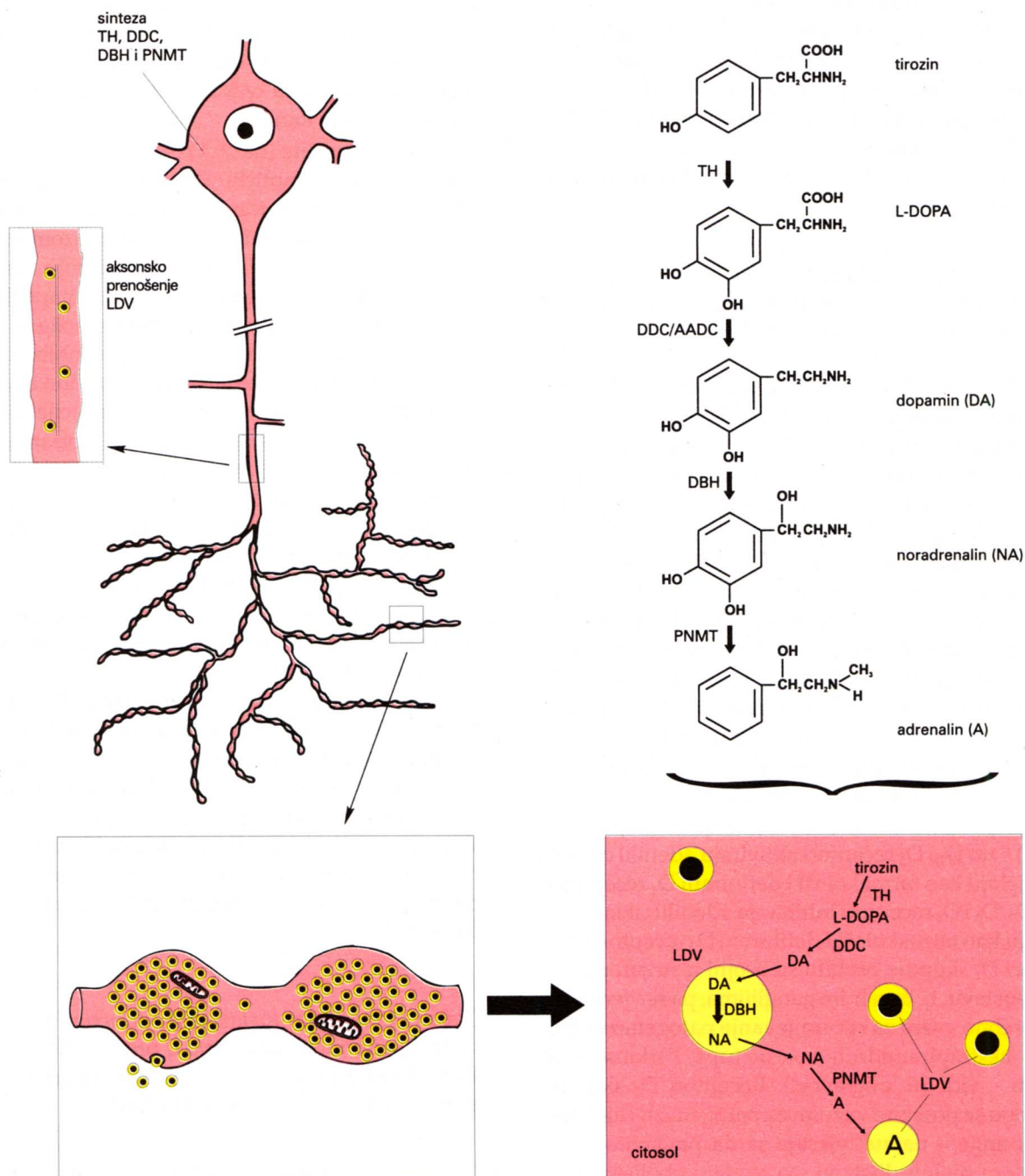
Acetilkinolin je neurotransmiter neuromišićne sinapse i preganglijskih simpatičkih te preganglijskih i postganglijskih parasimpatičkih aksona. Stoga u perifernom živčanom sustavu (djelujući i preko muskarinskih i preko nikotinskih receptora) acetilkinolin ima brojne značajne biološke učinke: kontrakciju mišića, suženje zjenice (miozu), pojačanu peristaltiku crijeva, usporenje rada srca (bradikardiju), proširenje krvnih žila (vazodilataciju), pojačano lučenje žlijezda znojnice (znojenje), slinovnica te želučanih i bronhalnih žlijezda. Obje vrste receptora nazočne su i u središnjem živčanom sustavu, gdje acetilkinolin ima važnu ulogu u održavanju stanja svijesti i procesima učenja i pamćenja.

Na biosintezi, pohranu i razgradnju acetilkolina djeluju brojni spojevi, otrovi i lijekovi (sl. 11-8). Primjerice, **vezamikol** je spoj što ometa unošenje sintetiziranog ACh iz citosola u sinaptički mjehurić, a **hemikolinij-3** je spoj što blokira ponovno unošenje kolina iz sinaptičke pukotine u presinaptički aksonski završetak. Nadalje, **bojni otrovi** (npr. sarin) i **insekticidi** (npr. paration) djeluju kao ireverzibilni inhibitori AChE, dok su **neostigmin** i **fizostigmin** reverzibilni inhibitori acetilkinolinesteraze.

Najpoznatiji agonist nikotinskih receptora je **nikotin**, a antagonisti tih receptora su npr. otrov kurare (točnije, njegov sastojak **d-tubokurarin**) ili zmijski otrov **Iα-bungarotoksin** (sl. 11-8). Najpoznatiji agonist muskarinskih receptora je **muskarin** (alkaloid gljive muhare, *Amanita muscaria*), a najpoznatiji antagonisti tih receptora su **atropin** i **skopolamin** (sl. 11-8).



Slika 11-8. Sažetak o acetilkolinu i njegovim receptorima. Za pojedinosti vidi tekst.



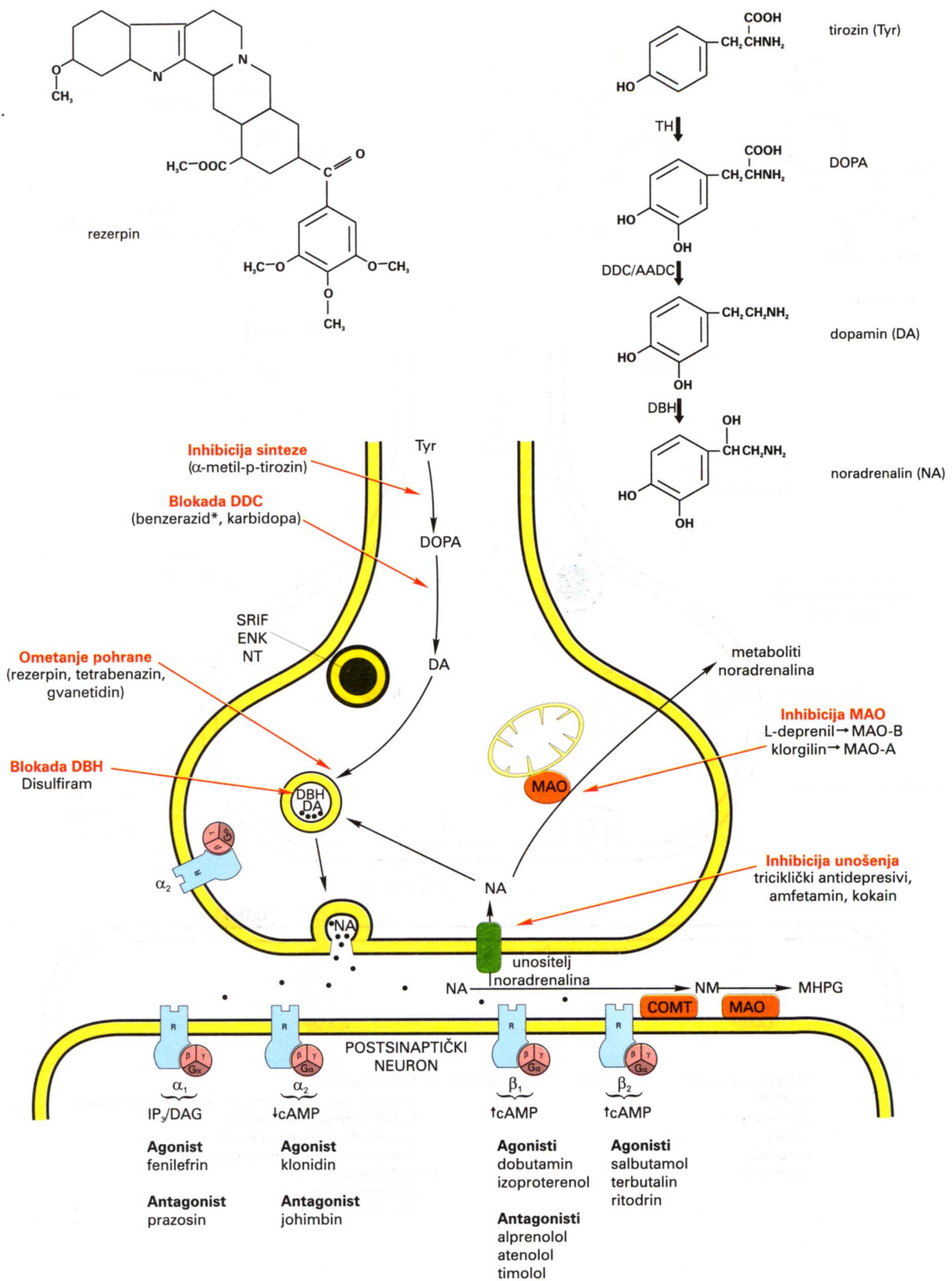
Slika 11-9. Put biosinteze kateholamina (dopamina, noradrenalina i adrenalina). Za pojedinosti vidi tekst.

Monoaminski neurotransmiteri su kateholamini (dopamin, noradrenalin i adrenalin) ili indoleamini (serotonin), a u tu skupinu obično ubrajamo i histamin

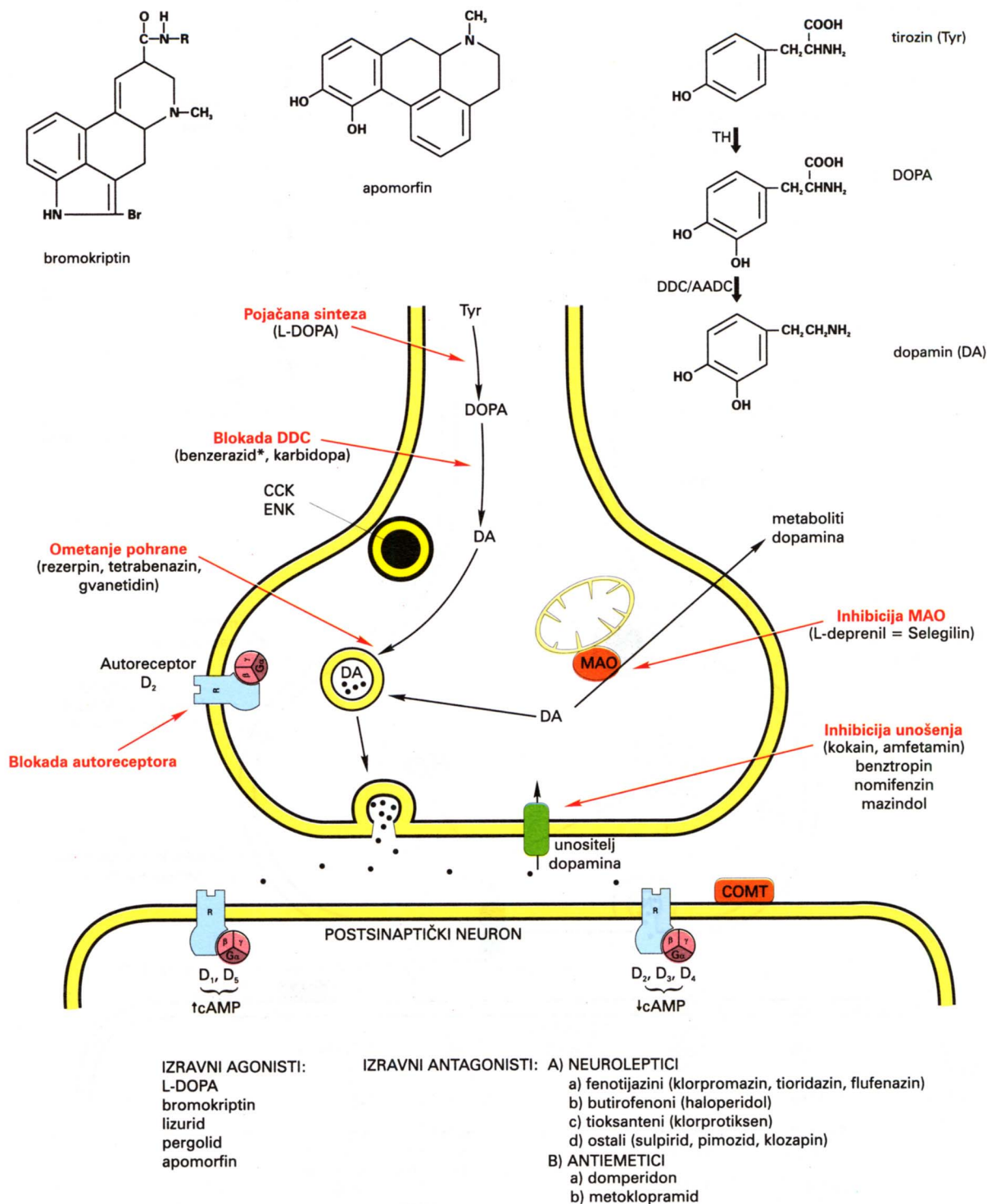
Monoamini (= "biogeni amini") su neurotransmiteri što nastaju iz određenih aminokiselina djelovanjem specifičnih enzima. **Kateholamini (dopamin, noradrenalin i adrenalin)** nastaju iz tirozina (sl. 11-9), **serotonin** (= 5-hidroksitriptamin) nastaje iz triptofana (sl. 11-12), a **histamin** nastaje iz histidina (sl. 11-13). Monoaminski aksoni nisu mijelinizirani, a akcijski potencijali duž njih putuju sporo (sporije od 1 m/s). Ti neurotransmiteri djeluju poglavito preko postsinaptičkih metabotropnih receptora (iznimka: ionotropni serotoninški 5-HT₃ receptori!). Neuronu što sintetiziraju te neurotransmitere smješteni su

poglavito u moždanom deblu, ali njihovi dugi aksoni imaju golem broj ogranaka i gusto inerviraju većinu moždanih područja.

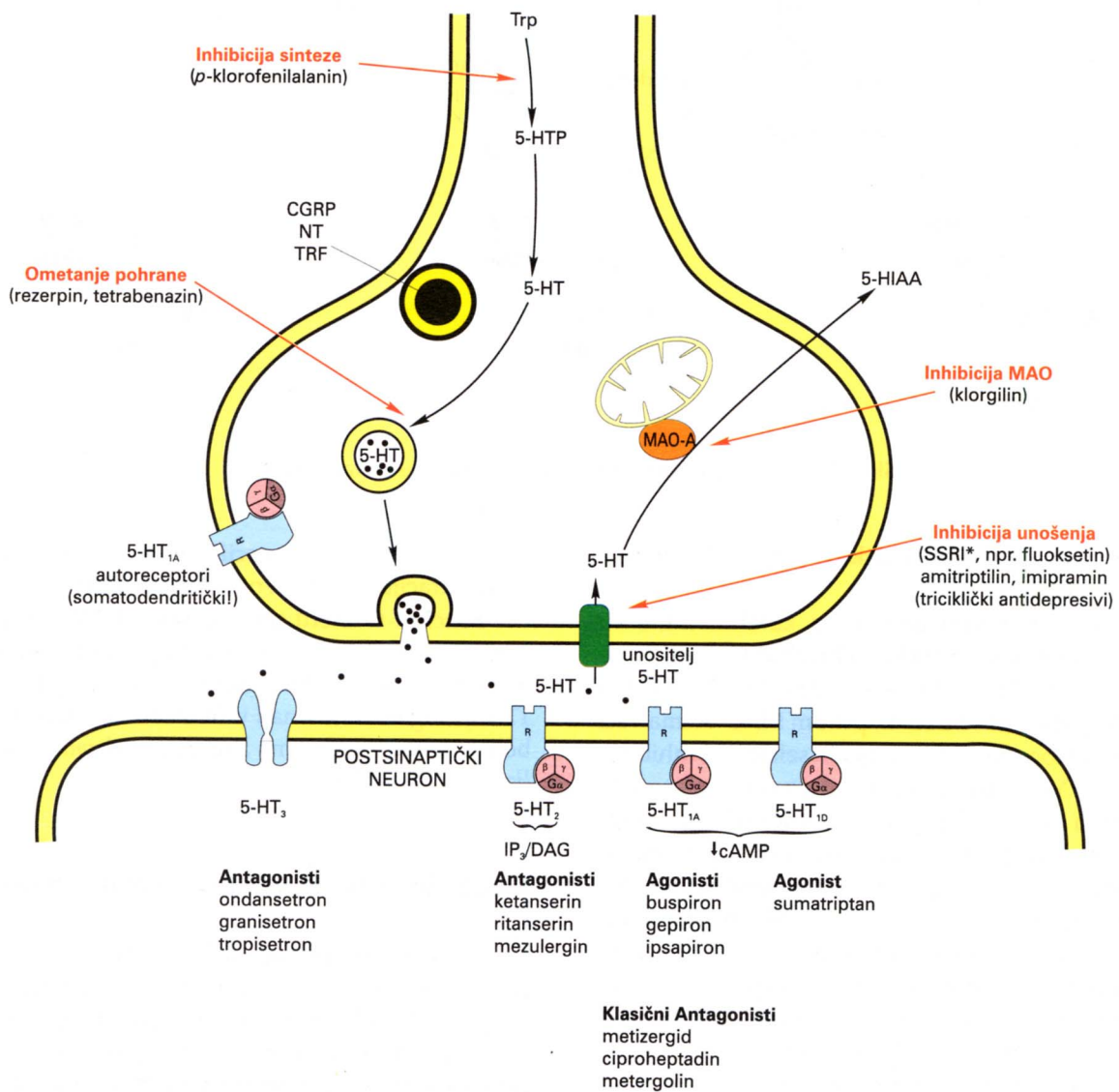
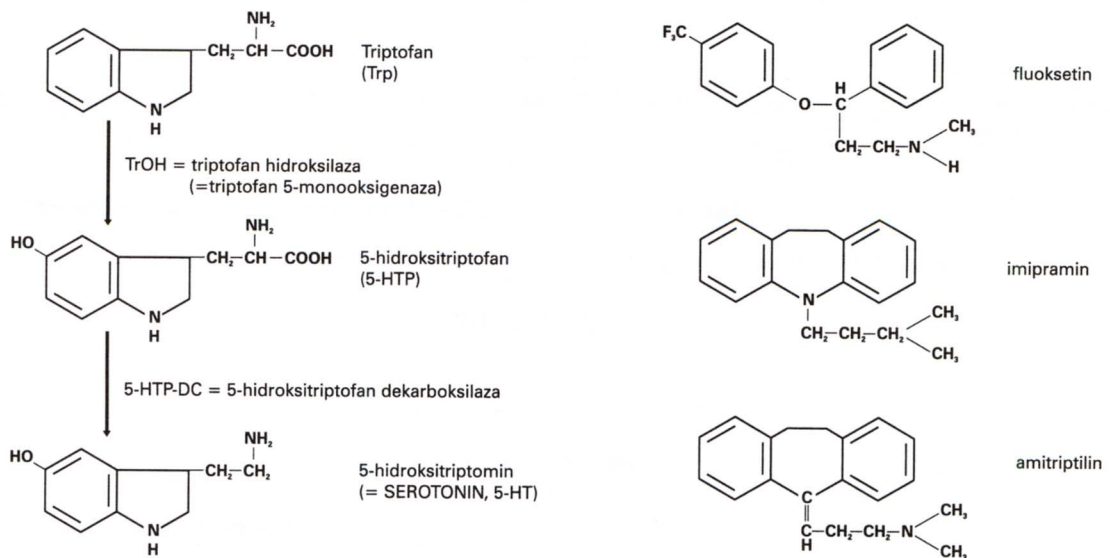
Kateholamini se sintetiziraju kroz jedinstven slijed uzastopnih enzimskih reakcija. Sve enzime što sudjeluju u tom slijedu sintetizira ili jedan gen ili skup tijesno koordiniranih gena. Prvi enzim tog biosintetskog puta je **tirozin hidroksilaza (TH)**, što ima četiri oblika (izoenzima) i glavni je enzim što ograničava brzinu sinteze sva tri monoamina, a pretvara tirozin u 3,4 dihidroksifenilalanin (L-DOPA). Enzim rabi molekularni kisik, a kad je oksidiran postaje neaktivan; obnavljanje reduciranog oblika (TH-H₂) omogućuje prijenos elektrona s ko-faktora tetrahidrobiopterina (a njega ponovno reducira NADH).



Slika 11-10. Sažetak o noradrenalinu. Za pojedinosti vidi tekst.



Slika 11-11. Sažetak o dopaminu. Za pojedinosti vidi tekst.



Slika 11-12. Sažetak o serotoninu. Za pojedinosti vidi tekst.

Sljedeći enzim u nizu je **dopamin-dekarboksilaza** (DDC) što pretvara L-DOPA u **dopamin** (DA). Zapravo, točan naziv za taj enzim je **dekarboksilaza aromatskih aminokiselina** (AADC) jer ona ima široku specifičnost i dekarboksilira primjerice i preteču serotonina. Treći enzim je **dopamin- β -hidroksilaza** (DBH), što pretvara dopamin u **noradrenalin** (NA). Za razliku od svih ostalih enzima ovog biosintetskog puta, što su citosolni, DBH je smještena unutar monoaminskih sinaptičkih mjehurića i unutar njih pretvara DA u NA (sl. 11-9).

Nadalje, malobrojni neuroni (u moždanom deblu) što sintetiziraju adrenalin, te stanice srži nadbubrežne žlijezde (adrenalne kromafine stanice) imaju još jedan enzim, **feniletanolamin-N-metiltransferazu** (PNMT) što pretvara noradrenalin u **adrenalin** (A). Taj enzim prenosi metilnu skupinu s S-adenozilmetionina (SAM) na aminsku skupinu noradrenalina.

Sinteza **serotonina** (= 5-hidroksitriptamina, 5-HT) odvija se sličnim biosintetskim slijedom. Enzim triptofan-hidroksilaza (TRH) pretvara triptofan u 5-hidroksitriptofan (5-HTP) i to je jedini enzim specifičan za biosintezu serotonina. Potom već spomenuta AADC/DDC pretvara 5-HTP u 5-hidroksitriptamin (5-HT) tj. serotonin. No, u epifizi (a i u mrežnici i nekim područjima hipotalamusa i mezencefalona) je nazočan dodatni enzim, što serotonin dalje metabolizira u N-acetilserotonin i **melatonin** (= N-acetil-5-O-metilserotonin).

Histamina ima mnogo u mastoidnim stanicama (što su nazočne u svim tkivima sisavaca i posreduju upalne i alergijske reakcije), ali i u mozgu, posebice u stražnjem hipotalamusu. Ti neuroni stražnjeg hipotalamusa obilno inerviraju moždanu koru i druga moždana područja, a imaju važnu ulogu u procesima budnosti, spavanja i pozornosti. Histamin nastaje dekarboksilacijom histidina, a taj proces katalizira **histidin-dekarboksilaza**.

Monoamini su uskladišteni u malim i srednje velikim mjehurićima guste srži, te u kromafinim zrcima

Kateholamini i serotonin su u neuronima uskladišteni i u malim (50 nm) i u srednje velikim (promjer veći od 75 nm) mjehurićima. Obje vrste mjehurića su elektronsko-mikroskopski "guste" srži, no zbog različitih razloga. Mali mjehurići guste srži sadrže kateholamine i ATP (ali ne i neuropeptide!), pa je njihova "gustoća" uzrokovana nazočnošću kateholamina. Primjerice, nakon primjene **rezerpina** (inhibitor prenošenja kateholamina u sinaptičke mjehuriće - sl. 11-10 do 11-12), mali kateholaminski mjehurići pod elektronskim mikroskopom postanu prozirni. Nasuprot tome, veliki mjehurići guste srži sadrže neuropeptide, pa uvijek ostaju "gusti". No, čini se da tome glavni razlog ipak nije nazočnost (vrlo malih količina) neuropeptida, nego nazočnost posebnih proteina, **kromogranina**, što su glavni topljivi proteini velikih mjehurića guste srži (ali ih nema u malim mjehurićima guste srži). U čovjeka, veliki mjehurići guste srži predstavljaju gotovo 50% svih mjehurića noradrenalinških aksona - odnosno 80-90% ukupne količine pohranjenog noradrenalina. **Kromafini mjehurići** (što se iz povijesnih razloga i dalje nazivaju **kromafinim zrcima**) srži nadbubrežne žlijezde imaju promjer od 280 nm. I kromafini mjehurići i veliki mjehurići guste srži sadrže uz kateholamine još i ATP, Ca²⁺, Mg²⁺, kromogranin A i

kromogranin B, sekretogranin II, te različite neuropeptide (npr. neuropeptid Y i encefaline).

Monoaminski receptori aktiviraju ili inhibiraju adenilil ciklazu, aktiviraju fosfolipazu C i/ili posredstvom G-proteina moduliraju ionske kanale

Monoaminski receptori su poglavito metabotropni (već spomenuta iznimka su ionotropni 5HT₃ receptori), a s obzirom na njihovu veliku brojnost i raznolikost, najpogodnije ih je ukratko prikazati u odnosu na glavni sustav unutarstaničnih drugih glasnika s kojima su združeni. **Noradrenalinški receptori** su svi metabotropni i razvrstani u 4 temeljne skupine: α_1 , α_2 , β_1 i β_2 (sl. 11-10); pritom α_1 receptori preko PLC djeluju na IP₃/DAG sustav, α_2 receptori inhibiraju adenilil ciklazu i smanjuju unutarstaničnu koncentraciju cAMP, dok β_1 i β_2 receptori aktiviraju adenilil ciklazu i povisuju unutarstaničnu koncentraciju cAMP (sl. 11-10).

Dopaminske receptore i danas je pogodno razvrstati u dvije temeljne farmakološke skupine, D₁ i D₂, iako je poznato da ih ima najmanje 5 skupina (sl. 11-11) - no D₁ i D₅ receptori aktiviraju adenilil ciklazu (pa djeluju kao farmakološki definirani D₁ receptori), dok D₂, D₃ i D₄ receptori inhibiraju adenilil ciklazu (pa djeluju kao farmakološki definirani D₂ receptori). Receptori D₁ skupine osobito su brojni u strijatonigralnom sustavu, tj. bazalnim ganglijima, pa se vjeruje da su posebno važni za razumijevanje patogeneze i liječenje ekstrapiramidnih bolesti (npr. Parkinsonove bolesti). Receptori D₂ skupine smatraju se posebno važnim za patogenezu i liječenje shizofrenije - naime, vjeruje se da poglavito na te receptore djeluju lijekovi što se daju oboljelima od shizofrenije - antipsihotici, tj. neuroleptici.

Serotoninske receptore razvrstavamo u tri temeljne skupine: 5HT₁, 5HT₂ i 5HT₃ - pritom su 5HT₃ receptori ionotropni, a svi ostali su metabotropni (sl. 11-12). Nadalje, 5HT₂ skupina receptora djeluje preko fosfolipaze C na IP₃/DAG sustav, dok receptori 5HT₁ skupine inhibiraju adenilil ciklazu i tako smanjuju koncentraciju cAMP u stanici (sl. 11-12). Vjeruje se da halucinogene droge (npr. LSD) djeluju poglavito preko serotoninskih receptora 5HT₂ skupine.

Općenito, monoaminski receptori što inhibiraju adenilil ciklazu i/ili moduliraju ionske kanale mogu biti po smještaju i postsinaptički i presinaptički, a često imaju slične funkcionalne učinke. Kad su presinaptički, djeluju tako što moduliraju ionske kanale (tipično inhibicijski učinci - npr. inaktivacija Ca²⁺ kanala i/ili aktivacija K⁺ kanala).

Postsinaptički monoaminski receptori poglavito djeluju smanjujući unutarstaničnu koncentraciju cAMP, ali neizravno mogu modulirati i ionske kanale.

Svi monoaminski presinaptički aksonski završeci također posjeduju autoreceptore, preko kojih egzocitozom izlučeni monoamin može modulirati svoju daljnju egzocitozu (sl. 11-10 do 11-12). Primjerice, noradrenalin izlučen u sinaptičku pukotinu centralne ili periferne sinapse može se vezati na presinaptički α_2 autoreceptor i time inhibirati daljnju egzocitozu noradrenalina (to je ujedno i najbolje proučen primjer presinaptičke inhibicije posredstvom inhibicijskog autoreceptora!). Opisani učinak (inhibicija egzocitoze) može se još pojačati klonidinom (agonist α_2 adrenoceptora), dok se egzocitoza noradrenalina može pojačati johimbinom

(antagonist α_2 adrenoceptora). Isto tako, egzocitosa dopamina može se inhibirati posredstvom autoreceptora D₂ skupine, pa se lijekovi što moduliraju te autoreceptore posebno rabe u liječenju shizofrenije (no, pritom valja naglasiti da je glavna receptora D₂ skupine postsinaptička). U slučaju serotonina, kao autoreceptori služe 5HT_{1A} receptori - no ti su autoreceptori donekle neobični po tome što su smješteni na somi i dendritima serotoninskih neurona (Prema drugim istraživanjima, kao "uobičajeni" presinaptički serotoninski autoreceptori - dakle oni smješteni na presinaptičkom završetku serotoninskog aksona - služe 5HT_{1D} receptori u čovjeka, odnosno 5HT_{1B} receptori u glodavaca).

Glavni mehanizam inaktivacije monoamina u sinapsi je ponovno unošenje u presinaptički aksonski završetak ili gliju, a glavni razgradni enzimi monoamina su MAO i COMT

Kateholamini i serotonin (kao i acetilkolin) imaju poglavito modulacijsku ulogu, a moćno djeluju na brojna moždana područja. Ti su transmitteri također uključeni u patogenezu duševnih bolesti, a i drugih neuroloških bolesti. Stoga su za kliničku medicinu (kao mjesta mogućeg djelovanja različitih lijekova) posebno zanimljivi mehanizmi razgradnje i sinaptičke inaktivacije tih neurotransmitera. Glavni način sinaptičke inaktivacije monoamina je ponovno unošenje u presinaptički aksonski završetak (ili okolne glija stanice). **Kokain** je nespecifični inhibitor ponovnog unošenja dopamina i noradrenalina, a lijekovi iz skupine **tricikličkih antidepressiva** (za liječenje manično-depresivne psihoze) inhibiraju ponovno unošenje sva tri monoamina i tako povećavaju njihovu koncentraciju u sinapsi. Slične učinke imaju i amfetamini (sl. 11-10 do 11-12). Glavni razgradni enzimi za kateholamine su **monoaminoooksidaza (MAO)** i **katehol-O-metil-transferaza (COMT)**. MAO ima dva izooblika, MAO-A i MAO-B; pritom MAO-A ima veći afinitet za biogene amine, a njezin selektivni inhibitor je **klorgilin**. MAO-B ima veći afinitet za amine unesene hranom, a njezin selektivni inhibitor je **deprenil**. Oba enzima su flavoproteini vezani uz vanjsku membranu mitohondrija, a smješteni su i u presinaptičkom i u postsinaptičkom elementu i u okolnim glija stanicama. Stoga oni ne razgrađuju monoamine izravno u sinaptičkoj pukotini, nego tek nakon što monoamini budu ponovno iz pukotine uneseni u neurone ili gliju. U odraslom mozgu, MAO-A smještena je poglavito u kateholaminskim neuronima, dok je MAO-B smještena u serotoninskim neuronima i astrocitima. Zbog navedenih razloga, inhibitori MAO klinički se rabe kao lijekovi protiv depresije (sl. 11-10 do 11-12). Inače, ti enzimi nisu specifični za mozak - najveće koncentracije su zapravo nađene u jetri. Katehol-O-metil-transferaza (COMT) je citosolni enzim što prenosi metilnu skupinu sa S-adenozil-metionina na *m*-OH skupinu katehola. Tog enzima ima i u neuronima i gliji, a metabolički lanac tog enzima zapravo je glavni put katabolizma kateholamina.

Tablica 11-9. Glavne obitelji neuropeptida.

| | |
|----------------------------------|---|
| Pro-opiomelanokortin | ACTH β-lipotropin γ-lipotropin α-MSH β-MSH α-endorfin β-endorfin γ-endorfin |
| Pro-encefalin | Met-encefalin Leu-encefalin |
| Pro-dinorfin | dinorfin-A dinorfin-B α-neoendorfin β-neoendorfin |
| Tahikinini | tvar P tvar K (= neurokinin A) neuromedin K (= neurokinin B) |
| Crijevano-moždani peptidi | kolecistokinin (CCK-33, CCK-8) neuropeptid Y (NPY) vazoaktivni intestinalni polipeptid (VIP) gastrin |
| Hormoni hipotalamusa | kortikoliberin (CRF) melanoliberin (MRF) melanostatin (MIF) foliberin (FSH-RF) luliberin (LH-RF) tiroliberin (TRF) somatoliberin (GH-RF) somatostatin (SRIF) oksitocin (OXT) vazopresin (ADH = antidiuretski hormon) |
| Ostali neuropeptidi | neurotenzin bombezin galanin |

Mnogo je različitih vrsta neuroaktivnih peptida

Dosad je otkriveno više od 50 vrsta neuroaktivnih peptida. Ti neuropeptidi mogu neurone i ekscitirati i inhibirati, ali najčešće djeluju modulacijski. Neki su već bili poznati kao hormoni u drugim vrstama tkiva (npr. angiotenzin i gastrin) ili kao peptidi neurosekrecijskih stanica (npr. oksitocin, vazopresin, somatostatin, hormon luteinizacije, hormon oslobađanja tirotropina). Zanimanje za neuropeptide osobito se povećalo kad je utvrđeno da neki od njih (npr. tvar P i encefalini) sudjeluju u modulaciji prijenosa osjetljivih informacija (posebice boli) i emocionalnih stanja, ili u reakcijama što su izazvane stresom (npr. γ-MSH, ACTH, β-endorfin). Te brojne neuropeptide razvrstavamo u nekoliko velikih obitelji (tablica 11-9), a za mnoge od njih već su otkriveni raznovrsni receptori u mozgu.

Sinteza i obrada neuropeptida

U slučaju neuropeptida, sinteza se odvija isključivo u somi neurona i nema amplifikacije; stoga neuroni tijekom sinaptičke signalizacije nastoje neuropeptide što učinkovitije iskoristiti. Odraz je toga činjenica da većina peptidnih receptora neuropeptida veže s vrlo visokim afinitetom te da oslobađanje neuropeptida egzocitozom mogu potaknuti tek specifični obrasci stimulacije.

Većina neuropeptida nastaje posttranslacijskim modifikacijama većeg proteina preteče (prekursora, pro-peptida). Početni **pre-pro-peptid** nastaje na zrnatoj endoplazmnoj mrežici i signalni peptid (prvih 25-30 aminokiselina na N-kraju peptidnog lanca) ga usmjeri u lumen ER. *Signalni peptid* je "pre" komponenta, a **endopeptidaze** ga otcijepi još tijekom ulaženja u ER. Kako se često sinteza završnog dijela polipeptidnog lanca još odvija na ribosomima dok početni dio već ulazi u lumen ER, ta modifikacija (gubitak signalne "pre"-sekvence) je kotranslacijska. Nastali **pro-peptid** već u lumenu ER podliježe nekim posttranslacijskim modifikacijama (npr. početnoj glikozilaciji), a potom prelazi u Golgijev aparat. Tu se pro-peptidi mogu fosforilirati, a nastavlja se i glikozilacija (odstranjivanjem manoze i dodavanjem galaktoze i sijalinske kiseline). Iz Golgijevog aparata propeptid prelazi u transportne sekrecijske mjehuriće (gdje su s njim i enzimi potrebni za daljnju obradu). Veliki (neuropeptidni) mjehurići guste srži sadrže sekretogranine (ili kromogranine) što pomažu agregaciju sadržaja sekrecijskih mjehurića. Tijekom prenošenja mjehurićima, propeptid dalje dozrijeva, tj. podliježe daljnjim posttranslacijskim modifikacijama: ograničenoj proteolizi što ju izvode **specifične peptidaze**, amidaciji C-kraja (npr. u CCK), ciklizaciji N-terminalnog glutamata u piroglutamat (npr. u TRH), acetilaciji terminalnog amina (npr. α -MSH, β -endorfin) i sulfaciji tirozil-OH skupina (npr. CCK). Stoga veliki mjehurići guste srži sadrže i enzime uključene u te procese. Naime, specifične proteaze unutar mjehurića obavljaju specifično proteolitičko cijepanje (**ograničenu proteolizu**) propeptida u točno određene **aktivne neuropeptide**. Neki od tih enzima su serinske proteaze (u tu obitelj enzima npr. pripadaju i probavni enzimi tripsin i kimotripsin) - naime, svi ti enzimi imaju u katalitičkom središtu serinski ostatak (a hidroksilna skupina tog aminokiselinskog ostatka sudjeluje u reakciji cijepanja propeptida). Mjesto cijepanja propeptida određeno je nazočnošću jednog ili dva dvobazna aminokiselinska ostatka (lizina i arginina) - propeptid se cijepa na mjestima gdje u aminokiselinskom slijedu dolaze sekvence $-X-Lys-Lys$, $-X-Lys-Arg$, $-X-Arg-Lys$ ili $-X-Arg-Arg$. Propeptidi su često poliproteini što sadrže višestruke preslike istog ili vrlo sličnih peptida. Primjerice, proencefalin sadrži 6 preslika Met-ENK i 1 presliku Leu-ENK, a prodinorfin sadrži 3 preslike Leu-ENK. No, poliproteini mogu sadržavati i slijedove nekoliko peptida s biološki različitim učincima - npr. ACTH i β -endorfin.

Jedan neuron može sintetizirati i "klasični" neurotransmiter i jedan ili nekoliko neuropeptida, pa govorimo o "ko-egzistenciji" transmitera u neuronu

Jedan neuron može uz neki "klasični" neurotransmiter sintetizirati i jedan ili čak nekoliko neuropeptida. Primjerice, u perifernom živčanom sustavu, iz istog presinaptičkog aksonskog završetka mogu se izlučiti ACh i VIP

(vazoaktivni intestinalni polipeptid) što potom sinergistički djeluju na istu ciljnu stanicu. Većina alfa-motoneurona kralježnične moždine uz ACh sintetizira i peptid CGRP. U tom slučaju ne samo da je riječ o **ko-egzistenciji** dva transmitera, nego i o njihovoj **ko-transmisiji**. Naime, u neuromišićnoj sinapsi se egzocitozom oslobode i ACh i CGRP, a mišićna stanica ima receptore za obje signalne molekule. Štoviše, CGRP aktivira adenilil ciklazu, pa tako (povećavanjem koncentracije cAMP u mišićnoj stanici) uvećava snagu mišićne kontrakcije (dakle, djeluje sinergistički s acetilkolinom).

Stanični temelji ponašanja: neuronski nizovi, putovi, krugovi, mreže i sustavi

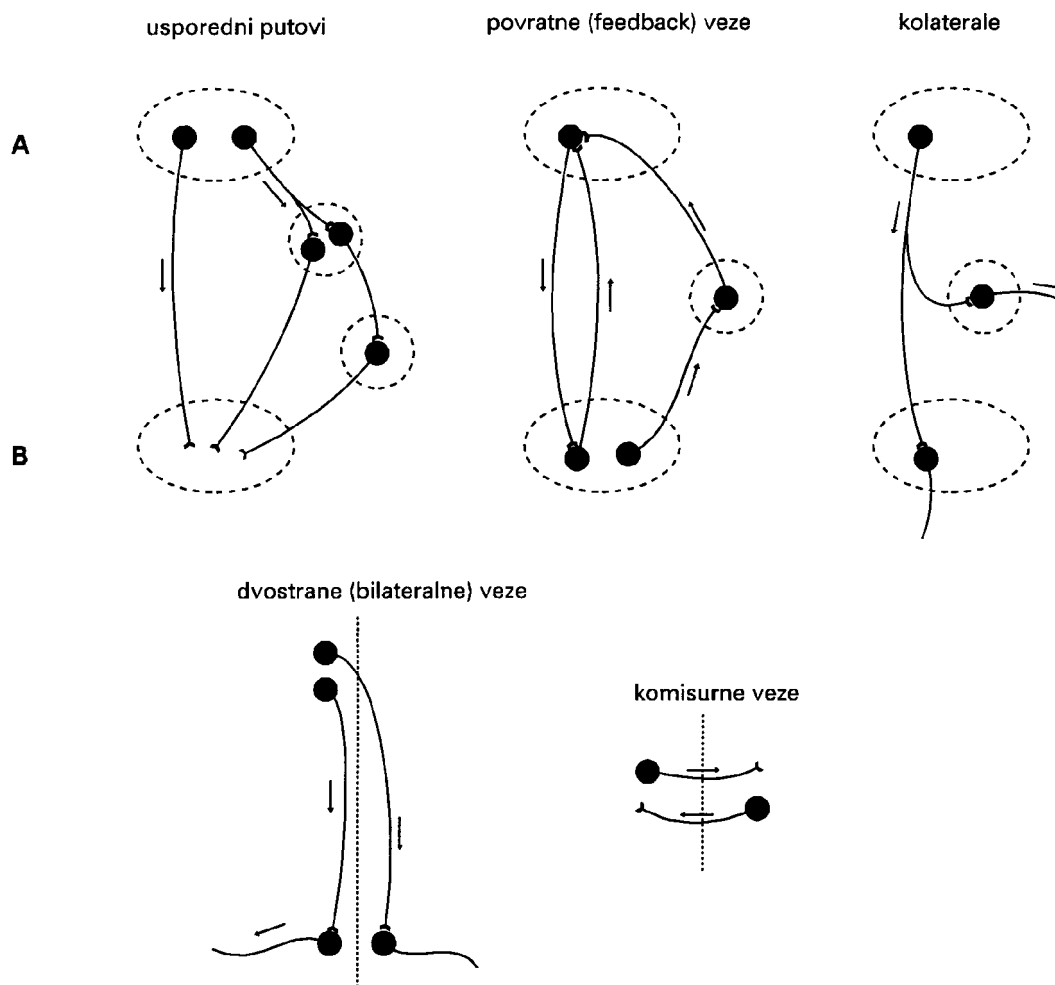
Neuroni su međusobno povezani na niz različitih načina

Neuroni su međusobno povezani na različite načine (sl. 12-1), pa mogu oblikovati jednostavne neuronske nizove (što ih, u slučaju motoričkih i osjetnih sustava, obično nazivamo putovima – *tractus*), neuronske krugove i mreže ili cijele neuronske sustave (sastavljene od tisuća ili čak milijuna neurona – npr. vidni sustav, slušni sustav, itd.). Takvi oblici neuronskog povezivanja nazočni su na svim razinama središnjeg živčanog sustava.

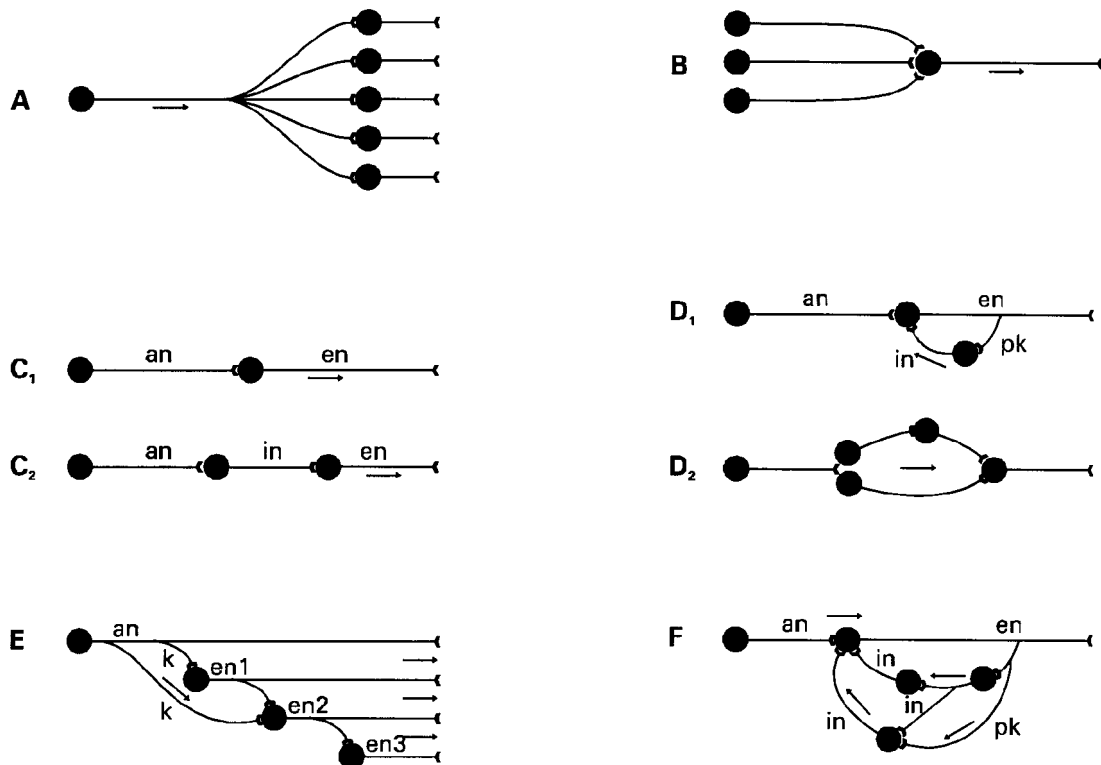
Načelo divergencije i načelo konvergencije su temeljna obilježja funkcioniranja živčanog sustava

Svaki neuron sinaptički je povezan s nizom drugih neurona. Primjerice, centralni nastavak primarnog aferentnog neurona razgrana se u niz presinaptičkih aksonskih završetaka u dorzalnom rogu kralježnične moždine i tako uspostavlja sinapse s brojnim spinalnim neuronima. Riječ je

o **načelu divergencije** (sl. 12-2A). Drugi, posebno upečatljiv primjer divergencije je jezgra moždanog debla, *locus coeruleus*, koja sadrži noradrenalinne neurone, a aksoni tih neurona imaju tisuće aksonskih kolaterala, što završavaju u različitim moždanim područjima i *uspostavljaju sinapse s najmanje 25.000 drugih neurona*. Na taj način jedan neuron može modulirati aktivnost tisuća drugih neurona, što ima ključnu ulogu u nizu moždanih funkcija, a posebice onih uključenih u regulaciju stanja svijesti i stupnjeva budnosti. S druge strane, svaki centralni neuron također prima brojne ekscitacijske i inhibicijske sinapse, što ih uspostavljaju presinaptički aksonski završeci različitih drugih neurona – riječ je o **načelu konvergencije** (sl. 12-2B). Stoga je receptivna površina (membrana dendrita i some) svakog neurona doslovno “pozornica sukobljavanja i suradnje” tisuća raznolikih ekscitacijskih i inhibicijskih učinaka drugih neurona, a ukupna posljedica tih interakcija je nastanak (ili izostanak!) akcijskog potencijala u dotičnom neuronu (procesi prostornog i vremenskog zbrajanja te neuronske integracije). Poznat primjer takvog zbrivanja je alfa-



Slika 12-1. Primjeri jednostavnih oblika sinaptičkog povezivanja neurona. **A** označava polazne, a **B** ciljne strukture, dok strelice označuju smjer putovanja akcijskih potencijala. Nacrtno, uz manje izmjene, prema Noback i Demarest (1981).



Slika 12-2. Shematski prikaz nekih vrsta neuronskih nizova, neuronskih krugova i neuronskih mreža (na svim dijagramima, strelice označuju smjer putovanja akcijskih potencijala, an = aferentni neuron, en = eferentni neuron, in = interneuron, a pk = povratna tj. rekurentna kolateralna aksona). **A.** Načelo divergencije: akson jednog presinaptičkog neurona se razgrana u niz ograna i uspostavlja sinapse s većim brojem postsinaptičkih neurona. **B.** Načelo konvergencije: nekoliko presinaptičkih aksona konvergira, (tj. uspostavlja sinapse) s jednim ciljnim postsinaptičkim neuronom. **C.** Primjeri neuronskih nizova tj. jednostavnih krugova otvorenog tipa: **C1** = niz sastavljen od 2 neurona (aferentnog i eferentnog) i jedne sinapse; **C2** = niz sastavljen od 3 neurona (aferentnog, eferentnog i umetnutog interneurona) i 2 sinapse. **D.** Primjeri jednostavnih neuronskih krugova zatvorenog tipa: **D1** = jednostavni »feedback« krug u kojem eferentni neuron preko svoje aksonske kolaterale i posredstvom interneurona modulira vlastitu aktivnost; **D2** = jednostavni »feed-forward« neuronski krug, u kojem aferentni neuron preko nekoliko uspojedno postavljenih lanaca projekcijskih ekscitacijskih neurona djeluje na ciljni neuron – takvi krugovi mogu biti dio uzlaznih osjetnih ili silaznih motoričkih putova, a na njima se temelje i pojave novačenja i naknadnog odašiljanja (vidi tekst). **E.** Primjer neuronskog kruga s otvorenim i višestrukim nizovima neurona. U takvom krugu, aferentni neuron preko nekoliko aksonskih kolaterala utječe na nekoliko eferentnih neurona, a ti također preko svojih aksonskih kolaterala utječu (u nizu) jedni na druge; dakle, riječ je o posebnom obliku divergencije. **F.** Primjer »pravog« neuronskog kruga zatvorenog tipa (»feedback« krug): u takvom krugu aferentni neuron djeluje na eferentni neuron, no eferentni neuron povratno utječe na taj sinaptički prijenos preko svojih aksonskih kolaterala i niza umetnutih interneurona. Nacrtno, uz manje izmjene, prema Noback i Demarest (1981).

motoneuron ventralnog roga kralježnične moždine, koji je “zajednički završni put” cijelog motoričkog sustava, jer je jedini izravno povezan s mišićima, a na njemu (izravno ili neizravno) konvergentno završavaju svi silazni motorički moždani putovi.

Jednostavni spinalni refleksni krugovi i osjetni i motorički moždani putovi ustrojani su kao monosinaptički i polisintaptički nizovi (“otvoreni krugovi”) neurona

Najjednostavniji oblik povezivanja neurona je monosinaptički refleksni krug, tj. niz sastavljen od samo 2 neurona (jednog aferentnog i jednog eferentnog) i 1 sinapse što ih spaja (sl. 12-2, C1). Sličan, ali malo složeniji sustav nastaje umetanjem interneurona između aferentnog i eferentnog (ciljnog) neurona (sl. 12-2, C2).

Kad je u takvom nizu umjesto inhibicijskog interneurona zapravo projekcijski neuron, riječ je o tipičnom **moždanom p t** (osjetnom, tj. uzlaznom ili motoričkom, tj. silaznom); naime, u tom slučaju aferentni neuron sa sl. 12-2 je npr. primarni aferentni neuron (= prvi neuron osjetnog puta), “interneuron” je zapravo sekundarni osjetni neuron (=

drugi neuron osjetnog puta), a “eferentni” neuron je tercijarni, tj. treći neuron osjetnog puta. Jednostavan primjer takvog niza su prva tri neurona vidnog puta, smještene u mrežnici (fotoreceptor – bipolarna stanica mrežnice – ganglijska stanica mrežnice).

Na isti način možemo razmatrati silazne motoričke putove. Npr. svjesni voljni motorički put (*tractus corticospinalis*) u biti nalikuje monosinaptičkom nizu, jer se sastoji od svega dva neurona: gornjeg motoneurona (= piramidni neuron V. sloja primarne motoričke moždane kore) i donjeg motoneurona (= alfa-motoneuron ventralnog roga kralježnične moždine). Akson gornjeg motoneurona silazi kao kortikospinalni put kroz bijelu tvar velikog mozga, moždanog debla i kralježnične moždine i sinaptički završava na dendritima donjeg motoneurona; akson donjeg motoneurona kroz ventralne korjenove kralježnične moždine i periferni živac dolazi do ciljnog organa, tj. poprečnoprugastog mišića, gdje uspostavi neuromišićnu sinapsu.

Međutim, takav neuronski niz, tj. “otvoreni neuronski krug”, nije samo obilježje osjetnih i motoričkih putova - istu vrstu neuronskog ustrojstva ima i polisintaptički refleks uklanjanja na razini kralježnične moždine. Ukratko, ključno

obilježje ovog oblika neuronskog ustrojstva je da postoji lanac sinaptički povezanih neurona, ali da pritom niti jedan od njih nije povratnim (= rekurentnim) aksonskim kolateralama (bilo izravno bilo neizravno) povezan s prethodnim neuronima dotičnog niza.

Jednostavni “zatvoreni” neuronski krugovi povratne sprege, što se temelje na postojanju rekurentnih kolaterala i inhibicijskog interneurona, imaju modulacijske i zaštitne funkcije

Najjednostavniji oblik zatvorenog (“pravog”) neuronskog kruga nastaje tako što eferentni neuron rekurentnom kolateralom svog aksona ekscitira interneuron, a taj potom najčešće inhibira dotični eferentni neuron (sl. 12-2, D1). Najpoznatiji primjer takvog neuronskog kruga je onaj što uključuje rekurentnu kolateralu alfa-motoneurona ventralnog roga kralježnične moždine i pridruženi interneuron – tzv. **Renshawljevi stanice**. U takvom krugu, interneuron služi kao povratna veza (feedback) usmjerena na prethodni neuron u nizu (pa stoga i zatvara krug – interneuron je 3. neuron niza, a eferentni neuron je 2. neuron niza!). Uočite da u takvom neuronskom krugu eferentni neuron (posredstvom interneurona) može modulirati vlastitu aktivnost. Naime, ne postoji neuron čija bi aksonska kolateralna izravno uspostavila sinapsu na somi ili dendritima vlastitog neurona. Zbog čega je tako? Razmotrite dva jednostavna zamišljena primjera:

- ako je neuron inhibicijski, izravna inhibicijska sinapsa (posredstvom rekurentne kolaterale na npr. somu neurona) “utopila” bi ga u trajnoj neaktivnosti i blokirala svaki prijenos signala kroz takav niz neurona (slikovito govoreći, “ne možeš samog sebe spasiti od utapljanja vukući se rukom za kosu”).
- ako je neuron ekscitacijski, izravna ekscitacijska sinapsa (posredstvom rekurentne kolaterale) odvučla bi ga u začarani krug (*circulus vitiosus*) sve jače ekscitacije i tako ubila (“ekscitotoksična” smrt stanice – slikovito govoreći, “možeš se ubiti vlastitom rukom”).

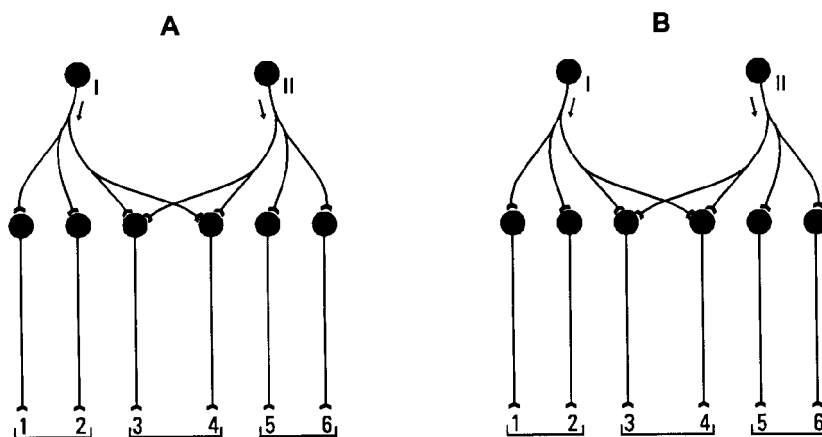
Zbog istog razloga, umetnuti neuron u takvom neuronskom krugu *uijek je inhibicijski* (inače bi došlo do “samoubojstva

rukam vjernog sluge”) – aktivacijom takvog neurona, eferentni neuron zapravo se štiti od pretjerane stimulacije posredstvom aferentnog neurona, a ujedno pridonosi “oštrini i točnosti” signalizacije (jer brzim prekidanjem prijenosa prvog signala omogućuje da se prenese sljedeći signal, ako taj slijedi brzo nakon prvog).

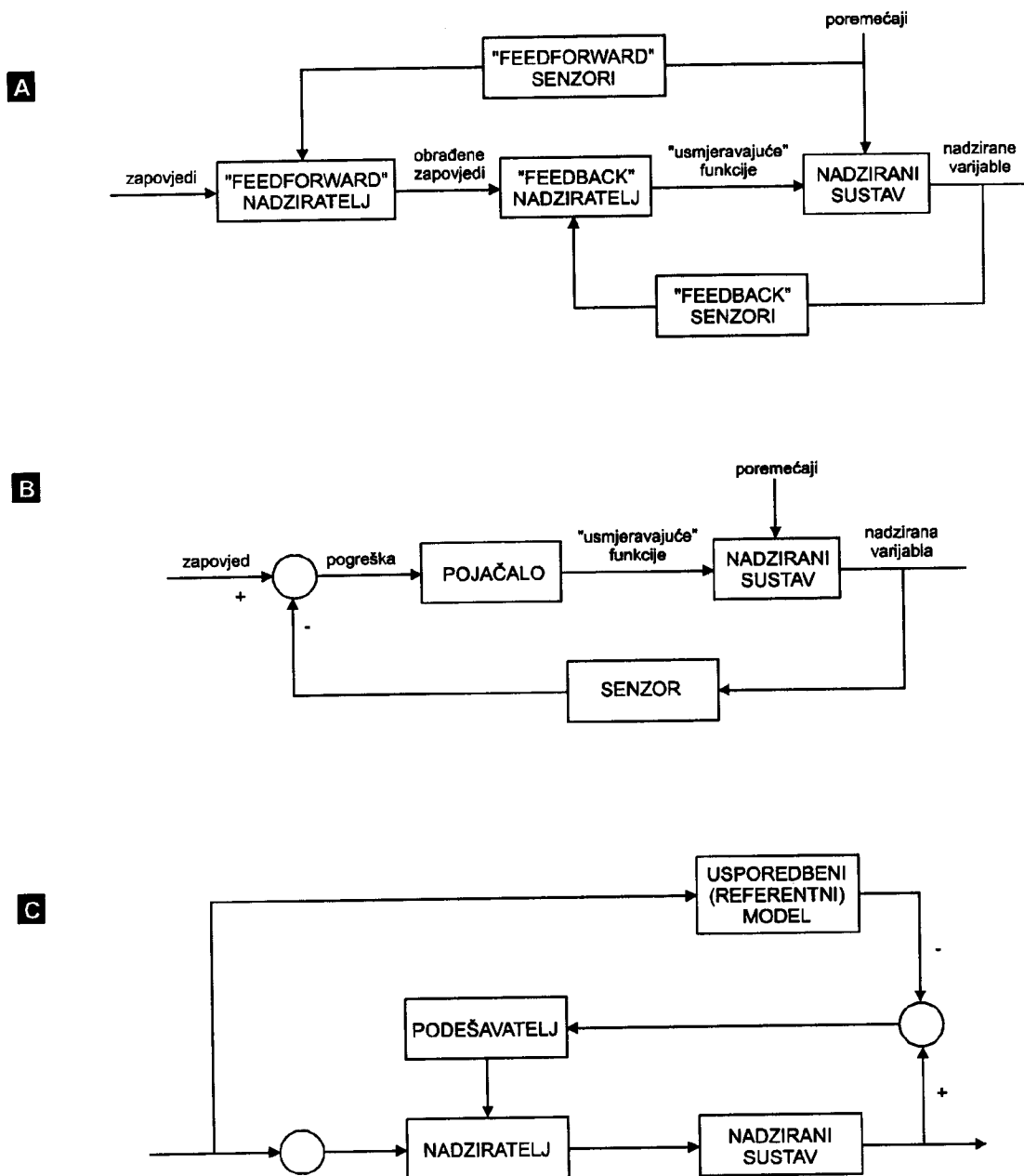
Facilitacija pospješuje odgovor neurona na subliminalne podražaje, a disinhibicija je poseban oblik facilitacije

Facilitacija (dosl. “olakšavanje”) je pojava pri kojoj normalno subliminalni podražaj (što pristize aferentnim aksonom) “pripremi” postsinaptički neuron tako da sljedeći subliminalni podražaj uspije potaknuti nastanak akcijskog potencijala u postsinaptičkom neuronu; dakle, prvi subliminalni podražaj “olakšava” posao sljedećem subliminalnom podražaju. Stoga kažemo da je prvi subliminalni podražaj *facilitirao* postsinaptički neuron (sl. 12-3). Taj prvi podražaj ima sličnu ulogu kao uputa “pazor!” trkačima tik prije početka utrke – ta uputa “facilitira” izvršenje sljedeće upute, “sad!”. Facilitacija je uključena u mnoge moždane procese, a može nastati na dva načina:

- izravnom aktivnošću ekscitacijskih sinapsi (sl. 12-3) ili
 - sprečavanjem djelovanja inhibicijskih sinapsi.
- Ovo posljednje obično se označava kao **disinhibicija**, a pojavu možemo ukratko razjasniti na poznatom primjeru bazalnih ganglija. Kortikostrijatalni neuroni (neuron 1) su ekscitacijski i aktiviraju neurone strijatuma (neuron 2). Ti su neuroni inhibicijski i inhibiraju neurone unutarnjeg segmenta paliduma (neuron 3). No, i ti su neuroni inhibicijski i inače tonički inhibiraju neurone motoričke jezgre talamusa (neuron 4), a motorička jezgra talamusa ekscitira neurone moždane kore (neuron 1). Dakle, neuron 3 normalno trajno inhibira neuron 4; no, kad ekscitirani inhibicijski neuron 2 inhibira (također inhibicijski) neuron 3, taj neuron 3 prestane inhibirati neuron 4, pa neuron 4 ekscitira neuron 1. Kažemo da je talamički neuron 4 sada *disinhibiran*. Ukratko, “disinhibicija” je “inhibicija inhibitora” što dovodi do “privremenog” “oslobađanja” dotad “zauzdanog” ciljnog neurona – stoga se takve pojave često



Slika 12-3. Primjeri facilitacije (A) i okluzije (B). **Facilitacija:** presinaptički neuroni I i II neovisno ekscitiraju po dva postsinaptička neurona (1,2 te 5,6). No, kad I i II istodobno odašilju akcijske potencijale, može doći do aktivacije 6 (a ne 4) postsinaptička neurona – naime, I i II također subliminalno podražuju postsinaptičke neurone 3 i 4, a tijekom istodobne aktivacije I i II dolazi do zbrajanja njihovih ekscitacijskih učinaka i do posljedice aktivacije tih postsinaptičkih neurona (3 i 4). **Okluzija:** I u ovom slučaju presinaptički neuroni I i II neovisno ekscitiraju po četiri postsinaptička neurona (1,2,3,4 te 3,4,5,6) – dakle, svaki od njih već sam dovoljno snažno ekscitira i dodatne postsinaptičke neurone 3 i 4. Stoga, tijekom istodobne aktivacije presinaptičkih neurona I i II (iako je opet aktivirano 6 neurona kao i u slučaju facilitacije!) nema »novog« sinaptičkog učinka što bi bio specifična posljedica »suradnje« presinaptičkih neurona I i II. Vidi i tekst. Nacrtno, uz manje izmjene, prema Noback i Demarest (1981).



Slika 12-4. A. Konfiguracija nadzornih (feedback i feedforward) sustava. B. Dijagram jednostavnog nadzornog sustava negativne (feedback) povratne sprege. C. Dijagram prilagodbenog nadzornog sustava s usporedbenim (referentnim) modelom. Prema Houk i Lehman (1987.). Za pojedinosti vidi tekst.

naziva i **pojavama oslobađanja** (engl. releasing phenomena).

Pojave naknadnog okidanja i novačenja temelje se na "otvoreni" neuronskim krugovima s umetnutim višestrukim usporednim nizovima interneurona

Još složeniji primjer povezivanja neurona je *otvoreni neuronski krug s umetnutim višestrukim usporednim nizovima interneurona* (sl. 12-2, D2 i E). Glavna funkcionalna obilježja takvog sustava su: a) postojanje sinaptičke odgode i b) varijabilnost brzine vođenja akcijskih potencijala u različitim komponentama sustava. Funkcionalna posljedica takvog ustrojstva je da *ciljni neuron na kraju takvog niza može biti izložen i produljenoj i promjenljivoj stimulaciji*.

Takvo ustrojstvo primjerice omogućuje pojavu **naknadnog odašiljanja** akcijskih potencijala (engl. afterdischarge).

Razmotrimo to na primjeru polisinaptičkog refleksa uklanjanja. Ako nagazimo na oštar predmet, noga se refleksno podigne, tj. povije u koljenu (stoga "refleks fleksora") i tako ukloni od izvora boli (stoga "refleks uklanjanja"). Taj refleks uključuje najmanje 3 neurona i 2 sinapse, pa je stoga teorijski razmak između podražaja i refleksnog odgovora jednak zbroju vremena potrebnih za vođenje akcijskog potencijala kroz tri aksona i trajanja sinaptičke odgode u dvije sinapse. Međutim, mišić se nastavlja kontrahirati mnogo milisekundi nakon što se stopalo odmaklo od izvora boli, tj. *kontrakcija traje dulje od podražaja*. To se tumači pojavom naknadnog odašiljanja (engl. afterdischarge), što je posljedica aktivacije drugih neuronskih krugova /uz već spomenuti disinaptički refleksni krug). Djelovanjem višestrukih i usporednih otvorenih i zatvorenih neuronskih krugova omogućen je slijed živčanih impulsa (= akcijskih potencijala) što na alfa-

motoneuron pristižu nakon male odgode i u različita vremena. Naime, neuralna aktivnost što pristiže kroz dulje polisinaptičke lance, na motoneuron pristiže kasnije od aktivnosti prenesene kraćim polisinaptičkim lancima. Takvi polisinaptički sustavi “recikliraju” neuralnu aktivnost kroz lance interneurona, a posljedica je *trajinja ekscitacija motoneurona – naknadno odašiljanje (što se zbiva i nakon prestanka podražaja) produljuje refleksni odgovor.*

Slično se može protumačiti i **pojava novačenja** (engl. recruitment, “regrutiranje” – naime, u određeni proces uključuje se sve veći broj neurona, kao što se u doba mobilizacije u vojne postrojbe uključuje sve veći broj novaka). Riječ je o elektrofiziološkoj pojavi pri kojoj se *akcijski potencijal u određenom neuronu pojavi tek nakon podraživanja brzim slijedom aferentnih signala* (vidi sl. 12-2, D2). Sklop višestrukih lanaca neurona umetnut je između aferentnog neurona i eferentnog neurona, a ima ključnu ulogu u pojavi novačenja. Novačenje je zapravo *oblik facilitacije* što se temelji poglavito na zatvorenom polisinaptičkom krugu. To možemo ovako razjasniti. Prvi niz aferentnih akcijskih potencijala putuje “račim putem” (otvorena petlja, tj. donji interneuron na sl. 12-2, D2) do eferentnog neurona —no ti su početni podražaji *subliminalne* jakosti, pa sami po sebi *nisu dovoljni* za aktivaciju eferentnog neurona. Iako se isti signali prenose i kroz “dulji put” (gornji niz neurona na sl. 12-2, D2), oni na eferentni neuron pristižu *prekasno* da bi se zbrojili s prvim nizom signala prenesenim kroz “kraći put”. Međutim, signali što pristižu kroz “dulji put” mogu se zbrojiti s *drugim nizom signala* što pristižu kroz “kraći put” – dolazi do *facilitacije* odgovora eferentnog neurona. Ukratko, *novačenje je oblik facilitacije postignut ponavljanjem podraživanjem.*

Homeostatske moždane funkcije temelje se na složenim oblicima zatvorenih neuronskih krugova povratne sprege

Najzanimljiviji primjer, jer ga tipično susrećemo u svim moždanim sustavima, je tzv. *zatvoreni neuronski krug s umetnutim višestrukim usporednim nizovima interneurona* (sl. 12-2, F). Takvi zatvoreni multisinaptički lanci neurona oblikuju povratne (feedback) krugove što omogućuju kruženje signala kroz mrežu (“reverberacija” – stoga se ranije često rabio naziv “reverberacijski krugovi”), pa se tako može prilagodljivo *povećavati ili smanjivati stupanj ekscitabilnosti* različitih neurona što su dijelovi tog sustava. Takvi sustavi djeluju slično sustavima automatskog nadzora kakve opisuju matematičari i inženjeri. Stoga prije razmatranja biološke uloge takvih sustava treba ovladati temeljnim pojmovima o nadzornim sustavima.

Nadzorni s stavi s s stavi što reg liraj rad dr gih s stava

Nadzorni s stavi (engl. control systems) su sustavi što nadziru i reguliraju rad drugih sustava, a temeljne komponente nadzornog sustava (i njihove odnose) prikazuje sl. 12-4A. **Ulaz** (engl. input) takvog sustava je *neovisna varijabla* što djeluje na stanje sustava (sukladno smislenim i jezičnim potrebama, umjesto izraza “ulaz” često rabimo izraze “ulazne informacije”, “ulazne funkcije sustava” ili jednostavno “zapovijedi”); **izlaz** (engl. output) takvog sustava je *ovisna varijabla* što je određena stanjem sustava (i za to često rabimo izraze “izlazne informacije”, “izlazne funkcije sustava” ili jednostavno “nadzirane varijable”).

Naime, opća namjena nadzornog sustava je *nadziranje vrijednosti određenih varijabli unutar unparijed određenih granica*. Te nadzirane varijable su izlazi tzv. **nadziranog s stava** (sl. 12-4A). Stanje nadziranog sustava rezultat je dvije vrste ulaznih utjecaja: a) poremećaja i b) “usmjeravajućih” funkcija (engl. forcing functions). **Poremećaji** su nenadzirani ulazi što uzrokuju neželjene promjene stanja nadziranog sustava (pa stoga i neželjene promjene vrijednosti nadzirane varijable). **“Usmjeravaj će” f nkcije** su ulazi kojima se može tako upravljati da uzrokuju (“usmjere”) promjene stanja nadziranog sustava u željenom smjeru. “Usmjeravajuće” funkcije su izlazne funkcije posebnog sustava, **nadziratelja** (engl. controller), a nastaju na temelju ulaznih zapovijedi što ih nadziratelj prima. Te ulazne zapovijedi su ili zapovijedi o željenoj izvedbi (npr. silazni motorički signali iz mozga) ili signali što ih dostavljaju senzori (npr. aferentni signali iz osjetnih organa i receptora).

Senzori mogu biti u nadzorni sustav uklopljeni bilo tako da *detektiraju poremećaje (feedforward modus)* bilo tako da *detektiraju učinke što ih poremećaji imaju na nadziranu varijablu (feedback modus)*. Svaka konfiguracija ima specifične prednosti.

Feedback nadziratelji djeluju prema načelu *negativne povratne sprege* (engl. negative feedback) (sl. 12-4B). Ključno obilježje je *zatvorena petlja (krug) nadziranja*, što se automatski suprotstavlja bilo kojoj pogrešci, tj. odklonu od željenog djelovanja sustava. Na tom načelu primjerice radi termostat. Senzor bilježi nadziranu varijablu, tj. izlaznu funkciju nadziranog sustava. Izlazna funkcija senzora (signal proporcionalan nadziranoj varijabli) se “oduzima” od zapovjednog signala (što određuje željenu vrijednost nadzirane varijable) i tako nastaje **signal pogreške**. Taj korak u djelovanju nadzornog sustava je *detekcija pogreške* (engl. error detection). Potom posebno **pojačalo** pojačava (amplificira) signal pogreške i svoj signal odašilje u nadziratelja, što potom stvara “usmjeravajuću” funkciju kojom “ispravlja” poremećeno djelovanje nadziranog sustava i time vraća vrijednost nadzirane varijable u željene okvire.

Servomehanizmi su feedback sustavi što odgovaraju brzo i točno na zapovijedi. Tipičan primjer servomehanizma je sobni termostat. Primjer biološkog servomehanizma je “moždani termostat”, tj. hipotalamički sustav za nadziranje i održavanje tjelesne temperature.

Nadalje, **feedforward nadziratelji** posebno su učinkoviti u provođenju “predviđajućeg” nadzora što se temelji na prethodnom iskustvu. Tako npr. djeluju motorički sustavi što upravljaju *balističkim pokretima* (npr. nagli udarac šakom u glavu protivnika, bacanje lopte) – takvi se pokreti odvijaju *prebrzo* da bi ih se moglo “popravljeti” na temelju povratnih osjetnih informacija, pa se stoga izvode strelovito, na temelju “procjena i proračuna” što počivaju na prethodnom dugogodišnjem iskustvu. Značajan primjer balističkih pokreta su skokoviti pokreti očiju (sakade).

Feedforward modus djelovanja također je učinkovit i u zadaćama regulacije. Kako se poremećaji općenito pojavljuju prije svojih učinaka, feedforward senzori pružaju “predviđajuće” informacije o prijetećim neželjenim promjenama nadzirane varijable. Tad nadziratelj mora proračunati očekivani učinak poremećaja na nadziranu varijablu i na vrijeme proizvesti “usmjeravajuću” funkciju što će spriječiti učinak poremećaja. Za takav proračun potrebno je imati **sporedbeni (referentni) model** (sl. 12-4C), a preciznost regulacije ovisi o točnosti tog modela.

Teorijski, feedforward modus sposoban je potpuno eliminirati pogrešku; no, u životu ni senzori ni referentni modeli najčešće nisu toliko precizni. Stoga su živa bića razvila strategije poboljšavanja izvođenja i feedback i feedforward sustava – **s stave prilagodbene kontrole** (sl. 12-4C). Uz već opisane komponente, prilagodbeni sustav ima i posebni podsustav što vrednuje vrsnoću odgovora na zapovjedi i poremećaje, a rezultate tog vrednovanja rabi kao podlogu za poboljšavanje svojstava nadziratelja. Najpoznatiji primjer sustava prilagodbenog nadzora je proces **učenja**, jer se tu prethodno iskustvo rabi za poboljšavanje funkcioniranja sustava, tj. organizma. Biolozi i mnogi psiholozi običavaju kao primjere sustava prilagodbenog nadzora navoditi jednostavnu vrstu učenja – *operantno kondicioniranje* (na razini “jednog dana u životu jedinke”), te odabirno preživljavanje najprilagođenijih, tj. *evoluciju* (na razini “životnog vijeka vrste”). Konceptualnim okvirom nadzornih sustava možemo tumačiti ne samo pojave na razini fiziološke regulacije pojedinih tjelesnih funkcija (npr. homeostatskih funkcija), nego i pojave na razini cjelokupnog ponašanja i funkcioniranja organizma u okolini.

Podsjetnik na građu i funkcije perifernog i autonomnog živčanog sustava

Periferni živčani sustav sastoji se od živaca, njihovih korjenova i spletova, perifernih neurona što oblikuju osjetne i autonomne ganglije, osjetnih receptora i glija stanica

Periferni živčani sustav sastoji se od sljedećih staničnih elemenata:

- aksona somatskih spinalnih motoneurona (smještenih u ventralnom rogu kralježnične moždine), što kroz ventralne korjenove kralježnične moždine napuštaju SŽS i ulaze u sastav živčanih spletova i živaca;
- aksona somatskih kranijalnih motoneurona (smještenih u motoričkim jezgrama kranijalnih živaca u moždanom deblu), što ulaze u sastav kranijalnih (moždanih) živaca;
- aksona autonomnih (preganglijskih) simpatičkih motoneurona (smještenih u lateralnom rogu grudnih i slabinskih segmenata kralježnične moždine), što SŽS također napuštaju kroz ventralne korjenove;
- aksona autonomnih (preganglijskih) parasimpatičkih motoneurona (smještenih u križnim segmentima kralježnične moždine – sakralni parasimpatikus – ili u parasimpatičkim jezgrama moždanog debla – kranijalni parasimpatikus), što SŽS napuštaju kroz ventralne korjenove ili kroz moždane živce;
- primarnih aferentnih somatskih i visceralnih neurona, čija tijela oblikuju spinalne (ili kranijalne) osjetne ganglije, periferni nastavci živcima putuju do osjetnih receptora (ili i sami završavaju kao osjetni receptori – slobodni živčani završeci), a centralni nastavci kroz dorzalne korjenove ulaze u kralježničnu moždinu;
- tijela postganglijskih simpatičkih i parasimpatičkih motoneurona, što oblikuju autonomne ganglije (paravertebralne, prevvertebralne i kranijalne);
- osjetnih receptora;
- Schwannovih glija stanica što ovijaju mijelinizirane i nemijelinizirane aksoni, te satelitnih (kapsularnih) glija stanica što ovijaju tijela neurona smještena u ganglijima.

Centralni nastavci primarnih aferentnih neurona oblikuju dorzalne korjenove, a aksoni motoneurona oblikuju ventralne korjenove kralježnične moždine

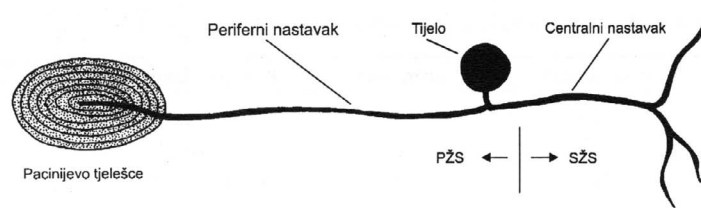
Aferentna vlakna dorzalnih korjenova su **centralni nastavci pseudounipolarnih neurona** spinalnih ganglija (sl. 13-1). Ta aferentna vlakna ulaze u kralježničnu moždinu kroz dorzolateralni žlijeb kao neprekinuti niz tankih snopića, *fila radicularia* (karijenska vlakna). Primarni aferentni neuroni mogu biti somatski ili visceralni (autonomni), a tijela jednih i drugih smještena su u spinalnim ganglijima. Eferentna (motorička) vlakna ventralnih korjenova poglavito su **aksoni alfa i gama-motoneurona** ventralnog roga kralježnične moždine, što inerviraju poprečnoprugaste mišiće. No, kroz ventralne korjenove iz kralježnične moždine izlaze i aksoni eferentnih simpatičkih (segmenti C8/T1-L2) i parasimpatičkih (segmenti S2-S4/S5) neurona lateralnog roga sive tvari kralježnične moždine. Svaki periferni živac sastoji se od 4 funkcionalne vrste živčanih vlakana (sl. 13-2): **općih somatskih aferentnih**

(OSA), **općih visceralnih aferentnih** (OVA), **općih somatskih eferentnih** (OSE) za poprečnoprugaste mišiće, te **općih visceralnih eferentnih** (OVE) odnosno simpatičkih i parasimpatičkih za inervaciju srčanog mišića, glatkih mišića stijenki utrobnih organa i krvnih žila, te egzokrinih žlijezda. Pritom je ključno da su OSE vlakna aksoni *centralnih* motoneurona što neprekinuti dopijevaju do ciljnog organa, dok je motorički put za inervaciju visceralnih organa sastavljen od najmanje dva člana: **preganglijskog** neurona i aksona (smještenog u SŽS-u) te **postganglijskog** neurona i aksona (smještenog u perifernom autonomnom gangliju – sl. 13-3).

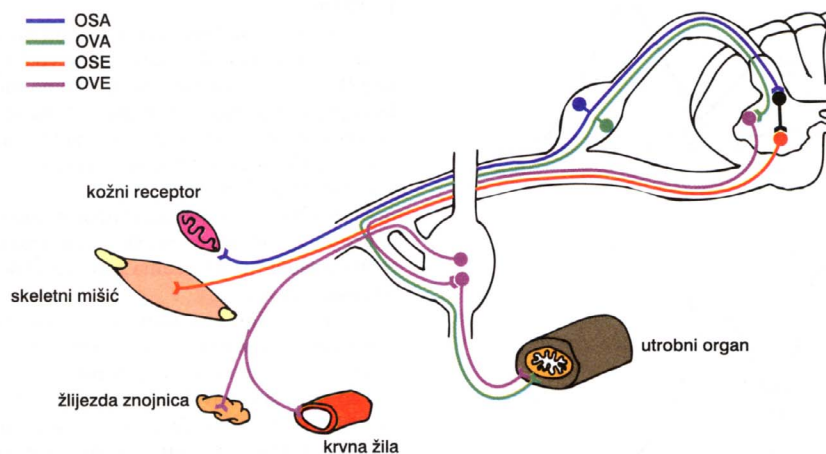
Aksone perifernih živaca razvrstavamo u zasebne skupine na temelju promjera i brzine vođenja akcijskih potencijala

Periferni živci i spinalni korjenovi su mješoviti, tj. sastavljeni od različitih funkcionalnih vrsta živčanih vlakana; osim na temelju funkcije, ta živčana vlakna razlikujemo i na temelju promjera i brzine vođenja akcijskih potencijala. Današnje oznake za pojedinu vrstu živčanog vlakna (tablica 13-1) su nastale spajanjem tri klasifikacijska sustava:

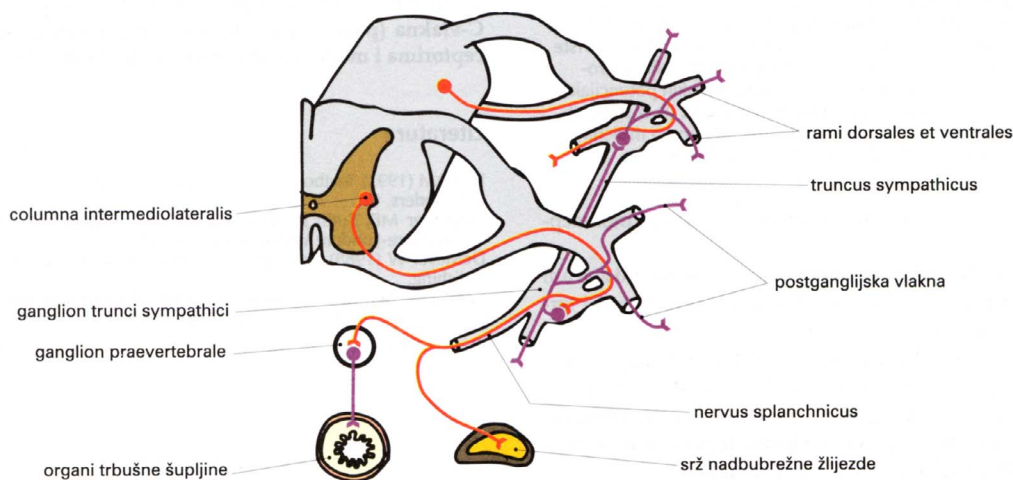
- Opća klasifikacija:** temelji se na promjeru vlakna i brzini vođenja akcijskih potencijala, a vlakna razvrstava u **skupine A, B i C**. Ta je klasifikacija rezultat sustavnog istraživanja složenih akcijskih potencijala perifernih živaca. **Složeni akcijski potencijal** je potencijal zabilježen tijekom snimanja aktivnosti snopa živčanih vlakana (tj. cijelog živca), a sastavljen je od akcijskih potencijala svih pojedinačnih aksona u tom živcu. Složeni akcijski potencijal ima polimodalnu konturu, tj. nekoliko zasebnih vršaka (elevacija). To je odraz činjenice da različita vlakna u živcu akcijske potencijale vode različitim brzinama. U slučaju A-vlakana te sukcesivne elevacije se označuju grčkim slovima α, β, δ itd. (prema slijedu njihovog pojavljivanja u zapisu složenog akcijskog potencijala – sl. 13-4).
 - A-vlakna su mijelinizirana, somatska aferentna i eferentna vlakna različitih promjera i brzine vođenja akcijskih potencijala (promjer 1-20 μm , brzina vođenja 5-120 m/sec; A α -vlakna su najdeblja i najbrža, A β -vlakna su tanja i sporija, a A δ -vlakna su najtanja i najsporija). Primjeri A-vlakana su aksoni alfa-motoneurona te primarna aferentna vlakna Meissnerovih i Pacinijevih tjelešaca i mišićnih i tetivnih vretena. B-vlakna su mijelinizirana eferentna preganglijska vlakna autonomnog živčanog sustava (promjer 1-3 μm , brzina vođenja 3-15 m/sec);
 - B-vlakna i najtanja A-vlakna (A δ -vlakna) imaju sličnu brzinu vođenja akcijskih potencijala.
 - C-vlakna su nemijelinizirana i to su ili C-vlakna dorzalnih korjenova (promjer 0,4-1,2 μm , brzina vođenja 0,6-2 m/sec) ili preganglijska eferentna simpatička C-vlakna (promjer 0,3-1,3 μm , brzina vođenja 0,7-2,3 m/sec).



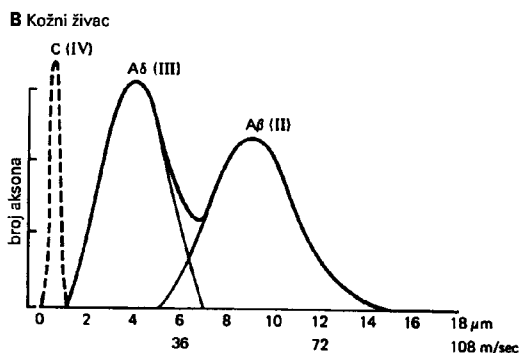
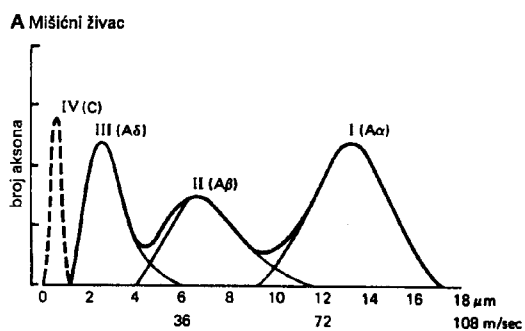
Slika 13-1. Primarni aferentni neuroni su pseudounipolarne stanice; njihova su tijela smještena u spinalnim ganglijima (ili u kranijalnim ganglijima, u slučaju osjetnih moždanih živaca). Akson tih neurona je primarno aferentno vlakno, a podijeli se na dva kraka, tj. nastavka: a) periferni nastavak (= primarno aferentno vlakno u užem smislu) što je izravno povezan s perifernim osjetnim receptorom (u ovom slučaju Pacinijevim tjelešcem, tj. vrstom učahurenog mehanoreceptora) ili pak sam predstavlja osjetni receptor (kad završava kao slobodni živčani završetak); b) centralni nastavak (= vlakno dorzalnog korijena, tj. onaj dio primarnog aferentnog vlakna što završava u središnjem živčanom sustavu).



Slika 13-2. Periferni živac ima 4 funkcionalne vrste živčanih vlakana: opća somatska aferentna (OSA), opća visceralna aferentna (OVA), opća somatska eferentna (OSE) i opća visceralna eferentna (OVE). Za pojedinosti vidi tekst.



Slika 13-3. Eferentni dio autonomnog živčanog sustava sastoji se od preganglijskih neurona (čija su tijela smještena u lateralnom rogu kralježnične moždine – *columna intermediolateralis*), te od postganglijskih neurona, čija su tijela smještena u paravertebralnim (*ganglion trunci sympathici*) i prevertebralnim (*ganglion praevertebrale*) autonomnim ganglijima. Napomena: prikazano na primjeru simpatičkog sustava. Prema DeMyer (1988), uz izmjene.



Slika 13-4. Složeni akcijski potencijal mišićnog ili kožnog živca ima nekoliko vršaka zbog toga što živci sadrže različite vrste aksona. Mišićni živci imaju četiri, a kožni živci tri vrste primarnih aferentnih aksona. Podjela se temelji na promjeru aksona (μm) i brzini vođenja akcijskih potencijala (m/sec). Uočite da su aferentna vlakna $A\alpha$ (Ia iz mišićnih vretena i Ib iz tetivnih vretena) nazočna samo u mišićnim živcima. Prema Kandel i sur. (1991), uz dopuštenje.

Klasifikacija somatskih aferentnih vlakana dorzalnih korjenova: vlakna se na temelju promjera razvrstavaju u skupine I, II, III i IV:

- Ia-vlakna su primarni (anulospiralni) osjetni završeci mišićnih vretena, a Ib-vlakna su osjetni završeci tetivnih vretena tj. Golgijevih tetivnih organa;
- II-vlakna su sekundarni (kitičasti) osjetni završeci mišićnih vretena te primarna aferentna vlakna vezana uz receptore za dodir i pritisak;
- III-vlakna su tanki mijelinizirani slobodni živčani završeci što služe kao mehanosenzitivni nociceptori (vrsta kožnih receptora za bol) i termoreceptori;
- IV-vlakna su nemijelinizirani slobodni živčani završeci što služe kao polimodalni nociceptori i termoreceptori.

Prvu (A,B,C) i drugu (I-IV) klasifikaciju ovako povezujemo: Ia i Ib = $A\alpha$; II = $A\beta$; III = $A\delta$; IV = C. Stoga se danas rabi pojednostavljena kombinacija sljedećih pet oznaka: Ia, Ib, II, $A\delta$ i C-vlakna.

2) **Klasifikacija eferentnih vlakana ventralnih korjenova:** opisane su tri vrste eferentnih vlakana (tj. aksona motoneurona) označene grčkim slovima α, β, γ :

- α -vlakna su debeli mijelinizirani aksoni α -motoneurona što se ektrafuzalnim mišićnim vlaknima poprečnoprugastih mišića uspostavljaju neuromišićne sinapse (promjer 10-20 μm ; brzina vođenja 14-120 m/sec);
- γ -vlakna su tanki mijelinizirani aksoni γ -motoneurona (promjer 2-10 μm , brzina vođenja 10-45 m/sec) što inerviraju intrafuzalna vlakna mišićnih vretena poprečnoprugastih mišića, ili su to pak tanka mijelinizirana preganglijska eferentna vlakna autonomnog živčanog sustava (tanja od 3 μm , brzina vođenja od 3-15 m/sec).
- β -vlakna su tanki mijelinizirani aksoni β -motoneurona, tj. motoneurona što istodobno inerviraju i ektrafuzalna i intrafuzalna mišićna vlakna poprečnoprugastih mišića.

U proširenoj uporabi su samo nazivi α -motoneuroni (i njihovi aksoni) i γ -motoneuroni (i njihovi aksoni).

Tablica 3-1. Vrste primarnih aferentnih vlakana u perifernim živcima i dorzalnim korjenovima.

| Vlakna | Mišićni živac | Kožni živac | Promjer vlakna (μm) | Brzina vođenja (m/sec) |
|------------------|---------------|-------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Mijelinizirana | | | | |
| debela | Ia i Ib | $A\alpha$ | 13-20 | 80-120 |
| tanka | II | $A\beta$ | 6-12 | 35-75 |
| najtanja | III | $A\delta$ | 1-5 | 5-30 |
| Nemijelinizirana | IV | C | 0,2-0,5 | 0,5-2 |

Ustrojstvo sive i bijele tvari kralježnične moždine

Tri debela snopa bijele tvari okružuju tri stupa i središnji dio sive tvari kralježnične moždine

Siva tvar kralježnične moždine sastoji se od tri stupa, tj. roga, a njih okružuju tri debela snopa bijele tvari. To se jasno uočava na poprečnom presjeku kralježnične moždine obojenom Weigertovom metodom (sl. 14-1). Slika 14-2 prikazuje potpuniju i složeniju podjelu sive tvari. Oko središnjeg kanala je smještena *substantia gelatinosa centralis*, *zona intermedia* je središnji dio što spaja tri roga, a u kutu između dorzalnog i ventralnog roga je nepravilna mreža tankih tračaka sive tvari što prodiru od bočnog roga u bijelu tvar. To je *formatio reticularis*, posebno razvijena u vratnim odsječcima kralježnične moždine (sl. 14-2). No, unatoč jednakom nazivu, ta struktura nije srodna istoimenoj retikularnoj formaciji moždanog debla.

Dorzalni rog ima nekoliko temeljnih dijelova (sl. 14-2): bazu (*basis cornus dorsalis*), vrat (*cervix cornus dorsalis*), glavu (*caput cornus dorsalis*) i vršak (*apex cornus dorsalis*). Na mijeloarhitektonskim preparatima vrlo je uočljiva posebna zona hladetinaste tvari što poput kape pokriva glavu dorzalnog roga – to je *substantia gelatinosa Rolandi* (sl. 14-1 i 14-2).

Tri glavne vrste neurona u sivoj tvari kralježnične moždine su: stanice korjenova, stanice snopova i interneuroni

Siva tvar (*substantia grisea medullae spinalis*) sadrži tijela tri glavne vrste neurona (sl. 14-3) raspoređenih u jezgre (*nuclei*) i slojeve (*laminae*).

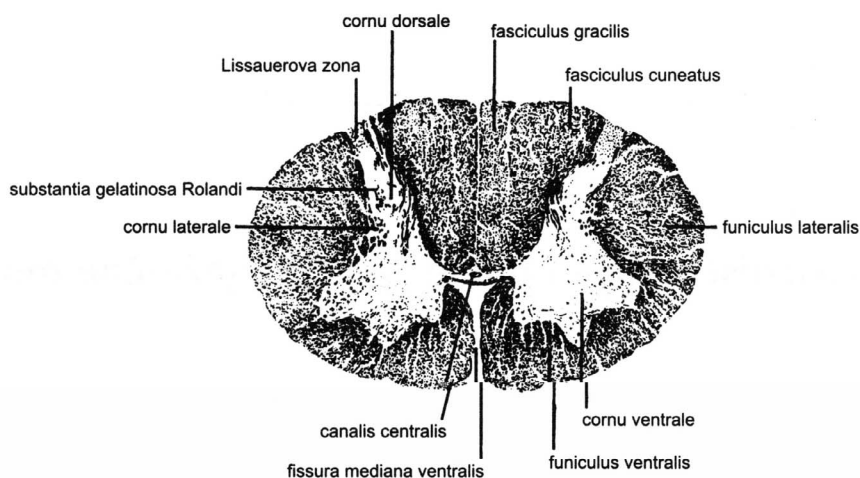
Stanice korjenova (*cellulae radicales*) su motoneuroni čiji aksoni oblikuju ventralne korjenove (tijela pseudounipolarnih neurona čiji centralni nastavci oblikuju

dorzalne korjenove smještene su u intervertebralnim ganglijima). Somatski motoneuroni za poprečnoprugaste mišice smješteni su u ventralnom sivom stupiću (*columna ventralis*), a autonomni visceromotorički motoneuroni su smješteni u lateralnom sivom stupiću (*columna lateralis*). Simpatički motoneuroni smješteni su u grudnim i slabinskim odsječcima kralježnične moždine (**torakolumbalni simpatički sustav**), a parasimpatički motoneuroni smješteni su u križnim odsječcima (**sakralni parasimpatikus**).

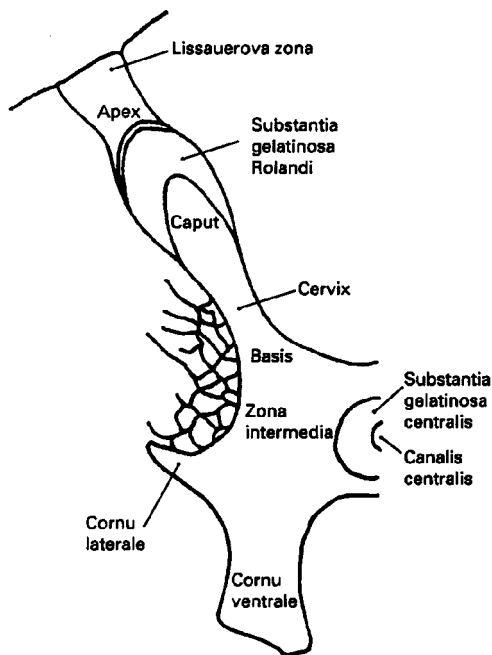
Eferentna (motorička) vlakna ventralnih korjenova poglavito su aksoni alfa- i gama-motoneurona ventralnog roga (smještenih u IX. Rexedovom sloju) koji inerviraju ektrafuzalna i intrafuzalna vlakna poprečnoprugastih mišića. No, dio ventralnih korjenova čine i eferentni aksoni visceromotoričkih neurona simpatičkog sustava (smještenih u lateralnom rogu odsječaka C8/T1-L2) i sakralnog dijela parasimpatičkog sustava (smještenih u lateralnom rogu odsječaka S2-S4/S5).

Stanice snopova (*cellulae funiculares*) su sekundarni neuroni dugih osjetnih putova, čija su tijela smještena u dorzalnom rogu kralježnične moždine, a njihovi dugi aksoni prvo kroz prednju bijelu komisuru (*commissura alba ventralis*) prelaze na suprotnu stranu kralježnične moždine i potom uzlaze prema mozgu kroz *funiculus anterolateralis*.

Interneuroni su također brojni i rasuti kroz cijelu sivu tvar kralježnične moždine. Neki od njih imaju kratke aksone što se granaju i sinaptički završavaju unutar istog odsječaka sive tvari u kojem je i tijelo neurona i to na istoj strani (ipsilateralno – sl. 14-3). No, neki interneuroni imaju dulje aksone, što ulaze u bijelu tvar i oblikuju tanki sloj bijele tvari koji oblaže sivu tvar (*fasciculi proprii medullae spinalis*), a uzlaze ili silaze kroz nekoliko odsječaka i potom ponovno završe u sivoj tvari kralježnične moždine. Ti interneuroni s duljim



Slika 14-1. Crtež preparata poprečnog presjeka kroz vratni dio kralježnične moždine, obojenog Weigertovom metodom. Uočite da je siva tvar na takvom preparatu neobojena (bijela područja), dok je bijela tvar obojena (crna područja). Za pojedinosti, vidi tekst.



Slika 14-2. Shema temeljnih dijelova sive tvari kralježnične moždine. Za pojedinosti vidi tekst.

aksonima su tzv. “**vlastite stanice**” (*cellulae propriae*) kralježnične moždine, odnosno “**združujuće stanice**” (*cellulae associationis*) – naime, aksoni tih interneurona oblikuju “vlastite”, tj. unutarne veze između različitih odsječaka kralježnične moždine (**intersegmentna vlakna, intersegmentne veze**). Kad aksoni takvih interneurona prijeđu na suprotnu (kontralateralnu) stranu kralježnične moždine, riječ je o **komisurnim stanicama** (*cellulae commissurales* – sl. 14-3). Posebna skupina interneurona ventralnog roga sive tvari su **Renshawljeve stanice**, tj. interneuroni uključeni u sustav rekurentne inhibicije alfa-motoneurona.

Bror Rexed je sivu tvar kralježnične moždine podijelio u 10 citoarhitektonskih slojeva

Isprva je siva tvar kralježnične moždine (na temelju citoarhitektonskih i mijeloarhitektonskih kriterija) opisivana kao skup jezgara koje su različiti autori različito nazivali i klasificirali, pa je bilo dosta teško jasno opisati polazište i završetak brojnih silaznih i uzlaznih putova (na temelju rezultata različitih eksperimentalnih metoda). Stoga je Bror Rexed 1952. uveo novu i jednostavnu podjelu cijele sive tvari na **10 arhitektonskih slojeva** koji se broje od dorzalno prema ventralno i označavaju rimskim brojkama **I-X**. Ta je podjela danas općenito prihvaćena (sl. 14-8), no zbog duge i moćne tradicije još uvijek se usporedno rabe i mnogi citoarhitektonski nazivi ranije opisanih jezgara (sl. 14-7). Stoga je neizbježna uporaba obje klasifikacije, uz navođenje njihovog preklapanja.

COLUMNA DORSALIS

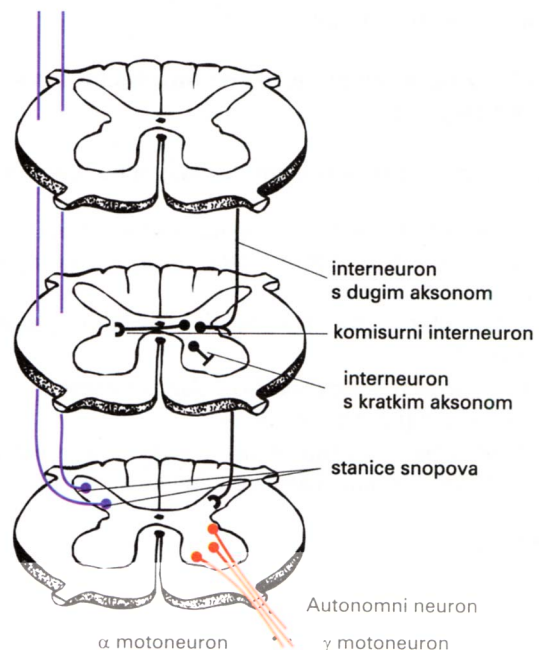
Od vrška dorzalnog roga prema bazi, razlikujemo sljedeće jezgre i Rexedove slojeve:

Zona spongiosa (= *zona marginalis, nucleus posteromarginalis*; odgovara I. Rexedovom sloju) zauzima vršak i oblikuje tanki dorzalni granični sloj dorzalnih sivih kolumni. Kroz ju prolaze brojni tanki aksoni što ulaze iz susjedne Lissauerove rubne zone bijele tvari (*tractus dorsolateralis Lissaueri*). Stoga je *zona spongiosa* mrežasta, a uz vlakna sadrži i interneurone čiji dugi aksoni ulaze u *funiculus lateralis*, tu se podijele na ascendentnu i descendentnu granu, a posebice su brojni u slabinskim segmentima.

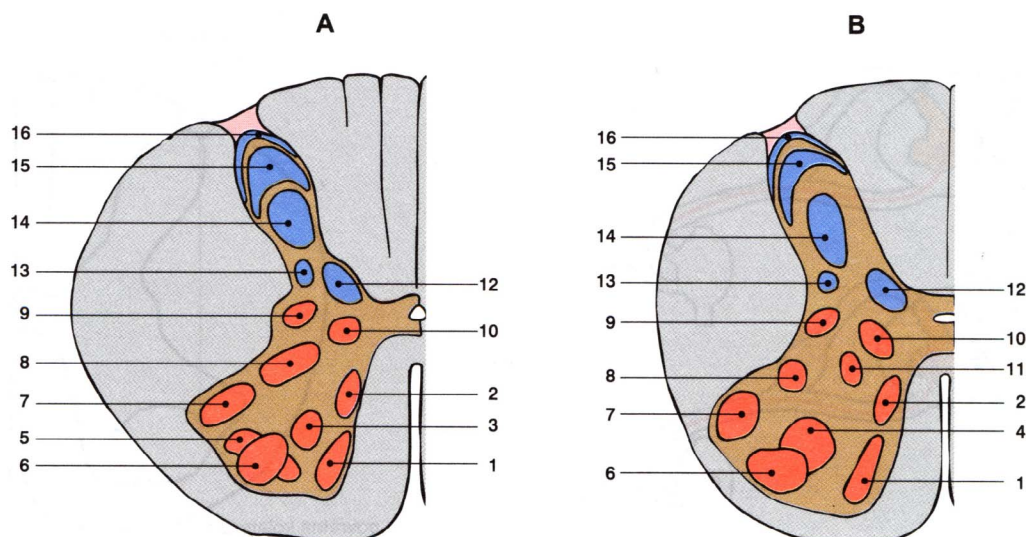
Substantia gelatinosa Rolandi (= II. Rexedov sloj) zauzima glavu dorzalnog roga u svim segmentima, posebno je moćno razvijena u slabinskim segmentima i segmentu C1 i ima važnu ulogu u prijenosu osjeta boli. Sastoji se uglavnom od malih lokalnih intrasegmentnih interneurona. Njezin rostralni produljak u moždanom deblu je spinalna jezgra trigeminusa (*nucleus spinalis nervi trigemini*).

Nucleus proprius columnae dorsalis (= III. i IV. Rexedov sloj) je široki poprečni dio glave dorzalnog roga u svim segmentima kralježnične moždine. Sadrži različite vrste neurona i uzdužne snopiće mijeliniziranih aksona pristiglih iz dorzalnih korjenova (to su *fasciculi longitudinales cornus dorsalis*). Mnogi neuroni ovog područja daju aksone koji oblikuju spinotalamičke putove.

V. Rexedov sloj je širok i smješten u vratu dorzalnog roga, a (osim u grudnim segmentima) dijeli se na medijalni i lateralni odjeljak. U lateralnom odjeljku, posebice u vratnim segmentima, smješten je mrežasti nastavak (*processus reticularis* = *nucleus reticularis*). Na neuronima V. Rexedovog sloja sinaptički završavaju primarna aferentna vlakna, dok aksoni tih neurona sudjeluju u oblikovanju spinotalamičkih putova. VI. Rexedov sloj zauzima bazu dorzalnog roga, ali samo u podebljanjima kralježnične moždine. Između segmenata T4 i L2 tog sloja nema, pa se u tom području V. i VII. Rexedov



Slika 14-3. Tri glavne vrste neurona u sivoj tvari kralježnične moždine su: a) motoneuroni (α, γ , i autonomni), b) stanice snopova, čiji aksoni uzlaze kroz bijelu tvar i c) interneuroni. Za pojedinosti vidi tekst.



Slika 14-7. Podjela sive tvari na citoarhitektonske jezgre klasične neuroanatomije. Brojevi 1-8 označuju skupine motoneurona u prednjem rogu, brojevi 9-11 skupine autonomnih (simpatičkih i parasimpatičkih) motoneurona u lateralnom rogu i intermedijalnoj zoni, broj 12 označuje osjetnu Clarkeovu jezgru u intermedijalnoj jezgri, a brojevi 13-16 označuju osjetne jezgre dorzalnog roga. Nacrtno, uz manje izmjene, prema Rauber-Kopsch (1987).

- | | |
|---|---|
| 1 = Nucleus ventromedialis (C1-Co1) | 9 = Nucleus intermediolateralis (C8-L2) |
| 2 = Nucleus dorsomedialis (T1-L3) | 10 = Nucleus intermediomedialis (T1-L2) |
| 3 = Nucleus phrenicus (C4-C7) | 11 = Nucleus parasympathicus sacralis (S2-S4) |
| 4 = Nucleus lumbosacralis (L1-S1) | 12 = Nucleus thoracicus (C8-L2) |
| 5 = Nucleus nervi accessorii spinalis (C1-C5) | 13 = Nucleus proprius (C1-Co1) |
| 6 = Nucleus ventrolateralis (C4-C8 & L2-S1) | 14 = Caput cornus dorsalis |
| 7 = Nucleus dorsolateralis (C5-T1 i L2-S2) | 15 = Substantia gelatinosa Rolandi (C1-Co1) |
| 8 = Nucleus retrodorsolateralis (C8-T1 i S1-S3) | 16 = Apex cornus dorsalis (zona spongiosa, nucleus posteromarginalis) |

sloj izravno dodiruju. I ovaj Rexedov sloj ima medijalni i lateralni odjeljak; u medijalnom odjeljku završavaju brojna primarna aferentna vlakna, a u lateralnom završavaju silazni putovi. Od neurona VI. sloja vratnog podebljanja vjerojatno polazi rostralni spinocerebelarni put.

COLUMNA LATERALIS

Substantia intermedia lateralis (= *zona intermedia*; VII. Rexedov sloj) dobro je razvijena u segmentima C8/T1 – L2/L3, a sadrži tri glavne tradicionalne jezgre:

- nucleus intermediolateralis*, koja u segmentima C8-L2 sadrži simpatičke preganglijske motoneurone čiji aksoni kroz prednje korijenove i *rami communicantes albi* odlaze za *truncus sympathicus*. No, u segmentima S2-S4 tu su smješteni parasimpatički motoneuroni čiji aksoni kao dio zdjeličnog spleta (*plexus pelvinus*) oblikuju **sakralni dio parasimpatičkog sustava** (*nervi splanchnici pelvini*).
- nucleus intermediomedialis*, koja je smještena bliže središnjem kanalu i sadrži uglavnom autonomne interneurone na kojima sinaptički završavaju primarna visceralna aferentna vlakna (a ti interneuroni sinaptički inerviraju okolne autonomne motoneurone).
- U području podebljanja, VII. sloj obuhvaća ne samo intermedijalnu zonu sive tvari nego i bazu dorzalnog roga. Tu je u njegovom medijalnom dijelu (tj. bazi dorzalnog roga), samo u segmentima C8-L3, smještena važna jezgra, *nucleus thoracicus* (= *nucleus dorsalis*, *columna Stilling-Clarke*, *nucleus s. columna vesicularis Clarke*). Aksoni krupnih neurona te jezgre oblikuju *tractus spinocerebellaris dorsalis* (Flechsigov snop). Jezgra je najbolje razvijena u donjim grudnim i gornjim slabinskim segmentima.

COLUMNA VENTRALIS

Ventralni rog obuhvaća VIII. i IX. Rexedov sloj, a u području podebljanja njegovu bazu čini i VII. Rexedov sloj. Glavne stanice ventralnog roga su topografski raspoređene skupine velikih alfa-motoneurona, koje su najbolje razvijene u vratnom i slabinsko-križnom podebljanju, a inerviraju poprečnoprugaste mišiće. Motoneuroni su raspoređeni u medijalnu, centralnu i lateralnu skupinu, a u svakoj skupini još razlikujemo dorzalnu i ventralnu podskupinu (tj., pojedinačnu motoričku jezgru). Sve skupine motoneurona zajedno čine IX. Rexedov sloj, a sve skupine između njih umetnutih interneurona oblikuju VIII. Rexedov sloj. Taj VIII. sloj u grudnim segmentima oblikuje bazu ventralnog roga, no u području podebljanja zauzima samo medijalni dio ventralnog roga (jer tu njegovu bazu zauzima VII. Rexedov sloj).

Medijalna skupina motoneurona nazočna je u svim segmentima osim u segmentima L5 i S1, a u grudnim i gornja tri slabinska segmenta dodatno se dijeli u *nucleus ventromedialis* i *nucleus dorsomedialis*. *Nucleus lumbosacralis* je posebna skupina medijalnih motoneurona nazočna samo u segmentima L1-S1, a segment C1 sadrži samo *nucleus dorsomedialis*.

Središnja skupina motoneurona nazočna je samo u segmentima C4-C6, L2-L5 i S1. U segmentima C4-C6 ti motoneuroni oblikuju *nucleus phrenicus* (za inervaciju ošita). U segmentima C1-C5/6 uz ventralni rub ventralnih rogova smještena je **spinalna jezgra akcesornog moždanog živca** (*nucleus spinalis nervi accessorii*).

Lateralna skupina motoneurona nazočna je samo u podebljanjima, jer ti motoneuroni inerviraju mišiće udova. Tu su tri zasebne jezgre: *nucleus ventrolateralis* (u C4-C8 te L2-S1), *nucleus dorsolateralis* (u C5-T1 te L2-S2) i *nucleus retrodorsolateralis* (u C8-T1 te S1-S3).

SIVA TVAR OKO SREDIŠNJEG KANALA

Siva tvar oko središnjeg kanala povezuje lijevu i desnu polovicu sive tvari. Cijelo to područje je X. Rexedov sloj, a njegov dio koji izravno okružuje središnji kanal je *substantia gelatinosa centralis*.

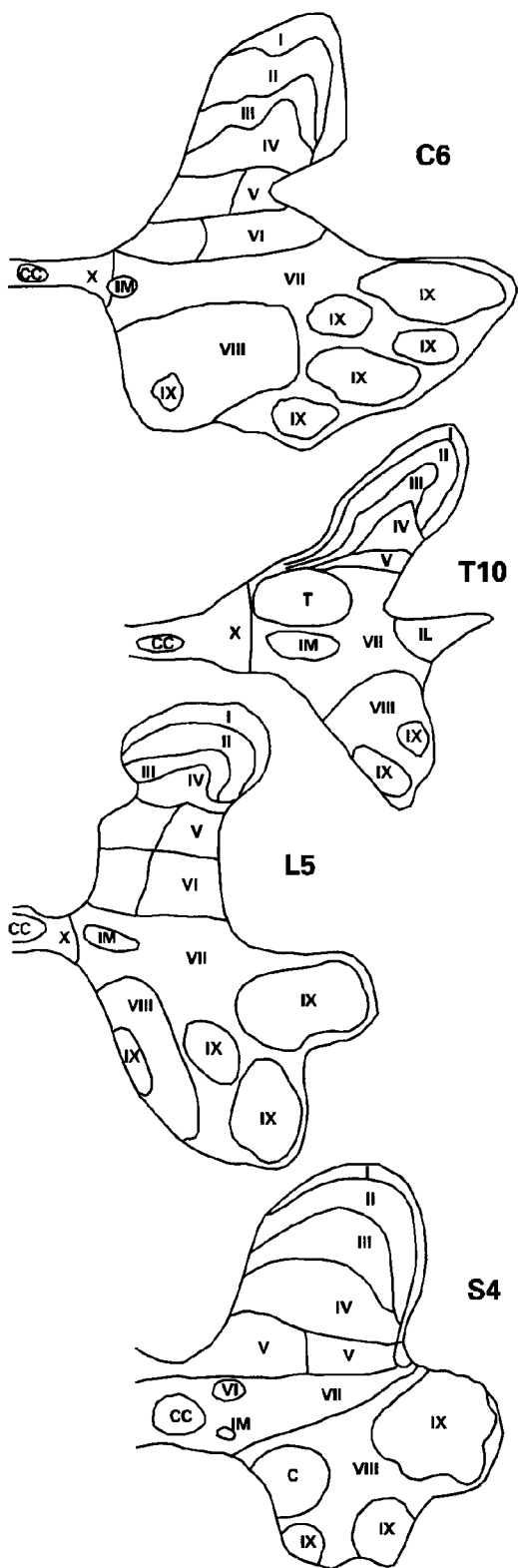
Bijela tvar kraljeznične moždine sastavljena je od uzlaznih osjetnih, silaznih motoričkih i dvosmjernih asocijacijskih putova

Glavnu masu bijele tvari čine mijelinizirani aksoni, no u njoj ima i nemijeliniziranih aksona, glija stanica i krvnih žila. Bijeli plašt obavija sa svih strana sivu tvar, a sastoji se od tri glavna snopa: *funiculus ventralis*, *lateralis*, *dorsalis*. Ta tri snopa sadrže i duge i kratke i ascendentne i descendentne aksonne koji oblikuju manje zasebne okomite snopiće (*fasciculi*). Dio aksona je usmjeren i vodoravno, jer su to vlakna dorzalnih i ventralnih korjenova.

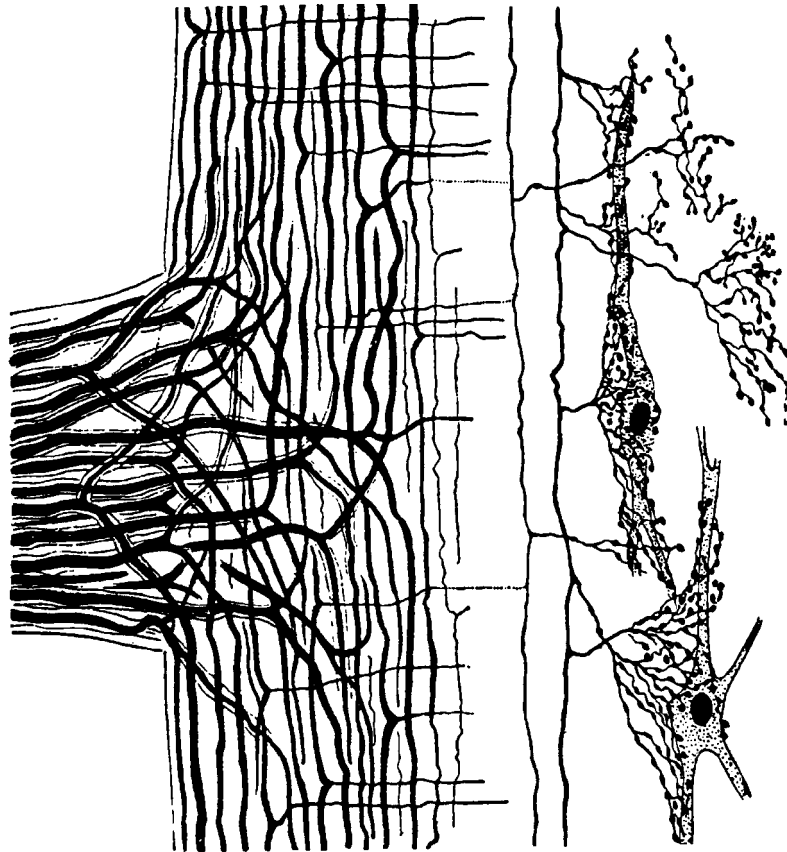
Kratki aksoni bijele tvari su aksoni spinalnih interneurona, pa su snopići koje oni oblikuju *fasciculi proprii* (= *fasciculi fundamentales medullae spinalis*), smješteni uglavnom u tankom sloju tik lateralno uz sivu tvar. No, neki od tih snopića su smješteni medijalno (u bijeloj tvari dorzalnog snopa, *funiculus dorsalis*), a jedan je čak smješten unutar sive tvari dorzalnog roga (sl. 14-10). **Dugi aksoni**, koji se izvana prislanjanju na *fasciculi proprii* i oblikuju glavnu masu bijele tvari, su mijelinizirani aksoni dugih silaznih i uzlaznih putova mozga i kraljeznične moždine.

Dugi uzlazni putovi su osjetni

Dugih uzlaznih putova ima u sva tri snopa bijele tvari (sl. 14-10). No, u dorzalnim bijelim kolumnama (*funiculus dorsalis*) to su centralni nastavci primarnih (pseudounipolarnih) neurona osjetnih putova, dok su u ventrolateralnoj bijeloj tvari to aksoni sekundarnih projekcijskih neurona osjetnih putova (*cellulae funiculares*). **Aferentna vlakna dorzalnih korjenova** su centralni nastavci pseudounipolarnih neurona spinalnih gnaglija. U kraljezničnu moždinu ulaze kroz dorzolateralni žlijeb kao neprekinuti niz snopića korjenskih vlakana (*fila radicularia*), a u njoj se odmah svaki *filum* podijeli na veći medijalni i manji lateralni snopić. Medijalni snopić na mjestu svog ulaska oblikuje korjensku zonu (*zona radicularis*), a mnogi njegovi aksoni prodiru izravno u sivu tvar i oblikuju uzdužne snopiće dorzalnih sivih kolumni (*fasciculi longitudinales columnae dorsalis*). Lateralni snopić na mjestu svog ulaska oblikuje marginalnu **Lissauerovu zonu** (*zona marginalis Lissaueri* = *tractus dorsolateralis*), a sastoji se od tankih mijeliniziranih i nemijeliniziranih aferentnih aksona. Odmah po ulasku u kraljezničnu moždinu, svako aferentno vlakno podijeli se na glavnu **ascendentnu** i glavnu **descendentnu** granu, a od tih grana brojni kolateralni ogranci prodiru u sivu tvar (sl. 14-9). Ascendentne grane vlakana medijalnog snopića većinom uzlaze prema moždanom deblu kao *fasciculus gracilis* i *fasciculus cuneatus*, no dio njih ulazi u samu sivu tvar i oblikuje aferentni krak monosinaptičkog intrasegmentnog refleksnog luka. Napokon, dio ascendentnih grana zajedno sa svim descendentnim granama oblikuje kratke asocijacijske putove (*fasciculi proprii*), u kojima sudjeluju kao aferentni krak intersegmentnih refleksnih krugova kraljeznične moždine. Descendentne grane vlakana medijalnog snopića oblikuju i



Slika 14-8. Shematski crtež Rexedovih citoarhitektonskih slojeva na četiri karakteristične razine kraljeznične moždine: vratnoj (C6), grudnoj (T10), slabinskoj (L5) i križnoj (S4). Nacrtno je samo obris sive tvari desne polovice kraljeznične moždine; dorzalni rog usmjeren je prema vrhu, a ventralni prema dnu slike. Nacrtno prema fotografijama Nissl-preparata u Carpenter i Sutina (1983).



Slika 14-9. Na uzdužnim presjecima kroz kraljezničnu moždinu vidimo da se primarna aferentna vlakna odmah po ulasku u kraljezničnu moždinu (lijevo) podijele na glavnu uzlaznu i silaznu granu, a od svake se odvaja niz kolaterala što prodiru u sivu tvar (vodoravni ogranci i desni dio slike). Te kolaterale imaju obilna završna razgranjenja s nizom sinaptičkih čvoriča što uspostavljaju sinapse s neuronima sive tvari kraljeznične moždine. Nacrtno prema Cajal (1911).

dva zasebno definirana snopića (sl. 14-10): *fasciculus interfascicularis* Schultze i *fasciculus septomarginalis*.

Ascendentne i descendentne grane vlakana lateralnog snopića oblikuju **Lissauerov snop** (*tractus dorsolateralis*). Ta vlakna uzlaze ili silaze duž nekoliko segmenata i potom završe u sivoj tvari dorzalnog roga, a dio su puta za prijenos osjeta boli.

Dugi uzlazni osjetni putovi su mnogobrojni i potanko su opisani u odgovarajućim poglavljima, a ovdje su tek nabrojani uz ključne napomene.

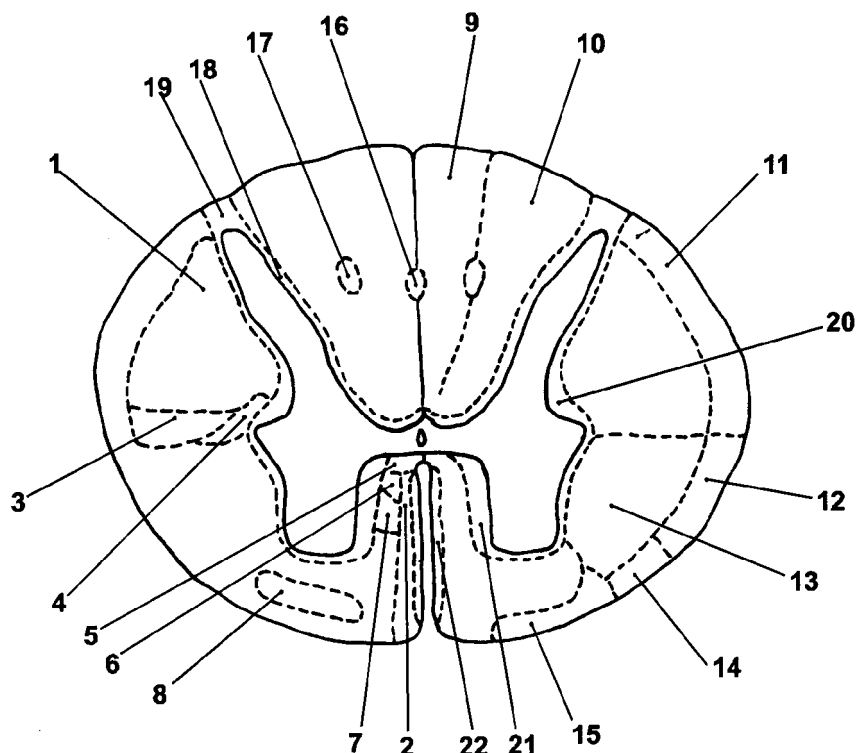
- 1) **Sustav dorzalnih bijelih kolumni** (*tractus spinobulbaris* = *fasciculus gracilis* + *fasciculus cuneatus*): dorzalni snop (*funiculus dorsalis*) oblikuju medijalni *fasciculus gracilis* i lateralni *fasciculus cuneatus*. Ta dva snopića sastavljena su od centralnih nastavaka primarnih (pseudounipolarnih) osjetnih neurona za prijenos osjeta tzv. “finog” dodira i kinestezije iz područja vrata, trupa i udova. Ascendentne grane tih aksona uzlaze ipsilateralno sve do produljene moždine gdje sinaptički završavaju u istoimenim jezgrama (*nucleus gracilis* i *nucleus cuneatus*).
- 2) **Anterolateralni sustav** (*tractus spinothalamicus* = *tractus spinothalamicus lateralis* + *tractus spinothalamicus ventralis*): sustav se sastoji od aksona sekundarnih osjetnih neurona dorzalnog roga, koji već u kraljezničnoj moždini križaju stranu (u ventralnoj bijeloj komisuri) i potom kontralateralno uzlaze kao ventralni i lateralni spinotalamički snop kroz *funiculus ventrolateralis*. Spinotalamički snopovi su dio puta za prijenos osjeta boli, temperature i tzv. “grubog” dodira.

- 3) **Izravni spinocerebelarni putovi** (*Tractus spinocerebellares*): riječ je o skupu spinocerebelarnih putova koji nisu uključeni u nastanak svjesnih osjeta, nego u nesvjesni (refleksni) nadzor nad motoričkim funkcijama. Svi ti putovi sastavljeni su od ascendentnih aksona sekundarnih neurona smještenih u različitim Rexedovim slojevima, pa su stoga pod utjecajem različitih primarnih aferentnih vlakana i različitih skupina spinalnih interneurona. Ti ascendentni aksoni oblikuju **dva neukrižena** (*tractus spinocerebellaris dorsalis*, *tractus cuneocerebellaris*) i **tri ukrižena** izravna spinocerebelarna puta (*tractus spinocerebellaris ventralis*, *tractus spinocerebellaris rostralis*, *tractus cervicalis centralis*). Svi ti putovi u koru malog mozga donose dvije skupine informacija: a) osjetne informacije iz mišićnih i tetivnih vretena te kožnih i zglobnih mehanoreceptora, b) informacije o razini aktivnosti specifičnih skupina spinalnih interneurona.
- 4) Ostali uzlazni putovi – npr. *tractus spinotectalis*, *tractus spinoreticularis*, *tractus spinoolivaris*, *tractus spinovestibularis*, itd.

Dugi silazni putovi su motorički

Dugi silazni putovi polaze ili iz moždane kore ili iz nekih motoričkih struktura moždanog debla, a dijelimo ih u dvije temeljne funkcionalne skupine:

- 1) **Piramidni (svjesni voljni) motorički putovi** (*tractus corticospinales s. pyramidales* = *tractus corticospinalis ventralis*



Slika 14-10. Shema rasporeda asocijacijskih, dugih osjetnih i motoričkih putova u kralježničnoj moždini. Za pojedinosti vidi tekst. **Motorički putovi:** 1. *tractus corticospinalis lateralis*, 2. *tractus corticospinalis ventralis*, 3. *tractus rubrospinalis*, 4. *tractus bulboreticulospinalis*, 5. *fasciculus longitudinalis medialis*, 6. *tractus pontoreticularis*, 7. *tractus tectospinalis*, 8. *tractus vestibulospinalis*. **Osjetni putovi:** 9. *fasciculus gracilis*, 10. *fasciculus cuneatus*, 11. *tractus spinocerebellaris dorsalis*, 12. *tractus spinocerebellaris ventralis*, 13. *tractus spinothalamicus lateralis*, 14. *tractus spinothalamicus ventralis* + *tractus spinotectalis* + *tractus spinoreticularis*; 15. *tractus spinoovularis*. **Asocijacijski putovi:** 16. *fasciculus septomarginalis* (Flechsigov ovalni snop), 17. *fasciculus interfascicularis* (Schultzeov snop), 18. *fasciculi proprii dorsales*, 19. *tractus dorsolateralis* (Lissauerov snop), 20. *fasciculi proprii laterales*, 21. *fasciculi proprii ventrales*, 22. *fasciculus sulcomarginalis*. Nacrtno prema Rauber-Kopsch (1987).

+ *tractus corticospinalis lateralis*), koje oblikuju aksoni gornjeg (kortikalnog) motoneurona, a izravno sinaptički završavaju na donjim (spinalnim) motoneuronima.

- 2) **Ekstrapiramidni (ostali) silazni motorički putovi**, koji polaze iz različitih struktura moždanog debla (*tractus tectospinales*, *tractus rubrospinalis*, *tractus vestibulospinalis*, *tractus reticulospinales*).

Napokon, postoje i dugi silazni putovi autonomnog živčanog sustava kao i silazni monoaminski putovi uključeni u regulaciju prijenosa osjeta boli, regulaciju motorike i druge funkcije.

Fasciculi proprii su asocijacijski putovi kralježnične moždine

Srednje dugi aksoni intersegmentnih spinalnih interneurona oblikuju kratke putove bijele tvari (*fasciculi proprii*). To su sljedeći snopići aksona asocijacijskih ili komisurnih spinalnih interneurona (sl. 14-10):

- 1) *Fasciculus proprius ventrolateralis* (= *fasciculus proprius ventralis* + *fasciculus proprius lateralis*), tanki sloj bijele tvari što prekriva sivu tvar ventralnog, lateralnog i ventrolateralne strane dorzalnog roga;
- 2) *Fasciculus proprius dorsalis*, malo polje bijele tvari prislonjeno uz dorzalnu plohu sive komisure;
- 3) *Trigonum Philippe-Gombault* (= Philippe-Gombaultov trokut), malo polje bijele tvari smješteno u središnjoj crti uz dorzalni uzdužni žlijeb, na mjestu gdje se spajaju lijevi i desni *fasciculus gracilis*;
- 4) *Fasciculus septomarginalis* (= Flechsigovo ovalno polje), mali snopić asocijacijskih aksona smještenih u

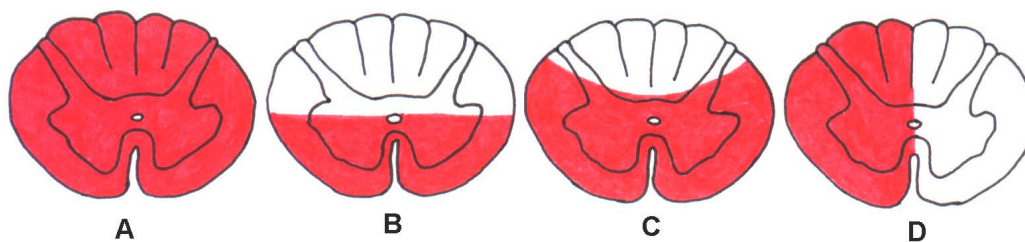
središnjoj crti na mjestu gdje se spajaju lijevi i desni *fasciculus gracilis*, ali u dubini dorzalnih bijelih kolumni uz *septum dorsale*;

- 5) *Fasciculus interfascicularis* (= Schultzeov snopić), mali snopić asocijacijskih aksona smješten uz *septum intermedium dorsale*, u dubini dorzalnih bijelih kolumni i na mjestu gdje se spajaju *fasciculus gracilis* i *fasciculus cuneatus*;
- 6) *Tractus dorsolateralis* (= *Zona marginalis Lissaueri*);
- 7) *Fasciculi longitudinales columnae dorsalis*, jedini jasno ograničen snopić asocijacijskih aksona što prolazi kroz sivu tvar dorzalnih kolumni, pomiješan s uzlaznim ograncima primarnih aferentnih vlakana;
- 8) *Fasciculus sulcomarginalis*, tanki sloj asocijacijskih aksona smještenih ventralno, uz ventralnu središnju pukotinu;
- 9) *Tractus longitudinalis medialis*, mali uzdužni snopić asocijacijskih aksona smještenih uz dno ventralne srednjocrtne pukotine;
- 10) Komisurni aksoni što sudjeluju u oblikovanju ventralne bijele komisure (*commissura alba ventralis*). No, glavni dio ventralne bijele komisure su aksoni sekundarnih neurona osjetnih putova koji na tom mjestu križaju stranu.

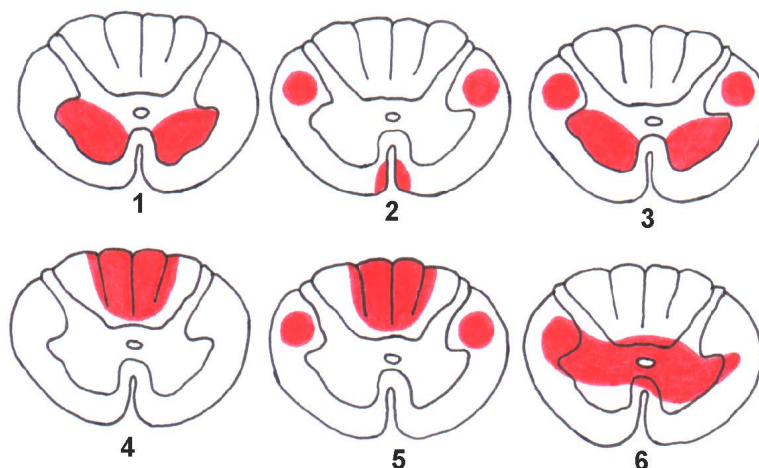
Kliničko-anatomske sindromi kralježnične moždine

Neke bolesti odabirno pogađaju samo donji motoneuron, samo gornji motoneuron, ili i gornji i donji motoneuron

SINDROMI PRESIJEKANJA



KLINIČKI SINDROMI



Slika 14-11. Sindromi presijecanja i klinički sindromi kralježnične moždine. **Sindromi djelomičnog ili potpunog presijecanja vratnog dijela kralježnične moždine:** A. Potpuno presijecanje kralježnične moždine. B. Presijecanje ventrolateralne četvrtine (kvadranta) kralježnične moždine. C. Presijecanje ventralne 2/3 kralježnične moždine. D. Presijecanje jedne polovice kralježnične moždine (spinalna hemisekcija – Brown-Séquardov sindrom). **Klinički sindromi ozljeda kralježnične moždine:** 1. Bolesti donjeg motoneurona: progresivna spinalna mišićna atrofija ili dječja paraliza (*poliomyelitis*). 2. Bolest gornjeg motoneurona: obiteljska spastična paraplegija. 3. Bolest i gornjeg i donjeg motoneurona: amiotrofna lateralna skleroza. 4. Bolesti primarnih osjetnih neurona, dorzalnih korjenova i dorzalnih bijelih kolumni: nasljedna osjetna neuropatija i *tabes dorsalis*. 5. Zdržena degeneracija dorzalnog i lateralnog bijelog snopa: subakutna kombinirana degeneracija ili spinocerebelarna degeneracija. 6. *Syringomyelia*. Za pojedinosti vidi tekst. Nactano, uz manje izmjene, prema De Myer (1988).

Neke bolesti odabirno pogađaju donji (alfa) motoneuron ventralnog roga (sl. 14-11, 1). **Progresivna mišićna atrofija** je obiteljski nasljedna degenerativna bolest, koja u svom “čistom obliku” razara jedino donje motoneurone. U bolesnika se postupno razvija sve veća mišićna slabost i ona na kraju umire. **Dječja paraliza** (*poliomyelitis*) je akutna upalna virusna infekcija. Virus poglavito napada donje motoneurone, iako može inficirati i druge vrste neurona. Nadalje, infekcija može pogoditi samo jedan spinalni segment (ili tek dio segmenta) ili dio moždanog debla, pa tako uzrokovati selektivnu atrofiju odgovarajućih mišića (ili dijelova mišića). U nekim bolestima, poput **obiteljske spastične paraplegije** (sl. 14-11, 2), dolazi do retrogradne degeneracije aksona gornjeg (kortikospinalnog) motoneurona i posljedičnog propadanja samih gornjih motoneurona. U bolesnika se prvo javlja kljenut nogu, potom kljenut ruku, a napokon i kortikobulabarna kljenut (npr. otežano govorenje i gutanje). **Amiotrofna lateralna skleroza** odabirno pogađa i gornji i donji motoneuron. Izraz “amiotrofna” označuje mišićnu atrofiju uzrokovanu degeneracijom donjih motoneurona. Izraz “lateralna skleroza” označuje otvrdnjavanje lateralnog funikula zbog degeneracije aksona gornjeg motoneurona (koji tu oblikuju lateralni kortikospinalni put) uz stvaranje glijalnog ožiljka.

Neke bolesti odabirno pogađaju osjetne neurone i putove

Nasljedna osjetna neuropatija je bolest selektivne degeneracije dorzalnih korjenova, pri čemu dolazi do gubitka osjeta (sl. 14-11, 4). ***Tabes dorsalis*** je oblik uznapredovalog sifilisa u kojem dolazi do degeneracije dorzalnih bijelih kolumni (sl. 14-11, 4). Bolesnik gubi osjet dodira, pritiska, vibracije i kinestezije, ali mu je osjet boli i temperature očuvan (štoviše, često se javlja patološka bol u udovima). Noge su obično teže pogođene od ruku, jer degeneracija jače pogađa *fasciculus gracilis*.

Neke bolesti istodobno pogađaju i osjetne i motoričke putove i strukture

Posterolateralna skleroza (= subakutna zdržena degeneracija dorzalnih i lateralnih bijelih kolumni) je bolest uzrokovana nedostatkom vitamina B₁₂, a pogađa i dorzalne bijele kolumnne (gubitak osjeta) i lateralni kortikospinalni put (aksoni gornjeg motoneurona) (sl. 14-11, 5).

Spinocerebelarne degeneracije su bolesti koje pogađaju dorzalne bijele kolumnne i izravne spinocerebelarne putove, a često zahvaćaju i kortikospinalni put. Bolesnici mogu imati pojačane ili oslabljene spinalne reflekse, ovisno o tome koji je sustav aksona najteže pogođen.

Siringomijelija je bolest u kojoj se razvijaju šupljine (kavitacije) koje prvo razaraju tkivo oko središnjeg kanala, a potom se bolest širi i na preostali dio sive tvari te na bijelu

tvar (sl. 14-11, 6). Najčešće su pogođeni cervikalni segmenti i produljena moždina. Prvo stradaju osjetni putovi za prijenos osjeta boli i temperature, pa bolesnik nerijetko trpi od opekline prstiju i dlanova (jer se nakon gubitka osjeta nehotično nasloni na vrele predmete a da toga nije svjestan). Kad bolest zahvati jedan ili oba kortikospinalna puta, uz gubitak osjeta vide se i znaci bolesti gornjeg i donjeg motoneurona.

Djelomično ili potpuno presijecanje kralježnične moždine uzrokuje različite kliničke sindrome

Ozljede, tumori, tromboze ili embolije krvnih žila te multipla skleroza primjeri su patoloških procesa što mogu djelomično ili potpuno prekinuti kralježničnu moždinu na određenoj razini.

Potpuno presijecanje kralježnične moždine (sl. 14-11A) uzrokuje, ovisno o razini ozljede, mišićne kljenuti – paraplegiju ili tetraplegiju, te gubitak osjeta i nekih autonomnih funkcija. U dijelu tijela kojeg inervira dio kralježnične moždine smješten kaudalno od razine ozljede, uoče se sljedeće promjene:

- kljenut svih voljnih pokreta, uz znake ozljede gornjeg motoneurona,
- gubitak osjeta,
- gubitak voljnog nadzora nad pražnjenjem crijeva i mokraćnog mjehura (i dalje je moguće refleksno pražnjenje crijeva i mjehura),

- prestanak znojenja (*anhidrosis*) i gubitak tonusa krvnih žila (vazomotoričkog tonusa),
- kljenut voljnog i automatskog disanja (ako je presječen kranijalni dio vratnog dijela kralježnične moždine).

Presijecanje ili razaranje ventrolateralne četvrtine (kvadranta) vratnog dijela kralježnične moždine (sl. 14-11B) uzrokuje sljedeće poremećaje:

- kljenut automatskih pokreta disanja i smanjenu osjetljivost na ugljični dioksid,
- gubitak voljnog nadzora nad pražnjenjem crijeva i mokraćnog mjehura (uz očuvano refleksno pražnjenje crijeva i mjehura),
- gubitak poriva za mokrenjem,
- prestanak znojenja,
- sníženje krvnog tlaka (hipotenziju),
- gubitak osjeta boli i temperature.

No, takav bolesnik i dalje može voljno pokretati skeletne mišiće i očuvane su druge vrste osjeta.

Presijecanje ventralne 2/3 kralježnične moždine (sl. 14-11C) uglavnom je posljedica začepjenja ventralne spinalne arterije (i posljedičnog infarkta tog dijela moždine). U bolesnika uočavamo kljenut voljnih pokreta te sve druge promjene navedene u prethodnom odlomku o posljedicama ozljede ventrolateralnog kvadranta.

Prepoznavanje klasičnog **Brown-Séquardovog sindroma** (= **hemisekcije spinalne moždine**) opisano je na tablici 14-1, a za svakog liječnika je prava provjera poznavanja kliničke anatomije kralježnične moždine.

Tablica 14-1. Klinička obilježja Brown-Séquardovog sindroma.

| Klinički nalazi | Anatomska podloga |
|---|--|
| <i>Kontralateralni učinci</i> | |
| Gubitak osjeta boli i temperature kaudalno od razine ozljede | Prekidanje spinotalamičkog puta |
| <i>Ipsilateralni učinci</i> | |
| Kljenut voljnih pokreta kaudalno od razine ozljede; pojačani spinalni refleksi, spastičnost, znak Babinskog | Prekidanje lateralnog kortikospinalnog puta |
| Gubitak osjeta vibracije, položaja, finog (razlikovnog) dodira i prepoznavanja oblika predmeta opipavanjem | Prekidanje dorzalnih bijelih kolumni |
| Segmentna mišićna slabost i atrofija | Razaranje donjih motoneurona na razini ozljede |
| Segmentni gubitak osjeta | Razaranje dorzalnih korjenova na razini ozljede |
| Prestanak znojenja kaudalno od razine ozljede i (ako je ozlijeđen vratni dio kralježnične moždine) ipsilateralni Hornerov sindrom | Prekidanje silaznih autonomnih putova u ventralnom snopu bijele tvari (<i>funiculus ventralis</i>) |

Ustrojstvo sive i bijele tvari moždanog debla i malog mozga

Moždano deblo (*truncus encephalicus*) spaja kralježničnu moždinu s malim i velikim mozgom na dva načina:

- kontinuitetom sive tvari**, što se od kralježnične moždine kroz tegmentum moždanog debla izravno nastavlja u međumozak (*diencephalon*);
- kontinuitetom bijele tvari**, tj. nizom dugih i kraćih, silaznih i uzlaznih snopova aksona, koji povezuju središnji živčani sustav s periferijom tijela kao i različite dijelove SŽS-a međusobno, a svi prolaze kroz moždano deblo.

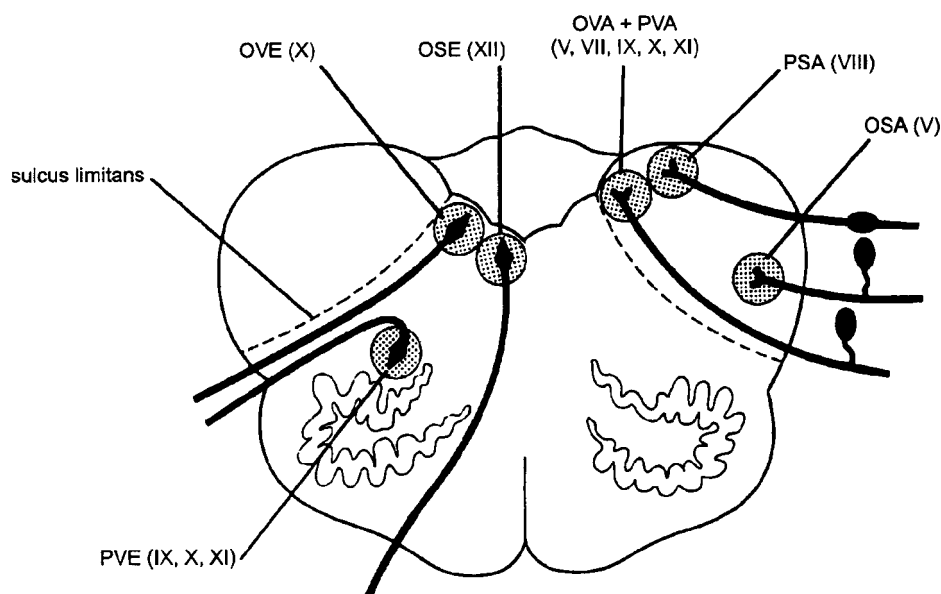
No, moždano deblo sadrži i niz zasebnih struktura, pa osim spojnih i posredničkih ima i brojne vlastite funkcije – dovoljno je spomenuti osjetne i motoričke jezgre moždanih živaca, posebne motoričke i osjetne jezgre, autonomna središta što upravljaju radom srčano-krvožilnog i dišnog sustava, uzlazne aktivacijske monoaminske sustave aksona što upravljaju općom razinom moždane aktivnosti (npr. ciklusom budnosti i spavanja). Mnoge od tih struktura opisane su u odgovarajućim poglavljima, a ovdje se prikazuje opći plan ustrojstva moždanog debla.

Na prijelazu iz kralježnične u produljenu moždinu dolazi do bitnih promjena unutarnjeg ustrojstva

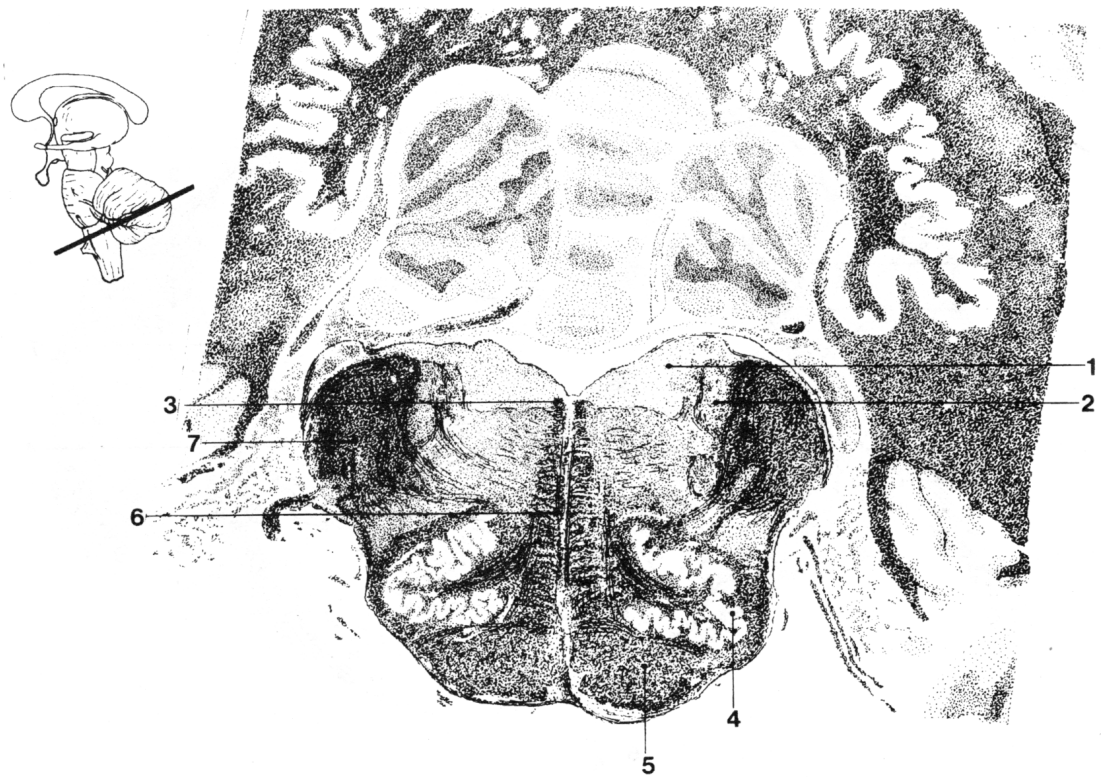
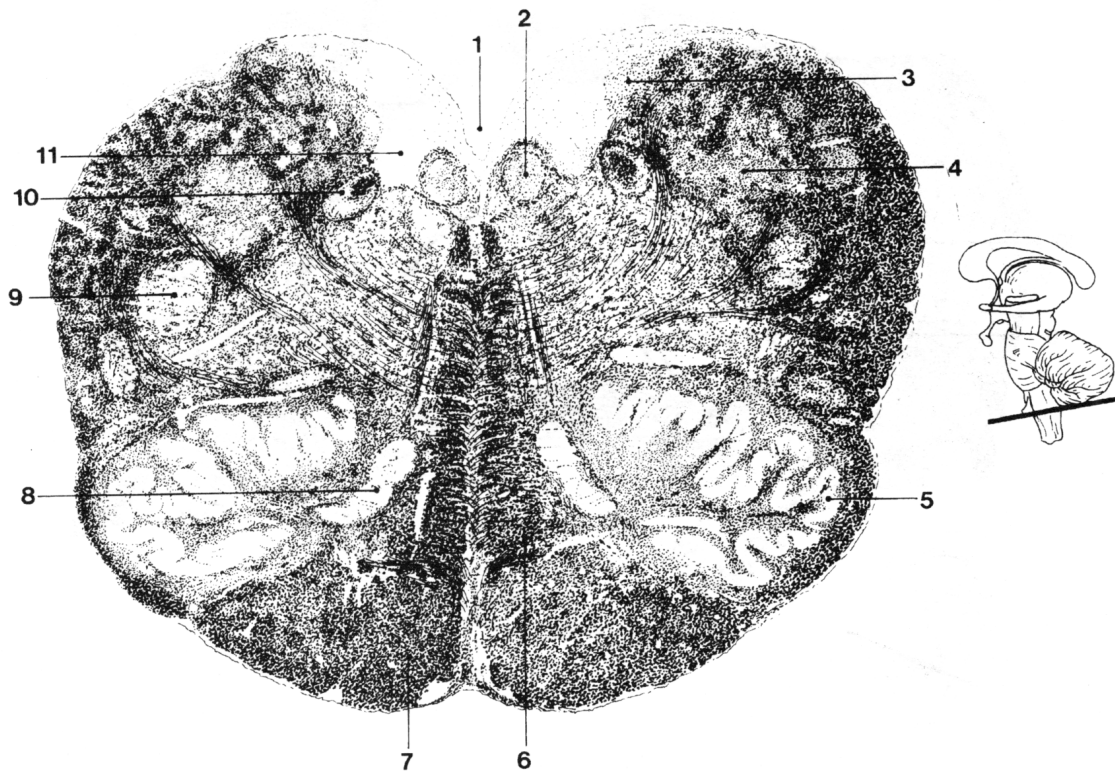
Unutarnje ustrojstvo zatvorenog i otvorenog dijela produljene moždine bitno se razlikuje. Zatvoreni dio još uvijek dosta nalikuje kralježničnoj moždini, jer je tu siva tvar još uvijek okružena izvanjskim slojem bijele tvari, a šupljina IV. moždane komore je sužena u uski središnji kanal. No,

rostralni otvoreni dio pokazuje niz značajnih promjena:

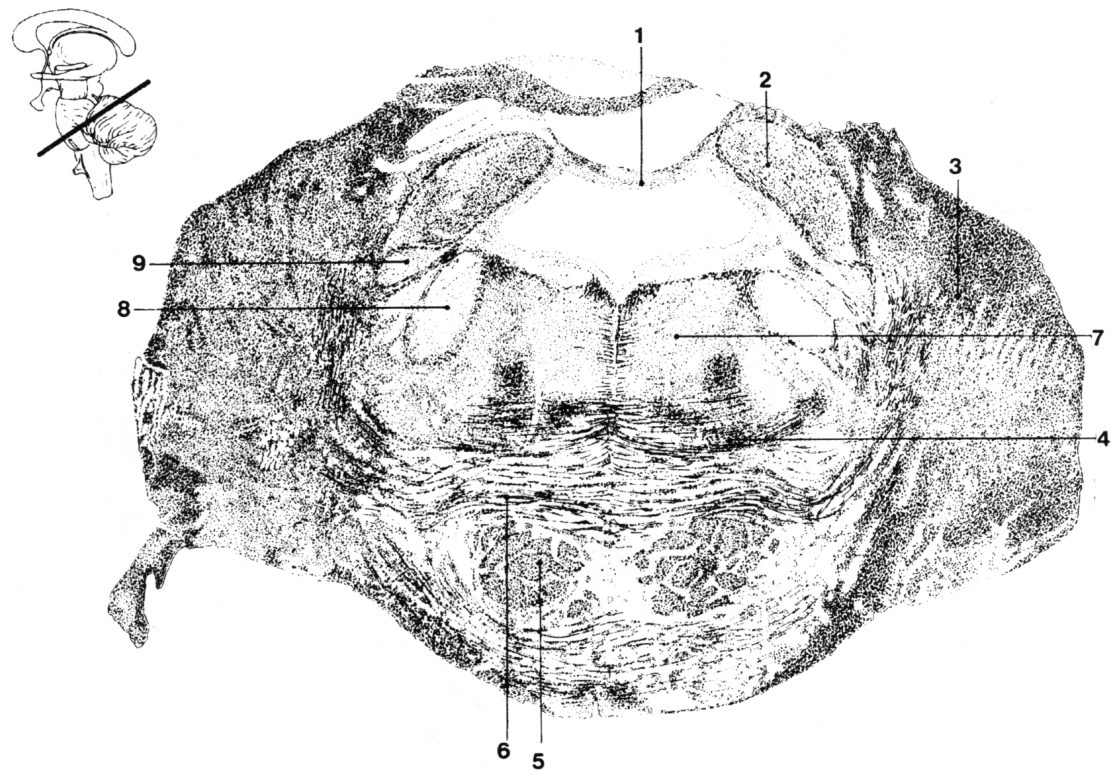
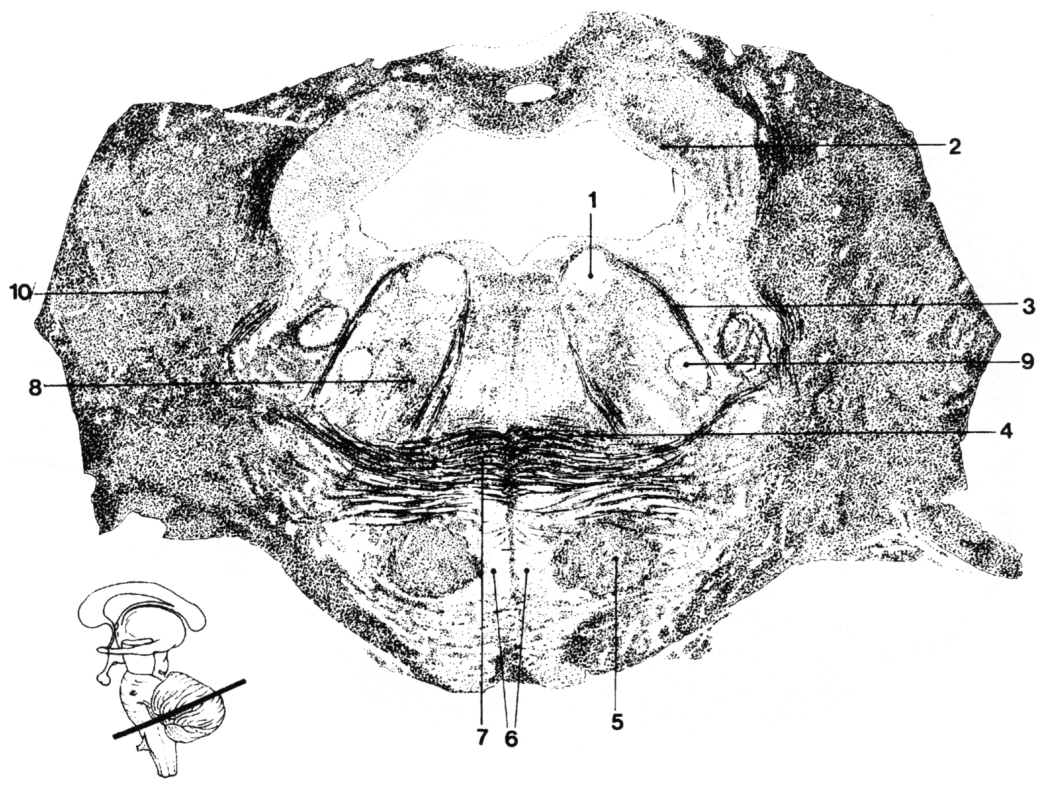
- Središnji kanal se proširi u IV. moždanu komoru, a produljena moždina se “rasklopi poput knjige” (ono što je u kralježničnoj moždini bilo dorzalno u otvorenom dijelu produljene moždine postaje lateralno).
- Zbog toga u dnu IV. moždane komore osjetne jezgre moždanih živaca (koje su rostralni nastavak dorzalnog roga kralježnične moždine) leže lateralno od graničnog žlijeba (*sulcus limitans*), motoričke jezgre moždanih živaca (koje su rostralni nastavak ventralnog roga) leže uz središnju crtu (između graničnog i središnjeg žlijeba), a autonomne (parasimpatičke) jezgre moždanih živaca (koje su rostralni nastavak lateralnog roga) leže između motoričkih i osjetnih jezgara (sl. 15-1).
- Lissauerov snop (*fasciculus dorsolateralis*) se nastavlja u spinalni put trigeminusa (*tractus spinalis n. trigemini*), a *substantia gelatinosa Rolandi* se nastavlja kao *nucleus spinalis n. trigemini* (= *substantia gelatinosa n. trigemini*).
- Središnja siva tvar silno se razvije i oblikuje retikularnu formaciju (*formatio reticularis*).
- Pojavljaju se nove osjetne jezgre (*nucleus gracilis*, *nucleus cuneatus*) i nove motoričke jezgre (sklop donje olive).
- Na ventralnoj strani produljene moždine jasno se ističe kortikospinalni put kao *pyramis medullae oblongatae*, a njegovo križanje (*decussatio pyramidum*) označuje granicu produljene i kralježnične moždine.
- Pojavljaju se i druge posebne jezgre (npr. serotoninske *nuclei raphe*s) i novi snopovi aksona (npr. FLM snop, *lemniscus medialis*, *pedunculus cerebellaris inferior*).



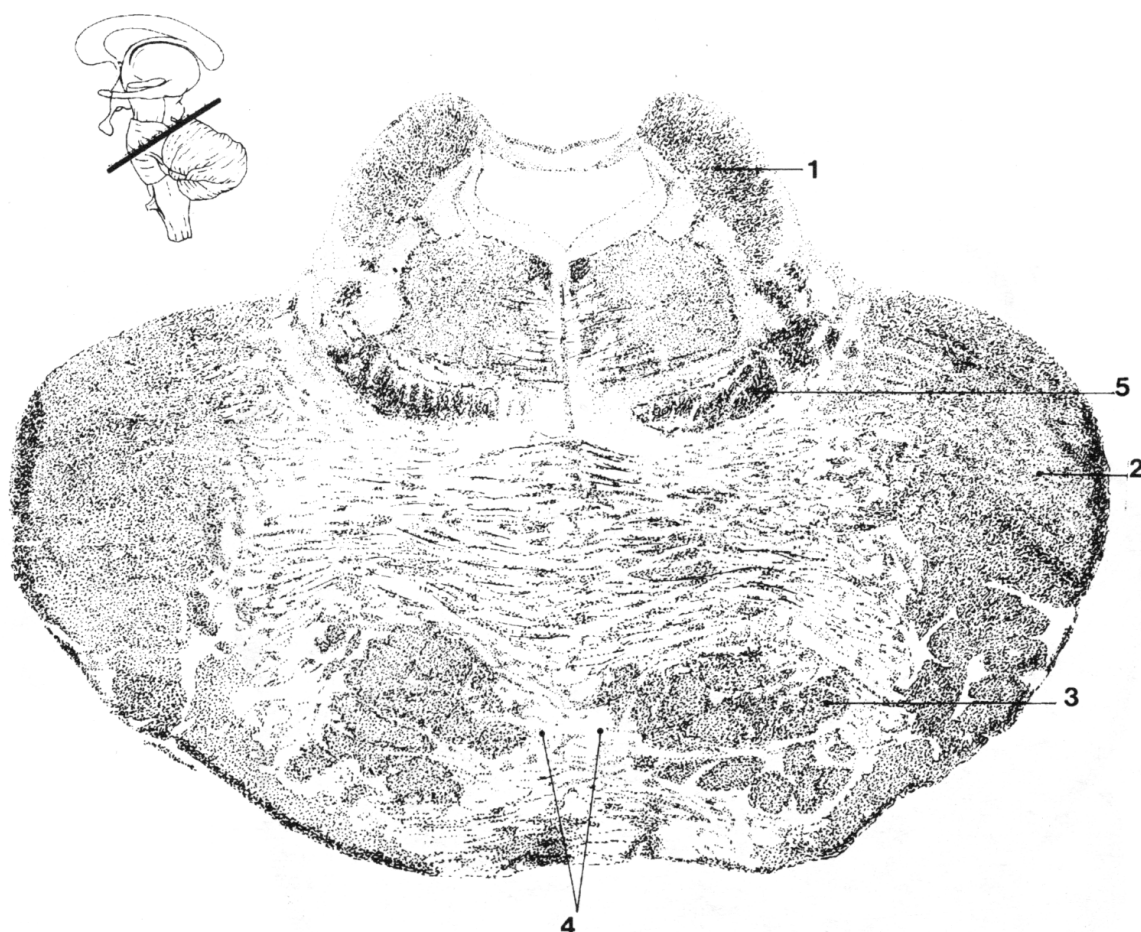
Slika 15-1. Shema razmještaja funkcionalnih nizova jezgara moždanih živaca u odnosu na dva glavna žlijeba dna rombne udubine – srednjocrtni žlijeb (*sulcus medianus*) i granični žlijeb (*sulcus limitans*). Za pojedinosti vidi tekst.



Slika 15-2. (gore) i slika 15-3. (dolje)



Slika 15-4. (gore) i slika 15-5. (dolje)



Slika 15-6.

Vanjski izgled moždanog debla izraz je njegove unutarnje građe – izbočine i polja na površini odgovaraju jezgrama ili snopovima aksona u dubini

Kaudalno-kranijalni niz poprečnih mijeloarhitektonskih presjeka kroz moždano deblo (od spinomedularnog do mezodiencefaličkog prijelaza, slike 15-2 do 15-8) pokazuje da različite izbočine i polja na površini moždanog debla odgovaraju jezgrama ili snopovima aksona u njegovoj nutrini te da se siva i bijela tvar moždanog debla izravno nastavljaju u sivu i bijelu tvar kralježnične moždine (kaudalno) i međumozga (kranijalno). Takav niz presjeka je najpogodniji za prikaz glavnih struktura i općeg plana ustrojstva moždanog debla.

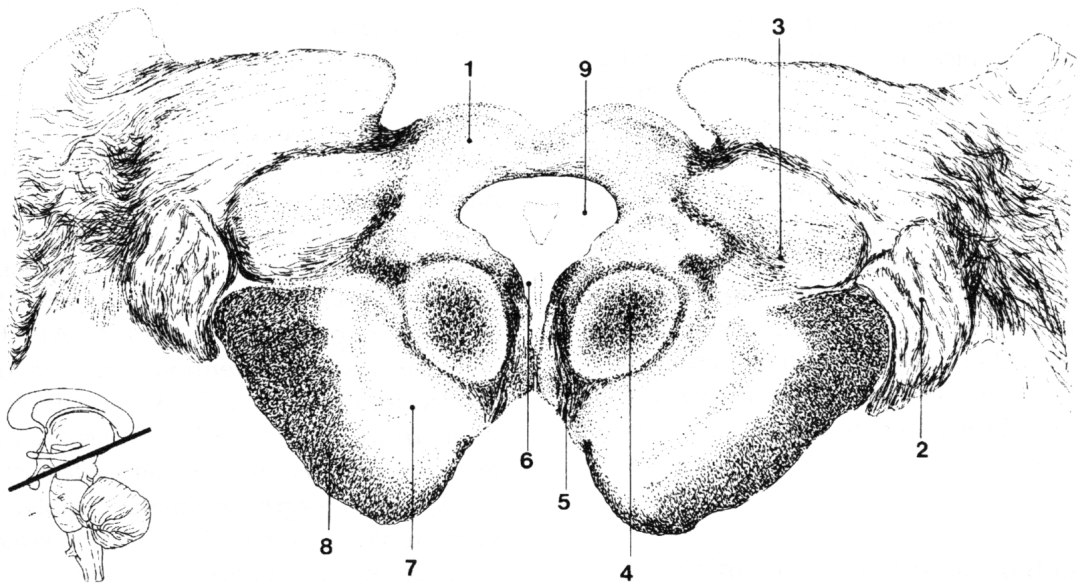
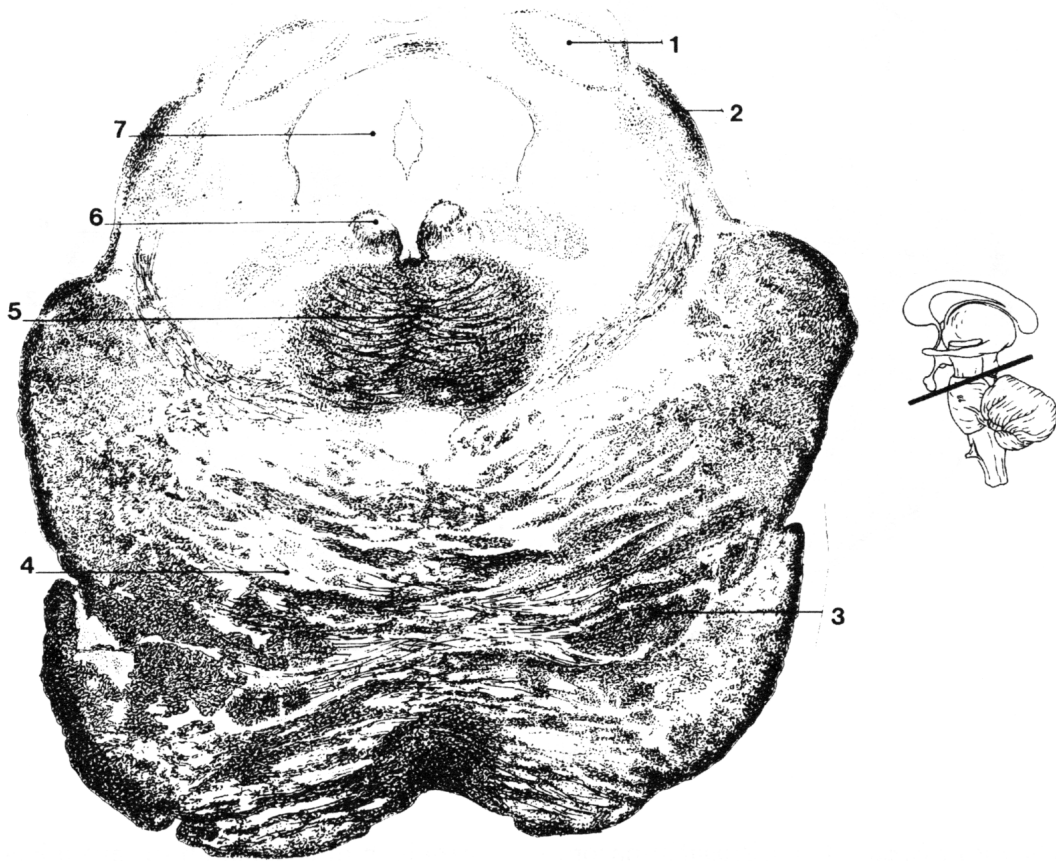
Slika 15-2 (presjek kroz sredinu produljene moždine i kaudalni kraj rombne udubine). *Pyramis medullae oblongatae* je zapravo kortikospinalni put (7 – *tractus corticospinalis*); *oliva medullae oblongatae* je sklop donje olivarne jezgre (5 – *nucleus olivaris inferior*; 8 – *nucleus olivaris accessorius medialis*). *Tuberculum gracile* sadrži *nucleus gracilis* (3), a *tuberculum cuneatum* sadrži *nucleus cuneatus* (4). Trokut XII. moždanog živca (*trigonum n. hypoglossi*) prekriva njegovu jezgru (2 – *nucleus n. hypoglossi*), a trokut X. moždanog živca (*trigonum n. vagi*) prekriva dorzalnu jezgru vagusa (11 – *nucleus dorsalis n. vagi*). U blizini te jezgre je solitarna jezgra (10 – *nucleus solitarius*), a lateralno je velika spinalna jezgra V. živca (9 – *nucleus spinalis n. trigemini*). Uz središnju crtu je veliki trokutasti snop aksona (6 – *lemniscus medialis*), a na vršku tog trokuta je manji snopić aksona u blizini jezgre XII. živca (*fasciculus longitudinalis medialis* = FLM

snop; na slici nije označen brojem!). Sredinom dna rombne udubine ide srednjocrtni žlijeb (1 – *sulcus medianus*).

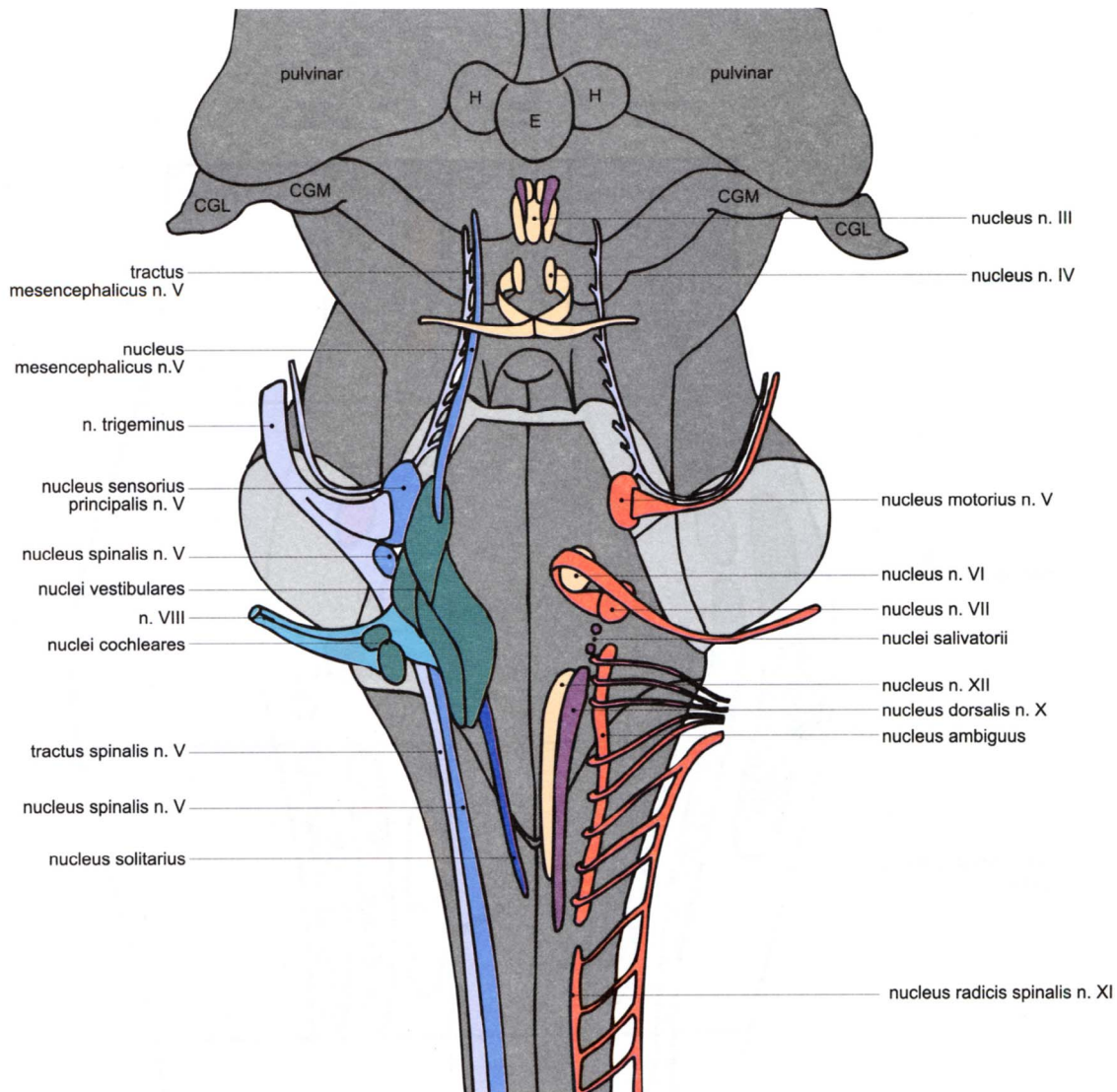
Slika 15-3 (presjek kroz kranijalni dio produljene moždine). I na ovoj razini se vide *tractus corticospinalis* (5), *nucleus olivaris inferior* (4), *lemniscus medialis* (6) i FLM snop (3), ali se pojavljuju i nove strukture: *pedunculi cerebellares inferiores* (7), sklop vestibularnih jezgara (1 – *nucleus vestibularis medialis*; 2 – *nucleus vestibularis lateralis*), a mali mozak oblikuje krov IV. komore.

Slika 15-4 (presjek kroz kaudalni dio mosta). Došlo je do brojnih bitnih promjena unutarnjeg ustrojstva. *Corpus trapezoidum* (7) označuje granicu tegmentuma (dorzalno) i baze mosta (ventralno). Baza mosta sastoji se od goleme mase vodoravno usmjerenih aksona koji polaze od jezgara ponsa (6 – *nuclei pontis*) i lateralno oblikuju srednje krakove malog mozga (10 – *pedunculi cerebellares medii*). *Tractus corticospinalis* više nije na ventralnoj površini, nego je “razbijen” u nekoliko uzdužnih snopova aksona (5 – *fasciculi longitudinales pontis*) usred baze mosta. Ni *lemniscus medialis* (4) više nije okomito usmjereni trokutasti snop uz središnju crtu, nego je vodoravno usmjereni snop u tegmentumu, lateralno od trapezoidnog tijela.

Tegmentum mosta sadrži brojne strukture, a ovdje su istaknute dvije jezgre moždanih živaca: *nucleus n. abducentis* (1) kojoj na dnu rombne udubine odgovara *colliculus facialis*, te *nucleus n. facialis* (9) u dubini ventrolateralnog tegmentuma, od koje aksoni u luku odlaze prema dorzalnoj površini (3 – *fila radicularia n. facialis*), zavijaju oko jezgre abducensa i tu oblikuju *genu internum n. facialis*, a potom naglo zaviju ventrolateralno i iz moždanog debla izlaze u



Slika 15-7. (gore) i slika 15-8. (dolje)



Slika 15-9. Jezgre deset moždanih živaca raspoređene su u tegmentumu moždanog debla u sedam uzdužnih nizova (vidi i sl. 15-10), te po načelu 2:4:4. Jezgre III. i IV. živca su u srednjem mozgu, jezgre V., VI., VII. i VIII. živca su uglavnom u mostu, a jezgre IX., X., XI. i XII. živca su u produljenoj moždini. Za pojedinosti vidi tekst. Nacrtno, uz izmjene, prema Nieuwenhuys i sur. (1988).

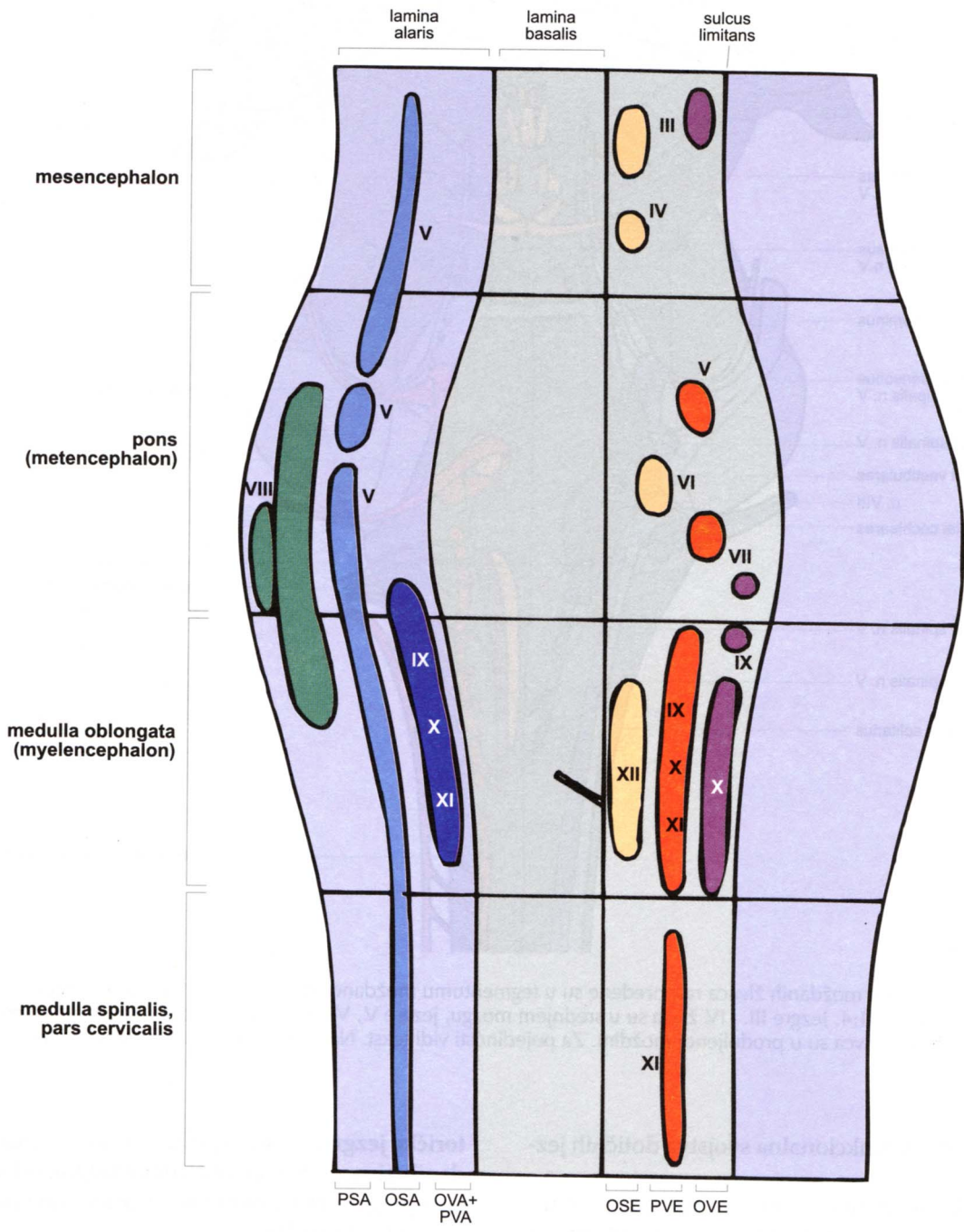
pontocerebelarnom uglu (što se ne vidi na ovom presjeku). U sredini tegmentuma je velik snop aksona (8 – *tractus tegmentalis centralis*) što povezuje crvenu jezgru srednjeg mozga (*nucleus ruber*) sa sklopom donje olive (*tractus rubroolivaris*), a sadrži i glavninu monoaminskih aksona. Uočava se i početni dio gornjih krakova malog mozga (2 – *pedunculi cerebellares superiores*).

Slika 15-5 (presjek kroz središnji dio mosta). Vide se gornji krakovi malog mozga (2), *corpus trapezoidum* (4), *tractus corticospinalis* (5), te *fibrae pontocerebellares* (6 = *fibrae pontis profundae*) koje oblikuju srednje krakove malog mozga (3). Gornji medularni veo (1 – *velum medullare superius*) oblikuje kranijalni dio krova IV. komore. Retikularna formacija (7) čini glavninu tegmentuma mosta, a tu su i glavna motorička i osjetna jezgra V. živca (8 – *nucleus motorius n. trigemini*; 9 – *nucleus pontinus n. trigemini*).

Slika 15-6 (presjek kroz sredinu kranijalne polovice mosta). Vide se gornji (1) i srednji (2) kraci malog mozga, kortikospinalni put (3) i *nuclei pontis* (4), a posebno je uočljiv *lemniscus medialis* (5).

Slika 15-7 (presjek kroz kranijalni dio mosta u ventralnom dijelu, odnosno kroz kaudalni dio srednjeg mozga, tj. donje kolikule, u dorzalnom dijelu). Vidi se kortikospinalni put (3) i jezgre mosta (4) te pet novih bitnih struktura: *colliculi inferiores* (1), *lemniscus lateralis* (2), *decussatio pedunculorum cerebellarium superiorum* (5), *nucleus n. trochlearis* (6) i *substantia grisea centralis mesencephali* (7). Za ovu posljednju je uobičajena i međunarodna oznaka PAG (skraćeno za engl. periaqueductal grisea).

Slika 15-8 (presjek kroz rostralni dio srednjeg mozga, tj. gornje kolikule). Uz PAG (9), vidi se niz novih struktura: *colliculus superior* (1), *nucleus ruber* (4), *nucleus* (6) i *radix* (5) *nervi oculomotorii*, *substantia nigra* (7) i *crus cerebri* (8 = *basis pedunculi*). Dorzolateralno se srednji mozak stapa sa stražnjim dijelom talamusa, od kojeg se vide lateralno i medijalno koljenasto tijelo (2 – *corpus geniculatum laterale*; 3 – *corpus geniculatum mediale*) te *pulvinar* (veliko bijelo polje koje prekriva 2 i 3, a nije označeno brojem).



PSA (n. VIII)

nuclei cochleares:
 nucleus cochlearis dorsalis
 nucleus cochlearis ventralis

nuclei vestibulares:
 nucleus vestibularis medialis
 nucleus vestibularis lateralis
 nucleus vestibularis superior
 nucleus vestibularis inferior

OSA

nucleus mesencephalicus nervi trigemini
 nucleus sensorius principalis n. trigemini
 nucleus spinalis n. trigemini (n. V, VII, IX, X)

OVA + PVA

nucleus solitarius (n. V, VII, IX, X)

OSE

nucleus nervi oculomotorii
 nucleus nervi trochlearis
 nucleus nervi abducentis
 nucleus nervi hypoglossi

PVE

nucleus motorius nervi trigemini
 nucleus nervi facialis
 nucleus ambiguus (n. IX, X, XI)

OVE

nucleus accessorius n. oculomotorii
 nucleus salivatorius superior (n. VII)
 nucleus salivatorius inferior (n. IX)
 nucleus dorsalis nervi vagi

Slika 15-10. Jezgre moždanih živaca i vlakna koja iz njih polaze ili u njima završavaju. Za pojediniosti vidi tekst.

Moždano deblo sadrži 6 funkcionalnih skupina sive tvari

Različite dijelove sive tvari moždanog debla pogodno je razvrstati u 6 temeljnih funkcionalnih skupina:

- 1) **jezgre moždanih živaca** (osjetne, motoričke, parasimpatičke);
- 2) **posebne osjetne jezgre** (*nucleus gracilis, nucleus cuneatus, nucleus olivaris superior, colliculus inferior, colliculus superior*);
- 3) **posebne motoričke jezgre** (*nucleus olivaris inferior, nuclei pontis, nucleus ruber, nucleus niger*);
- 4) **retikularna formacija** (*formatio reticularis*) s tri uzdužne zone: lateralnom parvocelularnom, medijalnom magnocelularnom te središnjom-medijanom zonom (*nuclei raphe*);
- 5) **monoaminske skupine neurona** (noradrenalske skupine A1-A7, npr. *nucleus locus coerulei*; dopaminske skupine A8-A10, tj. *substantia nigra pars compacta* i *area tegmentalis ventralis, VTA*; serotonininske skupine B1-B9, tj. *nuclei raphe*) i **acetilkolininske skupine neurona** (Ch5 = *nucleus tegmenti pedunculopontinus*, Ch6 = *nucleus tegmenti dorsolateralis*);
- 6) **ostale jezgre** s raznolikim funkcijama i vezama (npr. *nucleus interpeduncularis* kao jezgra limbičkog polja mezencefalona).

U tegmentumu su osjetne, motoričke i parasimpatičke jezgre 10 moždanih živaca

U tegmentumu moždanog debla se nalaze osjetne, motoričke i parasimpatičke jezgre deset moždanih živaca (sl. 15-9 i 15-10). Mnemotehničko načelo "2:4:4" kaže da su jezgre dva živca (III, IV) smještene u mezencefalonu, jezgre sljedeća četiri živca (V-VIII) u mostu, a jezgre posljednja četiri živca (IX-XII) u produljenoj moždini. Načelo je u cjelini točno, no ima i iznimke: npr. trigeminus ima po jednu jezgru u svakom dijelu moždanog debla.

Kao i spinalni živci, kranijalni živci imaju 4 opće funkcionalne vrste aksona: opća somatska aferentna (OSA) somatosenzibilna vlakna, opća visceralna aferentna (OVA) viscerosenzibilna vlakna, opća somatska eferentna (OSE) motorička vlakna za poprečnoprugaste mišiće, te opća visceralna eferentna (OVE) parasimpatička i simpatička vlakna.

Međutim, moždani živci imaju i još 3 posebne vrste vlakana (jer su neki osjetni organi ili vrste mišića nazočni jedino u području glave): **posebna somatska aferentna** (PSA) slušnovestibularna vlakna, **posebna visceralna aferentna** (PVA) okusna vlakna, te **posebna visceralna eferentna** (PVE) motorička vlakna za mišiće što se razvijaju od ždrijelnih lukova. (To su obični poprečnoprugasti mišići, ali se razvijaju od prednjeg dijela probavne cijevi – npr. žvačni i mimični mišići te mišići glasnica).

Dakle, jezgre moždanih živaca su dijelom rostralni nastavci dorzalnog (OSA), ventralnog (OSE) i lateralnog (OVE, OVA) roga kralježnične moždine, a dijelom oblikuju tri posebne skupine jezgara u kojima završavaju PSA i PVA vlakna, odnosno iz kojih polaze PVE vlakna.

Mnemotehničko načelo "7 vrsta vlakana – 7 stupića jezgara" kaže da su jezgre moždanih živaca raspoređene u 7 uzdužnih nizova (stupića, kolurni) u tegmentumu moždanog debla te da je svaki niz povezan s odgovarajućom funkcionalnom vrstom vlakana neovisno o tome kroz koji moždani živac ta vlakna prolaze (sl. 15-10).

Posebne osjetne jezgre su u tegmentumu i tektumu

U produljenoj moždini su *nucleus gracilis* i *nucleus cuneatus*, dvije važne postaje uzlaznog puta za prijenos kožnog i potkožnog osjeta dodira, pritiska i vibracije te osjeta položaja i kretanja udova i tijela (kinestezija). Tijela prvog neurona tog puta su pseudounipolarni neuroni spinalnih ganglija, a njihovi centralni nastavci oblikuju *fasciculus gracilis* i *fasciculus cuneatus*. Tijela drugog neurona tog puta su u *nucleus gracilis* i *nucleus cuneatus*, a aksoni tih neurona križaju stranu u produljenoj moždini kao *fibrae arcuatae internae* i potom oblikuju *lemniscus medialis* (sl. 15-2 i 15-3).

U tegmentumu mosta su posebne jezgre koje sadrže tijela trećeg neurona slušnog puta: *nucleus olivaris superior, nucleus corporis trapezoidei, nucleus lemnisci lateralis*. Te tri jezgre oblikuju **sklop gornje olive**. Dio slušnog puta su i donji kolikuli (*colliculi inferiores*) u tektumu mezencefalona.

Posebne motoričke jezgre su *nucleus ruber, nucleus niger, nuclei pontis* i *sklop donje olive*

U tegmentumu srednjeg mozga su velika crvena jezgra (*nucleus ruber*) te crna jezgra (*nucleus niger = substantia nigra*). U tegmentumu produljene moždine je **sklop donje olive**, a u tom sklopu je najveća jezgra *nucleus olivaris inferior*, čiji aksoni kao vitičasta vlakna završavaju u kori malog mozga. U bazi mosta su *nuclei pontis*. Na tim jezgrama sinaptički završava *tractus corticopontinus*, a aksoni iz tih jezgara kao *fibrae pontocerebellares* oblikuju srednje krakove malog mozga i sinaptički završavaju u kori malog mozga kao mahovinasta vlakna.

Retikularna formacija proteže se kroz cijelo moždano deblo

Retikularna formacija (*formatio reticularis*) je velika masa raštrkanih neurona i raznoliko usmjerenih snopića aksona, koja oblikuje glavnu masu tegmentuma i ispunjava prostor između jasno definiranih jezgara i dugih snopova aksona. Stoga je retikularna formacija (RF) heterogeni skup funkcionalno vrlo različitih struktura. U RF sinaptički završavaju kolaterale skoro svih uzlaznih osjetnih i silaznih motoričkih putova, a ona je brojnim dvosmjernim vezama obilno povezana i s ostalim strukturama moždanog debla, velikim i malim mozgom, međumozgom te kralježničnom moždinom.

Monoaminske i acetilkolininske skupine neurona su u tegmentumu

Monoaminske jezgre su manje skupine neurona moždanog debla, no njihovi su aksoni dugi, imaju golem broj kolaterala i inerviraju sva ostala područja središnjeg živčanog sustava te sudjeluju u nizu općih funkcija (održavanju svijesti i budnosti, regulaciji ciklusa budnosti i spavanja, moduliranju ekscitabilnosti drugih neurona, itd.). No, te jezgre sudjeluju i u nizu specifičnih funkcija, npr. silaznom nadzoru nad prijenosom osjeta boli, silaznom nadzoru nad aktivnošću motoneurona, modulaciji aktivnosti bazalnih ganglija. Monoaminske jezgre razvrstavamo u 4 glavne skupine:

- 1) Skupine **A1-A7** sintetiziraju **noradrenalin**, a glavna takva jezgra je *nucleus locus coerulei*;
- 2) Skupine **A8-A10** sintetiziraju **dopamin**; A9 je *substantia nigra pars compacta* (SNc), a A10 je ventralno polje tegmentuma mezencefalona (VTA);

- 3) Skupine **B1-B9** su zapravo *nuclei raphe*, a sintetiziraju **serotonin**;
- 4) Skupine **Ch5 i Ch6** sintetiziraju **acetilkolin**, smještene su u lateralnom tegmentumu na prijelazu iz mosta u srednji mozak, a imaju posebnu ulogu u budnosti i spavanju.

Ostale posebne jezgre moždanog debla

Tegmentum sadrži i niz drugih manjih jezgara, a neke od njih spominju se u drugim poglavljima. To su, primjerice, *nucleus interpeduncularis* (dio limbičkog polja tegmentuma), *nuclei parabrachiales* i *nucleus Kölliker-Fuse* (uključena u autonomne i visceralne funkcije), *nucleus praepositus hypoglossi* i *nucleus interstitialis Cajal* (uključene u pokretanje očiju).

Kroz moždano deblo prolaze (ili iz njega polaze) dugi osjetni i motorički putovi

Neki dugi osjetni putovi uzlaže kroz tegmentum moždanog debla prema talamusu i kori velikog mozga

Dio uzlaznih aksona što prolaze kroz tegmentum je u sastavu somatosenzibilnog i slušnog puta. Ti aksoni dijelom samo prolaze kroz tegmentum, a dijelom polaze iz specifičnih jezgara tegmentuma. *Lemniscus medialis* je dio puta za osjet finog dodira, pritiska, vibracije i kinestezije; *corpus trapezoidum* i *lemniscus lateralis* su dio slušnog puta. *Tractus spinothalamicus* (= *lemniscus spinalis*) je dio svjesnog puta za osjet boli, temperature i "rubog" dodira. Svi ti putovi završavaju u talamusu, a potom njihove informacije talamokortikalni sustav prenosi do odgovarajućih polja moždane kore.

Neki dugi osjetni putovi uzlaže kroz moždano deblo prema kori malog mozga

Izravni spinocerebelarni putovi polaze iz dorzalnog roga kralježnične moždine, prođu kroz moždano deblo i ulaze u mali mozak. Sličan put polazi iz *nucleus cuneatus accessorius* produljene moždine. Svi ti putovi prenose osjetne informacije iz mišićnih i tetivnih vretena i drugih proprioceptora izravno u mali mozak (za kontrolu tekućih pokreta), pa ne dopiru do razine svijesti.

Kortikospinalni i kortikonuklearni put sliže kroz moždano deblo izravno na bulbospinalne i spinalne motoneurone

U čovjeka i majmuna su posebno dobro razvijeni *tractus corticospinalis* i *tractus corticonuclearis*, koji izravno sinaptički završavaju na motoneuronima ventralnog roga, odnosno motoričkih jezgara moždanih živaca, a imaju ključnu ulogu u svjesnim voljnim pokretima.

Iz moždanog debla polaze silazni motorički i monoaminski putovi u kralježničnu moždinu

Brojni motorički putovi polaze iz moždanog debla i završavaju u ventralnom i lateralnom rogu kralježnične moždine. U sivu tvar sva tri roga kralježnične moždine silaze i monoaminski putovi iz moždanog debla, npr. rafespinalni i ceruleospinalni put. Svi ti putovi završavaju na

interneuronskim mrežama, a samo ponekad izravno na motoneuronima, a imaju ključnu ulogu kao silazni modulacijski sustavi što nadziru prijenos osjetnih informacija prema mozgu (npr. za bol) ili aktivnost refleksnih krugova kralježnične moždine. Interneuronske mreže slikovito nazivamo "vratima" kroz koja različiti silazni (i periferni) utjecaji mogu djelovati na osjetne ili motoričke neurone. Takvi silazni putovi su:

- a) motorički: *tractus rubrospinalis*, *tractus tectospinalis*, *tractus reticulospinalis*, *tractus vestibulospinalis*;
- b) monoaminski: rafespinalni i ceruleospinalni put.

U moždano deblo silaze izvršni putovi iz kore velikog mozga

Moždana kora trajno nadzire većinu gore spomenutih silaznih putova. Takvu nadzornu ulogu imaju *tractus corticorubralis*, *tractus corticoreticularis*, *tractus corticopontinus*, *tractus corticotectalis*. Posebna komponenta kortikospinalnog puta silazi iz somatosenzibilnih polja moždane kore u dorzalni rog kralježnične moždine, pa tako zajedno s monoaminskim silaznim putovima sudjeluje u modulaciji prijenosa osjeta boli i drugih osjeta.

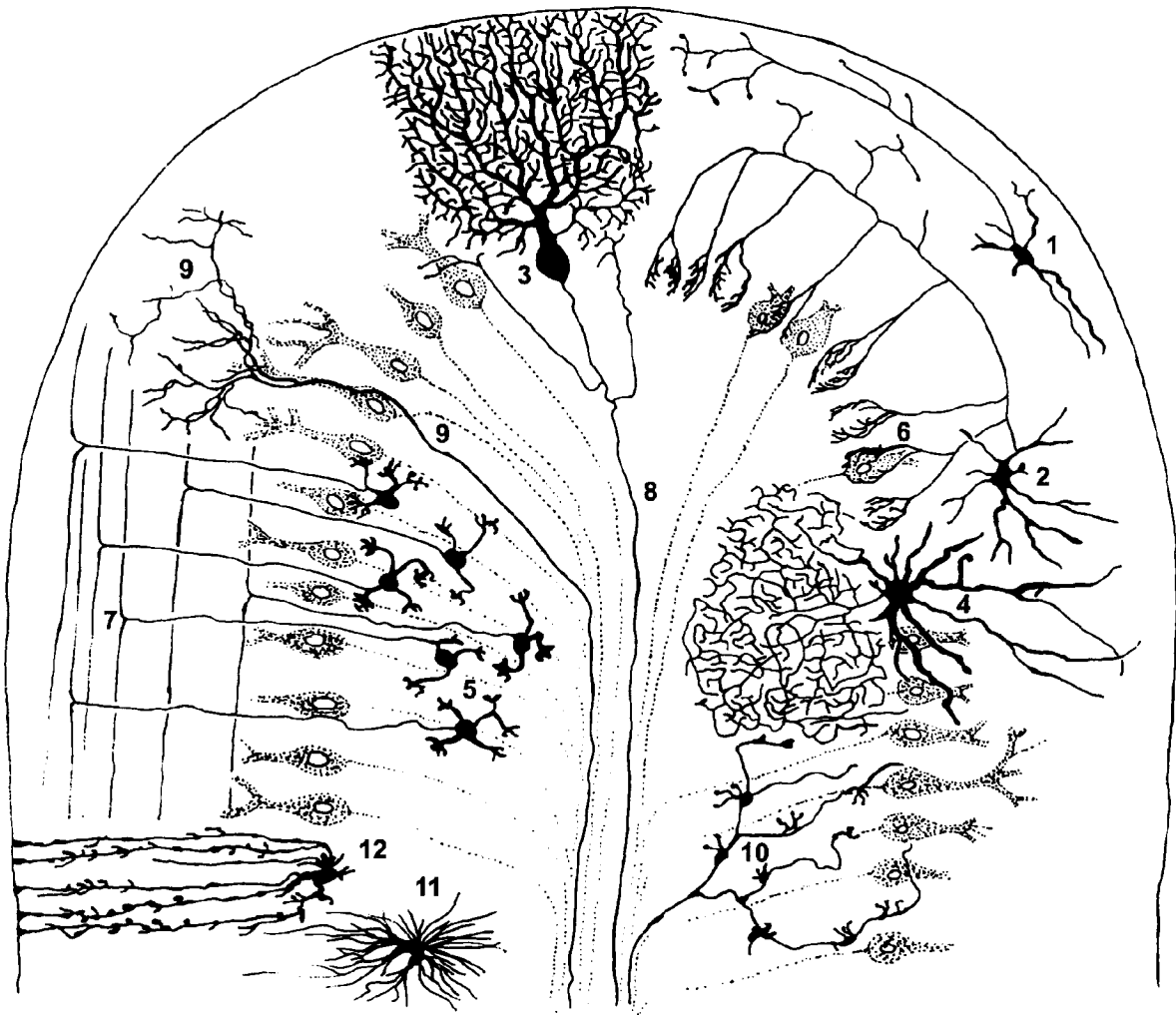
Dva snopa (FLD i MFB) povezuju limbičke strukture s moždanim debлом i kralježničnom moždinom

Limbička područja diencefalona (npr. hipotalamus) i telencefalona (npr. amigdala) upravljaju aktivnošću cijelog autonomnog živčanog sustava. U moždanom deblo smještene su brojne strukture tijesno vezane uz održavanje vitalnih funkcija (rada srca, disanja, itd.) i visceralne reflekse (gutanje, kašljanje, povraćanje, itd.). Limbičke strukture s tim područjima moždanog debla povezuju dva glavna snopa: MFB snop i FLD snop (*fasciculus longitudinalis dorsalis*).

Moždani živci

S moždanim deblo je povezano 10 pari moždanih živaca (III. – XII. živac), a osjetne, motoričke i parasimpatičke jezgre tih živaca u tegmentumu moždanog debla oblikuju 7 funkcionalnih nizova, tj. stupića (sl. 15-10). Funkcionalno razvrstavanje perifernih aksona i pojedinih moždanih živaca omogućuju sljedeća tri para svojstava.

1. Sva živčana vlakna su ili somatska ili visceralna. **Somatska vlakna** inerviraju kožu, potkožno tkivo, poprečnoprugaste mišiće, tetive, ligamente, zglobove čahure i same zglobove. **Visceralna vlakna** inerviraju sluznice probavnog, dišnog i mokraćnospolnog sustava, glatke mišiće i ostale dijelove stijenke krvnih žila i drugih šupljih organa, srčani mišić i ostale utrobnice organe, ezgokrine žlijezde, baroreceptore i kemoreceptore (npr. one u *glomus caroticus* ili u luku aorte).
2. Sva živčana vlakna su ili aferentna ili eferentna. **Aferentna vlakna** vode akcijske potencijale od periferije prema mozgu, a **eferentna vlakna** vode akcijske potencijale od mozga prema perifernim organima. U perifernom živčanom sustavu, aferentno je **osjetno**, a eferentno je **motoričko**; u središnjem živčanom sustavu pojmovi aferentno i eferentno imaju općenitije značenje (u smislu da je aferentno ono što donosi informaciju, a eferentno ono što odnosi informaciju).



Slika 15-11. Pojednostavljeni crtež (prema Cajal 1911) stanične građe kore malog mozga. U 3 sloja (molekularni sloj, sloj Purkinjeovih stanica, zrnati sloj) razmješteno je 5 vrsta neurona: zvjezdaste stanice (1), košaraste stanice (2), Purkinjeove stanice (3), Golgijeve stanice (4) i zrnate stanice (5). Aksoni košarastih stanica oblikuju košarice oko tijela Purkinjeovih stanica (6), a aksoni zrnatih stanica su usporedna vlakna u molekularnom sloju (7). Kroz bijelu tvar prolaze aksoni Purkinjeovih stanica (8) i dvije vrste aferentnih aksona – vitičasta vlakna (9) i mahovinata vlakna (10). Kora sadrži i fibrozne astrocite (11) i posebnu vrstu protoplazmatskih astrocita – Bergmannove stanice (12). Nacrtno prema Cajal (1911).

3. Sva živčana vlakna su ili opća ili posebna. **Opća vlakna** nalazimo i u spinalnim i u kranijalnim živcima, a **posebna vlakna** samo u kranijalnim živcima.

Stoga svako živčano vlakno možemo označiti jednim od tri slova što označuju tri para svojstava: A ili E (aferentno-eferentno), S ili V (somatsko-visceralno) te O ili P (opće-posebno). Moguće je 8 kombinacija od po tri slova, no u stvarnosti postoji samo 7 vrsta vlakana, tj. 7 kombinacija slova:

A. Vlakna spinalnih i kranijalnih živaca:

OSA = opća somatska aferentna (somatosenzibilna) vlakna;

OSE = opća somatska eferentna (motorička) vlakna;

OVA = opća visceralna aferentna (viscerosenzibilna) vlakna;

OVE = opća visceralna eferentna, tj. preganglijska simpatička i parasimpatička vlakna.

B. Vlakna kranijalnih živaca:

PSA = posebna somatska aferentna (slušna i vestibularna) vlakna;

PVA = posebna visceralna aferentna (okusna) vlakna;

PVE = posebna visceralna eferentna vlakna, tj. motorička vlakna za poprečnoprugaste mišiće koji se razvijaju od ždrijelnih lukova (žvačni mišići, mimični mišići te mišići ždrijela i grkljana).

Slika 15-10 prikazuje koja vlakna završavaju u kojoj jezgri moždanog živca (ili iz nje polaze). Ista funkcionalna vrsta vlakana završava u jednoj jezgri, bez obzira na to koji periferni živac ta vlakna spaja s moždanim deblom.

Primjerice, **okusna** (PVA) vlakna su komponente VII., IX. i X. živca, a sva završe u rostralnom (gustatornom) polu solitarne jezgre (*nucleus solitarius*). Neki moždani živci su mješoviti, sastavljeni od nekoliko vrsta vlakana (pa su povezani s nekoliko jezgara u moždanom deblu), dok su drugi sastavljeni samo od jedne vrste vlakana.

Samo OSE vlakna i samo po jednu jezgri imaju: *nervus trochlearis*, *nervus abducens* i *nervus hypoglossus*. To su isključivo



Slika 15-12. Mahovinasta vlakna nalikuju stručcima mahovine (što na svojim vrhovima nose spore). Nacrtno prema Cajal (1911).

motorički moždani živci, a njihove jezgre su: *nucleus n. trochlearis* (u mezencefalonu na razini donjih kolikula), *nucleus n. abducentis* (u ponsu ispod *colliculus facialis*) i *nucleus n. hypoglossi* (u produljenoj moždini ispod *trigonum n. hypoglossi*). *Nervus oculomotorius* ima OSE vlakna (za vanjske očne mišiće i pokretanje očne jabučice) što polaze iz *nucleus n. oculomotorii*, a ima i preganglijska parasimpatička OVE vlakna (za unutarnje očne mišiće, sužavanje zjenice i akomodaciju) što polaze iz *nucleus accessorius oculomotorii* (*Westphal-Edinger*). Obje su jezgre u tegmentumu mezencefalona na razini gornjih kolikula.

Preganglijska parasimpatička OVE vlakna polaze iz četiri jezgre i iz moždanog debla izlaze kroz četiri živca: *nucleus accessorius oculomotorii* *Westphal-Edinger* (*nervus oculomotorius*), *nucleus salivatorius superior* (*nervus facialis*), *nucleus salivatorius inferior* (*nervus glossopharyngeus*) i *nucleus dorsalis nervi vagi* (*nervus vagus*).

Samo PVE vlakna ima *nervus accessorius* (za dio mišića grkljana) i ta vlakna polaze iz *nucleus ambiguus* u produljenoj moždini; spinalni korijen tog živca ima OSE vlakna, no ta vlakna polaze iz vratnih odsječaka kralježnične moždine i inerviraju mišiće vrata i ramena. Motorička PVE vlakna za mišiće ždrijela i grkljana polaze iz jedne jezgre (*nucleus ambiguus*), ali iz moždanog debla izlaze kroz tri živca: *nervus glossopharyngeus*, *nervus vagus* i *nervus accessorius*.

Samo PSA vlakna, ali čak 6 jezgara, ima *nervus vestibulocochlearis*. Taj živac ima 4 vestibularne jezgre (*nucleus vestibularis superior, inferior, medialis et lateralis*) vezane uz organ ravnoteže (*organum vestibulare*) te 2 kohlearne jezgre (*nucleus cochlearis dorsalis et ventralis*) vezane uz slušni Cortijev organ (*organum spirale Corti*).

Somatosenzibilna OSA vlakna dolaze kroz četiri živca (V., VII., IX. i X. živac), a sva završavaju u tri osjetne jezgre trigeminusa. OSA vlakna su centralni nastavci pseudounipolarnih neurona smještenih u odgovarajućim osjetnim ganglijima moždanih živaca. Kroz navedena četiri živca u moždano deblo ulaze i **viscerosenzibilna OVA vlakna**, a sva završavaju u kaudalne 2/3 solitarne jezgre. Jezgre i funkcije živaca koji inerviraju vanjske očne mišiće (III., IV. i VI. živac) opisane su u posebnom poglavlju, a isto vrijedi i za jezgre i funkcije VIII. živca.

Nervus trigeminus

Trigeminus je najveći moždani živac koji ima i motorička PVE vlakna (*portio minor s. radix motoria n. trigemini*) i osjetna

OSA i OVA vlakna (*portio maior s. radix sensibilis n. trigemini*), a povezan je s jednom motoričkom i tri osjetne jezgre u moždanom deblu. PVE vlakna su aksoni motoneurona smještenih u *nucleus motorius n. trigemini* u tegmentumu mosta, a inerviraju: žvačne mišiće, *musculus tensor tympani*, *musculus tensor veli palatini* i *venter anterior musculus digastrici*.

OSA vlakna su centralni nastavci pseudounipolarnih neurona polumjesečastog ganglija (*ganglion semilunare Gasseri*), prenose različite vrste kožnog osjeta i završavaju u tri jezgre trigeminusa. Vlakna što prenose osjet dodira, pritiska i vibracije iz kože lica završavaju u glavnoj osjetnoj jezgri (*nucleus sensibilis principalis s. pontinus n. trigemini*). Vlakna što prenose osjet boli i temperature iz područja lica završavaju u spinalnoj jezgri (*nucleus spinalis n. trigemini*) u produljenoj moždini. Primarni osjetni neuroni za osjet propriocepcije i kinestezije iz žvačnih mišića smješteni su u mezencefaličkoj jezgri (*nucleus mesencephalicus n. trigemini*) – to su jedini primarni osjetni neuroni smješteni unutar središnjeg živčanog sustava, a kroz trigeminus prolaze samo njihovi periferni nastavci!

U polumjesečastom gangliju smještena su i tijela primarnih osjetnih visceralnih neurona, dok njihovi centralni nastavci kao OVA vlakna završavaju u kaudalne 2/3 solitarne jezgre (*nucleus solitarius*).

Nervus facialis

Nervus facialis ima četiri vrste vlakana (OSA, PVA, OVE, PVE), a u tegmentumu mosta ima motoričku jezgru (*nucleus n. facialis*) i parasimpatičku jezgru (*nucleus salivatorius superior*). Motorička PVE vlakna inerviraju mimične mišiće te *musculus stapedius*, *musculus stylohyoideus*, *platysma*, *venter posterior musculus digastrici*. Preganglijska parasimpatička OVE vlakna odlaze u *ganglion submandibulare* i *ganglion pterygopalatinum* (za inervaciju suzne žlijezde i žlijezda slinovnica). Okusna PVA vlakna iz prednje 2/3 jezika završavaju u okusnom polu solitarne jezgre, a somatosenzibilna OSA vlakna iz dijela kože uške, vanjskog zvukovoda i dijela bubnjića završavaju u spinalnoj jezgri trigeminusa.

Tijela primarnih osjetnih neurona (i somatskih i okusnih) su u gangliju vanjskog koljena (*ganglion geniculi externi*) u piramidi sljepoočne kosti (*canalis facialis*). Periferni nastavci primarnih okusnih neurona kroz *chorda tympani* i *n. lingualis* dolaze do okusnih pupoljaka u prednje 2/3 sluznice jezika, a centralni nastavci obje vrste osjetnih neurona oblikuju tanki živac, *nervus intermedius Wrisbergi*, koji u moždano deblo ulazi u pontocerebelarnom uglu (kao i glavno deblo facijalnog živca). Kroz Wrisbergov živac putuju i preganglijski parasimpatički aksoni facijalnog živca, do odgovarajućih parasimpatičkih ganglija.

Fila radicularia motoričke jezgre facijalisa imaju poseban tok u moždanom deblu (sl. 15-4). Motorička jezgra smještena je u ventrolateralnom dijelu tegmentuma mosta. Aksoni iz te jezgre prvo idu dorzomedijalno prema dnu IV. komore, potom zaviju oko površnog dijela jezgre abducensa (*colliculus facialis* na dnu komore!) oblikujući unutarnje koljeno živca (*genu internum n. facialis*), a potom naglo zaviju u ventrolateralnom smjeru i iz moždanog debla izlaze u pontocerebelarnom uglu.

Nervus glossopharyngeus, nervus vagus i nervus accessorius

Nervus glossopharyngeus i *nervus vagus* imaju 5 vrsta vlakana (OSA, OVA, PVA, PVE, OVE), a *nervus accessorius* ima samo

PVE vlakna. Za sva tri živca, PVE vlakna polaze iz zajedničke motoričke jezgre u produljenoj moždini, *nucleus ambiguus*. OSA vlakna IX. i X. živca završavaju u spinalnoj jezgri trigeminusa, a OVA i PVA vlakna IX. i X. živca završavaju u solitarnoj jezgri. Stoga su jedine zasebne jezgre IX. i X. živca dvije parasimpatičke jezgre u produljenoj moždini: *nucleus salivatorius inferior* (IX) i *nucleus dorsalis nervi vagi* (X). Ako se izuzme spinalni korijen, XI. živac nema vlastite zasebne jezgre. Okusna PVA vlakna IX. i X. živca povezana su s okusnim pupoljcima stražnje trećine sluznice jezika, epiglotisa i okolne sluznice ždrijela.

Stanični temelji ponašanja: neuronski nizovi, putovi, krugovi, mreže i sustavi

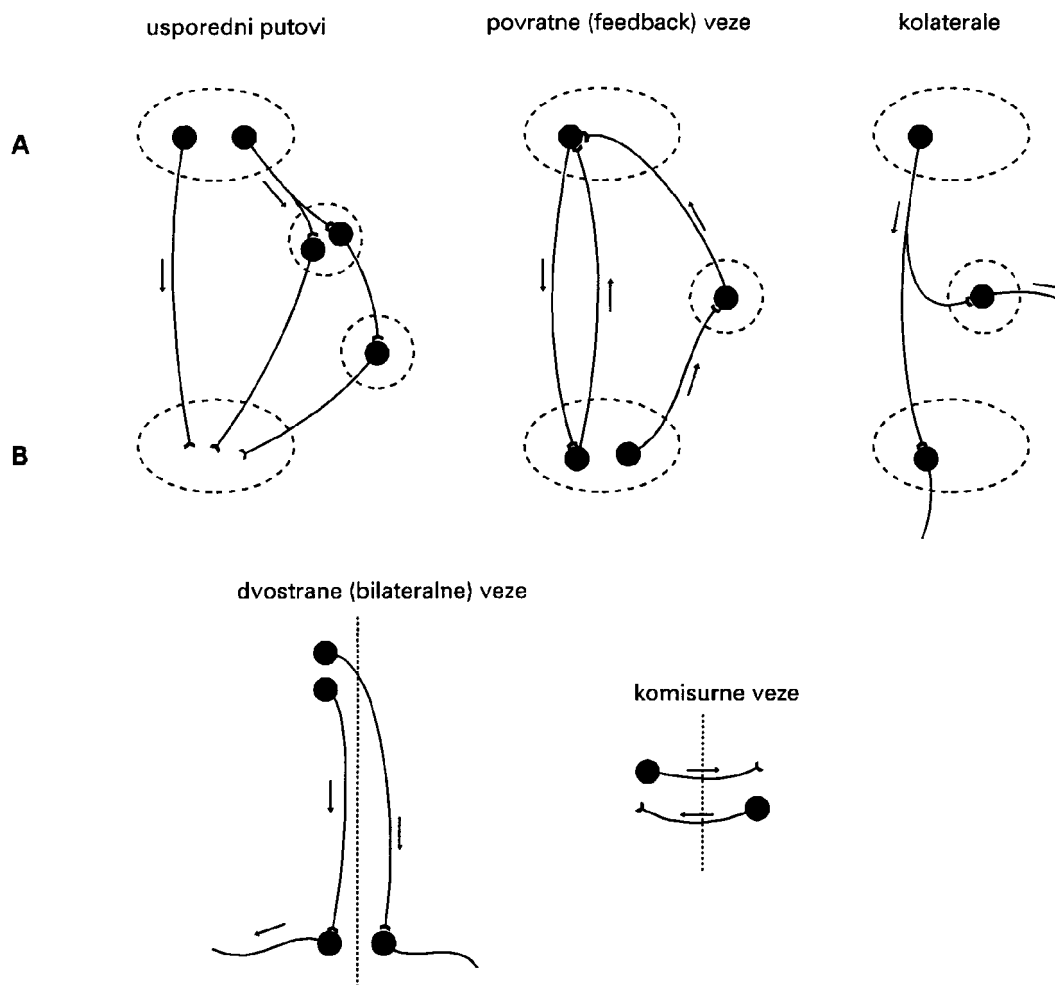
Neuroni su međusobno povezani na niz različitih načina

Neuroni su međusobno povezani na različite načine (sl. 12-1), pa mogu oblikovati jednostavne neuronske nizove (što ih, u slučaju motoričkih i osjetnih sustava, obično nazivamo putovima – *tractus*), neuronske krugove i mreže ili cijele neuronske sustave (sastavljene od tisuća ili čak milijuna neurona – npr. vidni sustav, slušni sustav, itd.). Takvi oblici neuronskog povezivanja nazočni su na svim razinama središnjeg živčanog sustava.

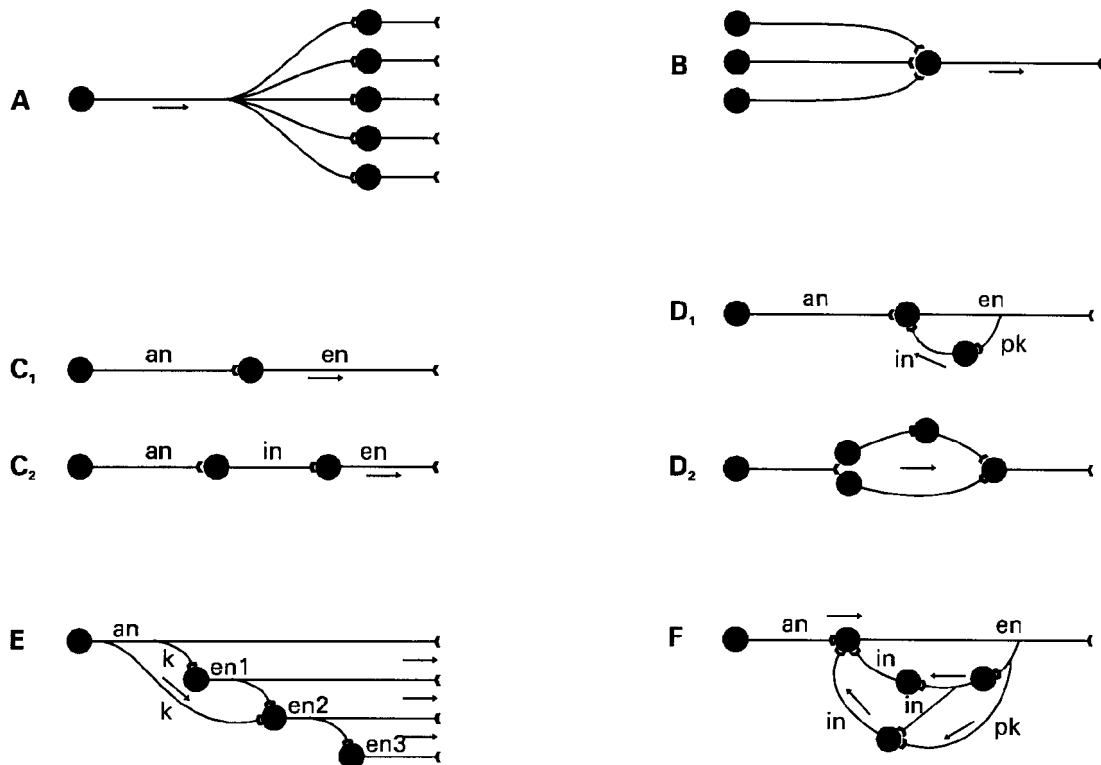
Načelo divergencije i načelo konvergencije su temeljna obilježja funkcioniranja živčanog sustava

Svaki neuron sinaptički je povezan s nizom drugih neurona. Primjerice, centralni nastavak primarnog aferentnog neurona razgrana se u niz presinaptičkih aksonskih završetaka u dorzalnom rogu kralježnične moždine i tako uspostavlja sinapse s brojnim spinalnim neuronima. Riječ je

o **načelu divergencije** (sl. 12-2A). Drugi, posebno upečatljiv primjer divergencije je jezgra moždanog debla, *locus coeruleus*, koja sadrži noradrenalinne neurone, a aksoni tih neurona imaju tisuće aksonskih kolaterala, što završavaju u različitim moždanim područjima i *uspostavljaju sinapse s najmanje 25.000 drugih neurona*. Na taj način jedan neuron može modulirati aktivnost tisuća drugih neurona, što ima ključnu ulogu u nizu moždanih funkcija, a posebice onih uključenih u regulaciju stanja svijesti i stupnjeva budnosti. S druge strane, svaki centralni neuron također prima brojne ekscitacijske i inhibicijske sinapse, što ih uspostavljaju presinaptički aksonski završeci različitih drugih neurona – riječ je o **načelu konvergencije** (sl. 12-2B). Stoga je receptivna površina (membrana dendrita i some) svakog neurona doslovno “pozornica sukobljavanja i suradnje” tisuća raznolikih ekscitacijskih i inhibicijskih učinaka drugih neurona, a ukupna posljedica tih interakcija je nastanak (ili izostanak!) akcijskog potencijala u dotičnom neuronu (proces prostornog i vremenskog zbrajanja te neuronske integracije). Poznat primjer takvog zbrivanja je alfa-



Slika 12-1. Primjeri jednostavnih oblika sinaptičkog povezivanja neurona. **A** označava polazne, a **B** ciljne strukture, dok strelice označuju smjer putovanja akcijskih potencijala. Nacrtno, uz manje izmjene, prema Noback i Demarest (1981).



Slika 12-2. Shematski prikaz nekih vrsta neuronskih nizova, neuronskih krugova i neuronskih mreža (na svim dijagramima, strelice označuju smjer putovanja akcijskih potencijala, an = aferentni neuron, en = eferentni neuron, in = interneuron, a pk = povratna tj. rekurentna kolateralna aksona). **A.** Načelo divergencije: akson jednog presinaptičkog neurona se razgrana u niz ograna i uspostavlja sinapse s većim brojem postsinaptičkih neurona. **B.** Načelo konvergencije: nekoliko presinaptičkih aksona konvergira, (tj. uspostavlja sinapse) s jednim ciljnim postsinaptičkim neuronom. **C.** Primjeri neuronskih nizova tj. jednostavnih krugova otvorenog tipa: **C1** = niz sastavljen od 2 neurona (aferentnog i eferentnog) i jedne sinapse; **C2** = niz sastavljen od 3 neurona (aferentnog, eferentnog i umetnutog interneurona) i 2 sinapse. **D.** Primjeri jednostavnih neuronskih krugova zatvorenog tipa: **D1** = jednostavni »feedback« krug u kojem eferentni neuron preko svoje aksonske kolaterale i posredstvom interneurona modulira vlastitu aktivnost; **D2** = jednostavni »feed-forward« neuronski krug, u kojem aferentni neuron preko nekoliko uspojedno postavljenih lanaca projekcijskih ekscitacijskih neurona djeluje na ciljni neuron – takvi krugovi mogu biti dio uzlaznih osjetnih ili silaznih motoričkih putova, a na njima se temelje i pojave novačenja i naknadnog odašiljanja (vidi tekst). **E.** Primjer neuronskog kruga s otvorenim i višestrukim nizovima neurona. U takvom krugu, aferentni neuron preko nekoliko aksonskih kolaterala utječe na nekoliko eferentnih neurona, a ti također preko svojih aksonskih kolaterala utječu (u nizu) jedni na druge; dakle, riječ je o posebnom obliku divergencije. **F.** Primjer »pravog« neuronskog kruga zatvorenog tipa (»feedback« krug): u takvom krugu aferentni neuron djeluje na eferentni neuron, no eferentni neuron povratno utječe na taj sinaptički prijenos preko svojih aksonskih kolaterala i niza umetnutih interneurona. Nacrtno, uz manje izmjene, prema Noback i Demarest (1981).

motoneuron ventralnog roga kralježnične moždine, koji je “zajednički završni put” cijelog motoričkog sustava, jer je jedini izravno povezan s mišićima, a na njemu (izravno ili neizravno) konvergentno završavaju svi silazni motorički moždani putovi.

Jednostavni spinalni refleksni krugovi i osjetni i motorički moždani putovi ustrojani su kao monosinaptički i polisintaptički nizovi (“otvoreni krugovi”) neurona

Najjednostavniji oblik povezivanja neurona je monosinaptički refleksni krug, tj. niz sastavljen od samo 2 neurona (jednog aferentnog i jednog eferentnog) i 1 sinapse što ih spaja (sl. 12-2, C1). Sličan, ali malo složeniji sustav nastaje umetanjem interneurona između aferentnog i eferentnog (ciljnog) neurona (sl. 12-2, C2).

Kad je u takvom nizu umjesto inhibicijskog interneurona zapravo projekcijski neuron, riječ je o tipičnom **moždanom p t** (osjetnom, tj. uzlaznom ili motoričkom, tj. silaznom); naime, u tom slučaju aferentni neuron sa sl. 12-2 je npr. primarni aferentni neuron (= prvi neuron osjetnog puta), “interneuron” je zapravo sekundarni osjetni neuron (=

drugi neuron osjetnog puta), a “eferentni” neuron je tercijarni, tj. treći neuron osjetnog puta. Jednostavan primjer takvog niza su prva tri neurona vidnog puta, smještene u mrežnici (fotoreceptor – bipolarna stanica mrežnice – ganglijska stanica mrežnice).

Na isti način možemo razmatrati silazne motoričke putove. Npr. svjesni voljni motorički put (*tractus corticospinalis*) u biti nalikuje monosinaptičkom nizu, jer se sastoji od svega dva neurona: gornjeg motoneurona (= piramidni neuron V. sloja primarne motoričke moždane kore) i donjeg motoneurona (= alfa-motoneuron ventralnog roga kralježnične moždine). Akson gornjeg motoneurona silazi kao kortikospinalni put kroz bijelu tvar velikog mozga, moždanog debla i kralježnične moždine i sinaptički završava na dendritima donjeg motoneurona; akson donjeg motoneurona kroz ventralne korjenove kralježnične moždine i periferni živac dolazi do ciljnog organa, tj. poprečnoprugastog mišića, gdje uspostavi neuromišićnu sinapsu.

Međutim, takav neuronski niz, tj. “otvoreni neuronski krug”, nije samo obilježje osjetnih i motoričkih putova - istu vrstu neuronskog ustrojstva ima i polisintaptički refleks uklanjanja na razini kralježnične moždine. Ukratko, ključno

obilježje ovog oblika neuronskog ustrojstva je da postoji lanac sinaptički povezanih neurona, ali da pritom niti jedan od njih nije povratnim (= rekurentnim) aksonskim kolateralama (bilo izravno bilo neizravno) povezan s prethodnim neuronima dotičnog niza.

Jednostavni “zatvoreni” neuronski krugovi povratne sprege, što se temelje na postojanju rekurentnih kolaterala i inhibicijskog interneurona, imaju modulacijske i zaštitne funkcije

Najjednostavniji oblik zatvorenog (“pravog”) neuronskog kruga nastaje tako što eferentni neuron rekurentnom kolateralom svog aksona ekscitira interneuron, a taj potom najčešće inhibira dotični eferentni neuron (sl. 12-2, D1). Najpoznatiji primjer takvog neuronskog kruga je onaj što uključuje rekurentnu kolateralu alfa-motoneurona ventralnog roga kralježnične moždine i pridruženi interneuron – tzv. **Renshawljevi stanice**. U takvom krugu, interneuron služi kao povratna veza (feedback) usmjerena na prethodni neuron u nizu (pa stoga i zatvara krug – interneuron je 3. neuron niza, a eferentni neuron je 2. neuron niza!). Uočite da u takvom neuronskom krugu eferentni neuron (posredstvom interneurona) može modulirati vlastitu aktivnost. Naime, ne postoji neuron čija bi aksonska kolateralna izravno uspostavila sinapsu na somi ili dendritima vlastitog neurona. Zbog čega je tako? Razmotrite dva jednostavna zamišljena primjera:

- ako je neuron inhibicijski, izravna inhibicijska sinapsa (posredstvom rekurentne kolaterale na npr. somu neurona) “utopila” bi ga u trajnoj neaktivnosti i blokirala svaki prijenos signala kroz takav niz neurona (slikovito govoreći, “ne možeš samog sebe spasiti od utapljanja vukući se rukom za kosu”).
- ako je neuron ekscitacijski, izravna ekscitacijska sinapsa (posredstvom rekurentne kolaterale) odvučla bi ga u začarani krug (*circulus vitiosus*) sve jače ekscitacije i tako ubila (“ekscitotoksična” smrt stanice – slikovito govoreći, “možeš se ubiti vlastitom rukom”).

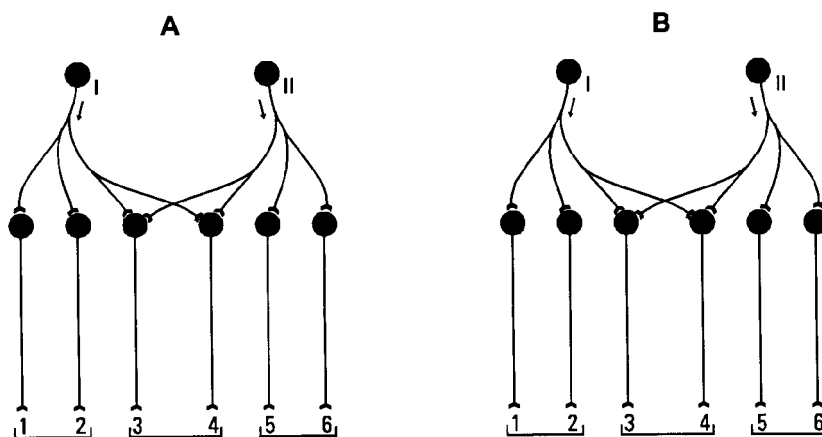
Zbog istog razloga, umetnuti neuron u takvom neuronskom krugu *uijek je inhibicijski* (inače bi došlo do “samoubojstva

rukom vjernog sluge”) – aktivacijom takvog neurona, eferentni neuron zapravo se štiti od pretjerane stimulacije posredstvom aferentnog neurona, a ujedno pridonosi “oštrini i točnosti” signalizacije (jer brzim prekidanjem prijenosa prvog signala omogućuje da se prenese sljedeći signal, ako taj slijedi brzo nakon prvog).

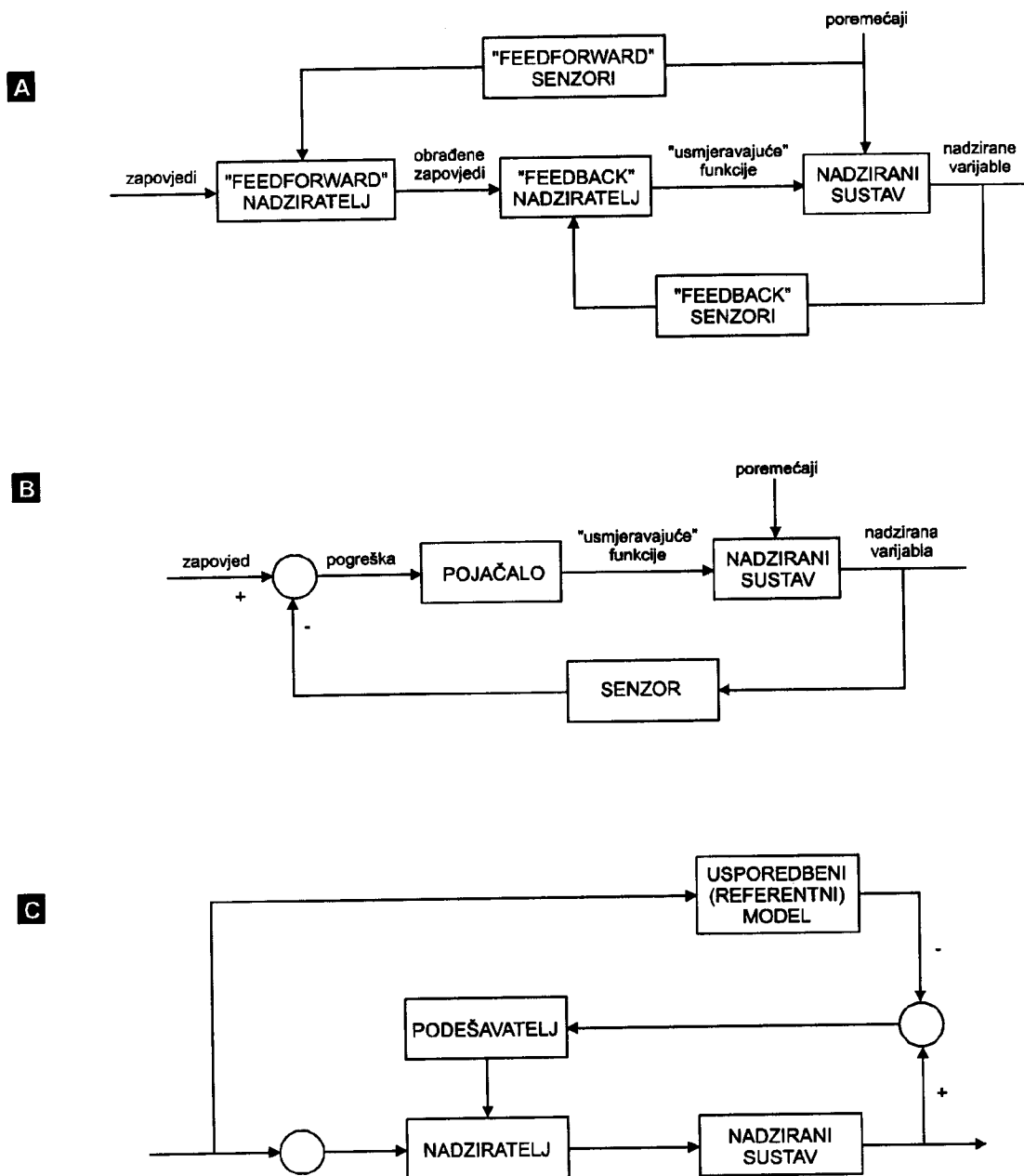
Facilitacija pospješuje odgovor neurona na subliminalne podražaje, a disinhibicija je poseban oblik facilitacije

Facilitacija (dosl. “olakšavanje”) je pojava pri kojoj normalno subliminalni podražaj (što pristize aferentnim aksonom) “pripremi” postsinaptički neuron tako da sljedeći subliminalni podražaj uspije potaknuti nastanak akcijskog potencijala u postsinaptičkom neuronu; dakle, prvi subliminalni podražaj “olakšava” posao sljedećem subliminalnom podražaju. Stoga kažemo da je prvi subliminalni podražaj *facilitirao* postsinaptički neuron (sl. 12-3). Taj prvi podražaj ima sličnu ulogu kao uputa “pzoro!” trkačima tik prije početka utrke – ta uputa “facilitira” izvršenje sljedeće upute, “sad!”. Facilitacija je uključena u mnoge moždane procese, a može nastati na dva načina:

- izravnom aktivnošću ekscitacijskih sinapsi (sl. 12-3) ili
 - sprečavanjem djelovanja inhibicijskih sinapsi.
- Ovo posljednje obično se označava kao **disinhibicija**, a pojavu možemo ukratko razjasniti na poznatom primjeru bazalnih ganglija. Kortikostrijatalni neuroni (neuron 1) su ekscitacijski i aktiviraju neurone strijatuma (neuron 2). Ti su neuroni inhibicijski i inhibiraju neurone unutarnjeg segmenta paliduma (neuron 3). No, i ti su neuroni inhibicijski i inače tonički inhibiraju neurone motoričke jezgre talamusa (neuron 4), a motorička jezgra talamusa ekscitira neurone moždane kore (neuron 1). Dakle, neuron 3 normalno trajno inhibira neuron 4; no, kad ekscitirani inhibicijski neuron 2 inhibira (također inhibicijski) neuron 3, taj neuron 3 prestane inhibirati neuron 4, pa neuron 4 ekscitira neuron 1. Kažemo da je talamički neuron 4 sada *disinhibiran*. Ukratko, “disinhibicija” je “inhibicija inhibitora” što dovodi do “privremenog” “oslobađanja” dotad “zauzdanog” ciljnog neurona – stoga se takve pojave često



Slika 12-3. Primjeri facilitacije (A) i okluzije (B). **Facilitacija:** presinaptički neuroni I i II neovisno ekscitiraju po dva postsinaptička neurona (1,2 te 5,6). No, kad I i II istodobno odašilju akcijske potencijale, može doći do aktivacije 6 (a ne 4) postsinaptička neurona – naime, I i II također subliminalno podražuju postsinaptičke neurone 3 i 4, a tijekom istodobne aktivacije I i II dolazi do zbrajanja njihovih ekscitacijskih učinaka i do posljedice aktivacije tih postsinaptičkih neurona (3 i 4). **Okluzija:** I u ovom slučaju presinaptički neuroni I i II neovisno ekscitiraju po četiri postsinaptička neurona (1,2,3,4 te 3,4,5,6) – dakle, svaki od njih već sam dovoljno snažno ekscitira i dodatne postsinaptičke neurone 3 i 4. Stoga, tijekom istodobne aktivacije presinaptičkih neurona I i II (iako je opet aktivirano 6 neurona kao i u slučaju facilitacije!) nema »novog« sinaptičkog učinka što bi bio specifična posljedica »suradnje« presinaptičkih neurona I i II. Vidi i tekst. Nacrtno, uz manje izmjene, prema Noback i Demarest (1981).



Slika 12-4. A. Konfiguracija nadzornih (feedback i feedforward) sustava. **B.** Dijagram jednostavnog nadzornog sustava negativne (feedback) povratne sprege. **C.** Dijagram prilagodbenog nadzornog sustava s usporedbenim (referentnim) modelom. Prema Houk i Lehman (1987.). Za pojedinosti vidi tekst.

naziva i **pojavama oslobađanja** (engl. releasing phenomena).

Pojave naknadnog okidanja i novačenja temelje se na "otvorenim" neuronskim krugovima s umetnutim višestrukim usporednim nizovima interneurona

Još složeniji primjer povezivanja neurona je *otvoreni neuronski krug s umetnutim višestrukim usporednim nizovima interneurona* (sl. 12-2, D2 i E). Glavna funkcionalna obilježja takvog sustava su: a) postojanje sinaptičke odgode i b) varijabilnost brzine vođenja akcijskih potencijala u različitim komponentama sustava. Funkcionalna posljedica takvog ustrojstva je da *ciljni neuron na kraju takvog niza može biti izložen i produljenoj i promjenljivoj stimulaciji*.

Takvo ustrojstvo primjerice omogućuje pojavu **naknadnog odašiljanja** akcijskih potencijala (engl. afterdischarge).

Razmotrimo to na primjeru polisinaptičkog refleksa uklanjanja. Ako nagazimo na oštar predmet, noga se refleksno podigne, tj. povije u koljenu (stoga "refleks fleksora") i tako ukloni od izvora boli (stoga "refleks uklanjanja"). Taj refleks uključuje najmanje 3 neurona i 2 sinapse, pa je stoga teorijski razmak između podražaja i refleksnog odgovora jednak zbroju vremena potrebnih za vođenje akcijskog potencijala kroz tri aksona i trajanja sinaptičke odgode u dvije sinapse. Međutim, mišić se nastavlja kontrahirati mnogo milisekundi nakon što se stopalo odmaklo od izvora boli, tj. *kontrakcija traje duže od podražaja*. To se tumači pojavom naknadnog odašiljanja (engl. afterdischarge), što je posljedica aktivacije drugih neuronskih krugova /uz već spomenuti disinaptički refleksni krug). Djelovanjem višestrukih i usporednih otvorenih i zatvorenih neuronskih krugova omogućen je slijed živčanih impulsa (= akcijskih potencijala) što na alfa-

motoneuron pristižu nakon male odgode i u različita vremena. Naime, neuralna aktivnost što pristiže kroz dulje polisinaptičke lance, na motoneuron pristiže kasnije od aktivnosti prenesene kraćim polisinaptičkim lancima. Takvi polisinaptički sustavi “recikliraju” neuralnu aktivnost kroz lance interneurona, a posljedica je *trajinja ekscitacija motoneurona – naknadno odašiljanje (što se zbiva i nakon prestanka podražaja) produljuje refleksni odgovor.*

Slično se može protumačiti i **pojava novačenja** (engl. recruitment, “regrutiranje” – naime, u određeni proces uključuje se sve veći broj neurona, kao što se u doba mobilizacije u vojne postrojbe uključuje sve veći broj novaka). Riječ je o elektrofiziološkoj pojavi pri kojoj se *akcijski potencijal u određenom neuronu pojavi tek nakon podraživanja brzim slijedom aferentnih signala* (vidi sl. 12-2, D2). Sklop višestrukih lanaca neurona umetnut je između aferentnog neurona i eferentnog neurona, a ima ključnu ulogu u pojavi novačenja. Novačenje je zapravo *oblik facilitacije* što se temelji poglavito na zatvorenom polisinaptičkom krugu. To možemo ovako razjasniti. Prvi niz aferentnih akcijskih potencijala putuje “račim putem” (otvorena petlja, tj. donji interneuron na sl. 12-2, D2) do eferentnog neurona —no ti su početni podražaji *subliminalne* jakosti, pa sami po sebi *nisu dovoljni* za aktivaciju eferentnog neurona. Iako se isti signali prenose i kroz “dulji put” (gornji niz neurona na sl. 12-2, D2), oni na eferentni neuron pristižu *prekasno* da bi se zbrojili s prvim nizom signala prenesenim kroz “kraći put”. Međutim, signali što pristižu kroz “dulji put” mogu se zbrojiti s *drugim nizom signala* što pristižu kroz “kraći put” – dolazi do *facilitacije* odgovora eferentnog neurona. Ukratko, *novačenje je oblik facilitacije postignut ponavljanjem podraživanjem.*

Homeostatske moždane funkcije temelje se na složenim oblicima zatvorenih neuronskih krugova povratne sprege

Najzanimljiviji primjer, jer ga tipično susrećemo u svim moždanim sustavima, je tzv. *zatvoreni neuronski krug s umetnutim višestrukim usporednim nizovima interneurona* (sl. 12-2, F). Takvi zatvoreni multisinaptički lanci neurona oblikuju povratne (feedback) krugove što omogućuju kruženje signala kroz mrežu (“reverberacija” – stoga se ranije često rabio naziv “reverberacijski krugovi”), pa se tako može prilagodljivo *povećavati ili smanjivati stupanj ekscitabilnosti* različitih neurona što su dijelovi tog sustava. Takvi sustavi djeluju slično sustavima automatskog nadzora kakve opisuju matematičari i inženjeri. Stoga prije razmatranja biološke uloge takvih sustava treba ovladati temeljnim pojmovima o nadzornim sustavima.

Nadzorni s stavi s s stavi što reg liraj rad dr gih s stava

Nadzorni s stavi (engl. control systems) su sustavi što nadziru i reguliraju rad drugih sustava, a temeljne komponente nadzornog sustava (i njihove odnose) prikazuje sl. 12-4A. **Ulaz** (engl. input) takvog sustava je *neovisna varijabla* što djeluje na stanje sustava (sukladno smislenim i jezičnim potrebama, umjesto izraza “ulaz” često rabimo izraze “ulazne informacije”, “ulazne funkcije sustava” ili jednostavno “zapovijedi”); **izlaz** (engl. output) takvog sustava je *ovisna varijabla* što je određena stanjem sustava (i za to često rabimo izraze “izlazne informacije”, “izlazne funkcije sustava” ili jednostavno “nadzirane varijable”).

Naime, opća namjena nadzornog sustava je *nadziranje vrijednosti određenih varijabli unutar unparijed određenih granica*. Te nadzirane varijable su izlazi tzv. **nadziranog s stava** (sl. 12-4A). Stanje nadziranog sustava rezultat je dvije vrste ulaznih utjecaja: a) poremećaja i b) “usmjeravajućih” funkcija (engl. forcing functions). **Poremećaji** su nenadzirani ulazi što uzrokuju neželjene promjene stanja nadziranog sustava (pa stoga i neželjene promjene vrijednosti nadzirane varijable). **“Usmjeravaj će” f nkcije** su ulazi kojima se može tako upravljati da uzrokuju (“usmjere”) promjene stanja nadziranog sustava u željenom smjeru. “Usmjeravajuće” funkcije su izlazne funkcije posebnog sustava, **nadziratelja** (engl. controller), a nastaju na temelju ulaznih zapovijedi što ih nadziratelj prima. Te ulazne zapovijedi su ili zapovijedi o željenoj izvedbi (npr. silazni motorički signali iz mozga) ili signali što ih dostavljaju senzori (npr. aferentni signali iz osjetnih organa i receptora).

Senzori mogu biti u nadzorni sustav uklopljeni bilo tako da *detektiraju poremećaje (feedforward modus)* bilo tako da *detektiraju učinke što ih poremećaji imaju na nadziranu varijablu (feedback modus)*. Svaka konfiguracija ima specifične prednosti.

Feedback nadziratelji djeluju prema načelu *negativne povratne sprege* (engl. negative feedback) (sl. 12-4B). Ključno obilježje je *zatvorena petlja (krug) nadziranja*, što se automatski suprotstavlja bilo kojoj pogrešci, tj. odklonu od željenog djelovanja sustava. Na tom načelu primjerice radi termostat. Senzor bilježi nadziranu varijablu, tj. izlaznu funkciju nadziranog sustava. Izlazna funkcija senzora (signal proporcionalan nadziranoj varijabli) se “oduzima” od zapovjednog signala (što određuje željenu vrijednost nadzirane varijable) i tako nastaje **signal pogreške**. Taj korak u djelovanju nadzornog sustava je *detekcija pogreške* (engl. error detection). Potom posebno **pojačalo** pojačava (amplificira) signal pogreške i svoj signal odašilje u nadziratelja, što potom stvara “usmjeravajuću” funkciju kojom “ispravlja” poremećeno djelovanje nadziranog sustava i time vraća vrijednost nadzirane varijable u željene okvire.

Servomehanizmi su feedback sustavi što odgovaraju brzo i točno na zapovijedi. Tipičan primjer servomehanizma je sobni termostat. Primjer biološkog servomehanizma je “moždani termostat”, tj. hipotalamički sustav za nadziranje i održavanje tjelesne temperature.

Nadalje, **feedforward nadziratelji** posebno su učinkoviti u provođenju “predviđajućeg” nadzora što se temelji na prethodnom iskustvu. Tako npr. djeluju motorički sustavi što upravljaju *balističkim pokretima* (npr. nagli udarac šakom u glavu protivnika, bacanje lopte) – takvi se pokreti odvijaju *prebrzo* da bi ih se moglo “popravljanje” na temelju povratnih osjetnih informacija, pa se stoga izvode strelovito, na temelju “procjena i proračuna” što počinjavaju na prethodnom dugogodišnjem iskustvu. Značajan primjer balističkih pokreta su skokoviti pokreti očiju (sakade).

Feedforward modus djelovanja također je učinkovit i u zadaćama regulacije. Kako se poremećaji općenito pojavljuju prije svojih učinaka, feedforward senzori pružaju “predviđajuće” informacije o prijetećim neželjenim promjenama nadzirane varijable. Tad nadziratelj mora proračunati očekivani učinak poremećaja na nadziranu varijablu i na vrijeme proizvesti “usmjeravajuću” funkciju što će spriječiti učinak poremećaja. Za takav proračun potrebno je imati **sporedbeni (referentni) model** (sl. 12-4C), a preciznost regulacije ovisi o točnosti tog modela.

Teorijski, feedforward modus sposoban je potpuno eliminirati pogrešku; no, u životu ni senzori ni referentni modeli najčešće nisu toliko precizni. Stoga su živa bića razvila strategije poboljšavanja izvođenja i feedback i feedforward sustava – **s stave prilagodbene kontrole** (sl. 12-4C). Uz već opisane komponente, prilagodbeni sustav ima i posebni podsustav što vrednuje vrsnoću odgovora na zapovjedi i poremećaje, a rezultate tog vrednovanja rabi kao podlogu za poboljšavanje svojstava nadziratelja. Najpoznatiji primjer sustava prilagodbenog nadzora je proces **učenja**, jer se tu prethodno iskustvo rabi za poboljšavanje funkcioniranja sustava, tj. organizma. Biolozi i mnogi psiholozi običavaju kao primjere sustava prilagodbenog nadzora navoditi jednostavnu vrstu učenja – *operantno kondicioniranje* (na razini “jednog dana u životu jedinke”), te odabirno preživljavanje najprilagođenijih, tj. *evoluciju* (na razini “životnog vijeka vrste”). Konceptualnim okvirom nadzornih sustava možemo tumačiti ne samo pojave na razini fiziološke regulacije pojedinih tjelesnih funkcija (npr. homeostatskih funkcija), nego i pojave na razini cjelokupnog ponašanja i funkcioniranja organizma u okolini.

Ustrojstvo neurotransmitterskih sustava i retikularne formacije

Neurotransmiteri brze ekscitacije i inhibicije: glutamat i GABA

Glutamat je neurotransmiter piramidnih neurona moždane kore i većine dugih silaznih i uzlaznih projekcijskih sustava

Glutamat je neurotransmiter piramidnih neurona moždane kore, pa time i svih asocijacijsko-komisurnih i projekcijskih vlakana moždane kore. Glutamat je neurotransmiter i talamokortikalnih aksona, primarnih aferentnih vlakana, fotoreceptora, bipolarnih i ganglijskih stanica mrežnice te aksona dugih uzlaznih osjetnih putova (*tractus spinothalamicus, fasciculus gracilis, fasciculus cuneatus, lemniscus medialis, lemniscus lateralis, tractus spinocerebellaris*). Glutamat je također neurotransmiter projekcijskih neurona subtalamičke jezgre (*fibrae subthalamopallidales et subthalamonigrales*), zrnatih interneurona kore malog mozga i ekscitacijskih interneurona moždane kore (spinozne zvjezdaste stanice).

GABA je neurotransmiter većine interneurona središnjeg živčanog sustava i većine projekcijskih neurona bazalnih ganglija i malog mozga

GABA je glavni inhibicijski neurotransmiter u cijelom živčanom sustavu, a u kralježničnoj moždini i donjem dijelu moždanog debla tu ulogu uz GABA ima i glicin. GABA je neurotransmiter svih inhibicijskih interneurona moždane kore, strijatuma, diencefalona i moždanog debla i malog mozga. Većina tih neurona uz GABA sintetizira i barem još jedan neuropeptid (somatostatin, kolecistokinin, neuropeptid Y, tvar P, encefalin, galanin, vazoaktivni intestinalni polipeptid). No, GABA je i neurotransmiter projekcijskih neurona kore malog mozga (Purkinjeove stanice), projekcijskih neurona SNr (*fibrae nigrotectales, fibrae nigrothalamicae*), projekcijskih neurona GPi i GPe (*fibrae pallidothalamicae, fibrae pallidosubthalamicae*) i projekcijskih neurona strijatuma. GABA je također neurotransmiter projekcijskih neurona retikularne jezgre talamusa.

Sustavi acetilkolinških neurona

Acetilkinolin je neurotransmiter motoneurona i neuromišićne sinapse, neurotransmiter preganglijskih aksona simpatičkog i parasimpatičkog sustava te neurotransmiter postganglijskih aksona parasimpatičkog sustava. Acetilkinolin je također neurotransmiter krupnih interneurona strijatuma, mnogih amakrinih stanica mrežnice, subpopulacije Golgijevih stanica kore malog mozga te jednog dijela pontocerebelarnih vlakana. No, acetilkolin je neurotransmiter i nekih specifičnih skupina neurona u moždanom deblu i mediobazalnom telencefalonu. Ti acetilkolinški neuroni imaju važnu ulogu u moduliranju aktivnosti moždane kore i talamusa te procesima budnosti i spavanja, pozornosti, učenja i pamćenja. Dijelimo ih u osam skupina (Ch1 – Ch8), od kojih su skupine Ch1-Ch4 smještene u mediobazalnom telencefalonu, skupine Ch5, Ch6 i Ch8 u moždanom deblu, a skupina Ch8 u habenuli.

Acetilkolinški neuroni mediobazalnog telencefalona: skupine Ch1 – Ch4

Mediobazalni telencefalon je smješten ispred preoptičkog područja i lateralno od njega, a ima dva dijela:

- Medijalni telencefalon** (= septalno područje, *regio septalis*), koji sadrži sljedeće strukture: septum telencephali (= *septum pellucidum + septum verum*), *lamina terminalis, organum vasculosum laminae terminalis, organum subfornicale* te *nucleus interstitialis striae terminalis*. Kortikalni površinu septalnog područja čini *gyrus paraterminalis*, a duboke jezgre su: *nucleus septalis medialis, nucleus septalis lateralis* i *nucleus diagonalis pars verticalis*.
- Bazalni telencefalon**, s površinskim paleokorteksom (*substantia perforata anterior* i *gyrus diagonalis Broca*), supkortikalnom bijelom tvari (*tractus diagonalis, ansa peduncularis* i ventralni amigdalofugalni put) i supkortikalne jezgre: *nucleus basalis Meynerti* i *nucleus diagonalis pars horizontalis*.

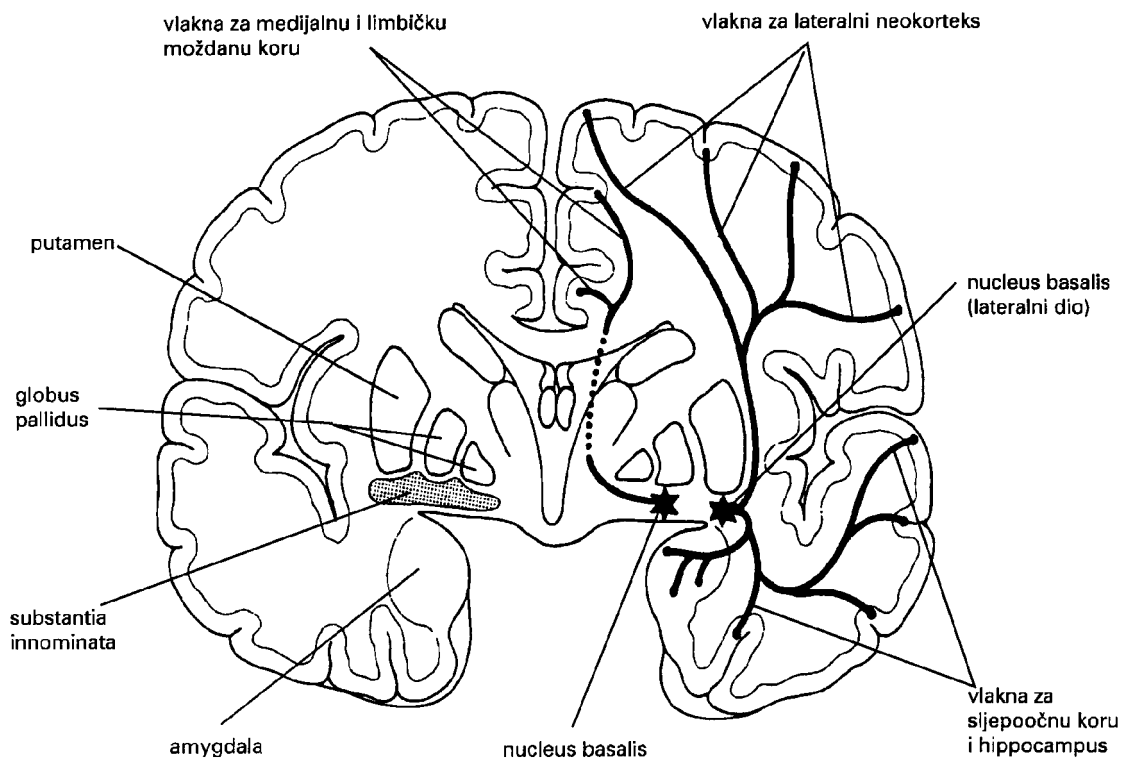
U mediobazalnom telencefalonu je lanac krupnih (magnocelularnih) kolinergičkih neurona koji sintetiziraju acetilkolin. Ti su neuroni podijeljeni u četiri skupine (Ch1-Ch4) i kroz navedene jezgre raspoređeni na sljedeći način:

- Skupina Ch1 je smještena u medijalnoj septalnoj jezgri (oko 10% neurona te jezgre su acetilkolinški).
- Skupina Ch2 je smještena u *nucleus diagonalis pars verticalis* (barem 70% neurona te jezgre su acetilkolinški).
- Skupina Ch3 je smještena u *nucleus diagonalis pars horizontalis* (no, tek 1% neurona te jezgre su acetilkolinški).
- Skupina Ch4 je najveća i smještena u bazalnoj Meynertovoj jezgri (barem 90% neurona te jezgre su acetilkolinški, a u jednoj moždanoj polutki ljudskog mozga ih ima barem 200.000).

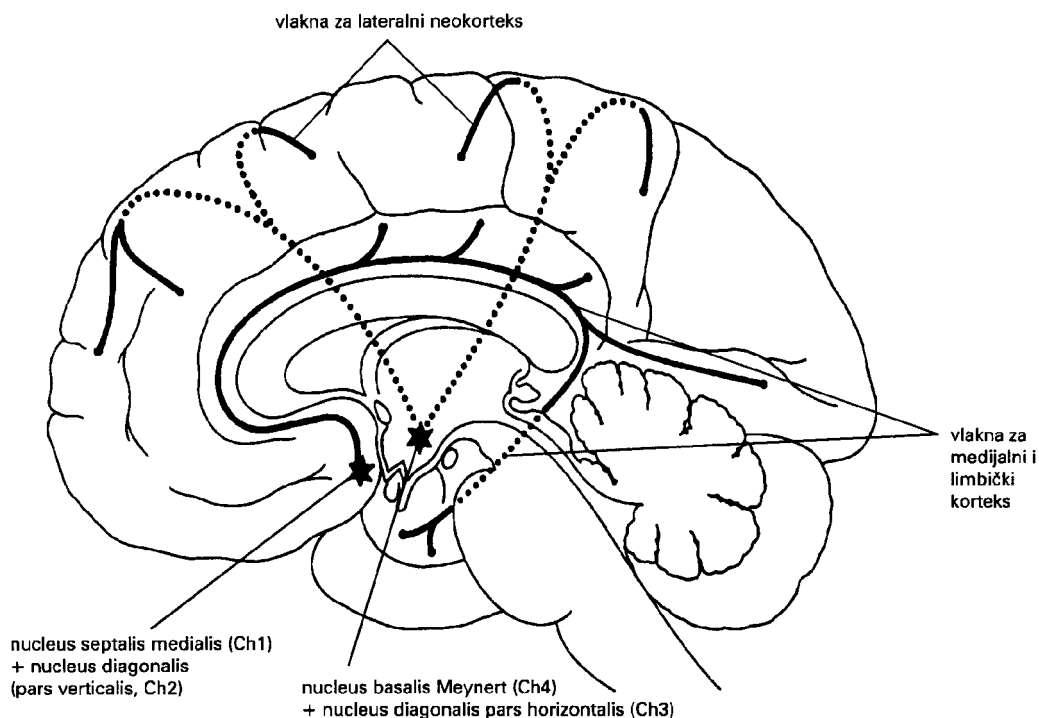
Aksoni neurona Ch1 i Ch2 kroz forniks odlaze u kipokampus (*cornu ammonis* i *fascia dentata*). Aksoni iz Ch2 inerviraju i lateralno područje hipotalamusa, a aksoni iz Ch3 inerviraju *bulbus olfactorius*. Aksoni iz Ch1, Ch2 i Ch3 kroz *stria medullaris thalami* i *tractus habenulointerpeduncularis* idu za habenulu, interpedunkularnu jezgru i ventralno polje tegmentuma mezencefalona (VTA). Aksoni neurona Ch4 odlaze za amigdala (kroz ventralni amigdalofugalni put) i moćno inerviraju cijelu moždanu koru. Osobito mnogo tih acetilkolinških aksona odlazi u sljedeća kortikalna područja: *gyrus cinguli, gyrus parahippocampalis, insula*, prefrontalna i kaudalna orbitofrontalna moždana kora, temporopolarna moždana kora te asocijacijska slušna i vidna moždana kora. Ti acetilkolinški aksoni do moždane kore ne putuju kroz kapsulu internu, nego medijalnim putem kroz cingulum i lateralnim putem kroz kapsulu eksternu. Neuroni Ch4 skupine dio aksona šalju i u talamus.

Acetilkolinški neuroni tegmentuma moždanog debla (Ch5, Ch6 i Ch8) i medijalne habenularne jezgre (Ch7)

Jedna skupina acetilkolinških neurona (Ch7) je smještena u medijalnoj jezgri habenule (*nucleus habenulae medialis*) i aksoni



Slika 17-1. Acetilkolinski sustav mediobazalnog telencefalona inervira cijelu moždanu koru; ti aksoni zaobilaze talamus i moždanoj kori pristupaju medijalnim ili lateralnim putem (oko kalozuma ili kroz kapsulu eksternu).



Slika 17-2. Acetilkolinski neuroni mediobazalnog telencefalona smješteni su u tri jezgre i podijeljeni u četiri skupine, kako slijedi: nucleus septalis medialis (Ch1), nucleus diagonalis pars verticalis (Ch2), nucleus diagonalis pars horizontalis (Ch3) i nucleus basalis Meynert (Ch4). Pritom jezgre medijalnog telencefalona (Ch1 i Ch2) poglavito inerviraju medijalni i limbički korteks, dok jezgre bazalnog telencefalona (Ch3 i Ch4) poglavito inerviraju lateralni neokorteks.

šalje u interpedunkularnu jezgru. Skupina Ch8 je smještena u *nucleus parabriginus* i aksone šalje poglavito u gornji kolikul. Skupine Ch5 i Ch6 su smještene u rostralnom tegmentumu moždanog debla i glavni su izvor kolinergičke inervacije talamusa. Dio kolinergičke inervacije talamusa polazi i iz skupina Ch1-Ch4, no te su projekcije skromne i završe poglavito u retikularnoj, mediodorsalnoj i prednjoj jezgri talamusa. Skupine Ch5 i Ch6 su smještene unutar i oko dvije jezgre tegmentuma na prijelazu iz ponsa u mezencefalona: *nucleus tegmenti pedunculopontinus* (NTP) i *nucleus tegmenti dorsolateralis* (NTD). Najmoćniju kolinergičku inervaciju primaju jezgre talamusa koje su povezane s retikularnim aktivacijskim, limbičkim i vidnim sustavom. CGLd je jedina osjetna relejna jezgra talamusa što prima gustu kolinergičku inervaciju, dok je kolinergička inervacija CGM vrlo oskudna. Čini se da acetilkolinski sustavi (barem na razini talamusa) mnogo moćnije djeluju na obradu vidnih nego na obradu slušnih informacija. Nadalje, *nucleus centre median* (dio CM-Pf sklopa talamusa) prima gustu kolinergičku inervaciju, pa tako acetilkolinski sustavi neurona vjerojatno utječu na palidotalamostrijatalne motoričke krugove. Naime, CM jezgra glavna aferentna vlakna prima iz GPI, a glavnu projekciju šalje u putamen.

Sustavi monoaminskih neurona

Opća podjela monoaminskih neurona u skupine A1-A16 i B1-B9

Početkom 1960-tih godina, skupina švedskih znanstvenika na Sveučilištu u Lundu i Karolinska institutu u Stockholmu je razvila histofluorescentne metode za prikaz monoamina u moždanom tkivu i tako po prvi put histološki opisala zasebne skupine neurona u moždanom deblu koje sintetiziraju noradrenalin, dopamin i serotonin. Pritom je uočeno da kateholaminski (= dopaminski i noradrenalinski) neuroni fluoresciraju zeleno, dok indoleaminski (serotoninski) neuroni fluoresciraju žuto. Na temelju toga su sve te skupine neurona podijeljene u dvije temeljne grupe: **kateholaminske skupine A1-16** (A1-A7 su noradrenalinske skupine, a A8-A16 su dopaminske skupine) te **serotoninske skupine B1-B9**.

Svi serotoninski neuroni (skupine B1-B9) su smješteni jedino u moždanom deblu u sklopu *nuclei raphe*. I svi **noradrenalinski neuroni (A1-A7)** su smješteni u moždanom deblu. No, **dopaminski neuroni (A8-A16)** su smješteni u mezencefalonu (A8-A10), u diencefalonu (A11-A14), u preoptičkom području (A15) i u njušnoj lukovici (A16).

Noradrenalinski neuroni: locus coeruleus i skupine A1-A7

Svi noradrenalinski neuroni leže u lateralnoj, parvocelularnoj zoni retikularne formacije produljene moždine i ponsa, a dijelimo u dvije skupine: **skupinu lateralnog tegmentuma** (A1, A2, A5 i A7) koja aksone šalje poglavito u kralježničnu moždinu, moždano deblo, hipotalamus i bazalni telencefalona; **sklop locus coeruleus** (A4 i A6) koji aksone šalje poglavito u moždanu koru, talamus, mali mozak i kralježničnu moždinu. Skupina A6 je *nucleus locus coeruleus*, a u čovjeka sadrži oko 64.000 noradrenalinskih neurona (oko 50% svih noradrenalinskih neurona). Stoga je to glavna noradrenalinska jezgra, a uz to i jedina što inervira neokorteks. Dorzalni produžetak te jezgre kroz krov IV. komore seže u mali mozak (*pars*

cerebellaris nuclei locus coeruleus) i označava se kao skupina A4. Ventralna nakupina neurona skupine A6 također se često opisuje kao zasena jezgrića, *nucleus subcoeruleus* (A6sc). Snopovi noradrenalinskih (NA) aksona u moždanom deblu su i uzlazni i silazni, a većina ih oblikuje **dorzalni kateholaminski snop** koji ulazi u sastav središnjeg puta tegmentuma (*tractus tegmentalis centralis*). Uzlazni aksoni prolaze kroz mezencefalona te kroz Forelovo prerubralno polje H ulaze u lateralni hipotalamus kao dio **MFB snopa** i potom inerviraju svoja ciljna područja u diencefalonu i telencefalonu. Noradrenalinski aksoni iz lokus ceruleus odlaze i bilateralno u mali mozak, kroz gornje pedunkule. Silazne noradrenalinske projekcije su silazni kraci dorzalnog kateholaminskog snopa ili dio FLD snopa, a kao pontospinalni i ceruleospinalni putovi silaze kroz *funiculus lateralis* i bilateralno završavaju u svim dijelovima sive tvari kralježnične moždine. Naravno, silazne projekcije u svom početnom dijelu inerviraju i niz struktura samog rombencefalona.

Dopaminski neuroni: substantia nigra, VTA i skupine A8-A16

U mezencefalonu, dopaminski neuroni skupine A8 su smješteni u retrobulbarnoj jezgri (*nucleus s. area retrorubralis*), oni iz skupine A9 su smješteni u *substantia nigra pars compacta* (SNc), a oni iz skupine A10 u ventralnoj tegmentalnoj areji (VTA). To je ujedno i najveća skupina dopaminskih neurona, a od skupina A8-A10 polazi opsežni uzlazni **mezotelencefalički dopaminski sustav** aksona (sl. 17-6). U diencefalonu, skupinu A11 čine dopaminski neuroni u periventrikularnoj sivoj tvari talamusa i stražnjeg dorzalnog dijela hipotalamusa. Skupina A12 je smještena u području tuber cinereum i aksoni tih neurona oblikuju **tuberoinfundibularni dopaminski sustav** koji regulira lučenje prolaktina. Skupina A13 je smještena u medijalnom dijelu zone incerte, a skupinu A14 oblikuju neuroni smješteni u rostralnom periventrikularnom području. Aksoni dopaminskih neurona skupina A13 i A14 oblikuju *tractus incerto-hypothalamicus*.

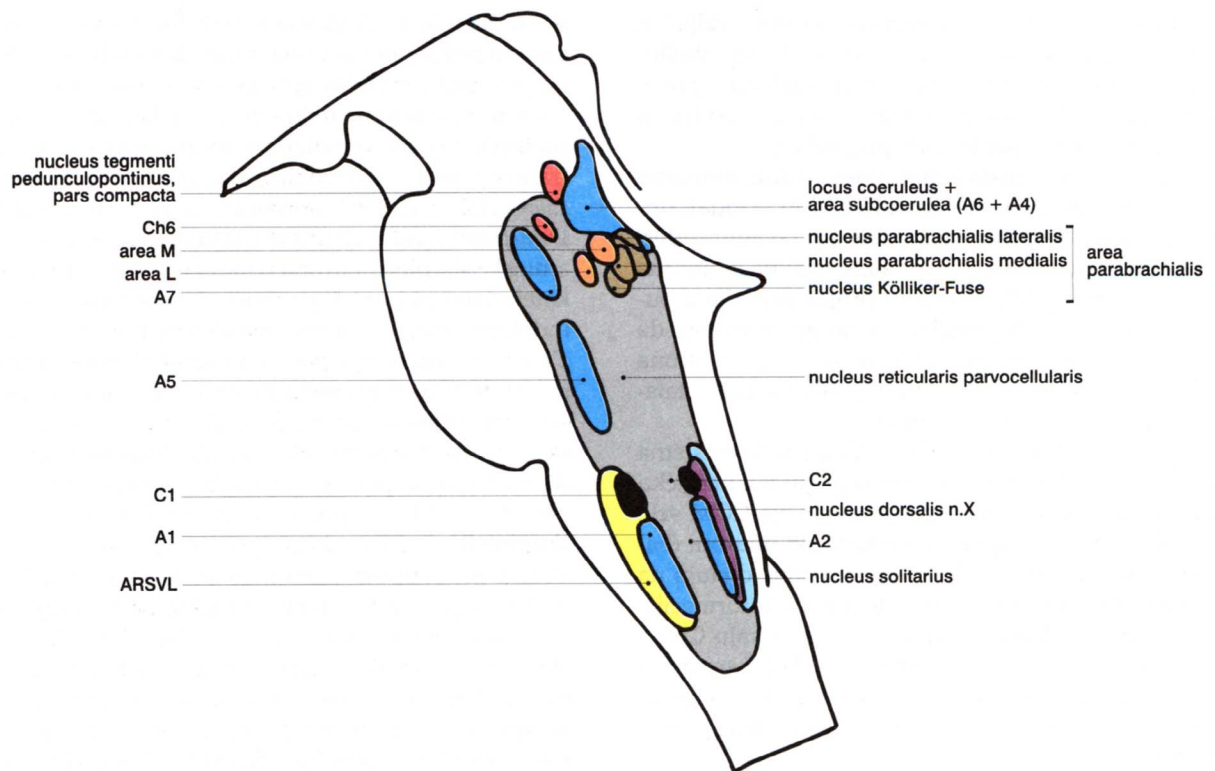
Dopaminski aksoni su glavna komponenta svih snopova kateholaminskih aksona (periventrikularne mreže vlakana, FLD i MFB snopa); jedino u dorzalnom tegmentalnom snopu i centralnom tegmentalnom traktu prevladavaju noradrenalinski aksoni.

Nigrostrijalni put oblikuju aksoni dopaminskih neurona SNc, koji kroz subtalamus i kapsulu internu ulaze u *globus pallidus* i odatle se zrakasto šire u *nucleus caudatus* i *putamen*.

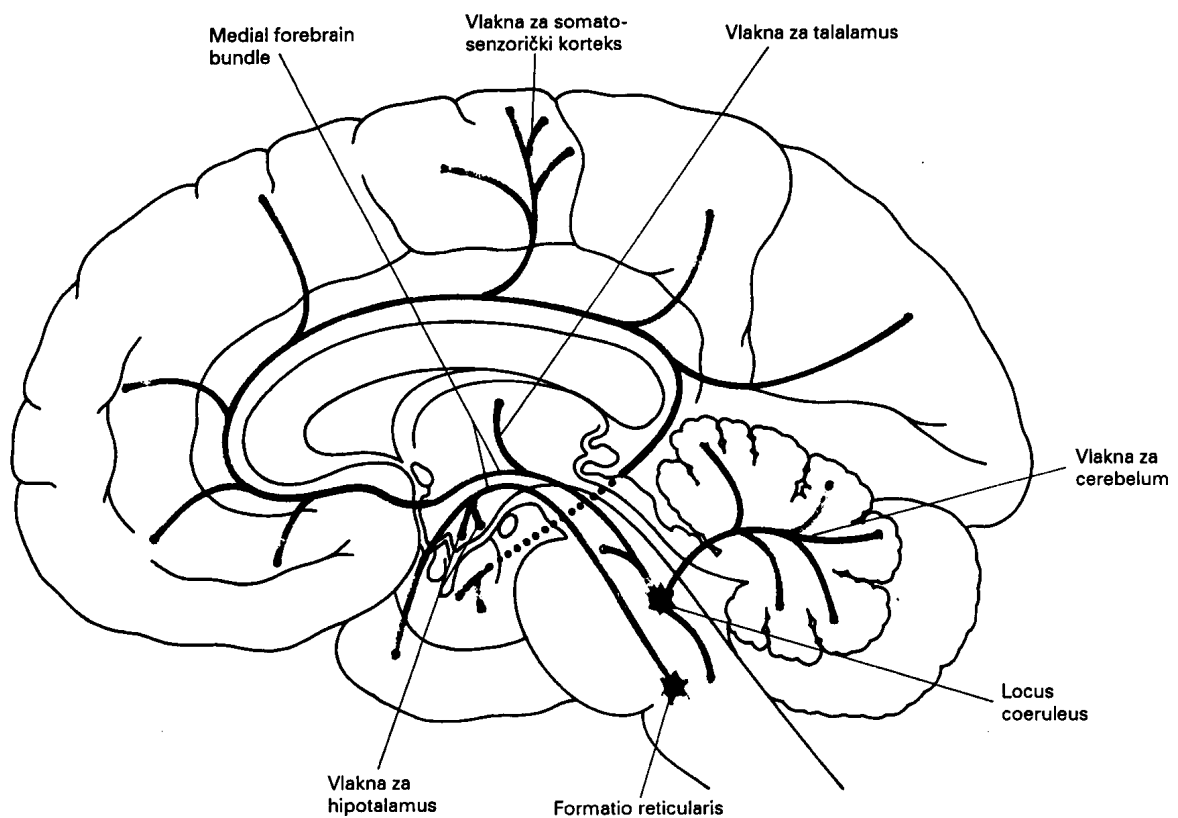
MFB snop također sadrži brojne dopaminske aksone koji polaze uglavnom iz VTA, usput inerviraju brojne supkortikalne limbičke strukture i potom kroz cingulum i kapsulu eksternu pristupaju moždanoj kori čeonog režnja i drugim područjima korteksa. Dopaminski aksoni **periventrikularnog sustava** teku duž periakveduktalne sive tvari mezencefalona i periventrikularne sive tvari kaudalnog talamusa.

Dakle, dopaminski aksoni su raspoređeni u četiri glavna sustava vlakana: 1. mezotelencefalički sustav, 2. periventrikularni sustav, 3. sustav kratkih veza unutar diencefalona te 4. silazne dopaminske aksone.

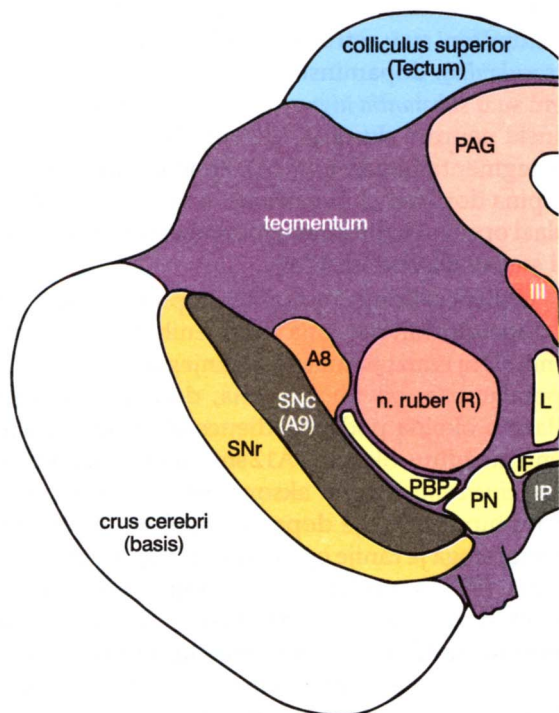
Mezotelencefalički sustav je najveći i ima dvije komponente: **nigrostrijalni (mezostrijalni) sustav** je projekcija SNc u bazalne ganglije, a **mezolimbokortikalni sustav** je projekcija iz VTA u subkortikalne limbičke strukture, limbičku moždanu koru i ostatak moždane kore.



Slika 17-3. U tegmentumu moždanog debla smještene su noradrenalinske skupine neurona A1 do A7, te acetilkolinske skupine Ch5 (*nucleus tegmenti pedunculopontinus*) i Ch6 (*nucleus tegmenti dorsolateralis*). Za pojedinosti vidi tekst. Prikazane su i dvije skupine adrenalinskih neurona (C1 i C2) smještene u produljenoj moždini (kao rostralni produljci noradrenalinskih skupina A1 i A2). Ostale strukture navedene na slici uglavnom su dijelovi retikularne formacije, a opisane su na kraju ovog i u 38. poglavlju.



Slika 17-4. Uzlazni noradrenalinski aksoni inerviraju cijeli veliki i mali mozak. Za pojedinosti vidi tekst.



Slika 17-5. Skupine dopaminskih neurona u tegmentumu srednjeg mozga. Skupina A8 je *area retrorubralis*, skupina A9 je *substantia nigra pars compacta* (SNc), a skupina A10 je *area tegmentalis ventralis* (VTA) sastavljena od sljedećih manjih jezgara: *nucleus parabrachialis pigmentosus* (PBP), *nucleus paranigralis* (PN), *nucleus interfascicularis* (IF), *nucleus linearis rostralis et caudalis* (L). IP = *nucleus interpeduncularis*; SNr = *substantia nigra pars reticulata*; PAG = *substantia grisea centralis*, tj. periakveduktna griseja; III = *nucleus n. oculomotorii*.

Silazni dopaminski aksoni inerviraju različite strukture moždanog debla, a poseban snop silaznih aksona oblikuje diencefalospinalni dopaminski sustav. Ti diencefalospinalni aksoni polaze poglavito iz skupine A13, silaze ipsilateralno i najgušće inerviraju površinski dio dorzalnog roga kralježnične moždine i područje oko središnjeg kanala.

Serotoninski neuroni: nuclei raphe (skupine B1-B9)

Nuclei raphe su jezgre smještene u središnjoj crti u tegmentumu moždanog debla – dakle, u središnjoj, medijano-paramedijanoj zoni retikularne formacije. U tim jezgrama su smješteni serotoninski neuroni skupina B1-B9 (sl. 17-7). Skupine B1 i B2 su smještene u produljenoj moždini, B3 i B5 su u ponsu, a B6+B8 i B7 su u mezencefalonu.

1. *Nucleus raphe pallidus* (B1): smještena u ventralnom dijelu produljene moždine uz *tractus corticospinalis*; njezin ventralni produljak su skupine serotoninskih neurona u *nuclei arcuati superficiales*.
2. *Nucleus raphe obscurus* (B2): smještena u istom dijelu produljene moždine, no dorzalno od B1.
3. *Nucleus raphe magnus* (B3): smještena u kaudalnom tegmentumu ponsa.
4. *Nucleus raphe pontis* (B5): vrlo malena, smještena između *nucleus raphe magnus* (B3) i *nucleus centralis superior* (B6+B8).

5. *Nucleus centralis superior* (B6+B8): smještena u rostralnom tegmentumu ponsa, no seže rostralno i u tegmentum mezencefalona.
6. *Nucleus raphe dorsalis* (B7): velika jezgra smještena ventralno uz PAG u tegmentumu mezencefalona.

Uzlazni i silazni putovi rafe jezgara nisu isključivo serotoninski, jer te jezgre uz serotoninske sadrže i druge vrste neurona. **Uzlazne projekcije** polaze uglavnom od skupina B6-B8, ulaze u sastav MFB snopa i inerviraju brojna područja diencefalona i telencefalona (sl. 17-8). Dorzalna komponenta tih uzlaznih serotoninskih vlakana prvo ide kroz Schützov FLD snop, a potom prelazi u MFB snop. **Silazne projekcije** polaze uglavnom od skupina B1-B3 i inerviraju brojne strukture rombencefalona i kralježničnu moždinu. Skupina B5 je dvosmjerno povezana s malim mozgom. Silazni rafespinalni put zapravo ima tri dijela:

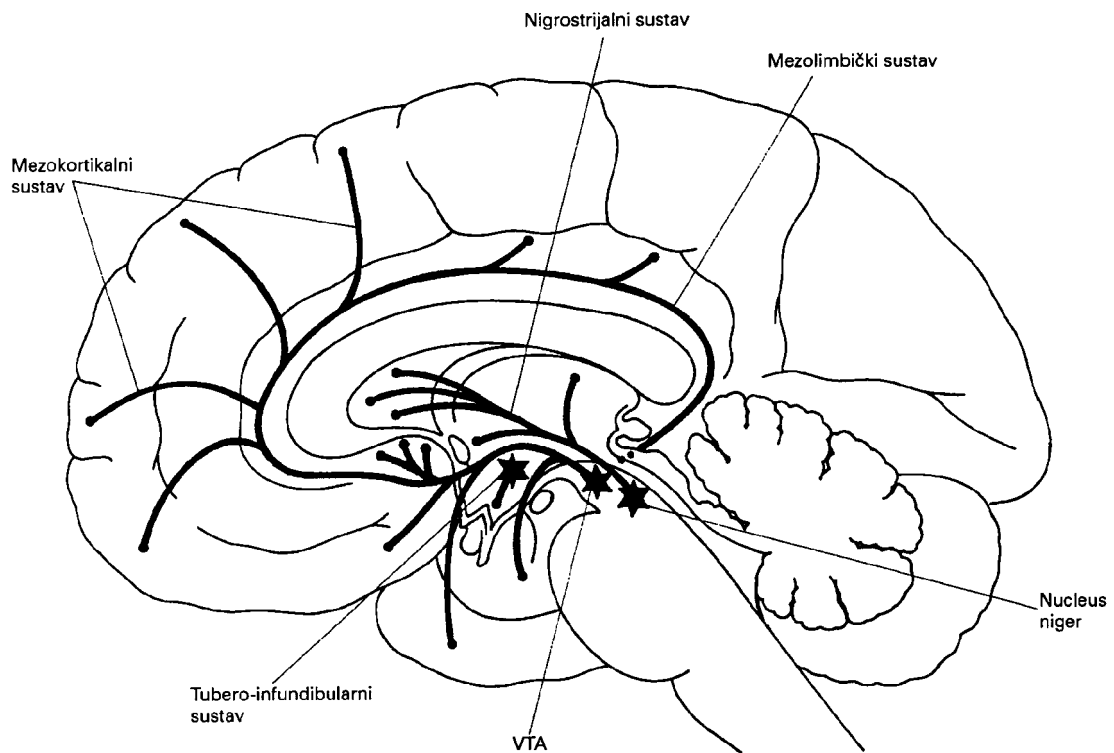
- a) **Dorzalni dio:** polazi uglavnom iz *nucleus raphe magnus*, silazi ipsilateralno i završava u Rexedovim slojevima I, IV i V, a dio je silaznog sustava endogene analgezije.
- b) **Intermedijalni dio:** ipsilateralna silazna projekcija što polazi uglavnom iz *nucleus raphe obscurus* i *nucleus raphe pallidus*, a završava na simpatičkim preganglijskim neuronima (koje inhibira) i sudjeluje u središnjem nadzoru nad kardiovaskularnim funkcijama.
- c) **Ventralni dio:** polazi iz *nucleus raphe pallidus* i *nucleus raphe obscurus*, silazi u prednji rog kralježnične moždine i facilitira motoneurone fleksora i ekstenzora.

Histaminski sustav neurona je smješten u tuberomamilarnom području hipotalamusa i inervira najveći dio moždane kore

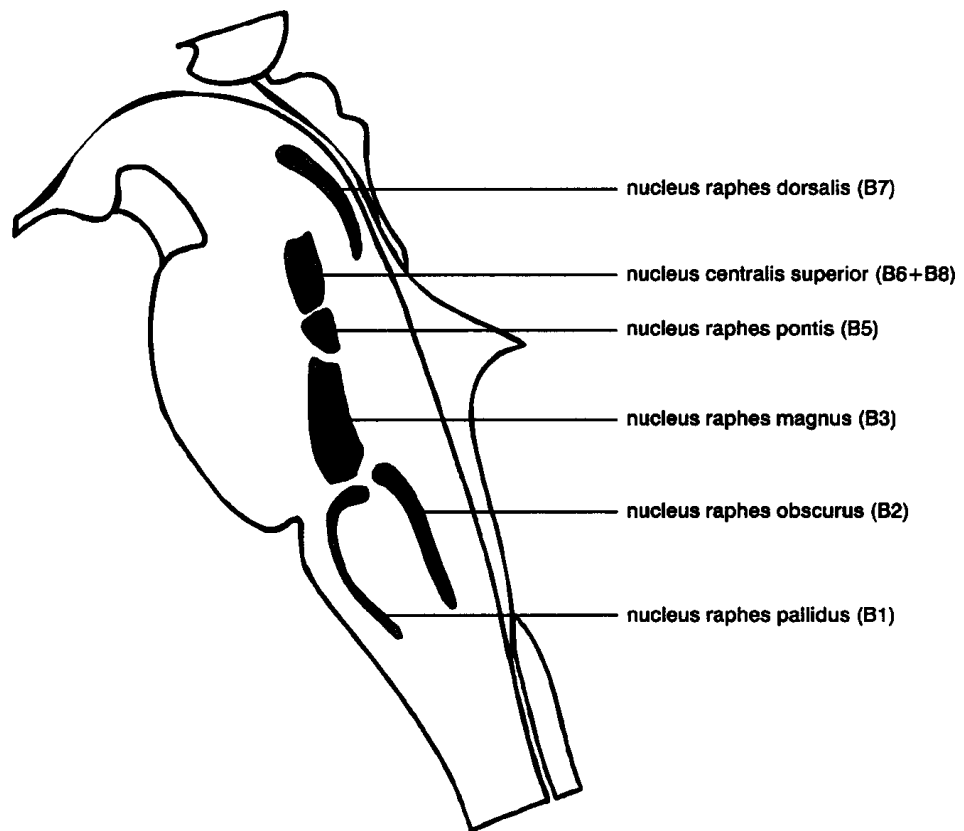
Neuroni što sintetiziraju histamin su smješteni u tuberomamilarnom području hipotalamusa i oblikuju **tuberomamilarni sklop (TM sklop) histaminskih neurona**, koji obuhvaća četiri manje jezgre:

1. *Nucleus tuberomamillaris medialis*,
2. *Nucleus tuberomamillaris ventralis*,
3. *Nucleus tuberomamillaris caudalis*,
4. *Nucleus tuberomamillaris lateralis*.

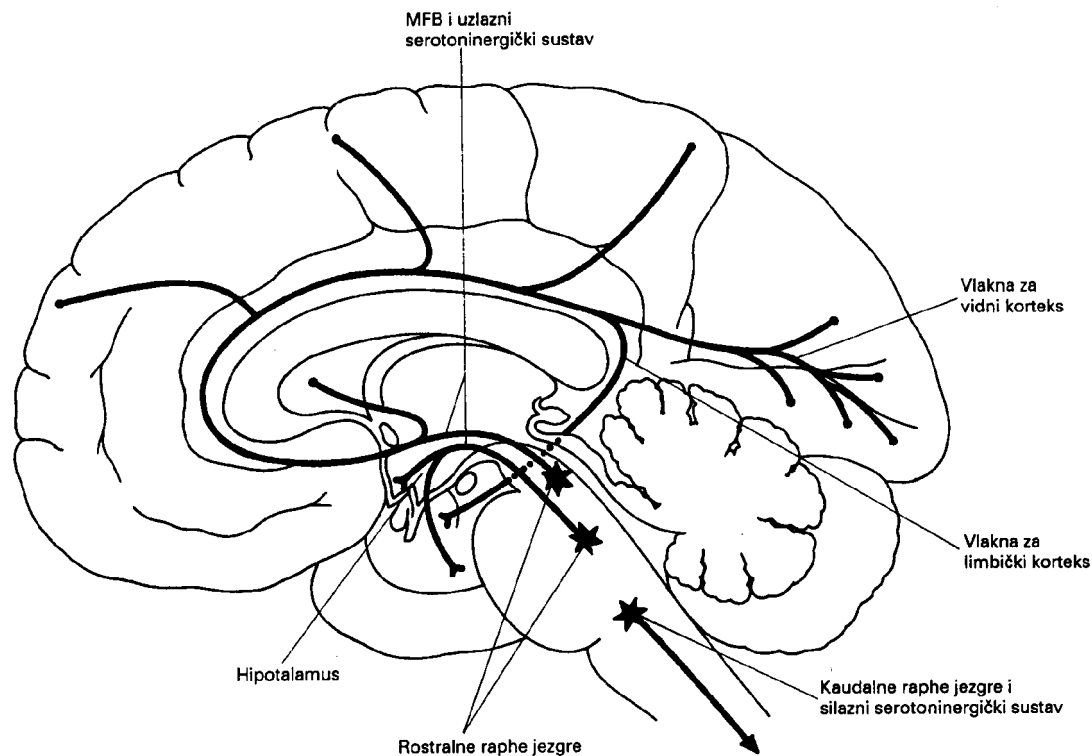
Malobrojne raštrkane histaminske neurone smještene izvan samog TM sklopa označavamo kao *nucleus tuberomamillaris diffusus*. U hipotalamusu jedne moždane polutke čovjeka ima otprilike 32.000 histaminskih neurona, što znači da tih neurona u ljudskom mozgu ima podjednako mnogo kao noradrenalinskih neurona u *nucleus locus coerulei*. Ti histaminski neuroni se također obilno projiciraju u široka područja moždane kore, a uključeni su u kontrolu budnosti, tjelesne temperature i unošenje hrane. Bolesti i ozljede tuberomamilarnog područja hipotalamusa uzrokuju pretjeranu pospanost (*hypersomnia*) obilježenu povećanom količinom i dubokog sporovalnog i REM-spavanja te promjenama termoregulacije. Klasični lijekovi iz skupine antihistaminika (a vjerojatno i neki neuroleptici i antidepresivi) uzrokuju smirenje (*sedatio*) blokiranjem histaminskih H1 receptora u mozgu. Neuropatološke promjene u Alzheimerovoj bolesti su jako izražene i u tuberomamilarnom području, a takvi bolesnici također imaju poremećaje spavanja i



Slika 17-6. Uzlazni mezotelencefalički sustav dopaminskih aksona i tubero-infundibularni sustav dopaminskih aksona. Me-zotelencefalički sustav dijeli se na dva glavna dijela: a) me-zolimbokortikalni sustav što polazi iz VTA i b) nigrostrijalni (= me-zostrijatalni) sustav što polazi iz SNc (i manjim dijelom iz VTA – za limbički dio strijatuma). Za pojedinosti vidi tekst.



Slika 17-7. Serotoninske skupine neurona (B1 – B7) u moždanom deblu čovjeka. Za pojedinosti vidi tekst.



Slika 17-8. Uzlazne serotoninske projekcije polaze iz rostralnih rafe-jezgara, a silazne (rafespinalne) serotoninske projekcije polaze iz kaudalnih rafe-jezgara. Za pojedinosti vidi tekst.

termoregulacije. **Takridin** (THA = 1,2,3,4-tetrahidroamino-9-akridin) je nespecifični inhibitor acetilkolinesteraze koji u bolesnika s Alzheimerovom bolešću ublažava simptome bolesti. Takridin aktivira histaminske neurone hipotalamusa, a inhibira histamin-N-metil-transferazu (enzim koji razgrađuje histamin).

Retikularna formacija zauzima središnji dio tegmentuma moždanog debla i dijeli se u tri uzdužne funkcionalne zone

Retikularna formacija (*formatio reticularis*, RF) je izvorno anatomski naziv za područje tegmentuma što se nije moglo razvrstati ni u sivu tvar («obične» jezgre) ni u bijelu tvar (snopove mijeliniziranih aksona), jer je to velika smjesa raštrkanih neurona i raznoliko usmjerenih snopića aksona. RF je heterogeni skup funkcionalno raznolikih struktura, zauzima središnji dio tegmentuma, a smatra se posebno razvijenim i usloženim rostralnim nastavkom interneuronskih skupina intermedijalne sive tvari kraljeznične moždine. Rostralno se RF nastavlja u neka područja subtalamusa (zona incerta) i talamusa (intralaminarne jezgre). Na temelju citoarhitektonskih i funkcionalnih mjerila, RF moždanog debla dijelimo u tri uzdužne zone (sl. 17-9):

1. **Srednjocrtnu skupinu jezgara = *nuclei raphe*.**
2. **Medijalnu magnocelularnu zonu, RFM** (*formatio reticularis medialis*) s tri jezgre: *nucleus reticularis gigantocellularis*, *nucleus reticularis pontis caudalis* i *nucleus reticularis pontis oralis*. Tu se pripisuje i dio tegmentuma mezencefalona (*nucleus cuneiformis* et *subcuneiformis*) te najmedijalniji uski tračak neurona u *nucleus medullae oblongatae centralis*. RFM je

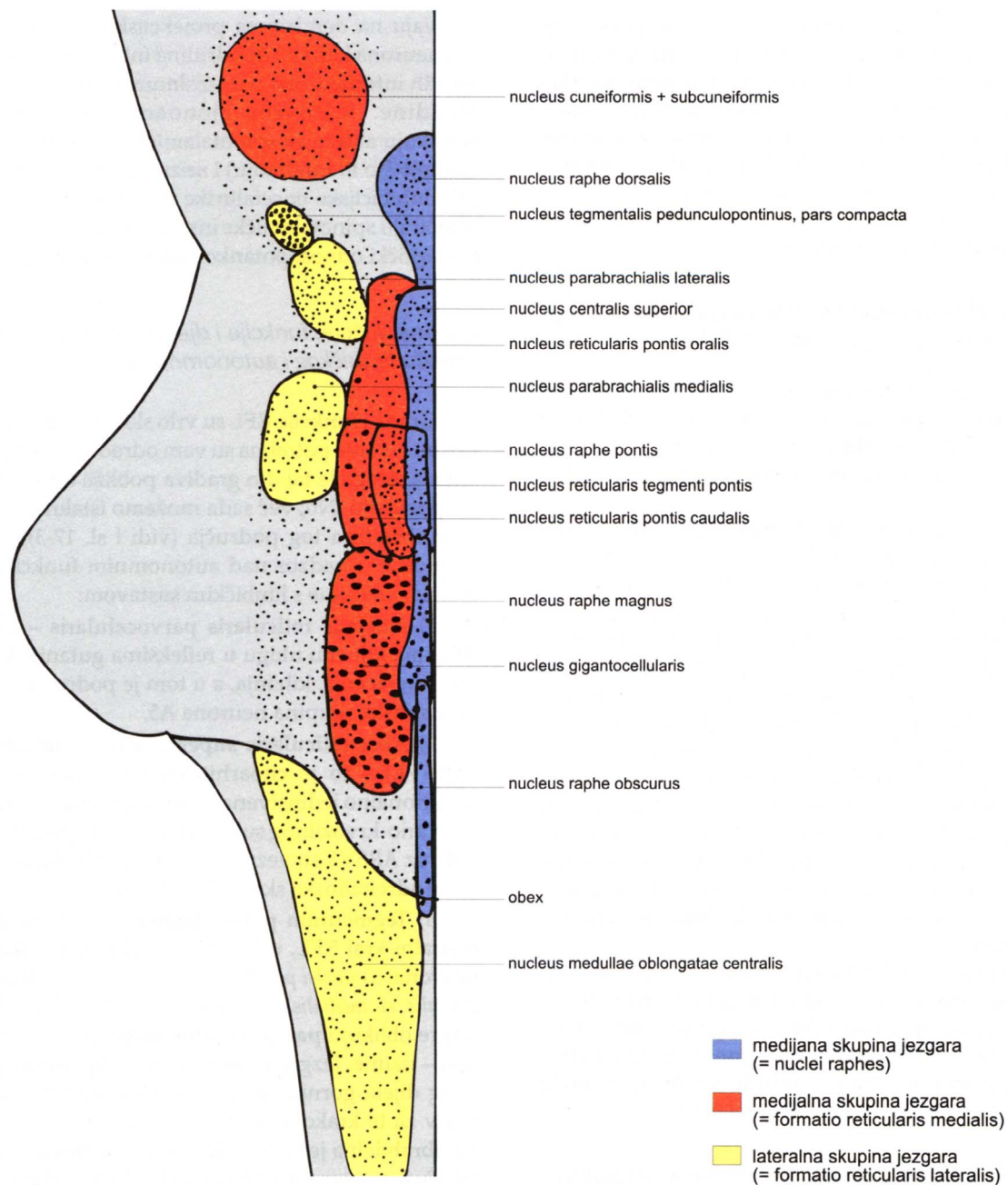
tijesno povezana s osjetnim i motoričkim putovima i sustavima.

3. **Lateralnu parvocelularnu zonu, RFL** (*formatio reticularis lateralis*), koja je nazočna samo u rombencefalonu, a u kaudalnom dijelu produljene moždine predstavlja skoro cijelu RF. RFL je uključena u različite bulbarne reflekse (gutanje, kihanje, kašljanje, povraćanje), nadzor nad srčano-krvožilnim i respiracijskim funkcijama te središnji nadzor nad ostalim funkcijama autonomnog živčanog sustava.

Rostralni i kaudalni dio RF sudjeluju u regulaciji stanja svijesti

Kad se u pokusima (npr. na mačkama) razori središnji dio tegmentuma mezencefalona i time prekinu uzlazne projekcije RF, pokusna životinja zapadne u stanje trajnog sporovalnog spavanja. To pokazuje da *tonička aktivnost uzlaznih projekcija RF aktivira moždanu koru i održava budnost*. Riječ je o **ascendentnom retikularnom aktivacijskom sustavu (ARAS)**. No, kad se poprečnim rezom kroz sredinu mosta potpuno presiječe moždano deblo (i prekinu uzlazne projekcije kaudalne RF), pokusne životinje ostaju trajno budne. To pokazuje da je aktivnost neurona RF mezencefalona prijeko potrebna za održavanje budnosti, a da kaudalna RF sadrži neurone čija je aktivnost prijeko potrebna za spavanje. Takvi pokusi su jasno pokazali da su **i budnost i spavanje aktivni procesi**, uzrokovani toničkom i izmjeničnom aktivnošću različitih skupina neurona.

Silazni retikulo-spinalni putovi, što polaze iz RFM, facilitiraju i inhibiraju spinalne reflekse



Slika 17-9. Retikularna formacija moždanog debla (RF) ima tri uzdužne funkcionalne zone: srednjocrtnu (*nuclei raphes*), magnocelularnu medijalnu (*formatio reticularis medialis* – RFM) i parvocelularnu lateralnu (*formatio reticularis lateralis* – RFL). Za pojedinosti vidi tekst. Nacrtno, uz izmjene, prema Nieuwenhuys i sur. (1988).

Električno podraživanje RFM ponsa facilitira spinalne reflekse, a električno podraživanje RFL produljene moždine te reflekse inhibira. Iz pontinih retikularnih jezgara (*nucleus reticularis pontis oralis et caudalis*) aksoni silaze u ipsilateralnu kralježničnu moždinu kao *tractus reticulospinalis medialis* (= *tractus pontospinalis*), završavaju sinaptički u VII., VIII. i dijelu IX. Rexedovog sloja, a facilitiraju motoneurone aksijalnih mišića i mišića ekstenzora udova. Iz retikularne jezgre u produljenoj moždini (*nucleus reticularis gigantocellularis*), aksoni silaze bilateralno u kralježničnu moždinu kao *tractus reticulospinalis lateralis* (= *tractus bulbospinalis*) i monosinaptički inhibiraju motoneurone vratnih i leđnih mišića, a polisinaptički inhibiraju motoneurone ekstenzora te facilitiraju motoneurone

fleksora. Ukratko, medijalni retikulospinalni put djeluje na motoneurone mišića udova, a lateralni retikulospinalni put djeluje na aksijalne mišiće (vrata, leđa i trbušne stijenke).

Neki retikulospinalni i silazni monoaminski putovi moduliraju prijenos osjetnih informacija na razini spinalnog segmenta

Silazni rafespinalni putovi, retikulospinalni putovi i ceruleospinalni put inhibiraju nocicepcijske neurone dorzalnog roga kralježnične moždine. Dorzalna komponenta lateralnog retikulospinalnog puta polazi iz ventralnog tegmentuma produljene moždine, silazi cijelom dužinom kralježnične moždine i sinaptički završava bilateralno u VII., VIII. i IX. Rexedovom sloju, a

ipsilateralno u IV., V. i VI. Rexedovom sloju. Dio tog puta koji završava u IV-VII. Rexedovom sloju sudjeluje u modulaciji prijenosa nocicepcijskih informacija. Silazni aksoni rafespinalnih i ceruleospinalnih neurona sinaptički završavaju na dendritima projekcijskih spinotalamičkih neurona kao i na dendritima inhibicijskih encefalinskih interneurona u dorzalnog rogu kralježnične moždine. Te silazne monoaminske projekcije **potiskuju aktivnost spinotalamičkih neurona i izravno** (tako što ih inhibiraju) i **neizravno** (tako što ekscitiraju inhibicijske encefalinske interneurone, a ti pak inhibiraju spinotalamičke interneurone).

RFL ima složene funkcije i djeluje kao posrednik između limbičkog i autonomnog živčanog sustava

U nadzor nad autonomnim funkcijama su uključene četiri skupine struktura RFL, koje su ujedno i tijesno povezane s limbičkim sustavom (sl. 17-3):

1. **Nucleus reticularis parvocellularis:** ima ključnu ulogu u refleksima gutanja, kašljanja, povraćanja, kihanja; u tom je području i noradrenalinska skupina neurona A5.
2. **Area reticularis superficialis ventrolateralis (ARSVL)** je citoarhitektonski heterogena ali funkcionalno jedinstvena zona uključena u regulaciju srčano-krvožilnog sustava i disanja te potiskivanje boli. Uz ARSVL su vezane i noradrenalinska skupina A1 te adrenalinska skupina neurona C1.
3. **Tegmentum pontis laterale** je prošireni rostralni kraj RFL, s dvije skupine neurona: a) *nuclei parabrachiales (nucleus parabrachialis lateralis et medialis)* i b) *nucleus Kölliker-Fuse*. Te tri jezgre oblikuju **parabrahijalno polje (area parabrachialis)**. Medijalna parabrahijalna jezgra je **okusno polje mosta**, a Kölliker-Fuseova jezgra odgovara fiziološki definiranom **pneumotaksijskom centru**. U istom su području i nucleus locus coerulei, skupine acetilkolinskih neurona Ch5 i Ch6. Zbijeni dio (*pars compacta*) pedunkulopontine jezgre (NTPc) je lokomocijsko područje mezencefalona. Električnim podraživanjem tog područja u decerebrirane mačke ili štakora izazivamo koordinirane pokrete hodanja na pokretnoj traci.
4. **Glavna osjetna visceralna jezgra (nucleus solitarius)** i **glavna parasimpatička jezgra moždanog debla (nucleus dorsalis nervi vagi)**, a uz njih su vezane i adrenalinska skupina neurona C2 te noradrenalinska skupina neurona A2.

Regionalno, arealno, laminarno i modularno ustrojstvo moždane kore

Arhitektonika je temeljna metoda istraživanja građe moždane kore

Različitim postupcima histološkog bojanja mogu se odabirno prikazati različiti elementi moždane kore (stanice, mijelinizirana vlakna, neurofibrile, glija, krvne žile, unutarstanični pigmenti itd.). Koju god metodu primijenili, uvijek ćemo uočiti razlike u građi pojedinih područja moždane kore – to nam omogućuje da moždanu koru razdijelimo u topografski definirana područja različite građe. Oznake na temelju kojih se takve podjele provode obično su vidljive već pod povećalom (ili manjim povećanjima svjetlosnog mikroskopa), a poglavito se tiču izgleda cijelog presjeka kroz moždanu koru – posebice slojevitog rasporeda kortikalnih elemenata. Zbog toga i analiziramo debljinu moždane kore, broj i debljinu pojedinačnih slojeva te veličinu, oblik i raspored elemenata koji dotični sloj izgrađuju. Takav postupak nazivamo **arhitektonikom moždane kore**, jer se kao razlikovno mjerilo rabi ukupni, cjeloviti izgled presjeka pojedinog dijela moždane kore. Ovisno o odabranoj metodi histološkog bojanja, govori se o citoarhitektonici, mijeloarhitektonici, fibriloarhitektonici, angioarhitektonici, pigmentoarhitektonici itd. Pritom je **citoarhitektonika** od temeljnog značenja, a **Brodmannova citoarhitektonska mapa** moždane kore (sl. 18-1) je i danas temeljni okvir za neuroanatomska, neurofiziološka i klinička istraživanja.

Ustrojstvo i funkcije moždane kore možemo spoznati tek kad potpuno upoznamo broj i vrste neurona od kojih je izgrađena, neurotransmitere i druga biokemijska svojstva tih neurona, njihova elektrofiziološka svojstva, njihove sinaptičke odnose te njihovu specifičnu ulogu u moždanim funkcijama i ponašanju. Arhitektonika je u takvom istraživanju tek prvi, no početni i nezaobilazni korak.

Citoarhitektonika pokazuje da su kortikalni neuroni raspoređeni u slojeve i stupiće

Na histološkim rezovima obojenim Nisslovom metodom vidimo da su kortikalni neuroni raspoređeni u slojeve (*laminae*) i stupiće (*columnae*) (sl. 18-2). Različiti slojevi imaju različit broj neurona, tj. različitu “gustoću”, a ti se neuroni razlikuju i oblicima i veličinom. Zrnati sloj (*lamina granularis*) sastoji se poglavito od zrnatih stanica, a piramidni sloj (*lamina pyramidalis*) sastoji se poglavito od piramidnih stanica. Sloj sastavljen od stanica različitih oblika je lamina multiformis. Sloj sastavljen od mnogo aksona i dendrita, ali vrlo malo stanica, je molekularni ili zonalni sloj (*lamina molecularis = lamina zonalis*) ako je smješten na subprijalnoj površini kore; ako je smješten dublje i razdvaja dva sloja gusto poredanih stanica, to je “rascjepljujući” sloj (*lamina dissecans*). Sloj sastavljen poglavito od malih stanica je parvocelularan (*lamina parvocellularis*), a poglavito od velikih stanica je magnocelularan (*lamina magnocellularis*); kad su te velike stanice piramidne, sloj je magnopiramidalan (*lamina magnopyramidalis*).

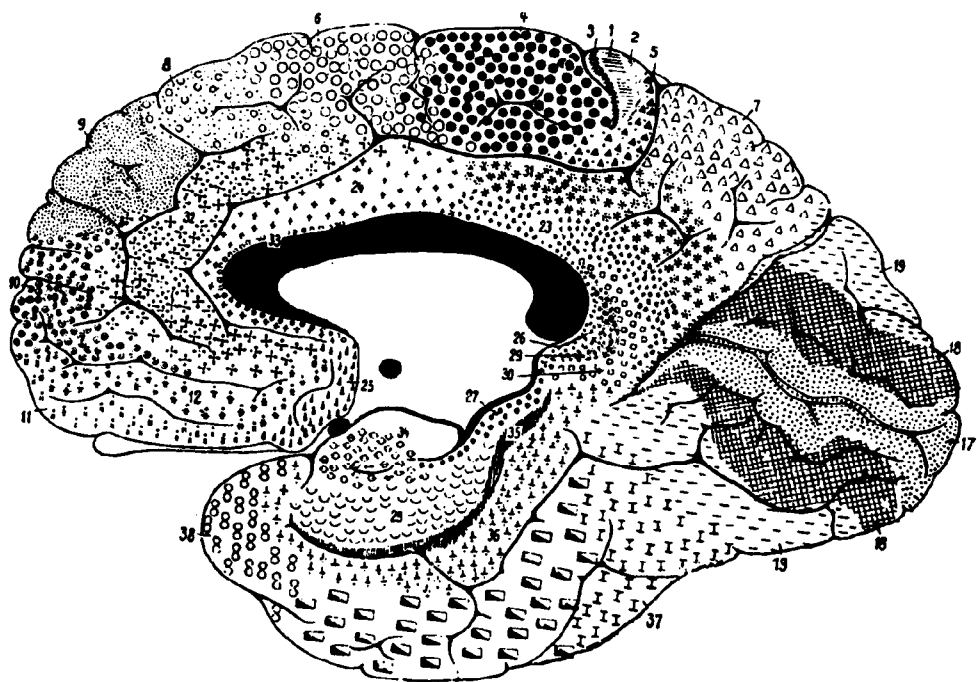
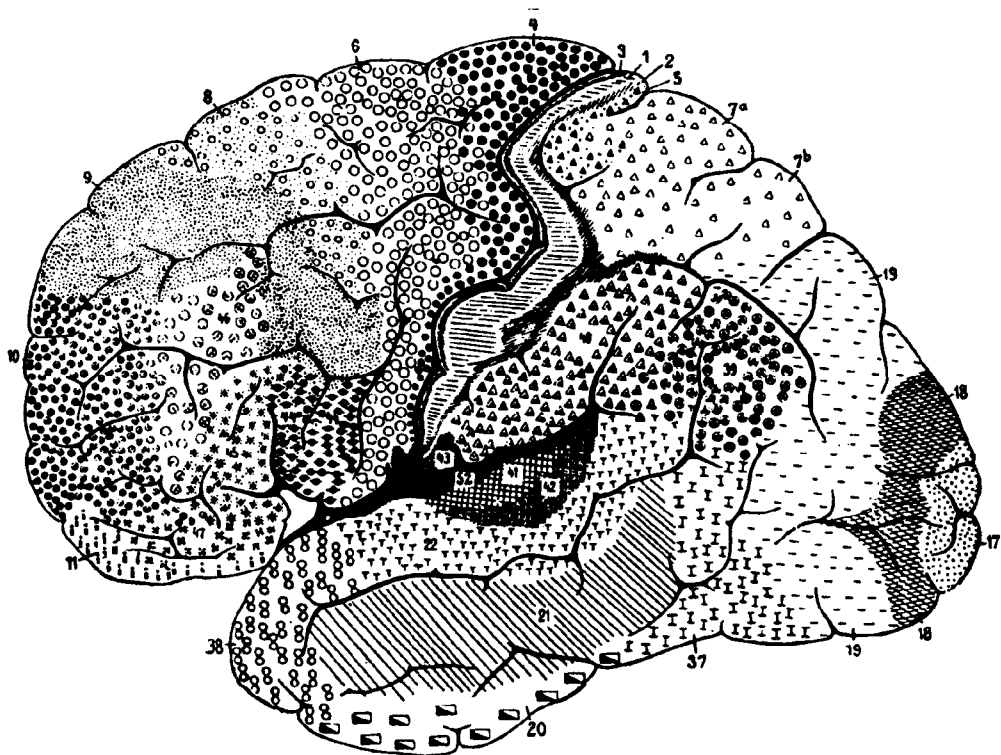
Kortikalni neuroni su također raspoređeni u okomite stupiće (*columnae*), koje danas smatramo temeljnim strukturno-funkcionalnim jedinicama za obradu informacija, tj. **kortikalnim modulima** (poput čipova u računalu). Dakle, kortikalni slojevi poredani su usporedno s pijalnom površinom, a stupići neurona su poredani usporedno i okomito na pijalnu površinu. Stoga govorimo o slojevitoj (**laminarnoj**) i stupićastoj (**kolumnarnoj**) građi moždane kore. Kako je moždana kora nabrana u brojne vijuge, razdvojene žljebovima i pukotinama, u stijenkama žljebova i pukotina stupići zapravo leže vodoravno, a slojevi okomito. Stoga se u neuroanatomiji umjesto izraza “vodoravno” rabi izraz **tangencijalno** (usporedno s pijom, neovisno o stvarnom položaju u prostoru), a umjesto izraza “okomito” rabimo izraz **radijalno** (okomito na piju, neovisno o stvarnom položaju u prostoru). Dakle, *ustrojstvo moždane kore je slojevito (= laminarno = tangencijalno) i stupićasto (= kolumnarno = radijalno = modularno)*.

Brodmann je cijelu moždanu koru podijelio u isocortex i allocortex

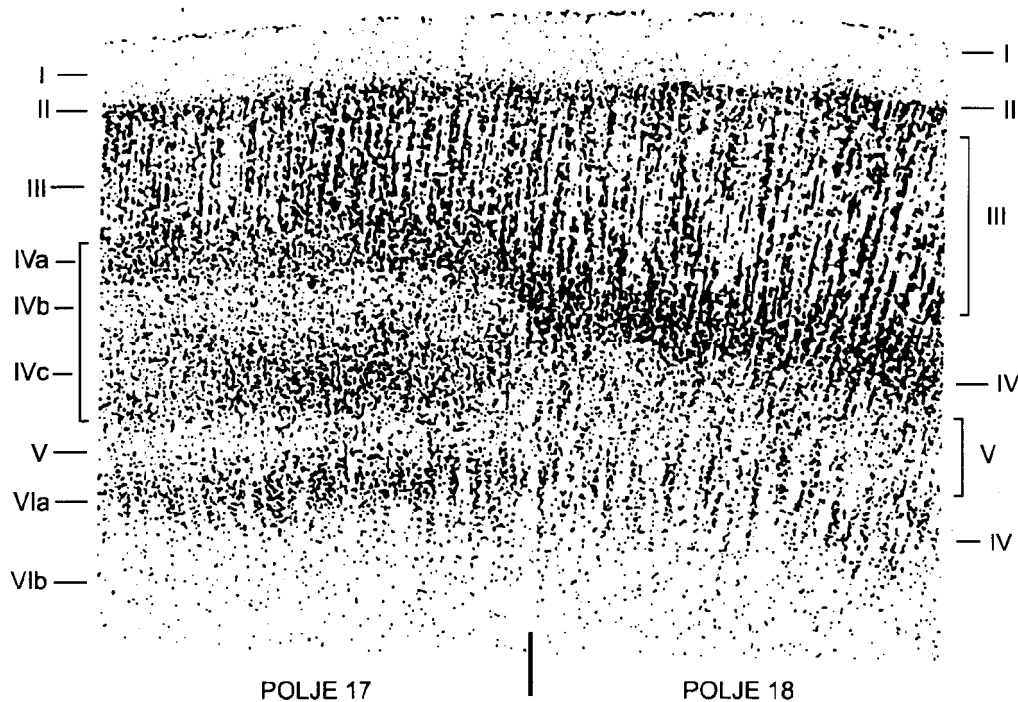
Tijekom fetalnog razvoja, najveći dio moždane kore sisavaca prolazi kroz razvojni stadij u kojem ima 6 temeljnih slojeva (u ljudi je to između 6. i 8. mjeseca trudnoće). Slojevitou građu kore u tom ključnom razvojnom razdoblju Brodmann je opisao kao **temeljni šestoslojni ontogenetski tip moždane kore** (sl. 18-3). Svaki dio odrasle kore koji se razvije od tog temeljnog tipa, razvio se od iste razvojne osnove, pa je to **izogenetski korteks** (*cortex isogeneticus*), tj. *isocortex*. Uobičajen sinonim za izokorteks je *neocortex* (filogenetski nova moždana kora). Manji dio moždane kore nikad ne prođe kroz temeljni šestoslojni ontogenetski stadij, tj. nastaje od drugačije razvojne osnove; stoga je to **alogenetski korteks** (*cortex allogeneticus*), tj. *allocortex*.

Od temeljnog šestoslojnog tipa razvijaju se homotipni i heterotipni izokorteksi

Od temeljnog šestoslojnog tipa mogu se razviti dvije vrste izokorteksa. Kad šest slojeva ostaje i u odraslom mozgu, pa je odrasli korteks i istog porijekla i istog tipa, to je **homotipni izokorteks** (*isocortex homotypicus*). Takav je najveći dio ljudske moždane kore, a posebice kora asocijacijskih područja. Kad se početni šestoslojni tip naknadno (sekundarno) promijeni, u smislu da se broj slojeva ili smanji ili poveća, pa je odrasli korteks istog porijekla ali različitog tipa, to je **heterotipni izokorteks** (*isocortex heterotypicus*).



Slika 18-1. Brodmannova citoarhitektonska mapa kore velikog mozga čovjeka. Pojedina područja i polja upoznavat ćete postupno, kroz sljedeća poglavlja; za pregledni prikaz svih polja i područja vidi Dodatni okvir 18-1.



Slika 18-2. Brodmannov crtež Nissl preparata primarne i sekundarne vidne moždane kore. Primarna vidna kora (lijevo – polje 17) ima IV. sloj podijeljen u tri podsloja (IVa, IVb, IVc), dok sekundarna vidna kora (desno – polje 18) ima nepodijeljen IV. sloj. Mjesto na kojem se IV. sloj polja 18 »rascijepi« u podslojeve polja 17 označuje citoarhitektonsku granicu ta dva polja (to je ujedno najjasniji i najpoznatiji primjer granice dva citoarhitektonska polja moždane kore!). Uočite da su oba polja šestoslojni izokorteks, no polje 18 je homotipni izokorteks, a polje 17 je heterotipni (hipergranularni, koniokortikalni) izokorteks. Prema Brodmann (1909).

Odrasli homotipni izokorteks ima 6 slojeva

Sve tri klasične neurohistološke metode (sl. 18-4) prikazuju isti temeljni plan građe homotipnog izokorteksa: u toj vrsti moždane kore, tijela neurona su raspoređena u 6 slojeva koje brojimo od pjalne površine prema bijeloj tvari:

- I. *Lamina molecularis*
- II. *Lamina granularis externa*
- III. *Lamina pyramidalis externa*
- IV. *Lamina granularis interna*
- V. *Lamina pyramidalis interna*
- VI. *Lamina multiformis*.

Na citoarhitektonskom preparatu, tijela neurona mogu biti **trokutasta** ili **piramidna**, **zrnata** te **vretenasta** (sl. 18-4), a po veličini u rasponu od patuljastih do divovskih. Pritom pojedini slojevi imaju karakterističan izgled i staničnu građu. Od zrnatih stanica su uglavnom izgrađeni II. i IV. sloj, a od piramidnih III. i V. sloj. U I. sloju ima vrlo mnogo dendrita i aksona, a vrlo malo stanica (stoga je to "molekularni" sloj), a VI. sloj sadrži raznolike stanice pa je to multiformni sloj. (Većina stanica VI. sloja su vretenaste, pa mnogi taj sloj opisuju i nazivom *lamina fusiformis*). Svi ti slojevi nemaju samo različitu staničnu građu, nego i različite ulazno-izlazne veze i funkcije.

Odrasli heterotipni izokorteks obuhvaća agranularna i hipergranularna (koniokortikalna) polja

Do naknadnih promjena u heterotipnom izokorteksu uglavnom dolazi u vanjskom i unutarnjem zrnatom sloju. U primarnoj vidnoj moždanoj kori (*area striata*, sl. 18-2), IV. sloj se razdijeli na tri podsloja (IVa, IVb i IVc), pa se broj

slojeva povećava, a u svim slojevima prevladavaju mali neuroni nalik zrcima ljubičaste prašine na niskom povećanju. Stoga je to **hipergranularna** (prekomjerno zrnata) moždana kora, tj. **koniokortex** ("prašinasta" kora). Hipergranularna (koniokortikalna) su **primarna osjetna polja** moždane kore (npr. vidno, slušno, somatosenzibilno). U potkovastom pojasu moždane kore, koji obuhvaća prednji dio inzule (*regio insularis anterior*), precentralnu vijugu (*gyrus praecentralis*) i prednji dio cingularne vijuge (*regio cingularis anterior*), naknadno se izgube II. i IV. sloj. Kako su nestali zrnati slojevi, riječ je o **agranularnoj** moždanoj kori. Glavni primjer agranularne kore je **primarna motorička moždana kora** Brodmannovog polja 4 (*gyrus praecentralis*). Agranularna **inzularna** i **cingularna** polja su dio limbičkog sustava.

Alokorteks se dijeli u dvoslojni paleokorteks, troslojni arhikorteks i obično petoslojni mezokorteks

U podjeli kore na izokorteks i alokorteks, ovaj posljednji je definiran samo kao "sve što nije izokorteks, a jest korteks". Kasnija istraživanja su pokazala da alokorteks obuhvaća tri temeljna tipa moždane kore:

- a) drevnu moždanu koru (*palaeocortex*),
- b) staru moždanu koru (*archicortex*)
- c) prijelaznu moždanu koru (*cortex intermedius* = *mesocortex*).

Pri tom je bitno da paleokorteks i arhikorteks nigdje nisu u izravnom dodiru s izokorteksom, tj. neokorteksom, nego je između njih uvijek umetnuta moždana kora posebne, prijelazne građe – *cortex intermedius*, tj. skraćeno *mesocortex*. I mezokorteks se dijeli u područja koja se izravno naslanjaju na izokorteks (*proisocortex*, tj. proizokortikalni dio



Slika 18-3. Crtež izvornog Brodmannovog preparata (obojenog Nisslovom metodom) »temeljnog šestoslojnog ontogenetskog tipa moždane kore« (područje tjemnog režnja velikog mozga u ljudskog fetusa tijekom 8. mjeseca trudnoće). Uočite tri tamna sloja gusto zbijenih stanica (II, IV, VI) i između njih tri svjetlija sloja (I, III i V). Prema Brodmann (1909).

alokortikalnog mezokorteksa) te na područja koja se izravno naslanjaju na paleokorteks (*peripalaeocortex*) ili na arhikorteks (*periarhikortex*). Ta podjela je važna, jer se pojedine temeljne funkcionalne skupine kortikalnih polja uglavnom preklapaju s arhitektonski definiranim temeljnim tipovima moždane kore.

Neuroni moždane kore su piramidni i nepiramidni

Dvije glavne vrste neokortikalnih neurona su piramidni i nepiramidni

Neokorteks sadrži nekoliko stotina različitih vrsta neurona, no sve ih razvrstavamo u dvije glavne skupine (sl. 18-5 i 18-6):

- piramidni neuroni** su glavni neuroni moždane kore, smješteni poglavito u II., III. i V. sloju. Oni su ekscitacijski (glutamatni), a njihovi aksoni ulaze u bijelu tvar kao projekcijska, asocijacijska i komisurna vlakna.
- nepiramidni neuroni** su **interneuroni**, nazočni u svim slojevima i posebno brojni u IV. sloju. Iako su neki interneuroni ekscitacijski, golemu većinu su inhibicijski i uz neurotransmiter GABA često sintetiziraju i različite neuropeptide. Za razliku od piramidnih neurona, interneuroni imaju kratke aksoni koji se granaju i završavaju lokalno u moždanoj kori.

Nadalje, sve kortikalne neurone dijelimo u one s dendritičkim trnovima (**spinozni neuroni**) i one bez dendritičkih trnova (**aspinozni neuroni**). U pravilu, piramidni neuroni su spinozni, a interneuroni su aspinozni; no, u IV. sloju primarnih osjetnih područja moždane kore postoje i zvjezdasti spinozni interneuroni (engl. spiny stellate cells). Svi spinozni neuroni su ekscitacijski, a svi aspinozni su inhibicijski; samo spinozni neuroni imaju na početnim odsječcima svojih aksona aksoaksonske inhibicijske sinapse (presinaptička inhibicija).

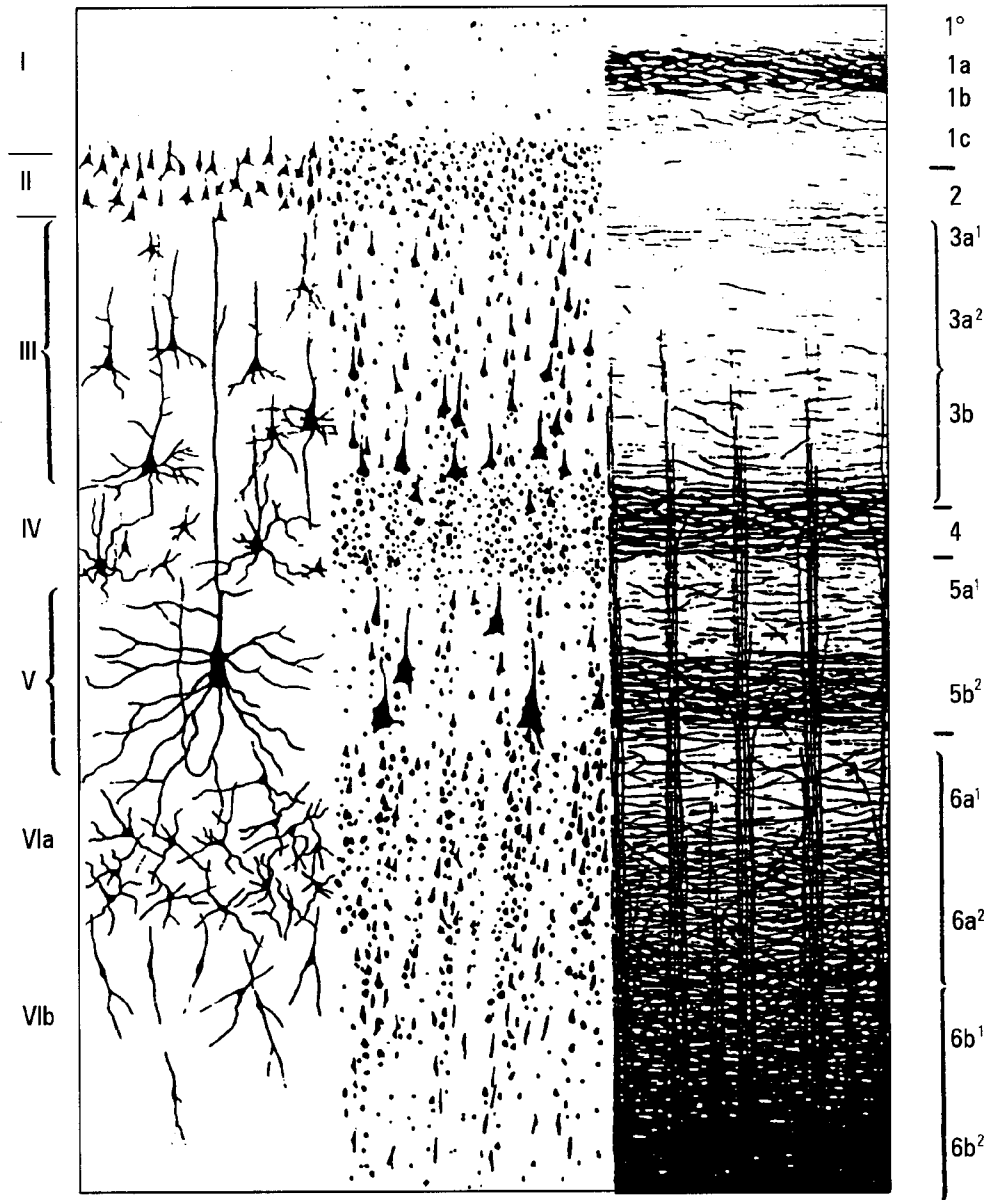
Piramidni neuroni su glavni neuroni moždane kore i mogu biti projekcijski, asocijacijski ili komisurni

Piramidni neuroni čine barem 70% svih kortikalnih neurona, pa su oni glavni neuroni III. i V. sloja u cijelom izokorteksu, a vrlo su brojni u II. sloju (posebice u čeonom režnju) te u VI. sloju. Kako su piramidni neuroni II. sloja vrlo maleni, taj sloj na citoarhitektonskim preparatima zadržava zrnati izgled. Tipični piramidni neuron (sl. 18-7) ima čunjasto tijelo s blijedom jezgrom i crnom točkastom jezgričicom. Od vrha čunja se prema pjalnoj površini uspinje jedan **vršni (apikalni) dendrit**, koji se u I. sloju kistasto razgrana. Od baze čunja odlazi u okolno tkivo nekoliko **bazalnih dendrita**. Svi ti dendriti su pokriveni **dendritičkim trnovima**, na kojima završava 70-96% sinapsi piramidnih neurona; pritom svaki trn ima barem jednu ekscitacijsku (asimetričnu) sinapsu. Apikalni dendriti prolaze kroz nekoliko slojeva na svom putu do I. sloja; stoga različite vrste aferentnih aksona mogu završiti na različitim odsječcima apikalnog dendrita u specifičnom sloju. Štoviše, apikalni dendriti u tom smislu imaju i dodatne specijalizacije: broj spina može biti posebno velik u dijelu apikalnog dendrita koji prolazi kroz određeni sloj, ili se pobočni ogranci od apikalnog dendrita odvajaju samo u specifičnom sloju.

Aksoni piramidnih neurona su dugi i u bijelu tvar ulaze kao **projekcijska, asocijacijska i komisurna vlakna**. Asocijacijska i komisurna vlakna uglavnom su aksoni piramidnih neurona II. i III. sloja, kortikotalamička vlakna su aksoni neurona VI. sloja, a ostala projekcijska vlakna su aksoni piramidnih neurona V. sloja.

Piramidni neuroni su ekscitacijski i njihov neurotransmiter je glutamat

Piramidni neuroni su **ekscitacijski**, njihovi aksoni oblikuju **asimetrične sinapse**, a njihov neurotransmiter je **glutamat** (u nekim piramidnim neuronima ekscitacijski neurotransmiter može biti druga ekscitacijska aminokiselina, aspartat). Aksoni piramidnih neurona daju brojne pobočne



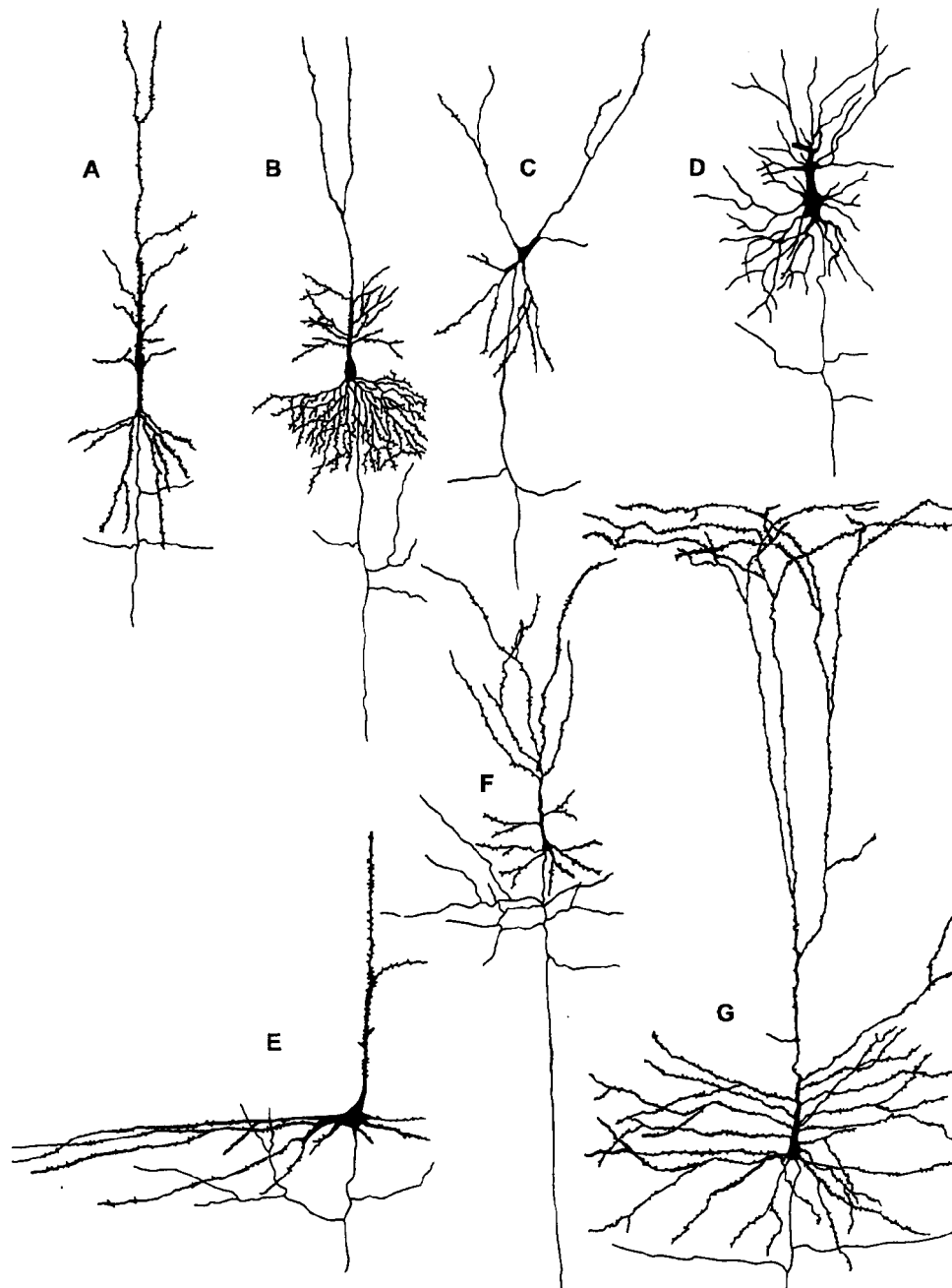
Slika 18-4. Usporedni prikaz građe šest slojeva izokorteksa, prikazanih Golgijevom (lijevo), Nisslovom (sredina) i Weigertovom (desno) metodom. Golgijevom metodom prikazujemo stvarni izgled neurona pojedinih slojeva; na Nisslovoj metodi temelji se citoarhitektonika, a na Weigertovoj metodi mijeloarhitektonika. Kombiniranom primjenom tih metoda doznajemo koliko su neuroni određene vrste brojni u određenom sloju moždane kore, te u kakvom su odnosu prema glavnim snopićima mijeliniziranih aksona. Uočite da se citoarhitektonski slojevi označavaju rimskim, a mijeloarhitektonski arapskim brojevima (no, shema slojevite građe jednaka je u oba pristupa, jer su je u razdoblju od 1901. do 1909. u istom Neurobiološkom institutu u Berlinu razvili Korbinian Brodmann i Oscar Vogt).

ogranke (kolaterale) još u moždanoj kori (sl. 18-7). Te kolateralne putuju vodoravno kroz određene kortikalne slojeve i na znatne udaljenosti (do nekoliko mm!). Kako su piramidni neuroni ujedno i najbrojniji kortikalni neuroni, te kolaterale su, zajedno sa završecima asocijacijskih i komisurnih vlakana, najveći izvor ekscitacijskih postsinaptičkih potencijala u moždanoj kori. Pritom aksoni piramidnih neurona II. i III. sloja obično daju kolaterale unutar III. i V. sloja i oblikuju značajne vodoravne veze između funkcionalno srodnih radijalnih kolumni (npr. okulo-dominantnih ili orijentacijskih kolumni u primarnoj vidnoj kori). Opsežni sustavi aksonskih kolaterala omogućuju moćne uzajamne ekscitacijske veze različitih

piramidnih neurona unutar istog sloja, odnosno piramidnih neurona dubokih i površnih slojeva.

Nepiramidni neuroni su interneuroni

Nepiramidni neuroni su interneuroni koji (ovisno o kortikalnom polju i području) čine 15-30% svih kortikalnih neurona. Oni imaju kratke aksona što se razgranaju i uspostavljaju sinapse u izravnoj okolini tijela neurona (u istom ili susjednom kortikalnom sloju). Stoga su to neuroni lokalnih neuronskih krugova moždane kore. Gotovo svi interneuroni su **inhibicijski**, ali se vrlo razlikuju po svojem morfološkom fenotipu (sl. 18-6), po funkcijama te po tome



Slika 18-5. Različite vrste piramidnih neurona moždane kore čovjeka. **A.** modificirani piramidno-vretenasti neuron petog sloja inzularne moždane kore; **B.** piramidni neuron s lepezastim bazalnim dendritima iz područja entorinalno-subikularne moždane kore; **C.** modificirani piramidni neuron s »dvokrakim« apikalnim dendritom iz područja subikuluma; **D.** piramidni neuron dubokog sloja entorinalne moždane kore; **E.** divovska Meynertova stanica petog sloja polja 17; **F.** mali piramidni neuron drugog sloja tjemnog izokorteksa; **G.** divovska Betzova stanica petog sloja polja 4. Nacrtno prema Cajal (1911).

koji neuropeptid sintetiziraju uz glavni inhibicijski neurotransmiter (**GABA**).

Neki interneuroni su ekscitacijski

Svega nekoliko vrsta interneurona su ekscitacijski, a vjeruje se da su to zapravo uglavnom **modificirani piramidni neuroni**. To su ekscitacijske spinozne zvjezdane stanice IV. sloja primarnih osjetnih polja moždane kore. Kratki ogranci njihovih aksona uglavnom ekscitiraju druge takve interneurona u IV. sloju, dok dugi uzlazni ili silazni ogranci prave ekscitacijske sinapse uglavnom na dendritičkim spinama piramidnih neurona. Nadalje, na spinama tih zvjezdastih stanica sinaptički završavaju brojni

talamokortikalni aksoni te aksonske kolaterale brojnih piramidnih neurona. Vjeruje se da ti ekscitacijski interneuroni imaju ključnu ulogu u radijalnom (intrakolumnarnom) širenju ekscitacijskih informacija (izazvanih aktivnošću talamokortikalnog sustava i uzlaznih osjetnih putova) kroz moždanu koru. Dakle, talamokortikalni aksoni (kao završni dio osjetnih putova) informacije prenose na ekscitacijske interneurone IV. sloja, a oni potom svojim aksonskim kolateralama ekscitiraju piramidne asocijacijsko-komisurne neurone smještene u istoj radijalnoj kolumni iznad njih (u II. i III. sloju) te piramidne projekcijske neurone ispod njih (u V. i VI. sloju).



Slika 18-6. Različite vrste interneurona u moždanoj kori čovjeka. **A.** divovski interneuron iz moždane kore polja 22 (gornja sljepoočna vijuga); **B i G.** mali interneuroni četvrtog sloja s uzlaznim aksonom; **C.** interneuron s dugim vodoravnim aksonskim kolateralama; **D.** mali interneuron četvrtog sloja sa silaznim aksonom; **E.** vretenasti (bipolarni) interneuron s uzlaznim aksonom; **F.** interneuron s aksonom što se grana jedino u četvrtom kortikalnom sloju; **H.** krupni zvjezdasti neuron četvrtog sloja izokorteksa; **I.** interneuron četvrtog sloja vidne moždane kore, čiji se uzlazni akson grana u trećem i drugom sloju; **J.** mali »double bouquet« interneuron iz trećeg izokortikalnog sloja; **K.** bipolarni »double bouquet« interneuron. Nacrtno prema Cajal (1911).

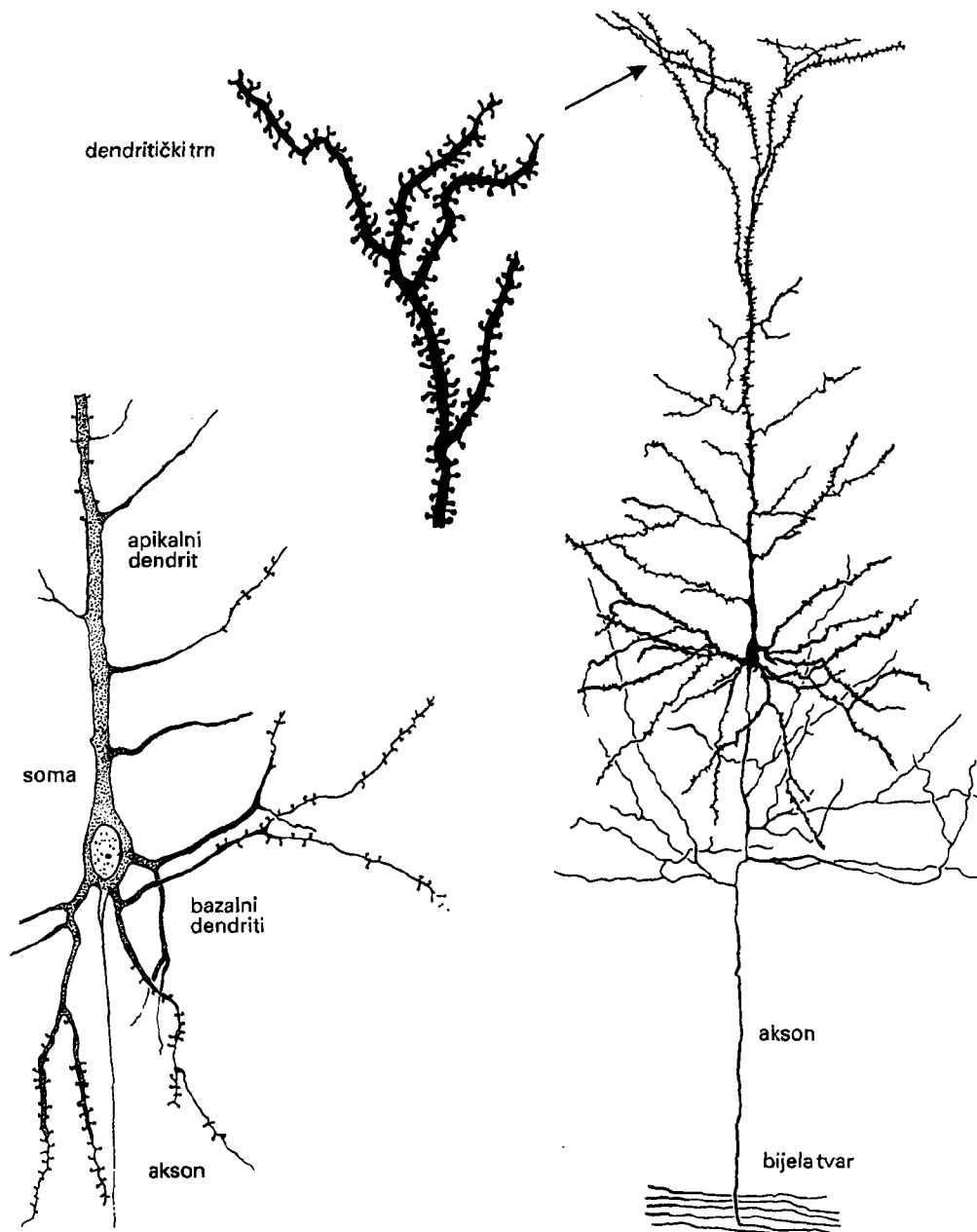
Većina interneurona su inhibicijski, njihov glavni neurotransmiter je GABA, a sintetiziraju i različite neuropeptide

Svi ostali interneuroni imaju vrlo raznolike morfološke fenotipove, ali i sljedeća zajednička obilježja:

- 1) nisu piramidni,
- 2) nemaju dendritičke trnove,
- 3) njihovi aksoni se granaju isključivo lokalno i prave simetrične sinapse,
- 4) njihov glavni neurotransmiter je GABA,
- 5) aksosomatske sinapse na njihovim somama mogu biti i asimetrične i simetrične (naime, na svim spinoznim neuronima su takve sinapse isključivo simetrične i inhibicijske).

Oko 25% tih interneurona uz GABA još sintetizira i neki neuropeptid: tvar P, kolekistokinin (CCK), neuropeptid Y (NPY), vazoaaktivni intestinalni polipeptid (VIP), somatostatin (SRIF), činitelj otpuštanja kortikotropina (CRF). Stoga na temelju nazočnog neuropeptida nepiramidne inhibicijske interneurone razvrstavamo u zasebne skupine. Slično tome ih možemo razvrstati i na temelju nazočnosti tri važna proteina koji služe kao unutarstanični puferi za slobodne citosolne ione kalcija – parvalbumina (PV), kalbindina (CB) i kalretinina (CR).

Aferentni sustavi vlakana moždane kore su ili ekscitacijski ili modulacijski, a dijelimo ih u tri velike skupine



Slika 18-7. Temeljni dijelovi tipičnog piramidnog neurona (lijevo) moždane kore čovjeka su: soma ispunjena svijetlom mjehurastom jezgrom u kojoj je jezgrića tamna točka, vršni (apikalni dendrit) prekriven dendritičkim trnovima, što se razgrana u završni čuperak smješten u molekularnom sloju (sredina i desno gore), bazalni dendriti što se lepezasto šire od some (desno), te dugi akson što još u području moždane kore daje nekoliko kolaterala (desno), a potom ulazi u sastav bijele tvari moždane polutke (desno dolje). Nacrtno, uz manje izmjene, prema Cajal (1911).

Svaki dio moždane kore prima brojna aferentna vlakna iz različitih izvora, a ta vlakna dijelimo u tri velike skupine (sl. 18-9):

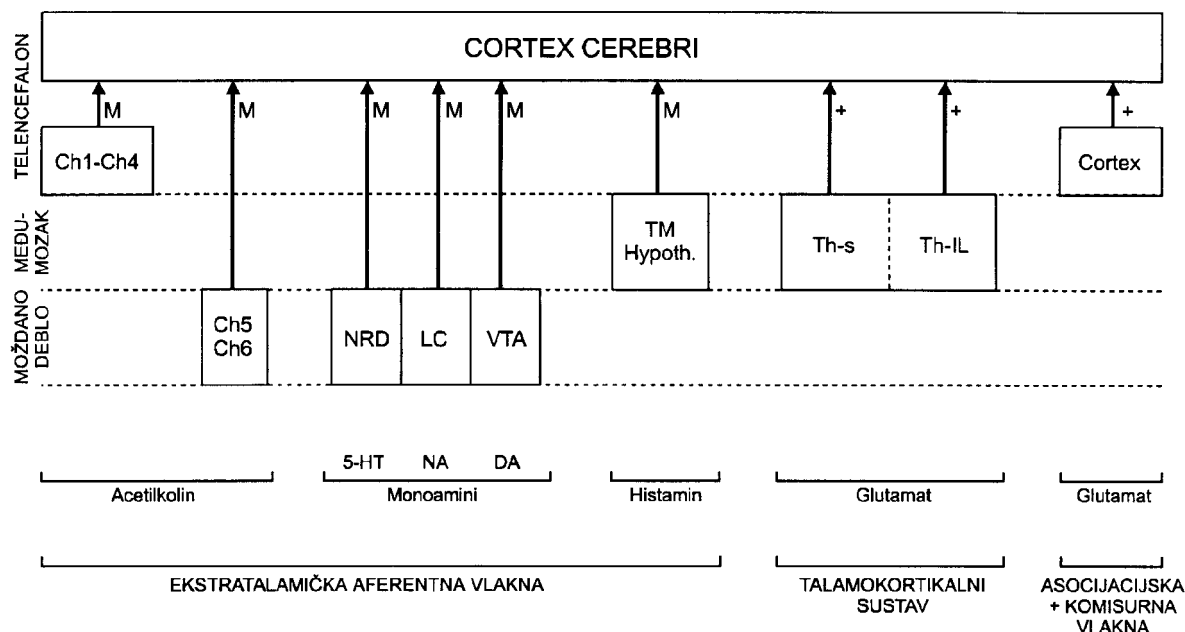
1. **Kortiko-kortikalna aferentna vlakna:** to su asocijacijski i komisurni aksoni piramidnih neurona smještenih u drugim područjima moždane kore;
2. Aferentna vlakna **talamokortikalnog sustava:** to su aksoni neurona specifičnih, nespecifičnih i asocijacijskih jezgara talamusa;
3. **Ekstratalamička aferentna vlakna:** to su aksoni acetilkolinških neurona mediobazalnog telencefalona i moždanog debla, histaminskih neurona hipotalamusa te

noradrenalinskih, dopaminskih i serotoninskih neurona moždanog debla.

Talamokortikalni i kortikokortikalni aksoni su *ekscitacijski*, a acetilkolinški, histaminski i monoaminski aksoni su *modulacijski* (sl. 18-9).

Svaki sloj moždane kore ima specifične ulazne (aferentne) i izlazne (eferentne) neuronske veze

Ovisno o polju i području moždane kore, kortikokortikalna asocijacijska i komisurna vlakna mogu završiti u gotovo svim slojevima moždane kore. No, glavno područje njihovog završetka su slojevi iz kojih i polaze – **II. i III.**



Slika 18-9. Tri velika sustava aferentnih vlakana inerviraju moždanu koru: 1) **ekstratalamička aferentna vlakna** su acetilkolin-ska iz mediobazalnog telencefalona (Ch1-Ch4) i moždanog debla (Ch5 i Ch6), monoaminska (NRD = *nucleus raphes dorsalis* – serotonin; LC = *locus coeruleus* – noradrenalin; VTA = ventralna tegmentalna areja – dopamin;) iz moždanog debla i histaminska iz tuberomamilarnog područja hipotalamusa (TM Hypoth.). 2) **talamokortikalni sustav** obuhvaća projekcije specifičnih (Th-S) i nespecifičnih, tj. intralaminarnih (Th-IL) jezgara talamusa; 3) **kortikokortikalni sustav** čine asocijacijska i komisurna vlakna moždane kore. Glutamatni talamokortikalni i kortikokortikalni aksoni su ekscitacijski (+), dok su acetilkoliniski, monoaminski i histaminski aksoni modulatorijski (M). Za pojedinosti, vidi 17. i posebice 19. poglavlje.

sloj. Stoga su to **asocijacijsko-komisurni slojevi** moždane kore. Ekscitacijska kortikokortikalna vlakna završavaju kao asimetrične (i pretežito aksospinozne) sinapse na apikalnim i bazalnim dendritima drugih piramidnih neurona. U ciljnom sloju ta vlakna završavaju kao okomiti stupići aksona, široki 300-700 μm . Pritom asocijacijska i komisurna vlakna završavaju u izmjeničnim (interdigitirajućim) stupićima podjednake širine. I piramidni neuroni od kojih ti aksoni polaze raspoređeni su u slične stupiće unutar II. i III. sloja. To pokazuje da su radijalni kolumnarni moduli nazočni i u primarnim i u asocijacijskim kortikalnim poljima, tj. da je riječ o općem obilježju ustrojstva moždane kore. U majmuna i čovjeka kortikokortikalne veze predstavljaju najopsežniji i najmoćniji sustav aksona u mozgu. Te složene veze oblikuju golem sustav usporedno raspodijeljenih neuronskih mreža kroz cijelu moždanu koru i smatramo ih ključnim za odvijanje najviših psihičkih funkcija kao što su mišljenje, pamćenje, učenje i govor.

Talamokortikalni aksoni u primarnim osjetnim poljima moždane kore završavaju uglavnom u **IV. sloju** te u najdubljem dijelu III. sloja. U drugim područjima moždane kore ti aksoni (posebice kad polaze iz nespecifičnih intralaminarnih jezgara talamusa) završavaju obilno i u I. sloju ili u VI. sloju i dubokom dijelu V. sloja.

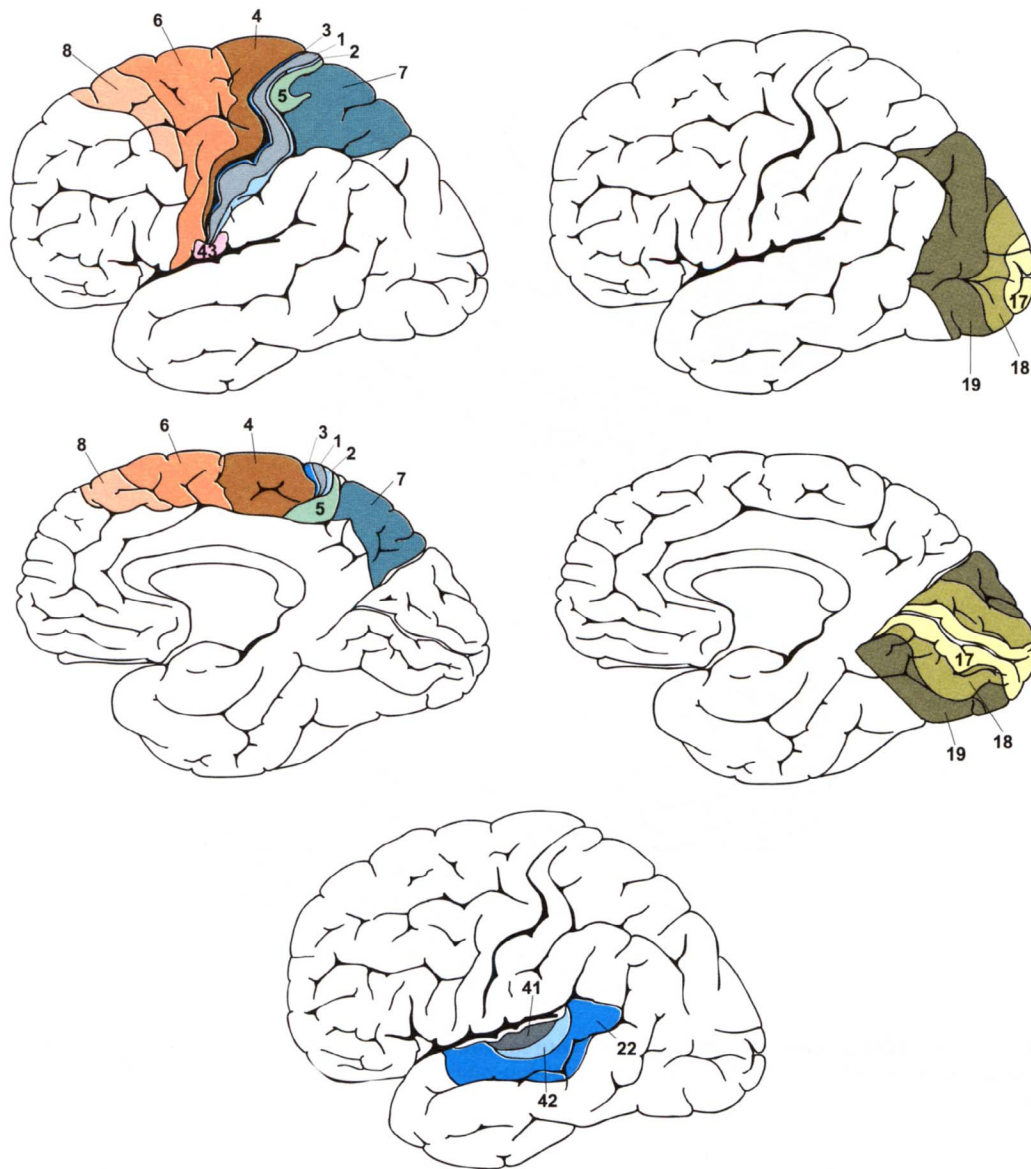
Talamokortikalni aksoni su ekscitacijski (glutamatni), pa također oblikuju asimetrične sinapse na spinama i deblima apikalnih i bazalnih dendrita piramidnih neurona. Naime, bazalni dendriti piramidnih neurona III. sloja se obilno granaju u IV. sloju, a kroz taj sloj prolaze i apikalni dendriti piramidnih neurona V. sloja. Naravno, talamokortikalni aksoni prave sinapse i na interneuronima IV. sloja.

Radijalni stupići (kolumne) su temeljne strukturno-funkcionalne jedinice (moduli) moždane kore

U somatosenzibilnoj i vidnoj moždanoj kori, svi neuroni smješteni unutar stupića sive tvari što se proteže od pije do bijele tvari imaju srodna funkcionalna svojstva (reagiraju na istu vrstu osjetnog podražaja), a neuroni susjednog takvog stupića imaju drugačija svojstva (reagiraju na drugu vrstu osjetnog podražaja). Takva **kolumnarna organizacija** prvo je opisana fiziološkim i anatomskim metodama u primarnim osjetnim kortikalnim poljima mačke i majmuna, a najslavniji i najbolje proučen primjer takve modularne organizacije moždane kore su **okulo-dominantne i orijentacijske kolumne** primarne vidne moždane kore majmuna. Danas znamo da takvi strukturno-funkcionalni moduli postoje u svim dijelovima moždane kore te da često nije riječ o jednostavnim stupićima aksona ili neurona, nego o složenijim prugama (a ponekad i otočićima) neurona ili aksona.

Svako kortikalno polje ima specifičnu arhitektonsku građu i specifičnu funkciju, a isto tako ima i jedinstven skup ulazno-izlaznih neuronskih veza: prima projekcije iz točno određenih područja talamusa i drugih kortikalnih polja, a eferentna vlakna šalje u točno određene ciljne strukture.

Čini se da su arhitektonske i funkcionalne razlike kortikalnih polja odraz odabirnog grupiranja određenih temeljnih jedinica kortikalnog ustrojstva (temeljnih neuralnih modula) u pojedinačnim poljima, te da *moduli imaju specifično definirane ulazne i izlazne neuronske veze*. Time glavni problem u spoznavanju funkcije moždane kore postaje otkrivanje unutarnje strukturne i funkcionalne organizacije neokortikalnog modula i njegovih ulazno-izlaznih veza. Kortikalna polja su izgrađena od niza **ponavljanih neuronskih krugova (modula)** koji se u različitim poljima



Slika 18-11. Primarna osjetno-motorička i unimodalna asocijacijska polja moždane kore. Polje 4 je primarno motoričko polje, a polja 6 i 8 su unimodalna asocijacijska motorička polja. Polja 3,1,2 oblikuju primarno somatosenzibilno polje, a polja 5 i 7 unimodalno asocijacijsko somatosenzibilno područje. Polje 17 je primarno vidno polje, a polja 18 i 19 su unimodalna asocijacijska vidna polja. Polja 41 i 42 oblikuju primarno slušno područje, a polje 22 je unimodalno asocijacijsko slušno polje (»Wernickeovo polje = slušni govorni centar«).

razlikuju po broju stanica, vrsti unutarnjih veza i načinu "obrade informacija", ali su unutar jednog polja (ili skupa srodnih polja) svi ti moduli načelno slični. Takva temeljna modularna jedinica moždane kore se naziva minikolumnom. **Minikolumna** je radijalno usmjeren skup stanica koje su obilno povezane duž radijalne osi stupića/modula, ali su slabije povezane u tangencijalnom smjeru (sa susjednim takvim stupićima/modulima). Duge tangencijalne intrakortikalne veze (kolaterale aksona piramidnih neurona) povezuju susjedne minikolumnne u veće jedinice za obradu informacija - **makrokolumnne**. Najpoznatiji primjer takve makrokolumnne je **hiperkolumna** u primarnoj vidnoj moždanoj kori. Drugi uobičajen naziv za najmanju skupinu neurona (modul) što je u stanju izvesti temeljni zadatak u obradi informacija u određenom kortikalnom polju je "viša integracijska jedinica". Naravno, načelo modularnog ustrojstva nije samo obilježje moždane kore, nego je to

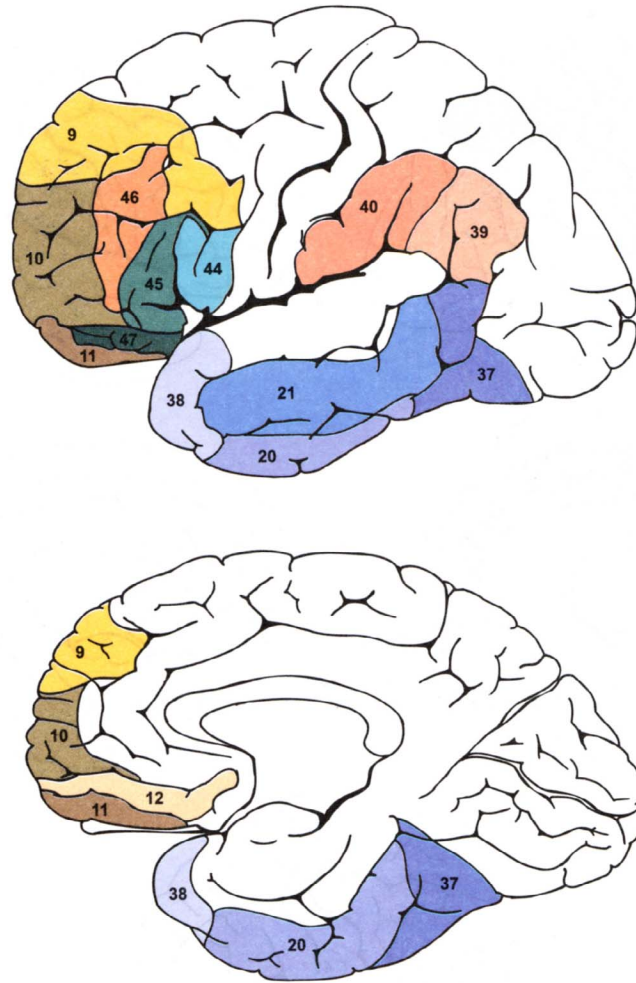
temeljno obilježje ustrojstva svih područja sive tvari središnjeg živčanog sustava.

Četiri temeljna citoarhitektonska tipa moždane kore mogu se povezati s pet funkcionalnih skupina kortikalnih polja

Četiri temeljna citoarhitektonska tipa moždane kore su *palaeocortex*, *archicortex*, *mesocortex* i *isocortex*

Paleokorteks ima svega 2 sloja, a glavni primjeri tog tipa moždane kore su: *substantia perforata anterior*, *cortex periamygdaloideus* i *cortex praepyriiformis*.

Arhikorteks ima 3 sloja, a glavni primjer tog tipa moždane kore je retrokomisurni hipokampus (*cornu Ammonis* + *fascia dentata*).



Slika 18-12. Heteromodalna asocijacijska polja moždane kore smještena su u prefrontalnom korteksu (polja 9, 10, 11, 44, 45, 47, 46), donjem tjemenom režnjiću (39, 40), tjemeno-sljepoočno-zatiljnom spoju (37) i donjoj površini (21, 21) i polu (38) sljepoočnog režnja.

Mezokorteks obično ima 5 slojeva, a glavni primjeri tog tipa moždane kore su polje 28 (*area entorhinalis*) i dijelovi cingularne vijuge.

Sve tipove alokorteksa (paleo-, arhi- i mezokorteks) uglavnom ubrajamo u strukture limbičkog sustava, a u funkcionalnom pogledu odgovaraju limbičkim i paralimbičkim poljima moždane kore. Izokorteks (= neokorteks) ima 6 slojeva, a u ljudskom mozgu predstavlja gotovo 90% ukupne moždane kore.

Pet funkcionalnih skupina kortikalnih polja su: primarna osjetno-motorička, unimodalna i heteromodalna asocijacijska, te limbička i paralimbička polja

Golemu složenost kortikokortikalnih veza pogodno je analizirati kao skup “okomitih” i “vodoravnih” veza između funkcionalnih skupina kortikalnih polja. Vodoravne veze povezuju kortikalna polja iste funkcionalne skupine, a okomite veze povezuju kortikalna polja različitih funkcionalnih skupina. Ključno je zapažanje da se pojedine funkcionalne skupine kortikalnih polja uglavnom poklapaju s temeljnim citoarhitektonskim tipovima moždane kore. Pet temeljnih funkcionalnih skupina kortikalnih polja su:

- 1) primarna osjetna i motorička polja (sl. 18-11),
- 2) unimodalna asocijacijska polja (sl. 18-11),
- 3) heteromodalna asocijacijska polja (sl. 18-12),

- 4) limbička polja (sl. 18-13) i
- 5) paralimbička polja (sl. 18-13).

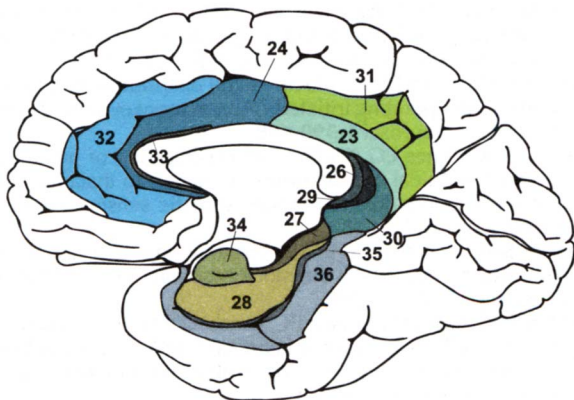
Primarna osjetna i motorička polja su dijelovi heterotipnog izokorteksa. To su **agranularno motoričko polje 4** te **hipergranularna (koniokortikalna) primarna polja vidnog (polje 17)**, slušnog (**polja 41 i 42**) i somatosenzibilnog sustava (**polja 3, 1 i 2**). Njušna i okusna kortikalna polja nisu u toj skupini, jer su ona dio limbičkih i paralimbičkih područja. **Premotoričko polje 6** također obično ubrajamo u ovu skupinu (jer je i to heterotipni izokorteks), iako je to zapravo unimodalno asocijacijsko motoričko polje.

Izokortikalna asocijacijska područja moždane kore su dio homotipnog izokorteksa, a dijelimo ih u dvije skupine:

- a) **Unimodalna asocijacijska polja.** To su vidna, slušna i somatosenzibilna asocijacijska polja, čiji neuroni odgovaraju samo na osjetne podražaje odgovarajućeg modaliteta (stoga naziv “unimodalna”), a glavne aferentne kortikokortikalne veze ta polja dobivaju ili iz odgovarajućih primarnih osjetnih polja (okomite veze) ili iz drugih unimodalnih polja za istu vrstu osjeta (vodoravne veze). Unimodalno slušno polje 22 je u području gornjeg sljepoočnog žlijeba. Unimodalna somatosenzibilna polja 5 i 7 zauzimaju gornji tjemeni režnjić. Unimodalna vidna polja su dio zatiljnog režnja (polja 18 i 19), sljepoočnog režnja (inferotemporalna

polja 20 i 21) te spojnog područja zatiljnog, tjemenog i sljepoočnog režnja (polje 37).

- b) **Heteromodalna asocijacijska polja.** Ta polja primaju aferentne veze iz nekoliko različitih unimodalnih asocijacijskih polja, a njihovi neuroni reagiraju na različite osjetilne podražaje. Stoga su za njih česti i ovi nazivi: polimodalna, supramodalna ili multimodalna polja; polisenzorička polja; “zone prepoivanja/preklapanja” (misli se: preklapanja različitih osjetnih modaliteta). Heteromodalna asocijacijska polja su polja 9-12 i 46 u prefrontalnom asocijacijskom korteksu (posebice dorzolateralni prefrontalni i prednji orbitofrontalni korteks) te polja 39 i 40 u donjem tjemenom režnjiću (= *gyrus supramarginalis* + *gyrus angularis*).



Slika 18-13. Limbička i paralimbička polja moždane kore smještene su u području cingularne i parahipokampalne vijuge, retrosplenijalnog područja i hipokampalne formacije. Za pojedinosti (uz Brodmannovu mapu) vidi tekst i Dodatni okvir 18-1.

Napokon, kortikalna polja limbičkog sustava dijelimo u limbička i paralimbička polja. Limbička polja obuhvaćaju **dvoslojni paleokorteks** (*cortex praepyriiformis* + *cortex periamygdaloidens*) i **troslojni arhikorteks** (*hippocampus retrocommisuralis*), a njima (zbog tijesne funkcionalne povezanosti) uobičajeno pridružujemo i supkortikalne strukture **mediobazalnog telencefalona** i **amigdala**. Limbička polja su zapravo dijelovi unutarnjeg prstena limbičkog režnja kojem su pridruženi mediobazalni telencefalon, rhinencefalon i amigdala. Paralimbička polja obuhvaćaju mesocortex (*peripalaeocortex* + *periarchicortex* + *proisocortex*) te neka izokortikalna asocijacijska područja: kaudalni orbitofrontalni korteks, inzula i temporalni pol. S funkcionalnog gledišta, paralimbička polja je pogodno podijeliti u 5 skupina:

- kaudalni orbitofrontalni korteks,
- inzula (s primarnim okusnim i viscerosenzibilnim kortikalnim poljem),
- temporalni pol (polje 38),
- gyrus parahippocampalis*: *cortex entorhinalis* (polje 28) + *cortex perirhinalis* (polja 35 i 36) + *praesubiculum* i *parasubiculum* (polje 27) (sl. 18-13),
- gyrus cinguli* (i susjedni izokorteks): *area subcallosa* + polja 23, 24, 31 i 32 + *cortex retrosplenialis* (polja 26, 29 i 30) (sl. 18-13).

Paralimbička polja zapravo su vanjski prsten limbičkog režnja, kojem su pridodani neki dijelovi izokorteksa. Orbitofrontalna kora, inzula i temporalni pol okružuju

paleokortikalna limbička polja (*cortex praepyriiformis* i *substantia perforata anterior*), dok su paralimbička polja cingularne i parahipokampalne vijuge smještene uz arhikortikalni hipokampus.

Primarna osjetno-motorička i unimodalna asocijacijska polja izravno upravljaju djelovanjem organizma u okolnom svijetu

Primarna osjetna i motorička polja su vezana uz djelovanje osjetilnih organa i receptora te skeletnih mišića. Stoga ta polja omogućuju svjesno opažanje (percepciju), voljne pokrete i nadziranje refleksnih i automatskih vidova motorike. Unimodalna asocijacijska osjetna polja uključena su u složenu analizu odgovarajućih osjetnih informacija i tijesno su povezana s primarnim osjetnim poljima. Unimodalna asocijacijska motorička polja (premotorička polja MII i SMA, frontalno polje za očne pokrete FEF) uključena su u programiranje voljnih pokreta tijela, udova i očiju i također tijesno povezana s primarnim motoričkim poljem 4.

Limbička polja i hipotalamus izravno upravljaju održavanjem homeostaze

Limbička polja su dio moždane kore najtijesnije povezan s hipotalamusom. Hipotalamus nadzire autonomni živčani sustav i (preko hipofize) endokrini sustav, a ima ključnu ulogu u održavanju homeostaze, cirkadijanih bioritмова i upravljanju instinktivnim i nagonim oblicima ponašanja što su usmjereni na razmnožavanje i preživljavanje jedinke i vrste. Stoga limbička polja moždane kore imaju važnu ulogu u četiri velike skupine fizioloških funkcija i oblika ponašanja:

- višem nadzoru nad endokrinim i autonomnim sustavom (upravljanje hormonskom ravnotežom i tonusom simpatičkog i parasimpatičkog sustava),
- modulaciji nagona i motivacijskih stanja,
- doživljavanju i izražavanju emocija (“afektivno bojanje osobnog iskustva”),
- učenu i pamćenju.

Heteromodalna asocijacijska i paralimbička polja usklađuju unutarnja stanja organizma s realnostima vanjskog svijeta

Paralimbička i heteromodalna asocijacijska polja moždane kore svojevrsni su most što povezuje limbička polja s jedne strane s primarnim osjetno-motoričkim i unimodalnim asocijacijskim poljima s druge strane. Drugim riječima, paralimbička i heteromodalna polja povezuju i usklađuju unutarnja stanja i potrebe organizma s njegovim djelovanjem u okolnom svijetu. Ta polja su sjedište dvije vrste moždanih funkcija:

- najsloženijih vidova asocijacijske obrade osjetnih informacija,
- integracije osjetnih informacija s nagonima, emocijama, motivacijskim stanjima i drugim mentalnim sadržajima svijesti.

Opće moždane funkcije: uzalzni aktivacijski sustavi, EEG, stupnjevi budnosti i stanja svijesti

Ciklične promjene aktivnosti su temeljno obilježje života, a te ciklične promjene skupno nazivamo **bioritmovima**. Svaku cikličku aktivnost možemo definirati periodom, tj. razdobljem unutar kojeg se odvije puni krug (ciklus) aktivnosti. Ciklus što traje otprilike jedan dan (= 24 sata), npr. ciklus budnosti i spavanja, ima **cirkadijani period** (od lat. circa = oko, otprilike; dies = dan). Dulje (manje učestale) periode nazivamo **infradijanim** (lat. infra = ispod, manje), a kraće (učestalije) periode nazivamo **ultradijanim** (lat. ultra = preko, više). Očigledno, nazivi manje i više odnose se na učestalost (češće ili rjeđe od jednom dnevno). Jednostavni bioritmovi s ultradijanim periodima su npr. ritmična spontana aktivnost srca ili ritmični obrasci lokomocije. Najvačniji primjer bioritma s cirkadijanim periodom je ciklus budnosti i spavanja.

Budnost i spavanje su stanja svijesti i stanja ponašanja

Svjesno, budno stanje zapravo predstavlja *niz stanja svijesti i stupnjeva budnosti* – od pospanosti i opuštenosti do pojačane budnosti i usmjerene pozornosti. I *spavanje je zapravo skup različitih stanja* što su također posljedica *aktivnih* moždanih procesa (a ne tek puklo i privremeno “utrnuće” moždanih funkcija). Spavanje nije jednostavna i jednoznačna fiziološka funkcija (poput micanja prstiju ili slušanja), nego *spavanje ima stadije, a svaki stadij odgovara jednom stanju svijesti* (ili stanju ponašanja – engl. behavioral state) što je *skup fizioloških procesa*. Stanje svijesti (= stanje ponašanja) upravo i definiramo na temelju ustrojstva i interakcija tih fizioloških procesa, a poremećaji spavanja (kao i drugi poremećaji svijesti) se očituju kao poremećaji ustrojstva dotičnog stanja.

Nadalje, *promjene stanja svijesti praćene su promjenama fizioloških procesa u moždanoj kori* – električna aktivnost moždane kore je različita u različitim fazama i stadijima ciklusa budnosti i spavanja. Te različite vidove električne aktivnosti možemo zabilježiti i snimiti kao **elektroencefalografske (EEG) valove**, kao **izazvane (evocirane) potencijale** ili kao pojedinačnu aktivnost različitih vrsta neurona moždane kore i talamusa. Osobito važnu ulogu u upoznavanju temeljnih obilježja ciklusa budnosti i spavanja imaju EEG valovi, što su odraz aktivnosti golemog broja neurona moždane kore (točnije, aktivnosti talamokortikalnog sustava).

EEG valovi se temelje na skupnim električnim svojstvima neurona moždane kore

Razlikujemo dvije skupine obilježja strukturnog i funkcionalnog ustrojstva moždane kore:

1. Pojedinačna područja moždane kore imaju *specifična* obilježja građe i funkcije i specifične neuronske veze, pa stoga i specifičnu ulogu u cjelokupnom ponašanju.
2. Neka strukturno-funkcionalna obilježja zajednička su svim dijelovima moždane kore, pa stoga omogućuju

pojavu tzv. *skupnih (kolektivnih) svojstava velikih populacija neurona* moždane kore.

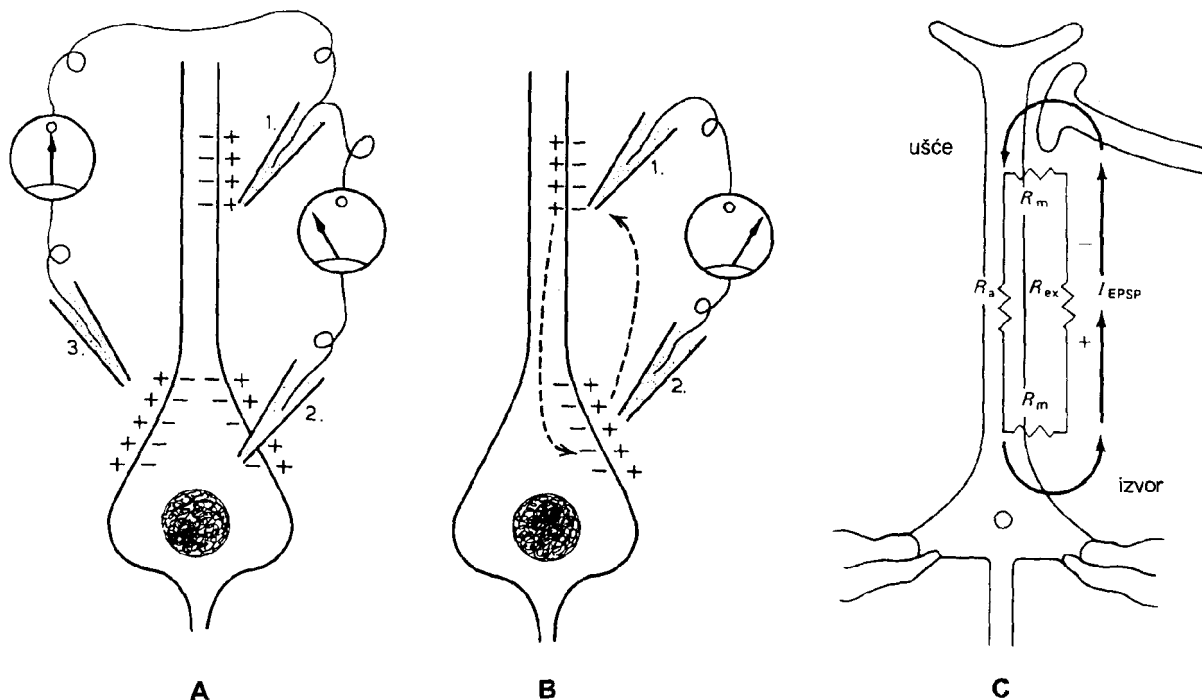
Skupna električna svojstva održavaju neka opća načela ustrojstva cijele moždane kore, a bilježimo ih kao elektroencefalogram (EEG) – slično kao što je EKG zapis skupnih električnih svojstava srčanih mišićnih stanica. *EEG je zapis promjena izvanstaničnog protoka struje, što nastaju uslijed trajne i istodobne električne aktivnosti golemog broja pojedinačnih neurona moždane kore*. Taj izvanstanični protok struje snimamo kao *površinske potencijale zabilježene makroelektrodama postavljenim na meki oglavak*. Površinski potencijali zabilježeni jednom makroelektrodom poglavito su odraz aktivnosti neurona smještenih u području ispod te elektrode. Ti potencijali su odraz *postsinaptičkih*, a ne akcijskih potencijala u moždanoj kori. Frekvencija tih potencijala, tj. EEG valova, mijenja se u rasponu od 1 do 50 Hz, a amplitude EEG valova se mijenjaju u rasponu od 20 do 100 uV.

Postsinaptički potencijali piramidnih neurona moždane kore imaju ključnu ulogu u nastanku EEG valova

Moždano tkivo djeluje kao volumni vodič, a izvanstanične struje teknu od mirujućeg dijela membrane (“izvora”) prema depolariziranom dijelu membrane (“ušću”)

U djelatnoj moždanoj kori neprekidno nastaju raznoliki električni potencijali. Membranski potencijal u mirovanju se može zabilježiti tek ako je jedna elektroda izvan, a druga unutar stanice – dvije izvanstanične elektrode neće zabilježiti nikakvu promjenu membranskog potencijala. Međutim, ako jedan dio stanične membrane promijeni polarnost u odnosu na druga područja membrane, nastaje razlika potencijala i između ta dva mjesta kroz izvanstaničnu tekućinu poteče struja što se može zabilježiti i izvanstaničnim elektrodama (sl. 19-1). Struja teče od neaktivnog područja stanične membrane kroz izvanstanični otpornik (tj. izvanstaničnu tekućinu) prema depolariziranom području membrane. Depolarizirano područje membrane, kroz koje struja utječe u stanicu, je **ušće** (engl. sink), a pasivno područje membrane, kroz koje struja istječe iz stanice i potom kroz izvanstaničnu tekućinu teče prema depolariziranom dijelu membrane, je **izvor** (engl. source). Kako je mozak velikim dijelom sastavljen od vode, tj. otopine elektrolita, moždano tkivo djeluje kao *volumni vodič*, pa se izvanstanične struje kroz taj vodič prenose na prilično velike udaljenosti. No, veličina nastalog izvanstaničnog polja električnog potencijala bitno ovisi o veličini neurona i geometrijskom rasporedu njegovih dendrita (sl. 19-2). Što je to izvanstanično polje potencijala veće, to ga lakše bilježimo izvanstaničnim elektrodama.

Posebna svojstva piramidnih neurona moždane kore omogućuju pojavu EEG valova



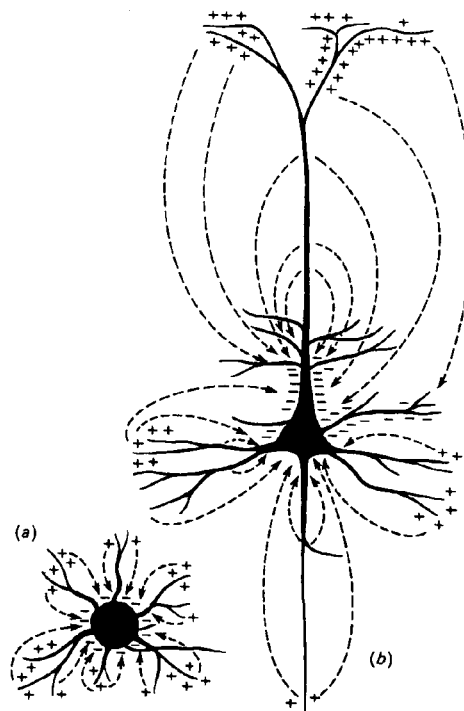
Slika 19-1. A) Membrana »mirujućeg« piramidnog neurona ima određeni potencijal u mirovanju (što ga bilježimo kao razliku potencijala između 1. i 2. elektrode), ali kroz izvanstaničnu tekućinu ne teče struja (pa nema razlike potencijala između 1. i 3. elektrode). B) Dio membrane apikalnog dendrita je depolariziran, pa kroz izvanstaničnu tekućinu poteče struja i bilježimo razliku potencijala između 1. i 2. elektrode. C) Kroz izvanstaničnu tekućinu (duž apikalnog dendrita) protječe struja (I_{EPSP}) od izvora (pasivni dio membrane) prema ušću (depolarizirani dio membrane); R_m je membranski otpor, R_a je otpor citoplazme, a R_{ex} je otpor izvanstanične tekućine. Nacrtno prema Bindmann i Lippold (1981) i Kandel i sur. (1991).

U duboko anestetizirane pokusne životinje (mačke, majmuna), membranski potencijal velikih piramidnih neurona može iznositi i -75 mV. No, tijekom normalne aktivnosti, prosječni je membranski potencijal niži (-60 do 65 mV), jer na stanicu trajno djeluju ekscitacijski presinaptički aksoni (subliminalna depolarizacija), a također i različiti inhibicijski aksoni. Zbog toga membranski potencijal u mirovanju zapravo *trajno oscilira* oko vrijednosti što je blizu praga za nastanak akcijskog potencijala. Takve trajne varijacije membranskog potencijala, praćene povremenim okidanjem akcijskih potencijala, obično označavamo kao **spontanu aktivnost neurona**.

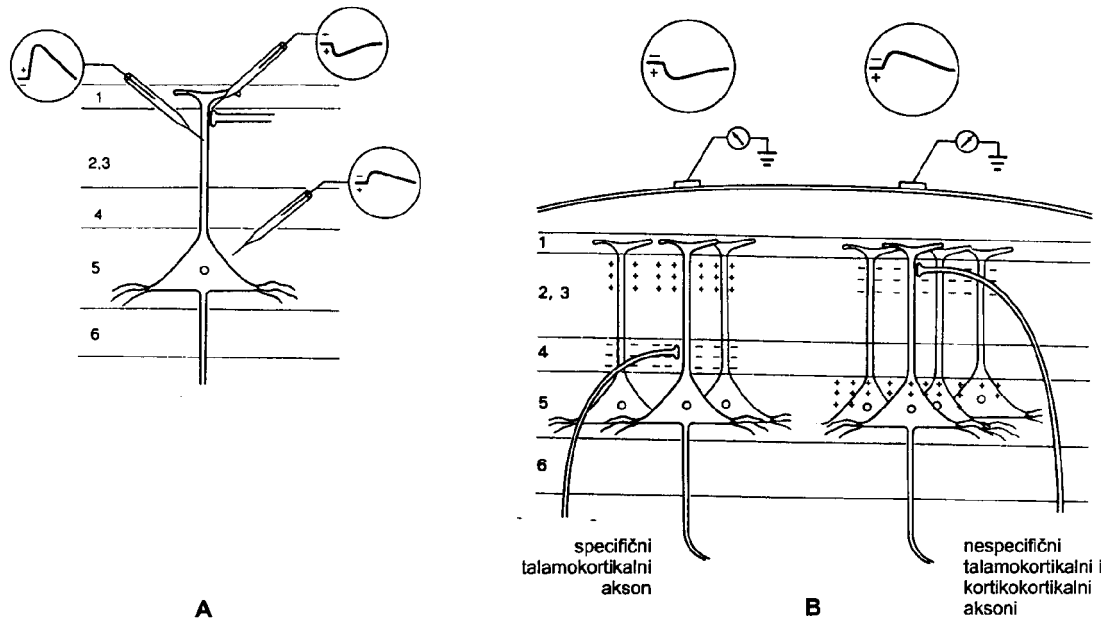
Neurofiziolozi (i snimatelji EEG valova) rječu "spontano" označavaju neuralnu aktivnost što se odvija u odsutnosti bilo kakvih opažljivih (ili namjerno izazvanih) izvanjskih podražaja, tj. u odsustvu aferentne aktivnosti. Nadalje, mnogi neurofiziolozi izraz "spontano" radije rabe samo za opis stvarno spontane (autohtone, endogene) aktivnosti dotičnog neurona, npr. kod stanica što djeluju kao predvodnici (engl. pacemakers), a tekuću moždanu aktivnost opisuju izrazom **trajna aktivnost** (engl. sustained activity) ili još češće **pozadinska aktivnost** (engl. background activity). Pritom se ta pozadinska aktivnost smatra posljedicom kontinuiranih promjena postsinaptičkih potencijala kortikalnih neurona.

U usporedbi sa spinalnim motoneuronima, piramidni neuroni moždane kore imaju veći specifični membranski otpor (oko 2.000 Ohm/cm²), pa stoga i dulju vremensku konstantu (oko 8 msec). Zbog toga su postsinaptički potencijali kortikalnih neurona jasno *dvofazni*, tj. kombinacija sekvencijalnih EPSP i IPSP. To je važno stoga što (za razliku od motoneurona ili neurona osjetnih ganglija) kortikalni neuroni često već na jedan presinaptički akcijski

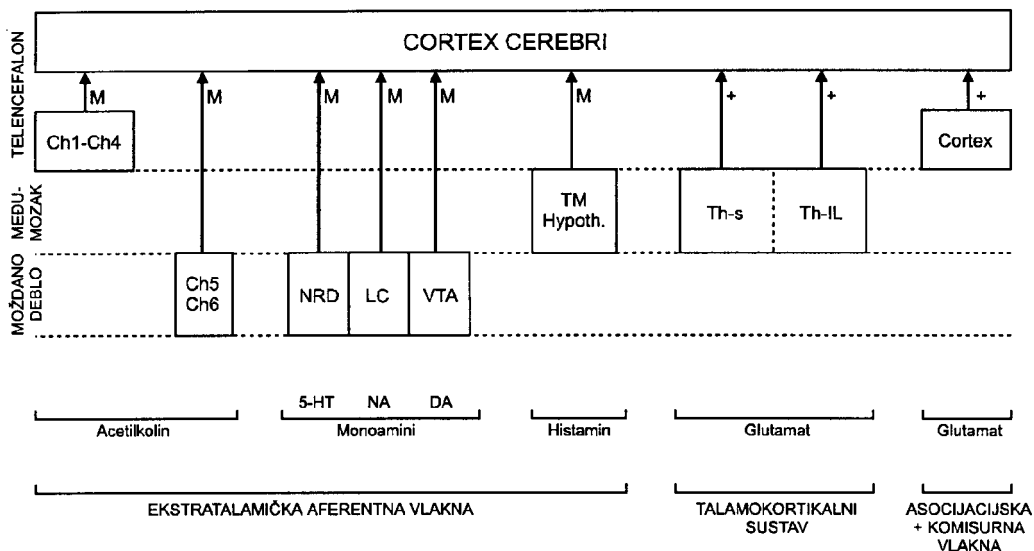
potencijal (ulazni signal) odgovaraju *nizom* postsinaptičkih akcijskih potencijala (izlaznih signala). Pored toga, i smanjivanje i povećavanje učestalosti odašiljanja akcijskih potencijala služi kao pozitivni signal (informacija, neuralna poruka).



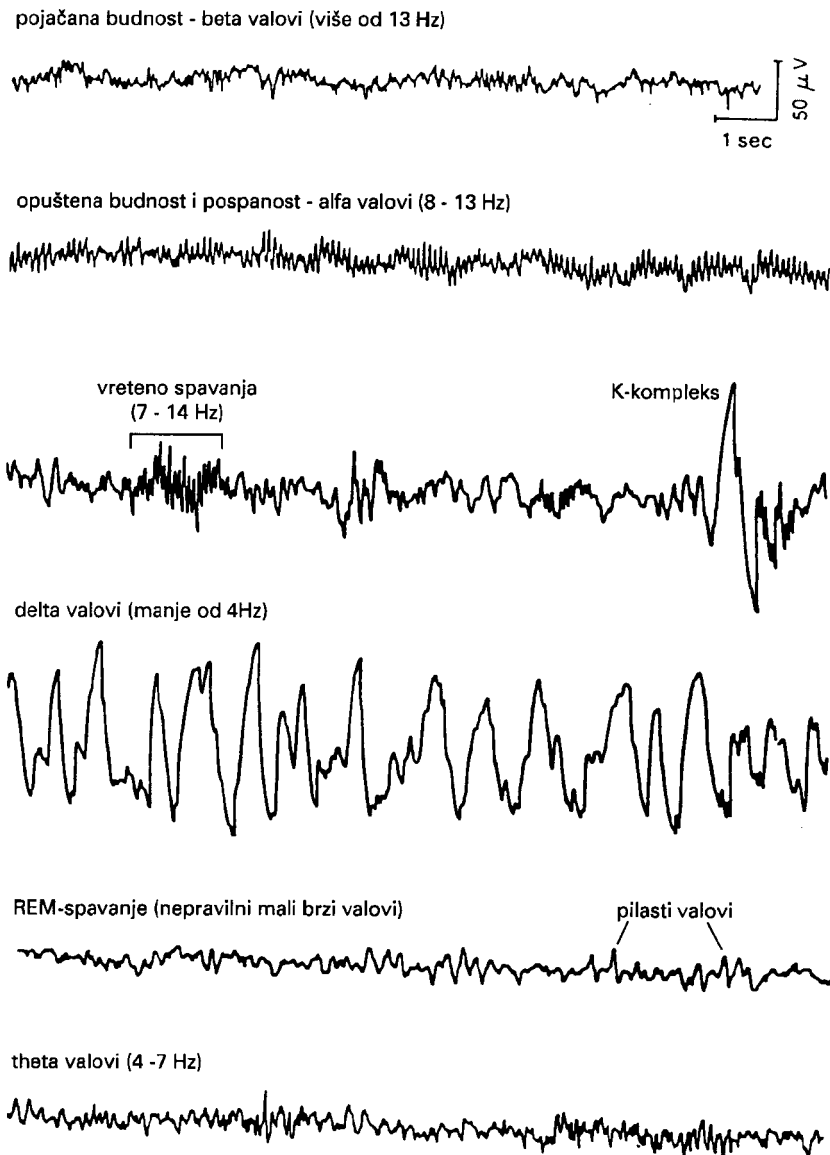
Slika 19-2. Veličina i polariziranost izvanstaničnog polja potencijala ovise o veličini i geometriji interneurona (a) i piramidnih neurona (b). Prema Bindmann i Lippold (1981), uz dopuštenje.



Slika 19-3. A) Polarnost (predznak) zapisa snimljenog izvanstaničnom elektrodom ovisi o položaju elektrode u odnosu na izvor ili ušće izvanstanične struje (na slici lijevo prikazana je unutarstanična elektroda!). Nakon pojave depolarizacije (EPSP) u distalnom dijelu apikalnog dendrita (sloj 2), površinska elektroda bilježi pozitivni otklon, a duboka elektroda (sloj 5) bilježi negativni otklon. **B)** Snimanje kortikalne aktivnosti makroelektrodama postavljenim na meki oglavak (tipično za kliničku primjenu EEG snimanja). Prema konvenciji, negativni potencijali u EEG zapisu prikazuju se kao otkloni prema gore onda kad je elektroda smještena blizu izvora depolarizacije (aktivnih sinapsi) – to prikazuje desni dio slike, gdje nespecifični talamokortikalni ili kortikokortikalni aksoni depolariziraju distalni dio apikalnih dendrita u blizini elektrode (sloj 2). Lijevi dio slike B prikazuje da se depolarizacija (uzrokovana sinapsama specifičnih talamokortikalnih aksona u dubokom sloju 4) što je udaljena od elektrode bilježi kao otklon prema dolje. Dakle, uočite da su i pozitivni i negativni otklon EEG zapisa znakovi depolarizacije (EPSP), ali im se predznak mijenja ovisno o udaljenosti elektrode od mjesta depolarizacije (to vam ističemo stoga što se u zapisima načinjenim unutarstaničnim elektrodama – 8. poglavlje – kao otkloni prema gore bilježe pozitivni potencijali, tj. hiperpolarizacije!). Uočite također da su apikalni dendriti piramidnih neurona poredani kao niz usporednih dipola – na tome se temelji pojava EEG valova, kako je opisano u tekstu. Prema Kandel i sur. (1991), uz dopuštenje.



Slika 19-4. Tri velika sustava aferentnih vlakana inerviraju moždanu koru: 1) **ekstratalamička aferentna vlakna** su acetilkolinška iz mediobazalnog telencefalona (Ch1-Ch4) i moždanog debla (Ch5 i Ch6), monoaminska iz moždanog debla i histaminska iz tuberomamilarne jezgre hipotalamusa (TM hypoth.); 2) **talamokortikalni sustav** obuhvaća projekcije specifičnih (Th-S) i »nespecifičnih«, tj. intralaminarnih (Th-IL) jezgara talamusa; 3) **kortikokortikalni sustav** čine asocijacijska i komisurna vlakna moždane kore. Uočite da je glutamat neurotransmiter i talamokortikalnog i kortikokortikalnog sustava te da oba ta sustava **moćno ekscitiraju (+)** moždanu koru, dok acetilkolin, monoamini i histamin **moduliraju (M)** ekscitabilnost neurona moždane kore. NRD = nucleus raphe dorsalis, što sintetizira serotonin (5-HT); LC = locus coeruleus, što sintetizira noradrenalin (NA); VTA = ventralna tegmentalna areja, što sintetizira dopamin (DA); Ch1 = nucleus septalis medialis; Ch2 = nucleus diagonalis verticalis; Ch3 = nucleus diagonalis horizontalis; Ch4 = nucleus basalis Meynert; Ch5 = nucleus tegmenti pedunculopontinus (NTP); Ch6 = nucleus tegmenti dorsolateralis (NTD). Za pojedinosti vidi poglavlja 17. i 18.



Slika 19-7. Poblizi opis EEG valova. Za pojedinosti vidi tekst i kasnije odlomke. Pojednostavljeno prema Shepherd (1988).

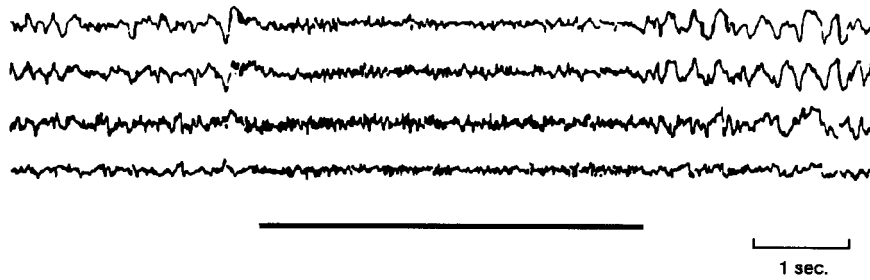
Akcijski potencijali javljaju se u različitim aksonima u različito vrijeme, a velike mase aksona usmjerene su u različitim smjerovima u odnosu na površinu moždane kore. Zbog toga se najčešće njihovi utjecaji na površinski postavljenu makroelektrodu međusobno poništavaju (ne bilježimo promjenu izvanstaničnih potencijala), pa je i njihov doprinos pojavi EEG valova neznatan. Isto tako, interneuroni najčešće imaju zrakasto raspoređene dendrite (i uz to malena dendritička razgranjenja, obično ograničena na jedan ili dva sloja moždane kore). Zbog toga se razlike potencijala između dendrita i tijela interneurona očituju kao “zatvorena” polja izvanstanične struje i također se međusobno poništavaju kad ih bilježimo udaljenom površinskom makroelektrodom.

Ukratko, *površinski zapis električne aktivnosti moždane kore poglavito je odraz neto učinka lokalnih postsinaptičkih potencijala kortikalnih neurona*. Taj površinski zapis može biti pozitivan ili negativan, a javlja se tik ispod makroelektrode ili na određenoj udaljenosti od nje – promjena potencijala zabilježena na površini moždane kore mjerena je neto pada otpora između tog mjesta na površini i udaljene (referentne)

elektrode, a uzrokovana je protjecanjem struje (postsinaptičkih potencijala – PSP) kroz izvanstanični prostor. Očigledno, da bi se površinskom makroelektrodom mogla zabilježiti bilo kakva električna promjena, ta promjena mora biti posljedica pravilnog i simetričnog rasporeda neke skupine aktiviranih kortikalnih neurona. Ta posebna skupina kortikalnih neurona su **piramidni neuroni** moždane kore, zbog dva jednostavna razloga:

- to su glavni kortikalni neuroni (oko 70-75% od ukupnog broja) i
- njihovi apikalni dendriti prolaze usporedno i okomito na površinu kroz nekoliko slojeva moždane kore, a različite vrste aferentnih aksona završavaju sinaptički na različitim odsječcima apikalnog dendrita.

Zbog toga depolarizacija jednog dijela membrane apikalnih dendrita (u odnosu na ostatak apikalnog dendrita) dovodi do pojave “otvorenih” polja izvanstanične struje, tj. do pojave *niza usporednih dipola* (sl. 19-3), što ih možemo zabilježiti makroelektrodom postavljenom na površinu moždane kore (**elektrokortikogram – ECoG**) ili čak na površinu mekog oglavka (**elektroencefalogram – EEG**).



Slika 19-8. Prikaz alfa-blokade. Ispitanik opušteno sjedi sklopljenih očiju, potom oči nakratko otvori i u nešto se zagleda, a onda opet sklopi vjeđe (debeli vodoravna crta označava razdoblje tijekom kojeg su oči otvorene). Uočite da brži beta-valovi manje amplitude odmah zamijene sporije alfa-valove, dok su oči otvorene.

Utjecaj PSP na površinski zapis ovisi o njihovom predznaku, usmjerenosti i smještaju. No, uvijek su frekvencija, predznak (pozitivnost ili negativnost) i amplituda EEG valova odraz neto učinka PSP kortikalnih piramidnih neurona. Pritom, EPSP površinskih slojeva (distalnih dijelova apikalnih dendrita) bilježimo kao *negativne* otklone EEG valova, a EPSP dubokih slojeva (tijela ili bazalnih dendrita piramidnih neurona) bilježimo kao *pozitivne* otklone EEG valova (za IPSP vrijedi upravo suprotno) (sl. 19-3).

Različiti sustavi aferentnih aksona uzrokuju različite promjene električne aktivnosti moždane kore

Neurone moždane kore aktiviraju različiti sustavi aferentnih aksona, što ih možemo razvrstati u tri glavne skupine (sl. 19-4): talamokortikalne aksone, kortikokortikalne (asocijacijske i komisurne) aksone, te aksone ekstratalamičkih aferentnih sustava. Talamokortikalni i kortikokortikalni aksoni su glutamaterni, pa su ti aksoni izvor *brze ekscitacije kortikalnih neurona*. Monoaminski, histaminski i acetilkolinški ekstratalamički aferentni aksoni *moduliraju ekscitabilnost talamokortikalnog sustava*, tj. ekscitabilnost neurona talamusa i moždane kore. Stoga nakon podraživanja različitih aferentnih sustava s površine moždane kore možemo snimiti nekoliko različitih vrsta električnih promjena: evocirane (izazvane) potencijale i različite vrste EEG valova.

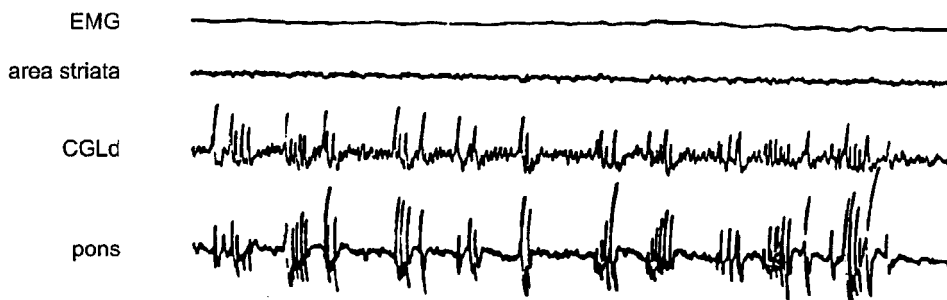
Na temelju frekvencije, amplitude i izgleda zapisa, razlikujemo 4 glavne skupine EEG valova

Između dvije elektrode postavljene na meki oglavak (ili na

površinu moždane kore), javljaju se trajne oscilacije električnog potencijala, a zapis tih oscilacija je elektroencefalogram (EEG). Te se oscilacije razlikuju frekvencijama i amplitudama, kako u različitim područjima moždane kore tako i u različitim stanjima svijesti i stupnjevima budnosti. Nastavljaju se (u promijenjenom obliku) i tijekom stanja velike uzbuđenosti, tijekom pospanosti, spavanja, kome, anestezije ili epilepsije. Nikad ne prestaju, osim nakon opsežnog razaranja mozga ili tik prije smrti ("ravni" EEG stoga i jest jedno od glavnih kliničkih obilježja smrti). Povezanost nekih oblika EEG valova i nekih promjena moždanih funkcija toliko je postojana, da se ta stanja upravo i prepoznaju poglavito na temelju EEG zapisa, pa je EEG važno dijagnostičko sredstvo u kliničkoj medicini, npr. za dijagnosticiranje epilepsije.

EEG valove opisujemo na temelju njihove frekvencije, amplitude i izgleda samog zapisa (tzv. morfologija EEG vala). EEG valovi mogu imati malu ili veliku amplitudu (u rasponu od 50 do 200 μ V), a na temelju njihove frekvencije (u rasponu od 1 do više od 50 Hz) razlikujemo 4 glavne vrste EEG valova (sl. 19-7):

- 1) **Alfa-valovi (Bergerov ritam)** imaju frekvenciju 8-13 Hz. Ti su valovi obilježje stanja opuštenosti (kad čovjek opušteno sjedi ili leži sklopljenih očiju u tihoj prostoriji i pritom ništa posebno ne misli), a najveću amplitudu imaju u zatiljnom području.
- 2) **Beta-valovi** imaju frekvenciju veću od 13 Hz. Ti su valovi uglavnom znak aktiviranog, desinkroniziranog EEG, tj. pojačane budnosti i usmjerene pozornosti. Npr. čim opušteno budni čovjek otvori oči i u nešto se zagleda, u zatiljnom području nestaju alfa-valovi i odmah se pojave beta-valovi.



Slika 19-9. Ponto-genikulo-okcipitalni (PGO) valovi ključno su obilježje REM-spavanja. Tijekom REM-spavanja, šiljati PGO valovi velike amplitude pojavljuju se u ponsu, lateralnom koljenastom tijelu (CGLd) i primarnoj vidnoj moždanoj kori (area striata) mačke, što je jasan znak aktivnosti vidnog sustava, iako su oči sklopljene (ali se pokreću!), a elektromiografski (EMG) zapis pokazuje izraženu mišićnu hipotoniju. Prema McGinty i Siegel (1983), uz dopuštenje.

- 3) **Theta-valovi** imaju frekvenciju 4-7 Hz.
- 4) **Delta valovi** imaju frekvenciju manju od 4 Hz.
- Uz te glavne vrste EEG valova, mogu se u EEG zapisu uočiti i neke prolazne vrste valova (engl. transients), tj. posebni grafički elementi (valovi neuobičajene strukture, što se javljaju pojedinačno ili u skupinama). Primjeri takvih valova su:
- lambda-valovi*: pozitivni potencijali što se javu u zatiljnom području, a vjerojatno su vezani uz otvaranje očiju i očne pokrete;
 - tjemeni (vertex) valovi*: vrlo šiljati kratkotrajni valovi (engl. sharp transients) što se javu iznad čeonog i tjemelog (Rolandičkog) područja u početnim fazama spavanja;
 - K-kompleksi*: jedan ili nekoliko sporih valova, što se također javljaju tijekom spavanja u frontalnom ili centralnom području. No, moguće ih je izazvati i slušnim podražajima (sl. 19-7);
 - vretena spavanja** (engl. sleep spindles): valovi frekvencije 7-14 Hz, a njihove se amplitude izmjenično povećavaju i smanjuju. Vretenasti valovi javljaju se u slijedovima što se periodički ponavljaju svakih 3-10 sekundi, a pojedinačni slijed (= vreteno) traje 1-2 sekunde. Stoga je zapravo riječ o dva ritma: ritmu unutar vretena (7-14 Hz) i ritmu između vretena (0,1-0,3 Hz), a to je zapravo delta ritam. Vretena spavanja su *znak sinkronizacije EEG valova na početku spavanja*, a nastavljaju se u kasnijim stadijima sporovalnog spavanja kao periodični umetci u spore delta valove (sl. 19-7).
 - PGO (ponto-genikulo-okcipitalni) valovi**: ti su valovi posebno obilježje REM-spavanja.

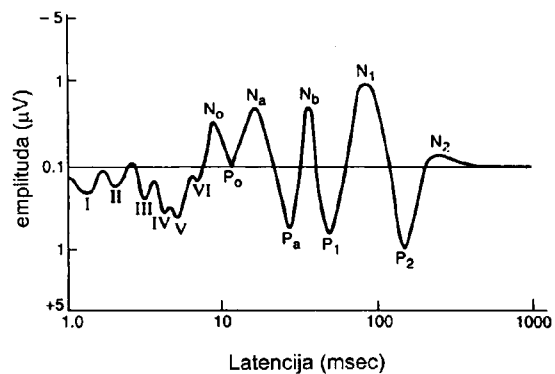
Glavne promjene EEG valova su aktivacija (desinkronizacija) i inaktivacija (sinkronizacija)

Kad spore (niskofrekventne) valove velike amplitude, karakteristične za spavanje, zamijene brzi (visokofrekventni) valovi male amplitude, karakteristični za budno stanje, kažemo da je došlo do **aktivacije EEG**. Pritom također dolazi do "razilaženja" EEG ritmova u različitim područjima moždane kore, pa se stoga aktivacija često označava drugim nazivom – **desinkronizacija EEG**. Tipičan primjer aktivacije (desinkronizacije) EEG je prethodno opisana alfa-blokada, kad budni, opušteni čovjek sklopljenih vjeđa naglo otvori oči i pogleda u nešto, pa u EEG zapisu iznad zatiljnog režnja odmah opazimo kako brži beta valovi nadomještaju dotadašnje alfa-valove (sl. 19-8). Obrnuto, kad brzi valovi male amplitude budu zamijenjeni sporim valovima velike amplitude, govorimo o **inaktivaciji, tj. sinkronizaciji EEG**, jer se takvi spori valovi obično pojave istodobno iznad najvećeg dijela moždane kore.

Ukratko, kad se promijeni stanje svijesti, mijenjaju se i fiziološki procesi u moždanoj kori, a to se odražava i na EEG valove, evocirane potencijale, te aktivnost neurona moždane kore i talamusa. Bitno je uočiti da postoje dvije temeljne skupine stanja:

- Stanja sporovalnog spavanja, u kojem su EEG valovi sinkronizirani i imaju velike amplitude i male frekvencije (stanja sinkroniziranog EEG).
- Stanja desinkroniziranog EEG – a to su i budno stanje i REM-spavanje!

Paradoksalno je da dva stanja što predstavljaju *suprotne polove ciklusa budnosti i spavanja* (stanje pojačane budnosti i stanje najdubljeg spavanja i sanjanja) *imaju vrlo sličan EEG zapis*.



Slika 19-10. Slušni evocirani potencijal (AEP) ima niz komponenti što su odraz aktivnosti različitih postaja slušnog puta i moždane kore. Komponente I-VI odraz su aktivnosti od pužnice do medijalnog koljenastog tijela (CGM); druge talamičke jezgre i moždana kora izvor su komponenti označenih slovima N i P. Za pojedinosti vidi tekst. Prema Kandel i sur. (1991), uz dopuštenje.

Štoviše, u oba ta stanja je *povišena ekscitabilnost* neurona moždane kore i talamusa (govorimo o moždanoj aktivaciji). Kako pod aktivacijom podrazumijevamo toničku pripravnost neuronskih mreža velikog mozga, tj. veću spremnost na djelovanje, pouzdaniji sinaptički prijenos i brze stanične odgovore, očigledno je da aktivacija mozgu olakšava ne samo reagiranje na poruke izvanjskog svijeta (tijekom budnosti), nego i na *unutarnje poruke* (tijekom REM-spavanja), neovisno o tome dolazi li u odgovoru na te poruke do opazljive motoričke reakcije. Napokon, *oba stanja su praćena mentalnom aktivnošću* (tijekom REM-spavanja sanjamo slikovite i emocionalno obojene snove). U oba stanja oči se intenzivno pokreću (iako su ti očni pokreti generirani i grupirani na različit način u oba stanja). Tijekom REM-spavanja, ne samo da je EEG desinkroniziran, nego se u moždanom deblu, talamusu i vidnoj moždanoj kori pojave šiljati valovi velike amplitude, vezani uz očne pokrete. To su ponto-genikulo-okcipitalni (PGO) valovi (sl. 19-9). Jedino je *tonus većine skeletnih mišića bitno smanjen tijekom REM-spavanja*, a to je (uz promijenjenu mentalnu aktivnost) ujedno i glavni razlikovni znak REM-spavanja u odnosu na budno stanje. Ta mišićna hipotonija je uzrokovana moćnom hiperpolarizacijom spinalnih motoneurona, a ne nedostatkom aktivnosti motoričke moždane kore. To jasno vidimo nakon što se mački razori tegmentum moždanog debela u području locus coeruleus i time spriječi hiperpolarizacija motoneurona, tj. razore silazni inhibicijski retikulospinalni putovi. Mačka se tijekom REM-spavanja pokreće baš kao da se bori sa zamišljenim neprijateljem, ili da se igra s nepostojećim mišem (npr. prednjom šapom poseže prema naprijed). To je ujedno prilično uvjerljiv dokaz da i životinje sanjaju, te da sanjanje nije povezano jedino s apstraktnim mišljenjem i jezičnom sposobnošću. Spavanje zasigurno nije tek prolazno zamiranje moždane aktivnosti, nego je *skup aktivnih moždanih procesa* – upravo kao i budno stanje.

Evocirani potencijali nastaju nakon podraživanja specifičnih osjetnih sustava ili jezgara talamusa

Evocirani potencijal (EP) je električna promjena zabilježena u jednom dijelu moždane kore (ili nekoj drugoj moždanoj strukturi) nakon podraživanja osjetnog organa,

specifičnog osjetnog puta ili odgovarajuće specifične (relejne) jezgre talamusa. Riječ je o posebnoj vrsti EEG vala, a ne o zapisu aktivnosti pojedinačnih osjetnih neurona. Nakon aktivacije vidnog sustava, bilježimo vidne evocirane potencijale (VEP), a nakon aktivacije slušnog ili somatosenzibilnog sustava slušne evocirane potencijale (AEP) i somatosenzibilne evocirane potencijale (SEP). Osjetni evocirani potencijali se sastoje od niza komponenti što odražavaju različite vidove subkortikalne i kortikalne obrade osjetnih informacija (sl. 19-10). Razmotrimo ukratko te komponente na primjeru najbolje proučene vrste evociranih potencijala, AEP.

AEP se sastoji od dva skupa elemenata, tj. otklona na oscilografskom zapisu električne aktivnosti, što ih stvaraju različiti dijelovi slušnog puta i sustava. **Evocirani potencijali moždanog debla** su prvi skup elemenata (komponente I-VI na sl. 19-10). Prvi je odraz električne aktivnosti u unutarnjem uhu, a za njim slijede potencijali nastali u jezgrama slušnog puta u moždanom deblu i talamusu (točnije, u CGM). Kad te potencijale snimamo s mekog oglavka, često ih nazivamo *potencijalima udaljenog polja*, jer nastaju na mjestima udaljenim od površinske makroelektrode. Drugi skup elemenata (N i P otkloni na sl. 19-10) ima dulje latencije, a posljedica su aktivnosti talamokortikalnog slušnog sustava i neurona slušne moždane kore. U tom drugom skupu elemenata se javljaju i pozitivni (P) i negativni (N) otkloni oscilografskog zapisa, te da brojevi pridruženi tim slovima zapravo označavaju latenciju u milisekundama (npr. P1 se piše i kao P11, pri čemu 100 označava latenciju od 100 msec nakon primjene podražaja, a P pozitivni otklon – dakle, P1 je pozitivni val što se u zapisu javlja 100 msec nakon početka podraživanja).

Osjetni evocirani potencijali se razlikuju od spontanijih (pozadinskih) EEG valova po dva obilježja:

- 1) obično se javljaju u točno određenom vremenskom odnosu prema primijenjenom podražaju;
- 2) obično se javljaju samo u jednom dijelu moždane kore (u slušnoj moždanoj kori, ako je riječ o AEP).

No, kasne komponente evociranog potencijala obično nisu ograničene na jedno područje moždane kore, nego ih bilježimo sa širokih područja hemisfere (očigledno, te su komponente odraz uključivanja i ostalih, asocijacijskih područja moždane kore u obradu i tumačenje osjetnih informacija). Štoviše, takve kasne komponente (što se javi i u okolnim kortikalnim područjima) obično su *negativnog* predznaka – to se tumači kao znak moćne depolarizacije vrhova apikalnih dendrita, pa time i aktivacije nespecifičnih intralaminarnih jezgara talamusa. To također znači da lokalne promjene potencijala u jednom dijelu moždane kore možemo zabilježiti i nakon električnog podraživanja nekog drugog dijela moždane kore. Tako se (fiziološkim putem) mogu identificirati i istraživati asocijacijske i komisurne veze moždane kore.

Snimanjem evociranih potencijala su obavljena potanka istraživanja topografije moždane kore, odnosno *topografske projekcije osjetnih putova u primarna osjetna područja moždane kore*. Primjerice, uzastopnim podraživanjem jednog po jednog dijela kože i bilježenjem mjesta na moždanoj kori na kojem se pojavi EP najveće amplitude, otkriveno je da *moždana kora sadrži pravilnu topografsku reprezentaciju osjetne površine tijela*, te da najgušće inervirana periferna područja dobivaju najveći dio primarne osjetne moždane kore. Tako je nastao slavni **homunculus** primarne somatosenzibilne moždane kore čovjeka i mnogih drugih sisavaca. Na isti način je upoznata

retinotopska projekcija vidnog i tonotopska projekcija slušnog korteksa.

Drugi se pristup uporabi evociranih potencijala temelji na bilježenju izlaznih signala moždane kore (npr. aktivnost kortikospinalnih neurona) nakon podraživanja specifičnim osjetnim podražajima. Određena obilježja evociranog potencijala se nastoje povezati s učestalošću okidanja akcijskih potencijala kortikospinalnih aksona. To se danas može istraživati i na budnim i slobodno pokretnim životinjama (kronično implantirane elektrode). To je također omogućilo da se različita obilježja evociranih potencijala povežu ne samo s fizičkim obilježjima podražaja, nego i s različitim drugim zbivanjima. Primjerice, tako je pokazano da se vidni evocirani potencijali u primarnom vidnom korteksu majmuna mijenjaju u ovisnosti o stupnju budnosti i usmjeravanju pozornosti majmuna na određeni podražaj ili neko pridruženo svojstvo okoline. Takve evocirane potencijale, što su *ovisni o kontekstu u kojem se podražaj javlja* (primjerice, je li podražaj očekivan ili dolazi kao iznenađenje) razlikujemo od osjetnih evociranih potencijala i označavamo kao **potencijale vezane uz događaj (ERP)** (od engl. event-related potentials).

Amplituda ERP se mijenja ovisno o kontekstu u kojem se podražaj javlja, a ERP se javlja s duljom latencijom nego EP. Primjerice, slušni ERP (= AERP) se javlja nakon komponente N2 na sl. 19-10, a izraz je aktivnosti asocijacijskih područja moždane kore. Stoga se ERP danas rabi u istraživanju spoznajnih funkcija, npr. mišljenja, pamćenja, govora.

Evocirani potencijali imaju i korisnu kliničku primjenu. Primjerice, mogu biti vrlo korisni u prosuđivanju osjetnih funkcija u pacijenata koji nisu u stanju opisati svoja osjetna iskustva (jednostavan primjer su male bebe i dojenčad). Isto tako, osjetni evocirani potencijali su odraz obrade fizičkih obilježja podražaja, pa su klinički korisni u prosuđivanju demijelinizacijskih bolesti (npr. multiple skleroze). U tim bolestima propadaju mijelinske ovojnice aksona osjetnih putova, pa oni sporije vode akcijske potencijale. To se vidi kao bitno produljenje latencije evociranih potencijala.

Talamokortikalne projekcije specifičnih i nespecifičnih jezgara talamusa različito djeluju na moždanu koru

Proučavanje evociranih potencijala utvrdilo se da električno podraživanje specifičnih (osjetnih) ili nespecifičnih (intralaminarnih) jezgara talamusa dovodi do različitih promjena električne aktivnosti moždane kore. *Jednokratno podraživanje specifične osjetne jezgre talamusa* uzrokuje pojavu početnog monosinaptičkog EPSP (latencija 0,5 do 1 msec) u odgovarajućem osjetnom području moždane kore, a nakon toga (latencija 2 do 5 msec) slijedi veliki produljeni IPSP. Aktivirani talamokortikalni aksoni snažno depolariziraju interneurone i bazalne dendrite piramidnih neurona u IV. sloju, pa stoga na površini moždane kore bilježimo početno *pozitivni* otklon.

S druge strane, nakon *jednokratnog podraživanja nespecifičnih (intralaminarnih) jezgara talamusa*, evocirani potencijali imaju veće amplitude i dulju latenciju (30 do 50 msec), a iza njih se ne javljaju upadljivi IPSP. Aktivirani talamokortikalni aksoni intralaminarnih jezgara snažno depolariziraju vrhove apikalnih dendrita (I. i II. sloj moždane kore), pa stoga na površini moždane kore bilježimo početno *negativni* otklon. Štoviše, ako intracelularnom elektrodom snimamo npr. odgovor kortikospinalnih piramidnih neurona na te dvije

vrste podražaja, otkrivamo daljnje razlike. Aktivacija specifičnih talamokortikalnih aksona tako moćno depolarizira piramidne neurone da oni iza toga odašilju niz akcijskih potencijala velikom učestalošću. No, aktivacija nespecifičnih talamokortikalnih aksona uzrokuje mnogo slabije EPSP piramidnih neurona, pa jedva izazove nastanak jednog akcijskog potencijala.

Ponavljano podraživanje specifičnih jezgara uzrokuje pojavu "pojačavanja", a ponavljano podraživanje nespecifičnih jezgara uzrokuje pojavu "novačenja"

Ponavljano podraživanje *specifičnih* jezgara talamusa (električni podražaji frekvencije 6-12 Hz) uzrokuje specifične promjene kortikalne aktivnosti. Tijekom prvih nekoliko uzastopnih podražaja, amplituda evociranog potencijala (posebice njegove sekundarne, tj. negativne komponente) se naglo povećava. Stoga je ta pojava nazvana **pojačavanje** (engl. augmenting response). Nakon 4-5 podražaja, kortikalni odgovor (evocirani potencijal) i dalje ima sveukupno povećanu amplitudu, no sad dolazi do naizmjeničnog pojačavanja i slabljenja (engl. waxing and waning) te amplitude.

Pojačavanje se javlja samo nakon podraživanja talamusa, a ne i nižih dijelova osjetnog puta, a bitno je jer pokazuje da uzastopno podraživanje promijeni obrazac aktivnosti talamokortikalnog sustava, a vjerojatno i ekscitabilnost neuronskih krugova moždane kore. *Opći učinak pojave pojačavanja je povećanje ekscitabilnosti kortikalnih neurona.* U prilog tome govore i zapažanja na bolesnicima s Parkinsonovom bolešću: niskofrekventno električno podraživanje VL jezgre talamusa (tijekom neurokirurških stereotaksijskih zahvata) često pojačava amplitudu tremora, dok razaranje te jezgre elektrokoagulacijom često smanji amplitudu tremora. Pored toga, poznato je da izravnim električnim podraživanjem osjetne motoričke kore budnih ljudi (također tijekom neurokirurških zahvata) svjesni osjet možemo pobuditi tek ako podraživanje traje barem nekoliko stotina milisekundi. Očigledno, za pobuđivanje percepcije su prijeko potrebni intrakortikalni događaji, što se odvijaju tijekom ponavljane aktivnosti talamokortikalnog sustava, pa u tom pojava pojačavanja vjerojatno ima važnu ulogu kao i niže opisana pojava novačenja.

Uzastopno električno podraživanje *nespecifične* (intralaminarne) jezgre talamusa mačke uzrokuje promjene električne aktivnosti u *vrlo opsežnim područjima moždane kore*. Spori EEG valovi se pojave iznad velikog područja *obje* hemisfere, a njihove su amplitude najveće u čeonom režnju. Početni otklon tih valova je negativan, a oni imaju nekoliko bitnih svojstava:

- 1) Može ih se izazvati jedino podražajima frekvencije 6-12 Hz (dakle, niskofrekventnim podraživanjem);
- 2) Latencija odgovora je duga (često veća od 25 msec) u usporedbi s malom latencijom (1-2 msec) nakon podraživanja specifičnih jezgara talamusa. Pored toga, ti su odgovori *bilateralni*, dok se pojava pojačavanja javlja samo u jednoj hemisferi;
- 3) Amplituda evociranog potencijala također podliježe cikličnim slabljenjima i pojačavanjima;
- 4) Ključno: amplituda evociranog potencijala je isprva malena, ali se već nakon drugog ili trećeg podražaja u nizu počinje povećavati. No, povećava se amplituda *sekundarne* komponente evociranog potencijala (za razliku od toga, u pojavi pojačavanja povećava se

amplituda *primarnog* pozitivnog otklona evociranog potencijala).

Zbog toga je ta pojava nazvana **novačenje** (engl. recruiting response). Dodatni razlog da se pojava nazove novačenjem je u tome što se primarni evocirani potencijal u pojavi pojačavanja javlja (nakon podraživanja specifičnih jezgara) u *ograničenom* području moždane kore, dok se sekundarni evocirani potencijali tijekom novačenja javljaju u *velikom* području moždane kore i u obje hemisfere.

Intralaminarne jezgre talamusa su glavni dio nespecifičnog talamokortikalnog sustava

Intralaminarne (IL) jezgre su smještene unutar pločice bijele tvari (*lamina medullaris interna*), a dijelimo ih u **rostralnu skupinu** (*nucleus centralis lateralis* – CL, *nucleus paracentralis* – Pc, te *nucleus centralis medialis* – CeM, tj. *massa intermedia*) i kaudalnu skupinu, tj. **CM-Pf sklop** (*nucleus centre median* – CM, te *nucleus parafascicularis* – Pf). Te jezgre imaju karakteristične dvostruke projekcije u moždanu koru i u strijatum, a primaju projekciju iz lateralnog parvocelularnog dijela retikularne formacije mezencefalona (*nucleus cuneiformis* i okolni retikularni neuroni). I acetilkolinske skupine neurona moždanog debla (Ch5 i Ch6) šalju moćnu projekciju u IL jezgre. Stoga se vjeruje da uzlazni aktivacijski sustav moždanog debla (RF i Ch5/Ch6) na moždanu koru djeluju poglavito preko IL jezgara talamusa. Talamokortikalni aksoni IL jezgara u moždanoj kori ne završe u IV. sloju (kao aksoni specifičnih jezgara talamusa), nego poglavito u I. i V./VI. sloju – dakle, vjerojatno moćno tonički i ekscitacijski djeluju na apikalne dendrite piramidnih neurona u I. sloju moždane kore.

Ritmične oscilacije aktivnosti talamokortikalnih neurona omogućuju pojavu vretena spavanja, a predvodnik tih oscilacija je retikularna jezgra talamusa

Vretena spavanja (snimljena u moždanoj kori) su zapravo izraz aktivnosti talamokortikalnih neurona. Naime, tijekom tog procesa, glavni događaj u aktivnosti talamokortikalnih neurona su *dugotrajne hiperpolarizacije* (7-150 msec) uzrokovane inhibicijskim sinaptičkim ulazom. U talamusu su nazočne dvije vrste inhibicijskih aksona: aksoni inhibicijskih interneurona i aksoni retikularne jezgre talamusa.

Retikularna jezgra talamusa se sastoji uglavnom od projekcijskih inhibicijskih neurona čiji je neurotransmiter GABA. To je jedina jezgra talamusa što se ne projicira u moždanu koru, nego u gotovo sve druge jezgre talamusa (osim u *nucleus anterior thalami* i *nucleus habenularis*). Ritmične oscilacije aktivnosti neurona retikularne jezgre dovode do periodičnih hiperpolarizacija talamokortikalnih neurona u ostalim jezgrama talamusa. Stoga je retikularna jezgra **neuralni predvodnik vretenastih ritmova**. U prilog toj tvrdnji govore tri skupine nalaza:

- 1) Ako retikularnu jezgru odvojimo od talamusa (razaranjem ili presijecanjem aksona), vretenasti ritmovi prestanu se javljati u talamokortikalnom sustavu;
- 2) I u normalne životinje, vretenastih ritmova nema u onim jezgrama talamusa koje ne primaju projekcije iz retikularne jezgre;
- 3) Ritmična aktivnost neurona retikularne jezgre se nastavlja i nakon što tu jezgru odvojimo od talamusa i moždane kore, pa čak i *in vitro* (inače, dva glavna izvora

ekscitacijskih glutamatnih aferentnih aksona za retikularnu jezgru su kortikoretikularni aksoni i kolaterale talamokortikalnih aksona).

Ritmična aktivnost inhibicijskih neurona retikularne jezgre je *sinkronizirana* (to omogućuju posebne uzajamne inhibicijske veze posredovane metabotropnim GABAB receptorima), pa stoga cijela jezgra istodobno inhibira talamokortikalne neurone svih drugih jezgara talamusa. Tako nastaju ritmične oscilacije što ih elektroencefalografski bilježimo iznad moždane kore kao vretena spavanja. I talamokortikalni neuroni imaju neka posebna elektrofiziološka svojstva što im omogućuju da svog predvodnika “poslušno prate”. Dobro je upoznata ionska i sinaptička podloga tog procesa, a riječ je o vremenski točno usklađenom otvaranju i zatvaranju tri vrste ionskih kanala, što je ovisno o membranskom potencijalu talamokortikalnih aksona. Slijed i trajanje tih promjena ionske vodljivosti (ovisno o vrsti aferentnog sinaptičkog ulaza) omogućuju talamokortikalnim neuronima dva modusa aktivnosti:

- Oscilacijski modus:** to su ritmična dugotrajna razdoblja “nijemosti” neurona (uzrokovana hiperpolarizacijom), između kojih se periodički javljaju nadoknadne provale akcijskih potencijala (engl. rebound bursts). Očigledno, to je modus na kojem se temelji pojava vretena spavanja i *karakterističan je za sporovalno spavanje i stanja sinkroniziranog EEG*.
- Tonički (relejni) modus:** to su trajna (tonička) okidanja, a pritom su talamokortikalni neuroni posebno spremni u moždanu koru prenijeti poruke što ih donose osjetni sustavi. Taj modus aktivnosti je *karakterističan za stanje budnosti i za REM-spavanje, tj. za stanja desinkroniziranog EEG*.

Ionsku podlogu tih pojava nećemo detaljno opisivati. Dovoljno je istaknuti da su ciklične hiperpolarizacije talamokortikalnih neurona posljedica ciklične aktivacije inhibicijskih neurona retikularne jezgre talamusa, te da acetilkolinski neuroni moždanog debla (Ch5 i Ch6) i retikularna formacija mezencefalona moduliraju aktivnost retikularne jezgre talamusa, pa time talamokortikalne neurone “prekapčaju” iz oscilacijskog u tonički modus aktivnosti.

Prednja jezgra talamusa i habenularna jezgra nisu dio retikulo-talamo-kortikalnih neuronskih krugova (u kojima se odvijaju ritmične oscilacije vretena spavanja), jer ne primaju projekcije iz retikularne jezgre talamusa. U tim jezgrama (kao ni u hipokampusu i retrosplenijalnoj moždanoj kori u koje se te jezgre projiciraju) nema tijekom sporovalnog spavanja vretena spavanja; umjesto toga, tu se mogu opaziti

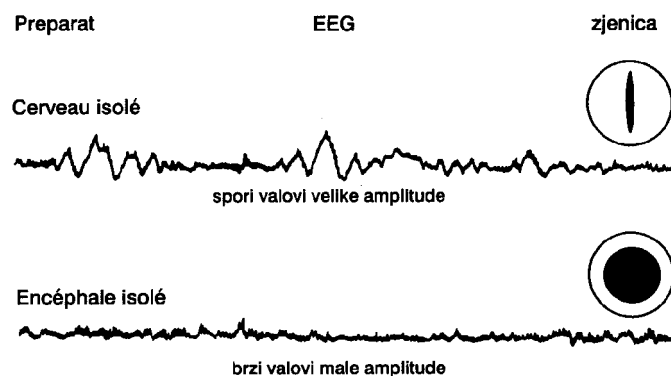
theta valovi i to tijekom budnosti ili REM-spavanja. **Theta valovi** su sinkronizirani valovi frekvencije 5-7 Hz, što se javi u hipokampusu i s njim povezanim talamičkim i kortikalnim strukturama *tijekom stanja pojačane budnosti i tijekom REM-spavanja* – kad drugi sinkronizirani EEG ritmovi (delta valovi i vretena spavanja) nestaju. Predvodnik theta-oscilacija je vjerojatno medijalna septalna jezgra (= acetilkolinska skupina neurona Ch1).

Acetilkolinski i monoaminski uzlazni aksoni i retikularna formacija moduliraju ekscitabilnost talamokortikalnog sustava

Ekscitabilnost talamokortikalnih i piramidnih kortikalnih neurona je povećana i tijekom budnosti i tijekom REM-spavanja (u usporedbi sa sporovalnim spavanjem). Drugim riječima, ekscitabilnost talamokortikalnog sustava se mijenja u ovisnosti o stanju svijesti. *Prijelaz od sinkronizirane na desinkroniziranu EEG aktivnost je praćen toničkim i faznim depolarizacijama talamokortikalnih neurona uz istodobnu blokadu IPSP*. Ta složena zbivanja poglavito su posljedica aktivnosti uzlaznog acetilkolinskog sustava moždanog debla (Ch5 i Ch6) te usporednog kruga što polazi iz mediobazalnog telencefalona (Ch2-Ch4) i izravno modulira ekscitabilnost kortikalnih i nekih talamičkih neurona. Talamus je prva postaja uzlaznih osjetnih putova u kojoj na prijelazu iz budnosti u spavanje možemo opaziti promjene presinaptičke aktivnosti, tj. blokadu prijenosa osjetnih informacija u moždanu koru, odnosno promjenu modusa aktivnosti talamokortikalnih neurona iz toničkog (relejnog) u oscilacijski modus. Time moždana kora prestane dobivati osjetne informacije – to je “deafertencijski preludij” tonjenja u san.

Acetilkolinski aferentni sustav mijenja modus aktivnosti talamokortikalnih neurona i povećava ekscitabilnost talamičkih i kortikalnih neurona

I acetilkolinske skupine neurona mediobazalnog telencefalona (Ch1-Ch4) i one u lateralnom tegmentumu mezencefalona i rostralnog ponsa (Ch5 i Ch6) inerviraju i talamus i moždanu koru. No, Ch2-Ch4 moćno inerviraju cijelu moždanu koru, Ch5/Ch6 izravno inerviraju tek medijalni frontalni korteks. S druge strane, Ch5/Ch6 moćno inerviraju cijeli talamus, dok Ch2-Ch4 inerviraju samo neke jezgre talamusa (npr. MD jezgru). Štoviše, svega 20% projekcija iz bazalnog telencefalona u talamus su acetilkolinske, dok 80% tih projekcija polazi od



Slika 19-16. Bremer je presjekao mezencefalona (preparat *cerveau isolé*) i dobio mačku koja trajno spava; no, kad je presjekao spinomedularni prijelaz (preparat *encéphale isolé*), ostao je očuvan normalan ciklus budnosti i spavanja. Za pojedinosti vidi tekst. Prema Bindman i Lippold (1981), uz dopuštenje.

parvocelularnih inhibicijskih (GABA) neurona bazalnog telencefalona i poglavito inervira retikularnu jezgru talamusa.

Prema tome, acetilkolinski sustav bazalnog telencefalona na moždanu koru moćno djeluje izravno (opsežnim izravnim projekcijama), a također i neizravno preko talamusa (poglavito preko acetilkolinske projekcije u MD jezgru te preko GABA projekcije u retikularnu jezgru talamusa). S druge strane, acetilkolinski sustav moždanog debla na moždanu koru djeluje prije svega neizravno, preko masivne projekcije u sva područja talamusa. Pojednostavljeno govoreći, skupine Ch5/Ch6 moduliraju ekscitabilnost talamokortikalnih projekcijskih neurona, a skupine Ch1-Ch4 moduliraju ekscitabilnost piramidnih neurona moždane kore.

Skupine Ch5/Ch6 ekscitiraju talamokortikalne neurone, a zajedno s nucleus cuneiformis inhibiraju retikularnu jezgru talamusa

Neuroni skupina Ch5/Ch6 izravno (monosinaptički) ekscitiraju talamokortikalne neurone i uz to facilitiraju njihovu aktivnost tako da postaju tonički aktivni. Istodobno, taj acetilkolinski sustav moždanog debla što ekscitira talamokortikalne projekcijske neurone, inhibira neurone retikularne jezgre talamusa. Nastala dugotrajna hiperpolarizacija (posredovana muskarinskim receptorima) dovodi do blokade vretenastih oscilacija neurona retikularne jezgre. To je inače glavno obilježje desinkronizacije EEG tijekom razbuđivanja. Jednako djeluju susjedni neuroni lateralne (parvocelularne) retikularne formacije mezencefalona (*nucleus cuneiformis*). Aktivirani neuroni retikularne formacije lateralnog tegmentuma mezencefalona (poglavito Ch5/Ch6 neuroni) prekidaju ritmične oscilacije talamusa karakteristične za vretena spavanja. Štoviše, ti retikularni acetilkolinski neuroni naglo pojačaju svoju aktivnost 10-20 sekundi prije pojave prvih znakova desinkronizacije EEG (na prijelazu iz spirovalnog spavanja u razbuđivanje). Isti neuroni prvo smanje, a potom posve prekinu aktivnost, otprilike 1 sekundu prije pojave prvih vretena spavanja u talamusu. Vjeruje se da prekid toničke aktivnosti neurona skupine Ch5 i retikularne formacije

mezencefalona na početku spavanja stvara dva pogodna uvjeta za pojavu vretena spavanja:

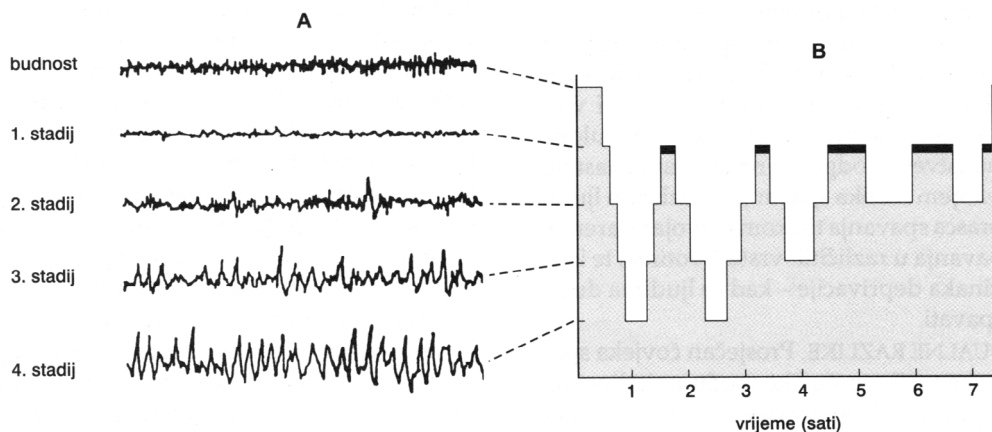
- nestaje izvor muskarinske hiperpolarizacije u retikularnoj jezgri talamusa, pa ona može započeti svoju ritmičnu predvodničku aktivnost;
- dolazi do disfacilitacije i time do hiperpolarizacije talamokortikalnih projekcijskih neurona.

Skupine Ch2-Ch4 moćno djeluju na neokortikalne neurone

Acetilkolinski aksoni neurona skupina Ch2-Ch4 bazalnog telencefalona oblikuju simetrične sinapse na neokortikalnim neuronima. Selektivne lezije bazalnog telencefalona uzrokuju usporenje EEG ritmova i potiskivanje (supresiju) desinkroniziranih valova. Štoviše, inhibicijski GABA-neuroni bazalnog telencefalona izravno inhibiraju neurone retikularne jezgre talamusa, pa tako mogu potisnuti pojavu vretena spavanja u samom predvodniku tih oscilacija. Acetilkolin preko muskarinskih receptora uzrokuje zatvaranje K^+ kanala i time sporu depolarizaciju neokortikalnih neurona – riječ je o muskarinskoj facilitaciji aktivnosti kortikalnih neurona. No, prije te produljene muskarinske facilitacije, nakratko se pojavi brzi IPSP, vjerojatno stoga što acetilkolin preko muskarinskih receptora također kratkotrajno ekscitira lokalne inhibicijske interneurone moždane kore. Naime, interneuroni se mogu depolarizirati pri svim membranskim potencijalima, dok je spora depolarizacija piramidnih neurona moždane kore ovisna o naponu, tj. ne pojavi se pri membranskim potencijalima hiperpolariziranim na otprilike -65 mV. Nadalje, za razliku od piramidnih neurona, što imaju vrlo nisku spontanu aktivnost, interneuroni su spontano aktivni i okidaju akcijske potencijale velikom učestalošću – često i više od 250 Hz.

Presjecanjem moždanog debla mačke otkrivene su različite uloge rostralne i kaudalne retikularne formacije

Sve do otkrića REM-spavanja, istraživanje fiziologije spavanja se rukovodilo teorijom da je spavanje *pasivni* proces, tj. da mozak tone u san kad nema dovoljno osjetnih



Slika 19-17. Stadiji spavanja ciklički se ponavljaju tijekom noći. **A)** EEG zapisi različitih stadija spavanja (nije prikazana REM-faza – naime REM-spavanje se teško razlikuje od I. stadija samo na temelju EEG zapisa; potrebni su dodatni elektromiografska mjerenja i praćenje pokreta očiju). **B)** Tipično smjenjivanje stadija spavanja tijekom noći. Debele crne vodoravne crte predstavljaju zasebna razdoblja REM-spavanja. Prvo REM-razdoblje obično je kratko (5-10 minuta), a kasnije se produljuje. Obrnuto, 3. i 4. stadij («delta-spavanje») dominiraju prvom trećinom noći, no često posve nedostaju pred jutarnje buđenje. Umjesto toga, razdoblje spirovalnog spavanja sve više zauzima 2. stadij. Uočite da je posljednji REM-period prekinut buđenjem spavača, pa je velika vjerojatnost da će nam ispričati što je sanjao. Prema Kandel i sur. (1991), uz dopuštenje.

podražaja da ga održe budnim (teorija deaferentacije). Kako se vjerovalo da je spavanje kratkotrajni gubitak budnog stanja, središnji problem neurofiziologa se svodio na utvrđivanje onih neuronskih sustava što održavaju budno stanje. To se shvaćanje poglavito temeljilo na rezultatima pokusa koje su obavili Frederic Bremer (Belgija), Horace Magoun (S.A.D.) i Giuseppe Moruzzi (Italija).

Bremera je zanimalo hoće li se ciklus budnosti i spavanja (zabilježen u vidu EEG promjena) nastaviti i nakon potpune deaferentacije mozga. Stoga je on presjekao mezencefalom mačke na razini između gornjih i donjih kolikula (*cerveau isolé* preparat) i utvrdio da izolirani veliki mozak pokazuje EEG obrazac tipičan za spavanje (doduše, samo trajnu sporovalnu aktivnost i trajno sužene zjenice). No, kad je Bremer presjekao moždano deblo kaudalno (na granici produljene i kralježnične moždine – *encéphale isolé* preparat), mogao je snimiti normalne cikluse EEG aktivnosti, karakteristične za izmjenjivanje budnosti i spavanja.

Bremer je zaključio da *cerveau isolé* neprekidno spava jer nema dovoljno osjetnih informacija da ga probudi. Nasuprot tome, uzlazni osjetni putovi (posebno trigeminalni i vestibulokohlearni) što prenose informacije od osjetnih jezgara kranijalnih živaca ostaju očuvani u preparatu *encéphale isolé*, pa je to dovoljno da se sačuva normalan ciklus budnosti i spavanja. Štoviše, kad je takvim mačkama dodatno presjekao V. i VIII. moždani živac, Bremer je utvrdio da su mačke opet trajno uspravane (kao *cerveau isolé* preparat).

Bremer je vjerovao da obični osjetni putovi donose razbujajuće osjetne informacije u mozak. Međutim, Moruzzi i Magoun su 1949. načinili drugačiji pokus: umjesto da presjeku cijelo moždano deblo, oni su razarali pojedina područja moždanog debela. Tako su utvrdili da do bitnih promjena ciklusa budnosti i spavanja neće doći ni kad razore cijeli lateralni tegmentum (kroz koji uzlaze svi osjetni putovi). No, trajno sporovalno spavanje (delta EEG valovi) javi se kad se razori samo središnji dio tegmentuma mezencefalona i time prekinu uzlazne projekcije retikularne formacije. Stoga su oni zaključili da kolaterale osjetnih putova stimuliraju retikularnu formaciju, a tonička aktivnost uzlaznih projekcija retikularne formacije aktivira moždanu koru i održava budnost. Za taj sustav je skovan i novi naziv: **ARAS (ascendentni retikularni aktivacijski sustav)**.

Uočite da je i po toj pretpostavci spavanje *pasivan* proces, no umjesto toničke osjetne aktivnosti riječ je o toničkoj aktivnosti retikularne formacije.

No, nakon što su Kleitman i Dement (1953-1957.) otkrili REM-spavanje i opisali stadije spavanja, Moruzzi je počeo sumnjati u vlastite zaključke, pa je proveo niz novih pokusa. Tako je otkrio da presijecanje sredine ponsa dovodi do toga da mačke više ne mogu zaspati i ostaju trajno budne.

Zaključeno je da rostralna retikularna formacija (u mezencefalonu) sadrži populacije neurona čija je aktivnost bitna za održavanje budnosti, a da kaudalna retikularna formacija (u kaudalnom ponsu i produljenoj moždini) sadrži neurone čija je aktivnost bitna za spavanje. *To je bilo ključno otkriće, jer je pokazalo da su i budnost i spavanje aktivni procesi, uzrokovani toničkom i izmjeničnom aktivnošću različitih skupina neurona.* To je temeljito promijenilo shvaćanja o fiziologiji spavanja. Iz takvih je pokusa isprva zaključeno da bitnu ulogu u toničkom poticanju spavanja imaju serotoninski neuroni rafe jezgara produljene moždine i u okolini solitarne jezgre, a vjerojatno i noradrenalinški neuroni iz nucleus

locus coerulei. Stoga se počelo intenzivno istraživati ulogu monoaminskih sustava i njihovog odnosa s acetilkolinškim sustavom.

Učinci monoaminskih uzlaznih aksona

Prema vrlo proširenoj hipotezi, retikularna formacija ponsa je sjedište nastanka REM-valova. Prema toj hipotezi, retikularni neuroni moždanog debela imaju izvršnu ulogu u generiranju različitih zbivanja kojima definiramo REM-spavanje (to su onda REM-ON neuroni), a vjeruje se da su ti neuroni acetilkolinški i da njih tonički inhibiraju serotoninski neuroni dorzalne rafe jezgre te noradrenalinški neuroni lokus ceruleusa. Stoga, kad zbog nečega prestane tonička aktivnost noradrenalinških i serotoninskih neurona, dolazi do disinhibicije acetilkolinških REM-ON neurona. Dakle, prema toj hipotezi zbivanja u REM-spavanju su omogućena *disinhibicijom* raznolikih neurona retikularne formacije ponsa (i drugih projekcijskih neurona) *uslijed prekida toničke aktivnosti serotoninskih i noradrenalinških neurona* rafe jezgara i lokus ceruleusa. Očigledna pretpostavka u takvim modelima je da i serotonin i noradrenalin *inhibiraju* svoje ciljne neurone.

I serotoninski neuroni (*nucleus raphe dorsalis*) i noradrenalinški neuroni (*nucleus locus coeruleus*) tijekom budnosti spontano odašilju akcijske potencijale pravilnim ritmom i malom učestalošću (3-4 Hz), progresivno smanjuju svoju aktivnost tijekom sporovalnog spavanja i praktički zanjeme tijekom REM-spavanja. Stoga je očigledno da su monoaminski neuroni zaista najaktivniji u stanjima pojačane budnosti, a potpuno zanjeme tijekom REM-spavanja. Također već znamo ključnu ulogu acetilkolinških neurona u prekidanju vretena spavanja. Međutim, brojna novija istraživanja jasno pokazuju da serotonin i noradrenalin imaju različite učinke na ciljne neurone i da svakako nisu jedino inhibicijski neurotransmiteri, pa se opisana hipoteza susreće s niz poteškoća. Prvo, nije lako razumjeti zbog čega monoaminski neuroni (najaktivniji tijekom pojačane budnosti) potpuno zanjeme tijekom REM-spavanja – kad znamo da su i budno stanje i REM-spavanje stanja obilježena izrazitom aktivacijom EEG! Ako je prijelaz iz budnosti (desinkronizirani EEG) u sporovalno spavanje (sinkronizirani EEG) obilježen slabljenjem aktivnosti monoaminskih neurona, zbog čega prijelaz iz sinkroniziranog EEG sporovalnog spavanja u jako desinkronizirani EEG REM-spavanja nije obilježen povratkom aktivnosti monoaminskih neurona, nego oni potpuno zanjemel? Dalje, danas je posve jasno da glavni učinak 5HT i NA nije inhibicija – štoviše, 80% svih učinaka noradrenalina upravo na retikularne neurone ponsa (predloženi generator REM-ritma) je ekscitacijsko. Isto tako, acetilkolinški neuroni smješteni su jedino u dvije male jezgre (Ch5 i Ch6), a prema toj hipotezi trebalo bi ih biti po cijelom moždanom debelu. Napokon, i danas je posve nepoznato što natjera monoaminske neurone da potpuno prekinu svoju aktivnost – vjeruje se da bi to bio neki proces samoinhibicije tih neurona nakon produljenih razdoblja toničke aktivnosti.

Neurobiološki mehanizmi što omogućuju prijelaze između različitih stanja svijesti još uvijek su nepoznati

Danas znamo da je i spavanje aktivni proces, uzrokovan pravilnim izmjenjivanjem procesa toničke inhibicije i

ekscitacije iz različitih područja retikularne formacije moždanog debla. No, stanične i neurotransmitterske mehanizme tih procesa još uvijek nismo dovoljno upoznali. Zasad je jasno da je povećana ekscitabilnost neurona moždane kore (tijekom stanja pojačane budnosti) posljedica kombiniranog djelovanja glutamatnih talamokortikalnih te acetilkolinskih i monoaminskih ekstratalamičkih aferentnih vlakana moždane kore. Također je očigledno da pozornost moramo usmjeriti ne samo na retikularnu formaciju i druge strukture moždanog debla, nego i na mediobazalni telencefalon te neka područja diencefalona – npr. histaminski sustav hipotalamusa.

ULOGA HIPOTALAMUSA. Obostrano razaranje kaudalnog hipotalamusa (= tuberomamilarnog histaminskog sustava) uzrokuje pojavu **sindroma letargije** (duboke usnulosti). Obrnuto, razaranje prednjeg dijela hipotalamusa (= suprahijazmatske jezgre kao unutarnje ure bioritmova) uzrokuje **sindrom trajne nesanice** (*insomnia*) kroz cijelo preostalo razdoblje života pokusne životinje. Po svemu sudeći, suprahijazmatska jezgra inhibira histaminske neurone stražnjeg hipotalamusa, a ti neuroni imaju razbđujuć (aktivacijski) učinak na moždanu koru. Tome u prilog govore rezultati nekih novijih pokusa:

- U neurofarmakološkim pokusima, toksična lezija (ibotenskom kiselinom) preoptičkog područja uzrokuje pojavu dugotrajne nesanice, ali ne i poremećaje termoregulacije.
- Nakon razaranja prednjeg hipotalamusa nastaje potpuna nesanica, no injiciranjem agonista GABA u ventrolateralni dio stražnjeg hipotalamusa čak i u takve životinje može se privremeno izazvati pretjerana pospanost (*hypersomnia*).
- Histaminski neuroni tuberomamilarnog područja su aktivni tijekom budnog stanja i početnih stadija spavanja, ali prestanu odašiljati akcijske potencijale tijekom 3. i 4. stadija sporovalnog i tijekom REM-spavanja.
- Mikroinjekcije inhibitora sinteze histamina (alfa-fluorometilhistidin, što blokira histidin dekarboksilazu) u ventrolateralni dio kaudalnog hipotalamusa uzrokuju bitno smanjenje ukupne količine budnog stanja u pokusnih životinja.

ULOGA BAZALNOG TELENCEFALONA. Ključna razlika budnosti i REM-spavanja nije ni u talamokortikalnoj aktivnosti niti u aktivnosti središnjih motoričkih neurona (koji su tijekom REM-spavanja također vrlo ekscitabilni), nego u činjenici da su tijekom REM-spavanja hiperpolarizirani i snažno inhibirani spinalni motoneuroni. Očigledno, glutamatni talamokortikalni i acetilkolinski aksoni sinergistički djeluju na kortikalne neurone ne samo u budnom stanju, nego i tijekom REM-spavanja. Uloga acetilkolinskih neurona bazalnog telencefalona zasad je proučena uglavnom u budnom stanju.

U budnog majmuna, neuroni u *nucleus basalis Meynerti* kontinuirano i tonički odašilju akcijske potencijale i pospješuju ekscitabilnost piramidnih neurona moždane kore, tj. facilitiraju ih. Štoviše, aktivnost tih neurona se pojača tijekom različitih motivacijskih stanja, npr. kad žedni majmun iščekuje vodu kao nagradu za dobro obavljene zadatke tijekom pokusa. Naime, ti neuroni pokazuju jasne fazne promjene aktivnosti tijekom specifičnih razdoblja izvođenja uvježbanih zadataka i iščekivanja (i primanja) nagrade ili kazne. Ovdje nagradom slikovito nazivamo privlačni (*apetitivni*) podražaj (npr. narančin sok), a kaznom

odbojni (*averzivni*) podražaj (npr. preslanu vodu). Slične promjene aktivnosti opažene su i u medijalnoj septalnoj jezgri (Ch1) što kolinergički inervira hipokampus. Acetilolin može pojačati ekscitabilnost kortikalnih neurona i *kratkotrajno* (tijekom nekoliko sekundi) i *dugotrajno* (i dulje od 1 sata). Naime, početni facilitacijski učinak acetilkolina često je izravna depolarizacija kortikalnih neurona. No, trajniji učinci se postižu produljenim zatvaranjem K-kanala ovisnih o Ca^{2+} . Time se skraćuju razdoblja naknadne hiperpolarizacije, pa se povećava vjerojatnost da kortikalni neuron stvori akcijski potencijal u odgovoru na neki drugi ekscitacijski sinaptički ulaz. Štoviše, istodobnom aktivacijom acetilkolinskih i glutamatnih (talamokortikalnih, kortikokortikalnih) aferentnih aksona može se uzrokovati *dugoročna potencijacija* (LTP) – piramidni neuroni moždane kore zadržavaju pojačanu ekscitabilnost i dulje od 1 sata. Takve su promjene pokazane u motoričkoj, somatosenzibilnoj i vidnoj moždanoj kori mačke, a smatraju se vrlo značajnim za procese učenja i pamćenja. Drugim riječima, acetilkolinski neuroni bazalnog telencefalona ne samo da desinkroniziraju EEG, nego su vjerojatno uključeni u procese asocijacijskog učenja, posebice kad se uče neki novi oblici ponašanja, potaknuti svojevrsnom nagradom.

Spavanje ima stadije što se ciklički ponavljaju tijekom noći

Nakon što usne dubokim snom, spavač proživljava izmjenična razdoblja plitkog i dubokog spavanja. Tijekom plitkog spavanja javljaju se karakteristični **brzi pokreti očiju** (REM = rapid eye movements), promjene disanja, srčanog ritma i termoregulacije, izražena je hipotonija skeletnih mišića, a EEG zapis je desinkroniziran – nalik onom u budnom stanju. Kad spavača probudimo baš iz tog REM-stanja, on gotovo uvijek kaže da je upravo nešto sanjao. Spavanje nije homogena pojava, nego se sastoji od barem dva različita stanja: **sporovalnog spavanja** (SVS) i **REM-spavanja** (REMS). Uz REM-spavanje, postoje još četiri zasebna stadija sporovalnog spavanja (sl. 19-17). Svako stanje definiramo karakterističnim skupom fizioloških i EEG mjerila, a pored toga SVS dijelimo u 4 stadija (stadiji I-IV). No, kako se ta stanja smjenjuju tijekom noćnog spavanja? Kako izgleda tipični noćni san?

Kad legnete u krevet, opušteni i pospani ali još uvijek budni, EEG zapis pokazuje valove frekvencije od otprilike 10 Hz (alfa-valovi). Kad utonete u prvi, lagani san, EEG valovima se smanji amplituda i to je I. stadij spavanja. Nakon nekoliko minuta započinje II. stadij, u kojem se pojavljuju vretena spavanja. III. stadij u biti je prijelaz iz II. u IV. stadij, a u IV. stadiju se javljaju karakteristični delta-valovi. Posljednja dva stadija (III. i IV.) obično se navodi kao tipični primjer sporovalnog spavanja. Od I. do IV. stadija, san postaje sve dublji (spavača lakše probudimo iz prva dva, nego iz druga dva stadija). No, tijekom sva četiri stadija sporovalnog spavanja, spavač je miran i tek ponekad promijeni položaj tijela; oči se tek ponekad sporo pokrenu, a disanje je pravilno i duboko; bilo je usporeno i pravilno. Međutim, kad započne REM-spavanje, dolazi do dramatičnih promjena: EEG se desinkronizira, a spavač postaje nemiran. Disanje postaje plitko i nepravilno, ubrza se bilo, termoregulacija se nakratko poremeti (pa se tjelesna temperatura spavača počne mijenjati sukladno temperaturi okoline – kao da smo se od sisavca iznenada pretvorili u guštera), a kod muškaraca (čak i starije dobi) gotovo uvijek

se javi erekcija. Oči se naglo pokreću amo-tamo ispod sklopljenih vjeđa – stoga i govorimo o REM-spavanju. U tom stadiju spavanja, spavač sanja raznovrsne snove (i tijekom sporovalnog spavanja ponekad sanjamo, no mnogo rjeđe i mnogo dosadnije i bezličnije snove).

Tijekom tipične noći, spavač prolazi ciklično kroz različite stadije spavanja nekoliko puta (sl. 19-17). Općenito, IV. stadija ima najviše u prvoj trećini noći, a tijekom noći se javi 4 do 5 razdoblja REM-spavanja. REM-razdoblja se produljuju u drugoj polovici noći i tad su razdvojena samo razdobljima II. stadija spavanja. U prosjeku, spavač pola noći provede u II. stadiju, 15% u IV. stadiju i oko 25% u REM-spavanju.

Moždane ovojnice i krvne žile, ependim i koroidni spletovi moždanih komora, cirkumventrikularni organi

Tri moždane ovojnice ovijaju, podupiru, zaštićuju i pregrađuju tkivo središnjeg živčanog sustava

Tri moždane ovojnice su: *dura mater*, *arachnoidea* i *pia mater*

Središnji živčani sustav ovijaju tri vezivne ovojnice: unutarnja, “nježna” ovojnica, *pia mater*, srednja, “paučinasta” ovojnica, *arachnoidea mater* i vanjska, čvrsta ili “tvrda” ovojnica, *dura mater* (sl. 20-1). Kako SŽS dijelimo u dva temeljna dijela (kralježničnu moždinu i encefalon), tako i ovojnice dijelimo u ovojnice kralježnične moždine (*pia mater spinalis*, *arachnoidea spinalis*, *dura mater spinalis*) i ovojnice mozga (*pia mater encephali*, *arachnoidea encephali*, *dura mater encephali*). Kako su *pia* i *arachnoidea* slične građe, sličnog razvojnog podrijetla i uz to su povezane brojnim vezivnim mostićima, često ih se opisuje kao jednu, “meku” ovojnicu – *leptomeninges*; onda se čvrsta *dura* opisuje kao “tvrda” ovojnica – *pachymeninges*. Te ovojnice moždano tkivo mehanički zaštićuju i ujedno oblikuju pregrade što odvajaju (i održavaju u određenom položaju) temeljne dijelove središnjeg živčanog sustava, a sudjeluju (sadržeci krvne žile i likvorske prostore) i u prehrani moždanog tkiva.

Dura mater kralježnične moždine je jedinstvena ovojnica, a dura mater mozga ima dva lista

Dura mater je čvrsta vezivna ovojnica, sastavljena od gusto isprepletenih snopova vezivnih vlakana, a ima i vlastite krvne žile i živce. *Dura* je na nekim mjestima čvrsto prirasla

uz okolne kosti, a na nekim mjestima je od kosti odvojena uskim pukotinastim prostorom (**epiduralni prostor**).

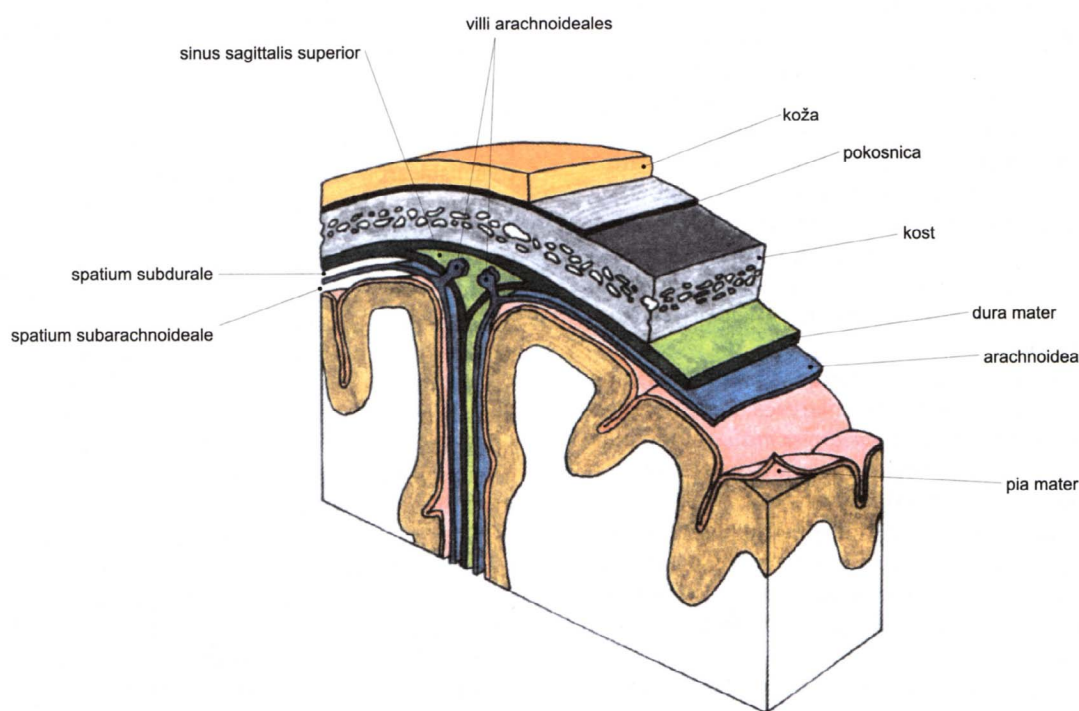
Nadalje, spinalna *dura* je jedinstvena ovojnica, što potpuno ovijava kralježničnu moždinu i odvajaju je od koštane stijenke vertebralnog kanala. No, moždana *dura* ima dva lista: unutarnji (meningealni) i vanjski (periostalni) list. Vanjski list zapravo je pokosnica (*periosteum*) unutarnje strane lubanjskih kostiju (kosti vertebralnog kanala imaju vlastitu pokosnicu, pa ja baš zbog toga spinalna *dura* jedinstvena ovojnica što u biti odgovara meningealnom listu moždane dure).

Spinalna *dura* seže od ruba velikog lubanjskog otvora (gdje je čvrsto prirasla uz kost) do razine drugog križnog kralješka (S2). Kralježnična moždina čunjasto završava već na razini L2 i odatle prema kaudalno sežu tek *filum terminale* i *cauda equina*; stoga kaudalni kraj spinalne dure oblikuje “lumbalnu duralnu vreću” ispunjenu cerebrospinalnom tekućinom.

Riječ je zapravo o slabinskoj subarahnoidnoj cisterni (*cisterna lumbalis*), a taj prostor je klinički značajan zbog toga što se u njega (pod lokalnom anestezijom) može kroz prostor između L4 i L5 ugurati duga injekcijska igla i tako (uz malu opasnost da se ozlijedi tkivo kralježnične moždine) uzeti uzorak cerebrospinalne tekućine za kliničke i laboratorijske pretrage. Riječ je o postupku **lumbalne punkcije**.

Produljci spinalne dure, poput rukava, ovijaju dorzalne i ventralne korjenove i spinalne ganglije, sve do mjesta na kojem se korjenovi spoje u spinalni živac (*nervus spinalis*). Završni, kaudalni dio spinalne dure (što okružuje završno vlakno, *filum terminale*) je trtični ligament (*ligamentum coccygeum*).

Moždana *dura* također u potpunosti obavija mozak, no na



Slika 20-1. Tri moždane ovojnice su *dura mater*, *arachnoidea mater* i *pia mater*. Za pojedinosti vidi tekst. Nacrtno, uz izmjene, prema Hickey (1986).

bazi lubanje ima otvore kroz koje prolaze krvne žile i živci. Nadalje, njezin vanjski (periostalni) list obiluje žilama i živcima i zapravo oblikuje pokosnicu lubanjskih kostiju. Unutarnji (meningealni) list je tanak i sastavljen od gustog veziva. Vanjski list je u gornjem dijelu lubanje uz kost čvrsto prirastao jedino u području koštanih šavova (*suturae*) i gornjeg sagitalnog žlijeba (*sulcus sagittalis superior*), dok u ostalim područjima lubanjskog svoda duru možemo odljuštiti od kosti. No, u djece je dura posve prirasla uz lubanjski svod. Nadalje, na bazi lubanje je dura posebno čvrsto prirasla uz kost, posebice u području "pijetlove ostruge" (*crista galli*), rešetaste ploče (*lamina cribrosa*), turskog sedla (*sella turcica*), prednjih i stražnjih klinoidnih nastavaka sfenoidne kosti, stražnjeg ruba malih krila sfenoidne kosti, gornjeg ruba piramida sljepoočnih kostiju te na rubovima velikog lubanjskog otvora i drugih otvora baze lubanje. Dura mater ima obilje vlastitih krvnih žila i živaca. Spinalnu duru prehranjuju spinalni ogranci segmentnih arterija (*a. vertebralis*, *a. cervicalis profunda*, *aa. intercostales*, *lumbales et sacrales*), a venska krv spinalne dure ulijeva se u unutarnji vertebralni splet (*plexus venosus vertebralis internus*). Moždanu duru prehranjuju tri meningealne arterije (prednja, srednja i stražnja), smještene između meningealnog i periostalnog lista dure. Najveća od tih arterija je *a. meningea media* (ogranak maksilarne arterije, što u lubanjsku šupljinu ulazi kroz *foramen spinosum*). Ogranci te arterije na unutarnjoj površini sljepoočne i tjemene kosti utiskuju plitke žljebove (*sulci arteriosi*). Prijelom ljuske sljepoočne kosti često razdere tu arteriju ili njezine ogranke, pa arterijska krv naglo istječe u prostor između dva lista dure – riječ je o pojavi epiduralnog krvarenja, a nakupljena količina krvi je **epiduralni hematom**. Epiduralni hematom pritišće moždano tkivo, pa time ugrožava život ozlijeđenika.

Prednja meningealna arterija (ogranak prednje etmoidne arterije) prehranjuje duru prednje lubanjske jame, a stražnja meningealna arterija (ogranak uzlazne ždrijelne arterije) prehranjuje duru stražnje lubanjske jame. Vene prate istoimene arterije, a također su smještene između dva lista dure. Najveća od njih je srednja meningealna vena (*v. meningea media*) što se ulijeva u vensko deblo smješteno u spinoznom otvoru; ta venska krv završi u pterigoidnom spletu.

Spinalnu duru inerviraju spinalni živci i autonomni simpatički aksoni, što zajedno oblikuju (za svaki spinalni živac) *ramus meningeus spinalis*. Taj ogranak spinalnog živca ulazi natrag u vertebralni kanal i inervira duru.

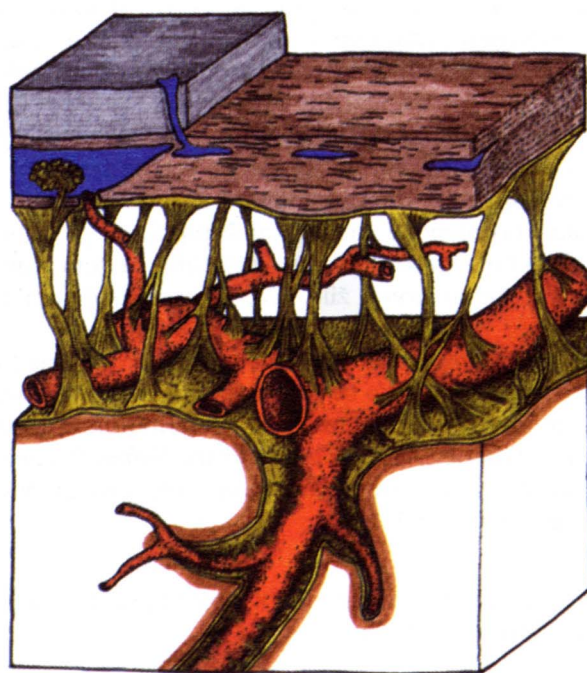
Moždanu duru inerviraju tri skupine živaca:

- 1) Prednji meningealni ogranci inerviraju duru prednje lubanjske jame, a riječ je o ograncima prednjeg etmoidnog živca.
- 2) Lateralni dio dure, u području srednje lubanjske jame, inerviraju ogranci polumjesečastog ganglija ili ogranci tri glavne grane V. moždanog živca.
- 3) Stražnji meningealni ogranci inerviraju duru stražnje lubanjske jame, a riječ je o ograncima V. moždanog živca, tj. njegove očne grane, *n. ophthalmicus*, te VII. (točnije: *n. petrosus maior*), X. i XII. moždanog živca.

Podvostručenja (duplikature) unutarnjeg lista moždane dure oblikuju pregrade i omeđuju šupljine

Unutarnji (meningealni) list moždane dure na nekim je mjestima podvostručen, a ta **podvostručenja (duplikature dure)** oblikuju pregrade između pojedinih dijelova mozga,

što tijekom različitih pokreta, ili u različitim položajima glave, omogućuju održavanje postojanog uzajamnog položaja pojedinih dijelova mozga. Takva podvostručenja moždane dure su: **moždani srp** (*falx cerebri*), **srp malog mozga** (*falx cerebelli*), **šatorasti pokrov malog mozga** (*tentorium cerebelli*), **"ošit" turskog sedla** (*diaphragma sellae*), te posebno podvostručenje, smješteno u području vrha piramide sljepoočne kosti, u kojem su meningealni listovi dure razdvojeni, pa nastaje **Meckelova šupljina** (*cavum trigeminale Meckeli*); u njoj je smješten polumjesečasti ganglij V. moždanog živca (*ganglion semilunare Gasseri*). *Falx cerebri* je sagitalno podvostručenje dure, smješteno u uzdužnoj moždanoj pukotini (*fissura longitudinalis cerebri*); dakle, ta sprasta pregrada (*falx* = srp) razdvaja lijevu i desnu moždanu polutku. Taj moždani srp sprijeđa je prirastao uz kost duž crte što spaja pijetlovu ostrugu (*crista galli*) i sljepi



Slika 20-2. Arahnoides i pija spojene su vezivnim mostićima, a između njih je subarahnoidni prostor u kojem su smještene krvne žile. Pija prati sve pregibe moždane površine i prati krvne žile dok poniru u moždano tkivo – tako nastaje Virchow-Robinov prostor (*spatium leptomeningicum*). Prema Benninghoff i Goertler (1964), uz manje izmjene.

otvor (*foramen caecum*), a odatle seže unatrag sve do unutarnjeg ispupčenja zatiljne kosti (*protuberantia occipitalis interna*); tu je prirastao (u središnjoj crti) uz gornju površinu tentorija malog mozga. Na tom mjestu se dva lista srpa razdvoje, pa između njih i tentorija nastaje ravni venski sinus dure (*sinus rectus*). Gornji rub moždanog srpa razdvoji se u dva lista što su prirasli uz rubove gornjeg sagitalnog žlijeba, pa tako nastaje gornji sagitalni venski sinus dure (*sinus sagittalis superior*). Uz stražnji kraj gornjeg ruba moždanog srpa smješteno je stjecište gornje skupine sinusa dure (*confluens sinuum*). U donjem, slobodnom rubu moždanog srpa smješten je *sinus sagittalis inferior*. Prilikom mehaničkih ozljeda lubanje, nerijetko oštri rubovi moždanog srpa oštete susjednu cingularnu vijugu ili *corpus callosum*.

Tentorium cerebelli je poprečno podvostručenje moždane dure, što mali mozak odvaja od zatiljnog i sljepoočnog režnja

velikog mozga. Ta pregrada zapravo podijeli stražnju lubanjsku jamu u gornji dio (**cerebralni, supratentorijalni prostor**) i donji dio (**cerebelarni, infratentorijalni prostor**). Kako je gornja površina tentorija blago uzdignuta na mjestu hvatišta moždanog srpa, tentorij na poprečnom presjeku kroz mozak nalikuje krovu šatora (odatle mu i ime). Stražnji rub tentorija razdvoji se u dva lista što se vežu uz rubove poprečnog žlijeba zatiljne kosti (*sulcus sinus transversi*), pa tako nastaje poprečni venski sinus dure (*sinus transversus*). Na mjestu prijelaza poprečnog u sigmoidni sinus, rub tentorija priraste uz greben piramide desne i lijeve sljepoočne kosti. Sprijeda se tentorij razdvoji u dva kraka; prednji krak priraste uz prednji, a stražnji krak uz stražnji klinoidni nastavak. Tako između dva kraka tentorija nastaje trokutast prostor (interklinoidna pločica) kroz koji prolazi *nervus oculomotorius*. Ta pločica ujedno je gornja stijenka kavernoznog sinusa, a medijalno se nastavlja u podvostručenje dure (*diaphragma sellae*). Zijev tentorija (*hiatus tentorii*) je prostran otvor između slobodnog ruba, tj. usjeka tentorija (*incisura tentorii*) i gornjeg ruba turskog sedla (*dorsum sellae*). Zapravo, oštri i tvrdi rubovi **otvora tentorija** (*hiatus tentorii*) oblikuju **usjek tentorija** (*incisura tentorii*) što dodiruje moždano tkivo na razini moždanih krakova (*crura cerebri*), upravo na mjestu gdje te krakove zaobilazi stražnja moždana arterija. Pomak moždane mase uzrokovan tumorima, krvarenjem ili edemom mozga stoga često dovodi do pritiskanja moždanog debla, presijecanja moždanih krakova i prekida krvotoka kroz stražnju moždanu arteriju. Nadalje, parahipokampalna vijuga sljepoočnog režnja također dodiruje rub usjeka tentorija; stoga opisani pomaci moždane mase mogu uzrokovati uklještenje parahipokampalne vijuge u usjeku tentorija (**hernijacija mozga**). Povodom toga, valja istaknuti i odnos produljene moždine, velikog lubanjskog otvora i dijela malog mozga (*tonsillae cerebelli*). Kad se poveća intrakranijski tlak, npr. kod epiduralnog hematoma, tonzile malog mozga i produljena moždina "tonu" dublje u lubanjski otvor; tu pojavu neurolozi često označuju kao **medularni čunji tlaka** (engl. medullary pressure cone). Krvne žile, što prehranjuju produljenu moždinu, prirasle su uz rubove lubanjskog otvora, pa se u ovom slučaju istežu "poput naramenica" i stoga se lako mogu zatvoriti (zamislite što se zbiva sa šupljinom gumene cijevi kad je jako rastežete). To onda dovodi do pojave infarkta u tkivu produljene moždine, a kako su u produljenoj moždini vitalni centri za disanje i cirkulaciju, bolesnik umire ako se ne obavi hitna neurokirurška operacija.

Falx cerebelli (srp malog mozga) je sagitalno podvostručenje dure, smješteno u središnjoj crti ispod tentorija i svojim stražnjim rubom priraslo uz unutarnji greben zatiljne kosti (*crista occipitalis interna*). Prednji rub tog podvostručenja je slobodan i konkavan, a smješten je u stražnjem usjeku malog mozga (*incisura cerebelli posterior*). Srp malog mozga šiljasto završi u području velikog lubanjskog otvora.

Diaphragma sellae je podvostručenje dure u području turskog sedla. Tu se vanjski i unutarnji list moždane dure razdvoje, pa nastaje šupljina u kojoj su smješteni lijevi i desni kavernozni sinus i hipofiza. Udubinu turskog sedla u kojoj je smještena hipofiza odozgora prekrije i zatvori meningealni list dure, što je razapet od prednjih klinoidnih nastavaka i kvržice turskog sedla (*tuberculum sellae*) do gornjeg stražnjeg ruba turskog sedla i stražnjih klinoidnih nastavaka. U sredini dijafragme je otvor kroz koji prolazi *infundibulum* (držak hipofize).

Cavum trigeminale (*Meckeli*) je trokutast prostor između dva lista podvostručenja dure, smješten u posebnoj udubini (*impressio trigemini*) vrha piramide sljepoočne kosti. U toj šupljini je polumjesečasti ganglij V. moždanog živca, a od njega prema naprijed odlaze tri glavne osjetne grane tog živca (ovijene zasebnim "rukavima" dure), dok prema nazad odlazi zajednički korijen V. živca (također ovijen zasebnim rukavom dure).

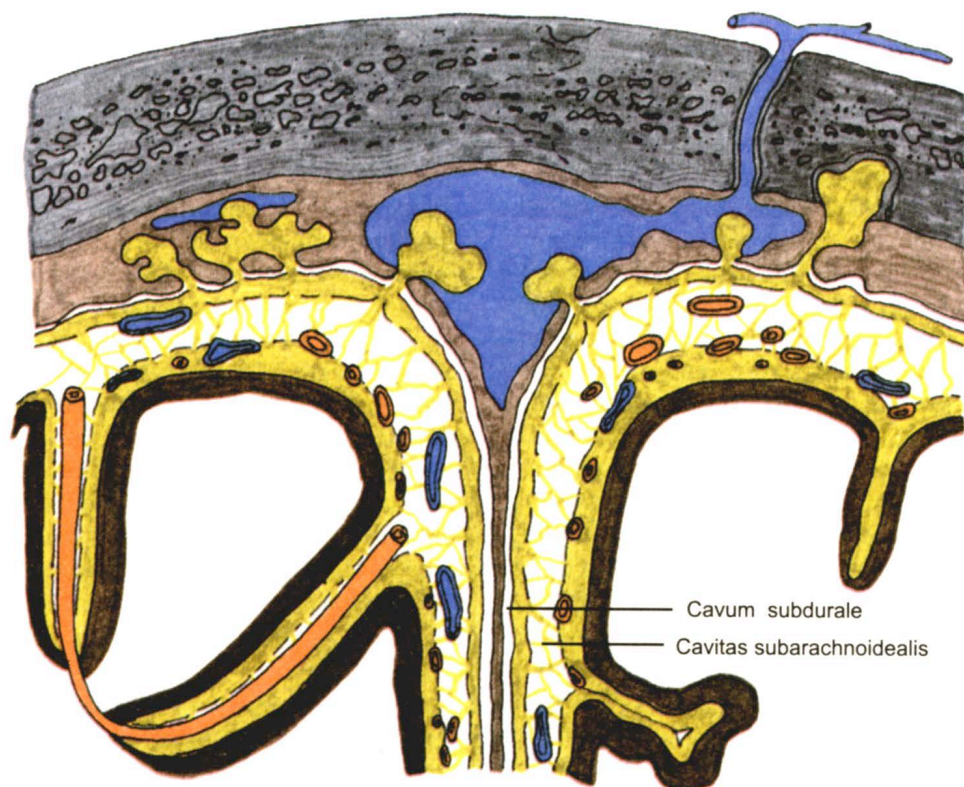
Arachnoidea i pia mater su slične građe i razvojnog podrijetla, a spojene su nježnim vezivnim mostićima

I arachnoideja i pija su tanke, nježne i elastične ovojnice, sličnog razvojnog podrijetla i međusobno spojene brojnim tračicama vezivnog tkiva (sl. 20-2). Prostor između tih tračaka (*cavum subarachnoideale*) ispunjen je subarahnoidnom tekućinom. Moždana pija i arachnoideja su mjestimično čak i srasle, no u području moždanih žljebova i pukotina se razilaze, jer pija ponire u sve žljebove i pukotine, prateći kortikalnu površinu uz koju je prirasla, dok ih arachnoideja premošćuje poput prebačene ponjave. U nekim područjima baze mozga i u području većih moždanih pukotina, pija i arachnoideja su jako razmaknute pa nastaju tzv. subarahnoidne cisterne (*cisternae subarachnoideales*). Moždinska pija i arachnoideja povezane su s mnogo manje vezivnih tračaka, pa se moždinska arachnoideja lakše uočava kao zasebna ovojnica.

Arachnoideja je tanka, elastična ovojnica sastavljena od kolagenih i elastičnih vlakana, a s obje strane je prekriva mezotel (sloj stanica nalik epitelu); arachnoideja nema niti vlastitih krvnih žila niti živaca.

Pija je nježna vezivno-elastična ovojnica, što zapravo ima dva podsloja: *pia intima* i epipijalno tkivo. *Pia intima* je unutarnji, membranski sloj pije, sastavljen od guste mreže finih retikularnih i elastičnih vlakana, a čvrsto je prirasla uz moždano tkivo. To je posebno izraženo u kralježničnoj moždini, gdje je *pia intima* sljubljena s površinskom glijalnom opnom (*membrana gliae superficialis*) sastavljenom od nastavaka dublje smještenih fibroznih astrocita. Pija je također čvrsto prirasla uz endim moždanih komora. U krovu III. komore, u donjem dijelu krova IV. komore, te na medijalnoj stijenci lateralnih moždanih komora, *pia intima* sraste s endimom i tako nastaje *tela choroidea*. **Tela** je područje u kojem je koroidni splet (*plexus choroideus*) pričvršćen uz stijenku moždanih komora. U krovu treće i četvrte komore, tela je trokutasta, a u lateralnim moždanim komorama je potkovasta, jer prati tijek koroidne pukotine (*fissura choroidea*). U poprečnoj moždanoj pukotini (*fissura cerebri transversa*), ispod splenijuma a iznad epifize, dva sloja pije neki udžbenici označuju kao *velum interpositum*. Između ta dva sloja pije su unutarje moždane vene (*v. cerebri internae*), te ogranci stražnje moždane arterije i arterija koroidnih spletova treće i četvrte moždane komore.

Epipijalno tkivo je rijetka mreža kolagenih vlakana što se izravno nastavlja u vezivne tračke, a ti povezuju piju s arachnoidejom. Epipijalno tkivo je slabo razvijeno u lubanjskoj šupljini, ali je dobro razvijeno oko kralježnične moždine; u tom tkivu su smještene krvne žile. No, u lubanjskoj šupljini arterije i vene leže na površini pije intime. Moždana pija poput rukava prati i krvne žile što prodiru u moždano tkivo, pa tako nastaju **Virchow-Robinovi prostori** (nastavci subarahnoidnog prostora). Pija obavija i držak hipofize (*infundibulum*) i vidni živac, te sve moždane živce do njihovog ulaska u otvore na bazi lubanje.



Slika 20-3. U venske sinuse dure prodiru izdanci arahnoidije (granulationes arachnoideales Pacchionii), a vene emissariae povezuju sinuse dure s vanjskim venama lubanje. Za pojedinosti vidi tekst. Prema Benninghoff i Goerttler (1964), uz manje izmjene.

Prostori između moždanih ovojnica ispunjeni su različitim sastojcima

Tri moždane ovojnice razdvojene su više ili manje izraženim prostorima. *Cavum epidurale* je prostor što razdvaja spinalnu duru od pokosnice kralježaka. Taj prostor prestaje tik ispod velikog lubanjskog otvora, jer je tu dura čvrsto prirasla uz kost, a ispunjen je rijetkim vezivnim i masnim tkivom u koje su uloženi unutarnji venski spletovi (*plexus venosi vertebrales interni*) i limfne žile.

Uski ("kapilarni") **subduralni prostor** (*cavum subdurale*) odvaja duru od arahnoidije. **Subarahnoidni prostor** (*cavum subarachnoideale*) je prostor između arahnoidije i pije. Velike krvne žile na bazi lubanje i na moždanoj površini, kao i svi moždani živci, smješteni su u subarahnoidnom prostoru. Stoga se u klinici krvarenje iz tih žila označuje kao **subarahnoidno krvarenje**.

Cerebrospinalna tekućina iz sustava moždanih komora kroz tri otvora dospijeva u subarahnoidni prostor

Cerebrospinalna tekućina iz IV. moždane komore kroz tri otvora dospijeva u subarahnoidni prostor. Jedan otvor smješten je u središnjoj crti; to je **Magendijev otvor** (*apertura mediana ventriculi quarti*), što IV. komoru povezuje s velikom cerebelomedularnom cisternom subarahnoidnog prostora. Parni bočni otvori povezuju IV. komoru s pontinom cisternom subarahnoidnog prostora; to su *aperturæ laterales ventriculi quarti*, a prvi ih je opisao anatom **Luschka**.

Subarahnoidni prostor je na nekim mjestima proširen u cisterne

Subarahnoidne cisterne (*cisternæ subarachnoideales*) su proširenja subarahnoidnog prostora, smještena uglavnom na bazi mozga. Najveća cisterna (*cisterna magna* = *cisterna cerebellomedullaris*) smještena je između malog mozga i produljene moždine. *Cisterna pontis* je u području pontocerebelarnog ugla i ventralne površine mosta, a sredinom te cisterne prolazi bazilarna arterija. Ta se cisterna kranijalno nastavlja u interpedunkularnu cisternu (*cisterna interpeduncularis*), a ona se pak nastavlja u cisternu hijazme vidnog živca (*cisterna chiasmatis*). Cisterna hijazme nastavlja se duž prednje moždane arterije u cisternu kalozuma (*cisterna corporis callosi*), smještenu između moždanih polutki (tik iznad kalozuma). Od interpedunkularne cisterne prema gore zavija "obuhvaćajuća" cisterna (*cisterna ambiens* – obuhvaća mezencefalom) što ujedno odvaja veliki od malog mozga. U toj cisterni smješteni su: *a. cerebri posterior*, *a. cerebelli superior*, *v. cerebri magna* (Galen), *n. trochlearis* i *corpus pineale* (= *epiphysis*). U području lateralne (Silvijeve) moždane pukotine smještena je *cisterna fossae lateralis cerebri Sylvii*, a u njoj je srednja moždana arterija sa svojim ograncima. Kaudalni kraj subarahnoidnog prostora kralježnične moždine proširen je u već spomenutu lumbalnu cisternu (*cisterna lumbalis*).

Sinusi dure ispunjeni su venskom krvlju, a u njih se na nekim mjestima izbočuju posebne (Paccionijeve) arahnoidne izrasline

Venski sinusi dure (*sinus durae matris*) su venski prostori smješteni između dva lista dure i obloženi endotelom. Sinusi nemaju ni zalistaka ni glatkih mišića (za razliku od vena), pa

su uvijek otvoreni. U određenim bočim zatonima sinusa (*lacunae laterales sinuum*) smještene su **arahnoide (Pacchionijeve) granulacije** (*granulationes arachnoideales*), za koje se općenito vjeruje da omogućuju prelaženje cerebrospinalne tekućine iz subarahnoidnog prostora u venske sinuse dure. Djeca posvuda na arahnoidu umjesto granulacija imaju **arahnoide resice** (*villi arachnoideales*). U odraslih ljudi, Pacchionijeve granulacije ajčešće su raspoređene u zbijene skupine (što se javljaju oko 10. godine života), smještene uz sve venske sinuse dure. Te granulacije se izbočuju u prostor između dva lista dure, neke prodiru i u venske sinuse, a neke pred sobom potiskuju vanjski list dure i tako na unutarnjoj površini lubanjskih kostiju prave brojna udubljenja (*foveolae granulares*) (sl. 20-3). Tih udubljenja ima na svim lubanjskim kostima, no posebno mnogo u okolini sagitalnog žlijeba i u srednjoj lubanjskoj jami.

Venske sinuse dure razvrstavamo u gornju i donju skupinu. Sinusi gornje skupine imaju zajedničko stjecište (*confluens sinuum*), a zajedničko stjecište sinusa donje skupine je kavernozi sinus (*sinus cavernosus*). Nadalje, emisarne vene (*venae emissariae*) povezuju sinuse s venama na vanjskoj površini lubanje. *Vena ophthalmica* povezuje sinuse s venama lica, a u području velikog lubanjskog otvora sinusi su povezani s venskim spletovima vertebralnog kanala.

Sinusi gornje skupine su: *sinus sagittalis superior*, *sinus sagittalis inferior*, *sinus rectus*, *sinus transversus*, *sinus sigmoideus*, *sinus occipitalis*; njihovo je stjecište *confluens sinuum* (= *torcular Herophili*).

Sinus sagittalis superior smješten je u gornjem rubu moždanog srpa (*falx cerebri*) i seže od sljepog otvora (*foramen caecum*) do unutarnje zatiljne izbočine (*protuberantia occipitalis interna*), gdje se ulijeva ili u *confluens sinuum* ili u *sinus transversus*. Na presjeku je trokutast (s bazom prema krovu lubanje), a u njega se ulijevaju gornje moždane vene, vene dure i *venae diploicae*. S druge strane, tjemene i zatiljne emisarne vene povezuju ga s venama na površini lubanje. *Sinus sagittalis inferior* je manji i kraći, smješten u donjem (slobodnom) rubu moždanog srpa, a ulijeva se u ravni sinus (*sinus rectus*). *Sinus rectus* smješten je posred tentorija malog mozga, a najčešće se ulijeva u lijevi poprečni sinus. U njega se ulijevaju donji sagitalni sinus i Galenova vena. Poprečni sinus (*sinus transversus*) je najširi, paran (ali rijetko simetričan!), smješten u svom žlijebu na zatiljnoj kosti (*sulcus sinus transversus* – rubovi žlijeba su hvatište tentorija), započinje u području stjecišta (*confluens sinuum*) a ulijeva se u sigmoidni sinus. Sigmoidni sinus leži na mastoidnom dijelu sljepoočne kosti i zavijen je poput slova S; potom prelazi na zatiljnu kosti i pod skoro pravim kutom se ulijeva u *bulbus superior venae jugularis internae*. *Confluens sinuum* smješten je obično s desne strane unutarnje zatiljne izbočine.

Sinusi donje skupine su: *sinus cavernosus*, *sinus sphenoparietalis*, *sinus petrosus superior*, *sinus petrosus inferior* i *sinus petrooccipitalis*. Od njih je najznačajniji kavernozi sinus.

Sinus cavernosus je smješten na bokovima trupa sfenoidne kosti, a seže od gornje orbitalne pukotine unazad do vrha piramide sljepoočne kosti. Kroz taj venski splet prolazi unutarnja karotidna arterija (oko koje je simpatički splet – *plexus caroticus internus*), a lateralno od nje kroz sinus prolazi *nervus abducens*. U lateralnoj stijenci sinusa smješteni su (odozgora prema dolje): *n. opticus*, *n. oculomotorius*, *n. trochlearis*, *n. ophthalmicus* i *n. maxillaris*. U kavernozi sinus se ulijeva gornja očna vena (*v. ophthalmica superior*), a u nju se ulijeva donja očna vena (*v. ophthalmica inferior*). Obje vene posredstvom kutne vene (*v. angularis*) anastomoziraju s

venama lica. Štoviše, vene lica su s kavernozi sinusom povezane i posredstvom pterigoidnog venskog spleta (*plexus pterygoidus*). To je klinički značajno stoga što se kod gnojnih upala gornje usne i nosa (*furunculosis*) upala tim putem može proširiti u kavernozi sinus, pa se može razviti **tromboza kavernozi sinusa** ili upala moždanih ovojnica, **meningitis**; oba stanja ugrožavaju život bolesnika. Lijevi i desni kavernozi sinus spojeni su anastomotskim venskim spletovima, pa tako oko trupa sfenoidne kosti nastaje kružni sinus (*sinus circularis* = *sinus coronarius*).

Venski spletovi povezani s kavernozi sinusom su: *plexus venosus caroticus internus* (što prolazi kroz kanal karotide), *plexus venosus foraminis ovalis* (smješten u ovalnom otvoru) i *plexus venosus foraminis lacerati* (smješten u razdrtom otvoru, *foramen laceratum*). Ta tri spleta povezuju kavernozi sinus s pterigoidnim venskim spletom. Napokon, *plexus basalis* (smješten na klivusu) povezuje kavernozi sinus s unutarnjim vertebralnim venskim spletom (*plexus venosus vertebralis internus*).

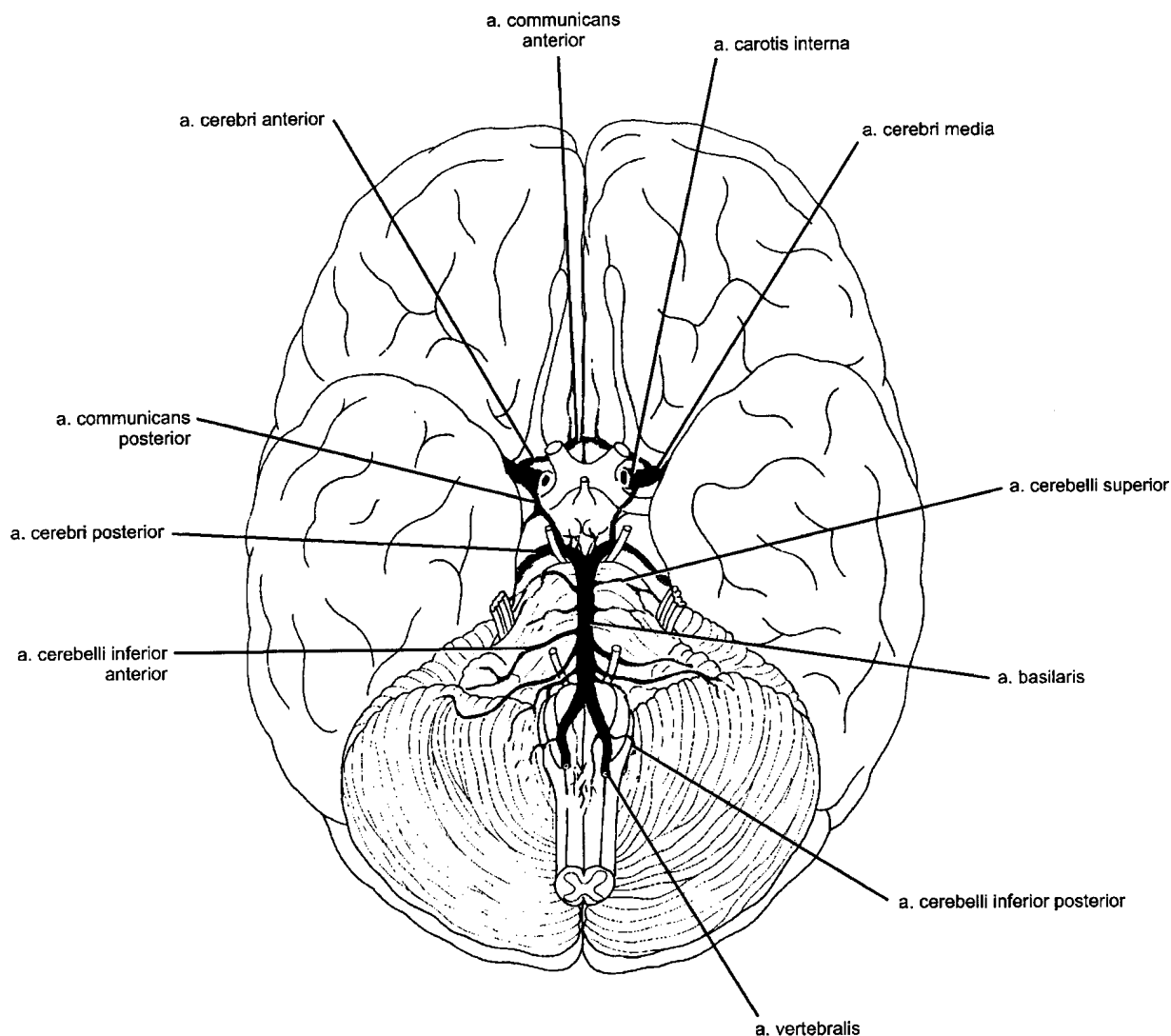
Venae emissariae prolaze kroz kosti lubanje i spajaju sinuse dure s površinskim i diploičnim venama lubanje

Venae diploicae su vene smještene u koštanim kanalima (*canales diploici*) pločastih kostiju krova lubanje. te vene povezuju venske sinuse dure i vene moždanih ovojnica s venama na vanjskoj površini lubanje. Te vene imaju zaliske i tanke stijenke (sastavljene samo od endotela) a ima ih četiri: *v. diploica frontalis* (u čeonj kosti, povezuje gornji sagitalni sinus i supraorbitalnu venu), *v. diploica temporalis anterior* (u ljusci sljepoočne kosti, povezuje sfenoparietalni sinus ili srednju meningealnu venu s dubokom sljepoočnom venom), *v. diploica temporalis posterior* (povezuje poprečni ili sigmoidni sinus sa stražnjom venom uške), *v. diploica occipitalis* (povezuje poprečni sinus i zatiljnu venu).

Venae emissariae su kratke vene što prolaze kroz otvore lubanjskih kostiju i spajaju venske sinuse dure s diploičnim i površinskim venama lubanje. Tako dio venske krvi iz sinusa odlazi u površinske vene (posebice pri povećanom intrakranijskom tlaku). *V. emissaria parietalis* prolazi kroz tjemeni otvor (*foramen parietale*) i povezuje gornji sagitalni sinus s površinskom sljepoočnom venom. *V. emissaria condylaris* prolazi kroz kondilarni kanal (*canalis condylaris*) i povezuje sigmoidni sinus s vanjskim vertebralnim venskim spletom. *V. emissaria occipitalis* prolazi kroz uski kanalčić zatiljne kosti i povezuje *confluens sinuum* sa zatiljnim venama. Ulogu sličnu emisarnim venama imaju i venski spletovi smješteni u otvorima baze lubanje. *Plexus venosus canalis hypoglossi* povezuje sigmoidni sinus (ili *bulbus superior venae jugularis internae*) s vertebralnim venskim spletom.

Arteriae vertebrales i arteriae radicales su dva glavna izvora arterijske krvi za kralježničnu moždinu, a raspored moždinskih vena sličan je rasporedu moždinskih arterija

Kralježnična moždina arterijsku krvi prima iz dva glavna izvora: vertebralnih arterija (*aa. vertebrales*) i radikularnih arterija (*aa. radicales*). **Vertebralna arterija** prehranjuje sve dijelove moždine, preko brojnih malih ogranaka te preko dva duga, silazna i tanka ogranka – ventralne i dorzalne spinalne arterije (*arteria spinalis ventralis et dorsalis*). Dorzalna spinalna arterija je parna (to su dvije najkaudalnije grane



Slika 20-4. Willisov arterijski prsten na bazi mozga. Za pojedinosti vidi tekst.

vertebralne arterije), a ventralna spinalna arterija započinje kao dva ogranka vertebralne arterije što se ubrzo stope u jedinstvenu arteriju. **Radikularne ("korijenske") arterije** su ogranci segmentnih krvnih žila, tj. dubinskih vratnih, međurebrenih, slabinskih i križnih arterija, duž spinalnih živaca ulaze u intervertebralni otvor i potom se podijele u manju ventralnu (*a. radicularis ventralis*) i veću dorzalnu (*a. radicularis dorsalis*) arteriju. Veće arterije, smještene na ventralnoj i dorzalnoj strani moždine, međusobno su povezane spletom tanjih (intrapijalnih) arterija što oblikuju krvožilnu arterijsku krunu (*vasocorona arterialis*). Ventralna spinalna arterija prehranjuje ventralni i lateralni rog, središnju sivu tvar, bazu dorzalnog roga te ventrolateralni snop bijele tvari. Dorzalna spinalna arterija prehranjuje dorzalni rog i dorzalne bijele kolumne. Iako ogranci vertebralnih i radikularnih arterija sudjeluju u prehrani svih dijelova moždine, njihova uloga je različita u različitim spinalnim segmentima. Stoga ima segmenata što arterijsku krv primaju poglavito od jednog od ta dva sustava – riječ je o **ranjivim (vulnerabilnim) segmentima**, jer prilikom zatajenja ili prekida krvnog optoka u glavnom opskrbnom sustavu dolazi do hipoksijsko-ishemijskih oštećenja dotičnih segmenata. U opskrbnom području ventralne spinalne arterije, takvi ranjivi segmenti su T1-T4 i L1; u opskrbnom području dorzalne spinalne arterije, takvi

ranjivi segmenti su također T1-T4. Drugim riječima, prekidanje dotjecanja arterijske krvi u tim segmentima uzrokuje nekrozu moždinskog tkiva, pa ima isti učinak kao i potpuno presijecanje kralježnične moždine na toj razini. Vene kralježnične moždine raspoređene su slično kao i arterije. Postoji 6 do 11 ventralnih i 5 do 10 dorzalnih radikularnih vena, a u slabinskom području jedna od njih je posebno krupna (*vena radicularis magna*). Obje skupine vena ulijevaju se u jednu uzdužnu ventralnu i dvije uzdužne dorzalne vene; kao i u slučaju arterija, velike vene povezane su spletom manjih vena (*vasocorona venalis*).

Mozak arterijsku krv prima preko unutarnjih karotidnih i vertebralnih arterija, što se na bazi mozga spoje u Willisov prsten

Mozak arterijsku krv prima iz dva izvora: **dvije unutarnje karotidne arterije i dvije vertebralne arterije**. Ta dva arterijska sustava prehranjuju cijeli mozak, a granicu njihovih opskrbnih područja označuje crta što spaja tjemeno-zatiljni žlijeb (*sulcus parieto-occipitalis*) i mamilarna tijela. Dio mozga ispred te crte prehranjuje sustav karotidnih, a dio mozga iza te crte sustav vertebralnih arterija. Oba sustava su na bazi mozga povezana anastomozama, pa tako nastaje **Willisov arterijski prsten**

(*circulus arteriosus Willisii* – sl. 20-4). Willisov prsten poveže sve četiri glavne arterije u jedinstvenu cjelinu, pa stoga cijeli arterijski sustav za prehranu mozga možemo podijeliti u dva velika funkcionalna sustava:

- 1) **sustav za prehranu velikog mozga**, sastavljen od Willisovog prstena i glavnih moždanih arterija i
- 2) **sustav za prehranu moždanog debla i malog mozga**, tj. **vertebralni bazilarni sustav**.

Unutarnja karotidna arterija (*a. carotis interna*) ima 4 topografska odsječka: vratni, intrapetrozni (u karotidnom kanalu sljepoočne kosti), intrakavernozni (unutar kavernoznog venskog spleta) i supraklinoidni. Neuroradiolozi obično intrakavernozni i supraklinoidni odsječak zajedno opisuju kao **karotidni sifon** (jer je taj dio arterije zavijen u obliku slova S). Vratni odsječak nema ogranaka. Karotidni sifon daje niz malih ograna za bubnjište (*rami caroticotympanic*), kavernozni i donji petrozni sinus, polumjesečasti ganglij, te moždane ovojnice srednje lubanjske jame. Glavni ogranaci supraklinoidnog odsječka su: *a. ophthalmica*, *a. communicans posterior* i *a. choroidea anterior*. Lateralno od hijazme vidnog živca, podijeli se unutarnja karotidna arterija na dva završna ogranka: to su manja *a. cerebri anterior* i veća *a. cerebri media*. Te dvije arterije primaju glavninu krvi iz unutarnje karotidne arterije, a prehranjuju prednju polovicu talamusa, *corpus striatum*, *corpus callosum*, najveći dio unutarnje čahure, lateralnu površinu sljepoočnog režnja te medijalnu i lateralnu površinu čeonog i tjemnog režnja.

Vertebralna arterija (*a. vertebralis*) u lubanjsku šupljinu ulazi kroz veliki lubanjski otvor (*foramen magnum*). Na razini kaudalnog ruba mosta, lijeva i desna vertebralna arterija se spoje u **bazilarnu arteriju** (*a. basilaris*) što leži u istoimenom žlijebu na ventralnoj površini mosta. Preko svojih bočnih ograna, vertebralne i bazilarna arterija prehranjuju vratni dio kralježnične moždine, cijelo moždano deblo i mali mozak, stražnji dio talamusa, zatiljni režanj velikog mozga te donji i medijalni dio sljepoočnog režnja. Jedan ogranak (*a. labyrinthina*) duž VIII. moždanog živca odlazi u unutarnje uho i donosi krv za slušni i vestibularni osjetni organ. Ogranaci vertebralne arterije također opskrbljuju i duru stražnje lubanjske jame.

Willisov prsten okružuje hijazmu, infundibulum i interpedunkularno područje, a sastoji se od sljedećih elemenata: *a. communicans anterior*, *a. communicans posterior*, te početnih dijelova lijeve i desne prednje, srednje i stražnje moždane arterije (sl. 20-4).

Moždane arterije imaju kortikalne i centralne ogranke

Willisov prsten i tri glavne moždane arterije (prednja, srednja i stražnja – *a. cerebri anterior*, *media et posterior*) imaju dvije vrste ograna: **kortikalne** (površinske, obodne – cirkumferencijske) ogranke i **centralne** (dubinske, ganglijske) ogranke.

Veći kortikalni ogranaci svake moždane arterije prodiru u piju i oblikuju površinske spletove žila povezanih brojnim anastomozama. No, od tih spletova polaze manje, **završne (terminalne) arterije** što se okomito spuštaju u moždano tkivo. Kraće završne arterije se granaju već unutar moždane kore, a dulje prehranjuju dublje smještenu bijelu tvar moždanih polutki. Kortikalni ogranaci su povezani brojnim anastomozama, pa nakon začepljenja jedne od tih žila krv u pogodoeno područje mozga dotječe iz susjednih arterija. No, to najčešće nije dovoljno da spriječi nastanak hipoksijsko-

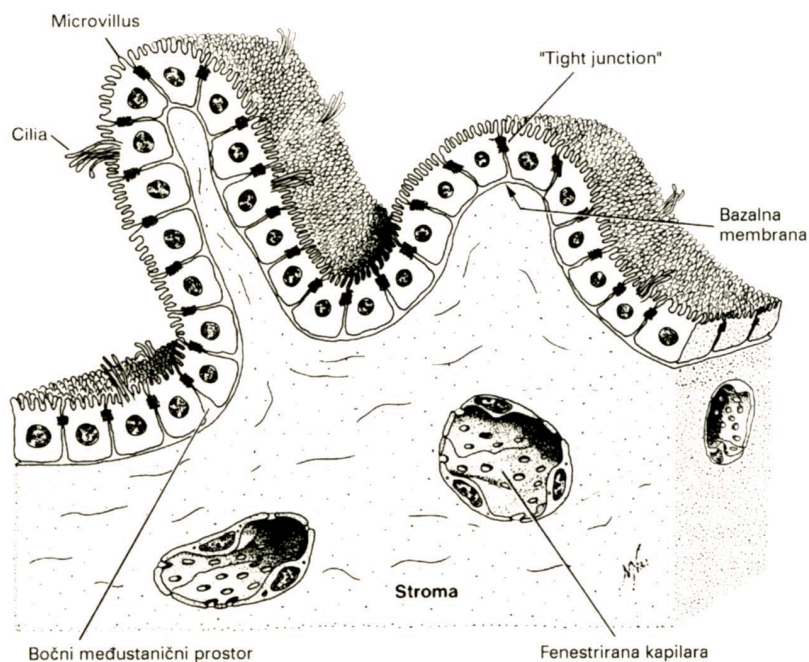
ishemijskog moždanog oštećenja (“moždane kapi”, tj. infarkta mozga, cerebrovaskularnog inzulta). Ugrušci moždane arterije najčešće začepe još u početnom dijelu, prije no što one prodru u moždanu tvar. Slikovitim nazivom zadnje livade neuropatolozi označuju ona područja moždane kore, unutarnje čahure i bazalnih ganglija što su smještena na granici opskrbnih područja dvaju primarnih arterija – ta su područja najteže pogođena ishemijsko-hipoksijskim oštećenjem mozga.

Centralni ogranaci polaze od Willisovog prstena i od početnih dijelova prednje, srednje i stražnje moždane arterije, a potom više-manje okomito prodiru u moždano tkivo i prehranjuju međumozak, bazalne ganglije i unutarnju čahuru (rupice prednje rupičaste tvari – *substantia perforata anterior* – na bazi mozga su otvori kroz koje te arterije ulaze u moždano tkivo). Iako i te arterije imaju prekapilarne anastomoze, te anastomoze (kao i u slučaju kortikalnih ograna) obično nisu dovoljne za održavanje primjerenog krvnog optoka u pogođenom području mozga nakon začepljenja nekog centralnog ogranka. Stoga su (barem u funkcionalnom smislu) centralne arterije ipak završne arterije.

Arteria cerebri anterior je završni ogranak unutarnje karotidne arterije, što prelazi na medijalnu površinu moždane polutke, zavija nagore i unazad (oko koljena kalozuma) i leži u kalozalnom žlijebu (*sulcus corporis callosi* – stoga je sad nazivamo *a. pericallosa*). Njezini su ogranaci *a. frontopolaris* (što prehranjuje medijalni dio čeonog režnja) i *a. callosomarginalis* (što prehranjuje *lobulus paracentralis* i dijelove cingularne vijuge); njezine završne grane prehranjuju *precuneus*. No, od početnog dijela prednje moždane arterije odvajaju se manji ogranaci što prehranjuju i glavu kaudatusa i *septum pellucidum*; od tih ograna je klinički značajna **Heubnerova arterija** (*a. striatalis media*) što prehranjuje anteromedijalni dio glave kaudatusa, susjedni dio unutarnje čahure i putamena i dio septalnog područja.

Arteria cerebri media je izravni nastavak unutarnje karotidne arterije, prelazi preko prednje rupičaste tvari (*substantia perforata anterior*) na putu do Silvijeve pukotine i potom se u području inzule podijeli u mnogo velikih ograna (*a. temporalis anterior*, *a. orbitofrontalis*, *a. praerolandica*, *a. Rolandica*, *a. postrolandica*, *a. parietalis posterior*, *a. temporalis posterior*). Ti ogranaci se lepezasto rasprostiru po lateralnoj površini moždane polutke i prehranjuju lateralni dio orbitalnih vijuga, donju i srednju čeonu vijugu, velik dio precentralne i postcentralne vijuge, gornji i donji tjemni režnjić, gornju i srednju sljepoočnu vijugu i sljepoočni pol, a često prehranjuju i većinu vijuga na lateralnoj površini zatiljnog režnja. Od početnog dijela arterije odvoje se centralni ogranaci (*aa. capsulolenticulares*).

Začepljenja srednje moždane arterije mogu biti smrtonosna, a preživjeli bolesnici trpe od kontralateralne hemiplegije (kljenuti, što je najizraženija na licu i u rukama), gubitak osjeta na suprotnoj strani tijela (često i od astereognozije); kad je pogođena lijeva moždana polutka, često se razviju teški poremećaji jezičnih i govornih funkcija (afazije). Lijeva i desna *a. cerebri posterior* su završne grane bazilarne arterije. Te arterije običu *crus cerebri*, anastomoziraju s unutarnjom karotidnom arterijom (posredstvom *a. communicans posterior*) i potom se pružaju duž lateralne strane mezencefalona uz medijalni rub tentorija i prelaze na donju površinu sljepoočnog režnja. Završni ogranaci stražnje moždane arterije su *a. temporalis posterior* (što prehranjuje prednji donji dio sljepoočnog režnja te *gyrus occipitotemporalis* i



Slika 20-5. Crtež vilusa koroidnog spleta prekrivenog jednim slojem kockastog epitela s apikalnim mikrovilima što se izbočuju u likvorski prostor komore. Baza tih stanica počiva na bazalnoj membrani. Neksusi (tight junctions) spajaju apikalna područja epitelnih stanica i sudjeluju u oblikovanju barijere između krvi i likvora. Vezivna stroma sadrži fenestrirane kapilare. Prema Carpenter i Sutin (1983), uz dopuštenje.

gyrus lingualis) i *a. occipitalis interna*. Ova posljednja se podijeli u tjemenozatiljnu arteriju (*a. parieto-occipitalis*) i kalkarinu arteriju (*a. calcarina*). *A. calcarina* krvlju hrani primarnu vidnu moždanu koru – stoga začepljenja stražnje moždane arterije uzrokuju kontralateralnu homonimnu hemianopsiju. Tjemenozatiljna arterija prehranjuje medijalni i donji dio zatiljnog režnja te dio lateralne površine zatiljnog režnja. Centralne (ganglijske) arterije dijelimo (sukladno dijelovima Willisovog prstena od kojih polaze) u četiri skupine: anteromedijalnu, anterolateralnu, posteromedijalnu i posterolateralnu. Anteromedijalne arterije prehranjuju prednji dio hipotalamusa te preoptičko i suprahijazmatsko područje. Anterolateralne (strijatalne) arterije su uglavnom ogranci srednje moždane arterije; jedna od njih, **Charcotova arterija**, je vrlo podložna prsnućima, pa je nazvana **arterijom moždanog krvarenja**. Preostali, manji dio anterolateralnih arterija su ogranci prednje moždane arterije, npr. Heubnerova arterija. Te arterije krvlju opskrbljuju *nucleus caudatus*, *putamen*, *globus pallidus lateralis* i susjedna područja unutarnje čahure. Posteromedijalne arterije su uglavnom ogranci stražnje moždane arterije, a prehranjuju hipofizu, infundibulum i tuberalni dio hipotalamusa, prednji i medijalni dio talamusa, mamilarna tijela, subtalampus; dio tih arterija odlazi i do rafe jezgara mezencefalona, crvene jezgre i medijalnog dijela moždanih krakova. Posterolateralne (talamogenikulatne) arterije također su ogranci stražnje moždane arterije, a prehranjuju lateralno i medijalno koljenasto tijelo, pulvinar i većinu lateralnih jezgara talamusa.

Arteria choroidea anterior obično je ogranak unutarnje karotidne arterije, što kroz koroidnu pukotinu (*fissura choroidea*) ulazi u donji rog lateralne moždane komore i prehranjuje tamošnji koroidni splet (*plexus choroideus*), hipokampalnu formaciju i amigdala, dio paliduma, veliki ventralni dio stražnjeg kraka unutarnje čahure i njezin cijeli retrolentikularni dio, kaudalni dio putamena i repa kaudatusa te dio lateralne površine talamusa. Uočite da ta

arterija opskrbljuje na hipoksiju-ishemiju izrazito osjetljive dijelove mozga: hipokampalnu formaciju i *globus pallidus*. *Arteria choroidea posterior* je ogranak stražnje moždane arterije, a ima jedan medijalni i barem dva lateralna ogranka. Medijalni ogranak prehranjuje tektum mezencefalona, koroidni splet treće komore te gornju i medijalnu površinu talamusa. Lateralni ogranci prehranjuju slična područja kao i prednja koroidna arterija, jer ulaze u koroidnu pukotinu i tamo anastomoziraju s ograncima prednje koroidne arterije.

Gornji sagitalni sinus prima krv iz površinskih moždanih vena, a v. cerebri interna i v. cerebri magna primaju krvi iz dubokih moždanih vena

Površinske moždane vene imaju tijek različit od arterija. One (kao sitni ogranci) izlaze iz moždane tvari i oblikuju pijalni splet od kojeg polaze krupnije moždane vene. Te su vene isprva smještene unutar pije, potom prolaze kroz subarahnoidni prostor i ulijevaju se u venske sinuse dure. Sinusi dure oblikuju sustav povezanih kanala, smještenih između dva lista dure i obloženih endotelom. Moždane vene mogu biti površinske ili dubinske, a nemaju venskih zalistaka. **Površinske vene** odvođe krv iz moždane kore i subkortikalne bijele tvari, a ulijevaju se u gornji sagitalni sinus ili u nekoliko bazalnih sinusa (kavernozni, petrozni, poprečni). **Dubinske moždane vene** odvođe krv iz dubokog dijela bijele tvari, iz bazalnih ganglija i gornjih dijelova međumozga, a ulijevaju se u unutarnju moždanu venu (*v. cerebri interna*) ili u veliku moždanu venu (*v. cerebri magna*). No, površinske i dubinske vene spojene su brojnim anastomozama, što omogućuje prelijevanje venske krvi iz jednog u drugo područje čak i pri trombozi neke krupnije vene. No, kad se krupna vena naglo začepi, taj zaštitni mehanizam zakazuje, pa u odgovarajućem dijelu mozga često dolazi do obilnog krvarenja, npr. tijekom porođajnih trauma u novorođenčadi.

Najznačajnije dubinske vene su: lijeva i desna **unutarnja moždana vena**, **Galenova vena**, tj. *v. cerebri magna (Galen)* i **Rosenthalova vena**, tj. *vena basalis*. **Unutarnje moždane vene** su parne i smještene blizu središnje crte u koroidnoj teli krova III. komore (unutar *velum interpositum*). Te vene započinju u području interventrikularnih otvora i sežu unatrag gornjom i medijalnom površinom talamusa, a potom se uliju u Galenovu venu (u području cisterne gornjih i donjih kolikula). Te dvije vene primaju sljedeće prитоке: *venae thalamostriatae*, *venae choroideae*, *venae septales*, *vena epithalamica* i *vena ventricularis lateralis*. Spomenute prитоке odvođe vensku krv iz bazalnih ganglija, bijele tvari u području stijenki moždanih komora, koroidnog spleta lateralnih moždanih komora i susjednih dijelova hipokampalne formacije, prozračne pregrade (*septum pellucidum*) i prednjih dijelova korpus kalozuma, bijele tvari čeonog režnja, gornjeg dijela međumozga, donjeg dijela talamusa, hipotalamusa, te bijele tvari parahipokampalne vijuge.

Galenova vena je kratka i seže prema natrag ispod splenijuma. U nju se ulijevaju lijeva i desna unutarnja moždana vena, lijeva i desna bazalna vena, lijeva i desna zatiljna vena te *vena callosalis posterior*. Sama Galenova vena ulijeva se u prednji dio ravnog sinusa (*sinus rectus*). Rosenthalova vena započinje uz medijalnu stranu prednjeg dijela sljepoočnog režnja, a odvodi krv iz orbitalne čeone kore, prednjih dijelova kalozuma i cingularne vijuge, moždane kore inzule i njezine okoline, donjih dijelova strijatuma, velikog donjeg dijela talamusa, hipotalamusa, te dio krvi iz mezencefalona i područja oko donjeg roga lateralnih moždanih komora.

Moždano deblo i mali mozak arterijsku krv primaju preko vertebralnog bazilarnog sustava

Vertebralni bazilarni sustav prehranjuje cijelo moždano deblo (osim najkranijalnijeg dijela *crura cerebri*), a sastoji se od ovih dijelova:

1. lijeve i desne vertebralne arterije, čiji su ogranci *a. spinalis dorsalis*, *a. spinalis ventralis*, *a. cerebellaris posterior inferior* i *a. meningea posterior*,
2. bazilarne arterije (*a. basilaris*, što nastaje spajanjem lijeve i desne vertebralne arterije), čiji su ogranci *a. cerebellaris inferior anterior*, *a. labyrinthi*, *a. cerebellaris posterior* i brojni paramedijani i obodni (cirkumferencijski) ogranci za most;
3. lijeve i desne stražnje moždane arterije (*a. cerebri posterior*), a to su završne grane bazilarne arterije što prehranjuju mozak ali su ujedno glavni izvor arterijske krvi za mezencefalona.
4. Paramedijani ogranci bazilarne arterije prehranjuju bazu mosta (tu su silazni motorički putovi i jezgre mosta), pa zbog toga tromboza tih arterija često uzrokuje poremećaje gutanja (disfagija) i govorenja (disartrija) i razne oblike kljenuti, npr. hemiplegiju ili tetraplegiju; pseudobulbarnu paralizu, parezu konjugiranih pokreta očiju s otklonom pogleda na stranu suprotnu od lezije, obostranu oftalmoplegiju.
5. Kratki obodni ogranci bazilarne arterije prehranjuju usku klinastu zonu duž anterolateralne površine mosta (tu su: *tractus corticospinalis*, *lemniscus medialis*, *fibrae pontocerebellares* i *nuclei pontis*, te dio aksona V. i VII. moždanog živca), pa stoga tromboza tih arterija na jednoj strani može uzrokovati istostrane neurološke

simptome poremećaja malog mozga, istostrani Hornerov sindrom i gubitak osjeta na suprotnoj strani tijela.

6. Iznenađna tromboza same bazilarne arterije je po život opasno stanje, uzrokovano masivnim oštećenjem mosta, praćeno jakom glavoboljom, povraćanjem i brzim gubitkom svijesti, a neurološki simptomi su najčešće obostrani i uključuju: stanje duboke kome, generalizirani gubitak mišićnog tonusa (mlitavost udova), proširene ili vrlo sužene i nereaktivne zjenice.

Vensku krv iz moždanog debla i malog mozga odvođe različiti venski sustavi

Vensku krv iz ventralnih dijelova mosta odvođe vene što se ulijevaju u parne uzdužne venske spletove smještene uz bazilarnu arteriju. Velike vene, što odvođe krv iz koroidnog spleta IV. komore, najvećeg dijela mosta i kranijalnog dijela produljene moždine, ulijevaju se u sigmoidni sinus. Vene što odvođe krv iz kaudalnih dijelova produljene moždine ulijevaju se u ventralnu i dorzalnu spinalnu venu. Brojne vene što krv odvođe iz mezencefalona prate odgovarajuće arterije, oblikuju opsežne pijalne spletove i ulijevaju se u bazalne vene. Bazalne vene se potom ulijevaju u Galenovu venu ili unutarnju moždanu venu. I vene malog mozga prate odgovarajuće arterije, a ulijevaju se u Galenovu venu ili izravno u ravni sinus (*sinus rectus*) i bočni sinus (*sinus lateralis*), a manjim dijelom i u gornji i petrozni sinus.

Moždane komore oblaže ependim, a u njima su smješteni koroidni spletovi što izlučuju cerebrospinalnu tekućinu

Ependim (*ependyma*) je sloj epitelnih stanica što oblažu stijenke moždanih komora i središnji kanal kralježnične moždine. Ispod tog sloja smješten je **subependimni sloj**, što odvaja epndim od periventrikularnog neuropila, a sastavljen je poglavito od nastavaka astrocита i mikroglije. Ependim se razvije od fetalne ventrikularne zone – nakon što u toj zoni prestane proliferacija preteča neurona i glije (neurogeneza i gliogeneza), preostale stanice se diferenciraju u epndimne stanice.

Uz epndimne stanice, u stijenci komora postoje i **tanicit**, što svojim nastavcima sežu od ventrikularne do vanjske površine mozga. Taniciti su nazočni u stijenjkama III. komore, Silvijevog akvedukta, dnu IV. komore i središnjem kanalu kralježnične moždine.

Uz epndimne stanice i tanicite, u stijenci komore mogu se zapaziti još tri vrste stanica:

- 1) neuroni što kontaktiraju likvor (njihovi su nastavci, a ponekad čak i some, u izravnom dodiru s likvorom),
- 2) neurosekrecijski neuroni,
- 3) žljezdane epitelne stanice.

U odraslom mozgu, epndim se sastoji od jednog sloja pločastih, kockastih ili stupičastih stanica (ovisno o mjestu), a te stanice na ventrikularnoj površini imaju brojne cilije. To su jednostavne epndimne stanice; no prema nekim autorima uz te stanice i epndimne tanicite postoji još i treća vrsta stanica – **epndimni astrociti** (njihov se bazalni nastavak nekoliko puta razgrana).

Ponekad se na ventrikularnoj površini zapažaju i **supraepndimne stanice**, čiji se brojni i razgranati nastavci pružaju po površini epndima i prodiru u nabore i šupljnice unutar epndima.

Bazalni nastavci taničita sežu barem do subependimnih kapilara i uz njih se priljube završnim nožicama, no od endotelnih stanica ih tu odvaja bazalna lamina. Svaki taničit ima tijelo, vrat i rep. Tijelo leži u ependimu i sadrži jezgru, a često ima i brojne lateralne produljke citoplazme. Takve produljke ima i vrat, što je uronjen u periventrikularni neuropil, gdje dodiruje krvne žile. Rep taničita nema nastavaka i prolazi kroz hipotalamus, a završava malim lukovičastim proširenjima bilo na krvnim žilama bilo na pijalnoj površini mozga. Nadalje, taničiti se javljaju u grupicama, što su vezane uz cirkumventrikularne organe. Za razliku od običnih ependimnih stanica, što imaju brojne cilije i malo mikrovila, taničiti imaju brojne mikrovile i malo cilija.

Intraventrikularni aksonski završeci su skupine neuronskih nastavaka smještene između bokova susjednih ependimnih stanica, a mjestimice čak leže na slobodnoj ventrikularnoj površini ependima. Ti su aksoni najvjerojatnije serotoninški (supraependimni živčani završeci).

Funkcije ependima (manjim dijelom dokazane, a većim dijelom pretpostavljene!) su ove:

- 1) uključenosť u kretanje likvora (neki vjeruju da cilije tih stanica pokreću likvor u određenom smjeru),
- 2) hvatanje mikroorganizama, staničnog debrisa i makromolekula što plutaju u likvoru komora,
- 3) potporna uloga,
- 4) proliferacija (posebice u subependimnom sloju u kutu između kaudatusa i palijuma, uz lateralnu komoru,
- 5) osjetne funkcije – “bilježe neko svojstvo likvora”?
- 6) sekrecija – mogu svoj sadržaj isprazniti u likvor,
- 7) prenošenje tvari između likvora i krvi, posebno u području eminencije medijane.

Koroidni splet (*plexus choroideus*) je krvožilni nabor pije, s vanjske strane pokriven epitelom deriviranim iz ependima (*lamina epithelialis*). Krvne žile tog nabora pije su uklopljene u vezivnu stromu. Neki udžbenici samo te žile i stromu označavaju kao *plexus choroideus*, a to dvoje zajedno s epitelom nazivaju *tela choroidea*. To je zapravo točnije nazivlje, no mnogi sve tri komponente označuju kao koroidni splet.

Postoje 4 koroidna spleta, po jedan u krovu III. i IV. komore te po jedan u medijalnoj stijenci svake lateralne komore. Splet se svojim slobodnim rubom izbočuje u komoru, a površina mu je silno uvećana nebrojenim resicama. Koroidni splet se najčešće opisuje tako da zasebno opišemo koroidni epitel, a zasebno prokrvljenu srž vezivnog tkiva.

Koroidni epitel je jednoslojan kuboidan, a na luminalnoj strani stanice imaju grupice cilija i mnoštvo mikrovila. Ponekad se na slobodnoj površini koroidnog epitela vide ameboidne stanice, **Kolmerove stanice** (što su nedvojbeno makrofagi; sinonim je epiplexus cells).

Koroidne epitelne stanice počivaju na bazalnoj lamini, a ispod nje je nešto blijedih stanica čiji spljošteni nastavci oblikuju tanki sloj. Ispod tog staničnog sloja je **vezivna srž koroidnog spleta**, sastavljena od rahle mreže kolagenih vlakana (njih prave fibroblasti smještene u stromi). Glavninu srži zauzimaju krvne žile – uz male arterije i arteriole, tu su i veliki venski sinusi i kapilare. Te su kapilare vrlo velikog promjera (za mozak) i imaju vrlo tanke i fenestrirane endotelne stijenke.

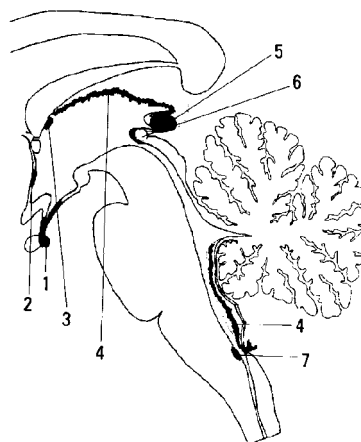
Psamomi (*psammoma*) koroidnog spleta su koncentrična slojevita tjelešca što se povećavaju s uzrastom čovjeka, a

sadrže kolesterol, kalcijev karbonat i kalcijev i magnezijev fosfat. Ne znamo im niti porijeklo niti funkciju.

U određenim područjima stijenki moždanih komora smješteni su posebni cirkumventrikularni organi

Cirkumventrikularni organi su specijalizirane strukture smještene u mediosagitalnoj ravnini na strateškim mjestima u stijenci moždanih komora. Građeni su od mnogo krvnih žila i promjenljivog broja neurona, a ključno im je svojstvo da nemaju krvnomoždane barijere (naime, za razliku od drugih moždanih područja, kapilare tih struktura imaju fenestrirani endotel i velike perivaskularne prostore u kojima su nastavci neurona). Cirkumventrikularni organi su (sl. 20-6): *organum vasculosum laminae terminalis* (OVLT), *organum subfornicale* (SFO), *organum subcommissurale*, *area postrema* (AP), te *corpus pineale* i *neurohypophysis* + *eminencia mediana*. Skoro svi navedeni organi su neparni i smješteni u stijenci III. komore; jedino je AP parna i smještena u kaudalnom dijelu stijenke IV. komore. No, valja spomenuti da bi neki autori u cirkumventrikularne organe uvrstili još i koroidne spletove moždanih komora.

Organum vasculosum laminae terminalis (**OVLT**): taj cirkumventrikularni organ je moćno prokrvljen, ali ujedno sadrži i najmanje neurona, čvrsto je prirastao uz gornji rub hijazme (stoga je drugi nazvi za OVLT *crista supraoptica*), a blago se izbočuje u III. komoru s njezine prednje stijenke, tj. završne pločice (*lamina terminalis*). U čovjeka je taj organ zapravo rudimentaran, pa njegovu funkciju poglavito poznajemo na temelju pokusa načinjenih na životinjama (primjerice, u kunića je dobro razvijen i visok čak 1,2 mm). OVLT je mjesto izlučivanja određenih hipotalamičkih neuropeptida u likvor, npr. somatostatina, LHRH i motilina, pa po tome sliči području eminencije medijane. Uz to, oba područja imaju dobro ograničeno neurohemalno područje, tj. područje u kojem specifični neuroni djeluju kao senzori za određene peptide, proteine i amine iz krvi. No, postoje i bitne razlike: krvožilni splet OVLT nije povezan s eminencijom medijanom, ali je povezan s preoptičkom jezgrom hipotalamusa i razvije se već prenatalno; neuronske veze oba područja su također dosta različite. Aferentne veze OVLT su mnogo moćnije razvijene od eferentnih: OVLT prima aferentna vlakna iz SFO, lateralnog preoptičkog



Slika 20-6. Cirkumventrikularni organi su: 1. neurohypophysis + eminentia mediana; 2. organum vasculosum laminae terminalis (OVLT); 3. organum subfornicale (SFO); 5. corpus pineale; 6. organum subcommissurale i 7. area postrema (4 = plexus choroideus).

područja i lateralnog hipotalamusa, prednjih, dorzomedijalnih i ventromedijalnih neuroendokrinih jezgara hipotalamusa te lokus ceruleusa; eferentne aksone OVLT šalje uglavnom u dorzomedijalnu, supraoptičku i paraventrikularnu jezgru hipotalamusa. Vjeruje se da je OVLT uključen u sljedeće funkcije: *homeostazu vode u organizmu, pijeće i žeđ, lučenje ADH i regulaciju krvnog tlaka* (naime, stanice OVLT su osjetljive na angiotenzin II, a kad ih razorimo, u pokusne životinje neće se pojaviti pojačano pijeće vode u odgovoru na preopterećenje natrijevim kloridom).

Organum subfornicale (SFO): taj je organ smješten između interventrikularnih otvora i ispod forniksa (za koji je pričvršćen). Na bokovima tog organa pričvršćuju se koroidni spletovi III. komore. U čovjeka je SFO velik poput glavice pribadače, no njegove funkcije također poznajemo uglavnom na temelju pokusa sprovedenih na životinjama. SFO sadrži brojne receptore za angiotenzin II, a prima aferentna vlakna iz preoptičkog područja i prednjeg područja hipotalamusa, dok eferentne aksone šalje u paraventrikularnu i supraoptičku jezgru hipotalamusa, paralimbički dio čone moždane kore, hipotalamus i mediobazalni telencefal. Vjeruje se da SFO ima istaknutu ulogu u *homeostazi tjelesnih tekućina*. Naime, aktivacija SFO neurona angiotenzinom II (iz krvi) uzrokuje otpuštanje vazopresina iz neurohipofize, što potiče osjećaj žeđi i pijeće vode.

Area postrema (AP): taj je organ slične građe kao i SFO, a smješten je na prijelazu IV. komore u središnji kanal kralježnične moždine, tik ispred obeksa. AP je okružena poljima završnih razgranjenja aksona što sadrže neurofizin, oksitocin i vazopresin (no, niti jedan od tih peptida nije nazočan u samoj AP). Vjeruje se da AP djeluje kao *kemoreceptorna zona što okida refleks povraćanja u odgovoru na emetične tvari* (= tvari koje izazivaju povraćanje, npr. apomorfina, glikozidi digitalisa) što cirkuliraju krvlju. No, AP je također uključena u neuronske krugove što su uključeni u homeostazu tjelesnih tekućina i energetske homeostazu organizma, te regulaciju srčano-krvotoknog sustava. AP prima značajan visceralni aferentni ulaz posredstvom vagusa (uključujući osjetne informacije iz grudnih i trbušnih organa); nadalje, baroreceptori karotidnog sinusa odašilju osjetne informacije u AP posredstvom IX. moždanog živca; napokon, AP prima brojne aferentne aksone iz hipotalamusa. Glavne eferentne projekcije AP su usmjerene u susjednu jezgru solitarnog trakta i ventrolateralni dio medijalne i lateralne parabrahijalne jezgre.

Organum subcommissurale (OSC): za razliku od ostalih cirkumventrikularnih organa, OSC je slabo prokrvljen i ima krvno-moždanu barijeru. No, stanice OSC imaju sljedeće zanimljivo svojstvo: one izlučuju mukopolisaharide u likvor, a ti mukopolisaharidi potom oblikuju **Reissnerovo vlakno**, što seže od Silvijeveg akvedukta sve do kaudalnog kraja središnjeg kanala kralježnične moždine (funkcija tog vlakna je posve nepoznata).

Cirkumventrikularni organi sadrže neurone na koje mogu utjecati:

- a) aferentni aksoni, što u te organe dolaze iz drugih područja mozga ili s periferije;
- b) tvari otopljene u cerebrospinalnoj tekućini i
- c) tvari otopljene u krvnoj plazmi – vjeruje se da te tvari imaju posebno istaknutu ulogu u funkcijama cirkumventrikularnih organa.

Cirkumventrikularni organi su poglavito kemosenzitivne zone, što snimaju promjenjive koncentracije cirkulirajućih hormona i drugih tvari u krvi. Eferentni aksoni iz cirkumventrikularnih organa odlaze u druga moždana središta, pa djeluju kao početne karike ("ulazi") centralnih regulacijskih neuronskih krugova.

Fiziologija cerebrospinalnog likvora i intrakranijski tlak

(poglavlje napisao Marijan Klarica)

Cerebrospinalni likvor ispunjava sustav moždanih komora i subarahnoidni prostor

Cerebrospinalni likvor je bistra, bezbojna tekućina što ispunjava moždane komore, središnji kanal kralježnične moždine, te moždani i moždinski subarahnoidni prostor. Iako se likvor odavno istražuje, njegova fiziologija i uloga u normalnom funkcioniranju središnjeg živčanog sustava još uvijek nisu potpuno razjašnjene.

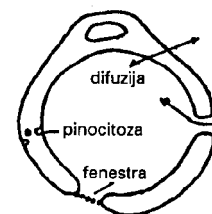
Cerebrospinalni likvor mehanički štiti mozak i pomaže održavanju homeostaze izvanstanične tekućine moždanog tkiva

Prema prevladavajućim shvaćanjima, likvor ima nekoliko važnih uloga u funkcioniranju središnjeg živčanog sustava. Prvo, likvor štiti mozak i kralježničnu moždinu od težih ozljeda pri naglim pokretima i udarcima. Naime, mozak, težak 1500 g na zraku, teži svega 50 g kad je uronjen u likvor.

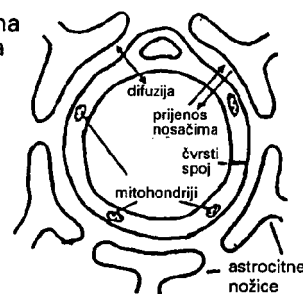
Drugo, likvor omogućava razrjeđivanje i odstranjivanje produkata metabolizma moždanih stanica i drugih tvari što u mozak pristižu iz krvi. Između likvora i moždanog izvanstaničnog prostora nema barijere, pa se promjene u sastavu likvora odražavaju na sastav tekućine oko neurona i glije. Promjene likvorskih koncentracija kalija, magnezija i kalcija značajno utječu na krvni tlak, disanje, rad srca, motilitet crijeva, emocije, te električnu aktivnost neurona. Treće, likvor omogućava intracerebralni transport; primjerice, neke tvari se u hipotalamusu izluče izravno u izvanstanični prostor i likvor, te odatle dopijevaju u portalni sustav hipofize.

Volumen cerebrospinalnog likvora je oko 150 ml, a njegov sastav je sličan sastavu krvne plazme

Periferna kapilara



Moždana kapilara



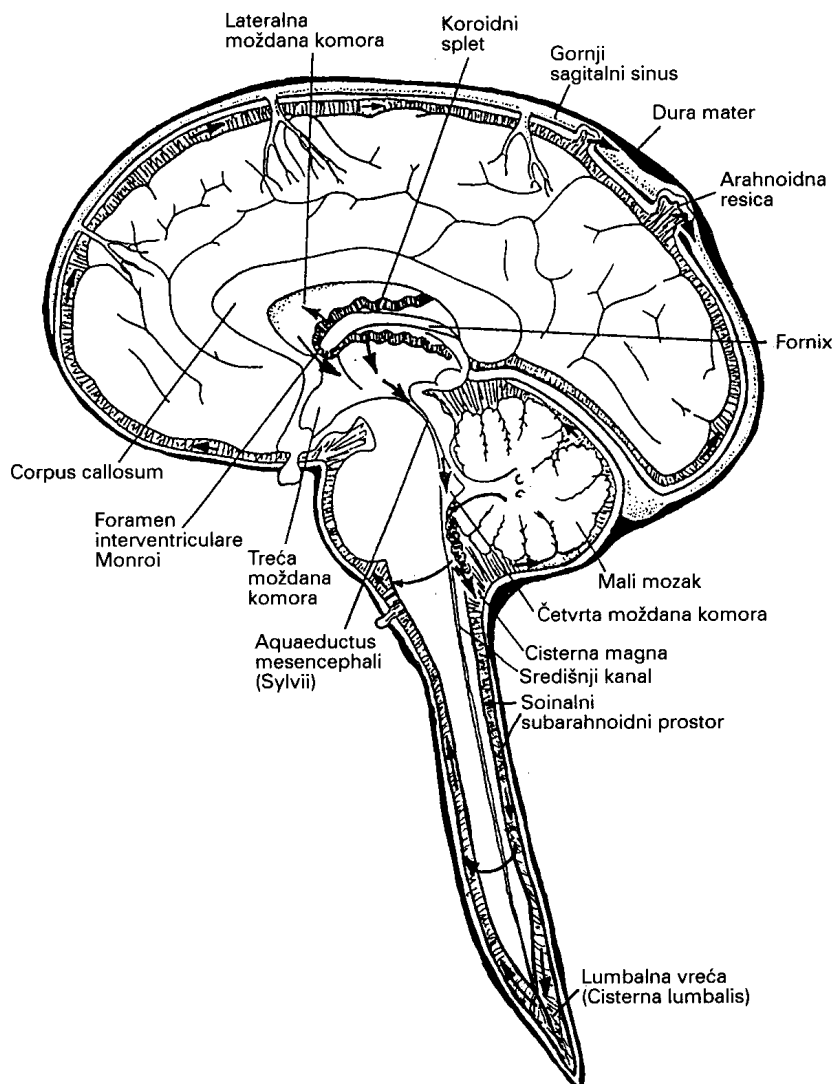
Slika 21-1. Razlike u građi moždane i periferne kapilare; za pojedinosti vidi tekst.

U odraslih osoba ima 100-150 ml likvora u kraniospinalnom prostoru. Mjerenje pomoću magnetske rezonancije pokazuje da je intrakranijski volumen likvora u komorama oko 25 ml, a izvan komora oko 95 ml. Spinalni subarahnoidni prostor sadrži oko 30 ml likvora.

Tablica 21-1. prikazuje glavne sastojke uzorka likvora uzetog iz lumbalnog subarahnoidnog prostora. Sastav likvora je vrlo sličan sastavu plazme, ali likvor sadrži znatno manje proteina, glukoze i kalija, te više klorida. Uočite da je 99% volumena likvora voda, dok sve ostale tvari čine preostalih 1%. Jedan mm³ likvora normalno sadrži i 1 do 5 bijelih krvnih stanica – nazočnost eritrocita ukazuje na krvarenje u likvorskom sustavu.

Tablica 21-1. Sastav lumbalnog likvora i plazme

| | Jedinica | Plazma | Likvor |
|------------------------------------|----------|--------|--------|
| Voda | % | 93 | 99 |
| Natrij | mmol/l | 138 | 138 |
| Kloridi | mmol/l | 102 | 119 |
| Kalij | mmol/l | 4,5 | 2,8 |
| Kalcij | mmol/l | 2,4 | 1,1 |
| Magnezij | mmol/l | 0,9 | 1,2 |
| Fosfati | mmol/l | 1,3 | 0,5 |
| Bikarbonati (arterijska krv) | mmol/l | 24 | 22 |
| Glukoza | | 5 | 3,3 |
| Ukupni proteini | g/l | 70 | 0,35 |
| pCO ₂ (arterijske krvi) | mm Hg | 41 | 47 |
| pO ₂ (arterijske krvi) | mm Hg | 104 | 43 |
| pH (arterijske krvi) | | 7,41 | 7,33 |
| Osmolalnost | mmol/kg | 295 | 295 |



Slika 21-2. Shema cirkulacije likvora. Za pojedinosti vidi tekst.

Koncentracija tvari u likvoru je konstantna, a nadziru ju procesi što omogućavaju izmjenu tvari između mozga, krvi i likvora. Krvno-moždana barijera ograničava i nadzire ulazak tvari iz krvi u središnji živčani sustav i likvor. Pojam krvno-moždana barijera stvoren je kad je uočeno da se nakon intravenske primjene boje (npr. tripanskog plavila) oboje sva tkiva u organizmu osim mozga. Osnovu te barijere čine specifična građa i funkcija moždanih kapilara, što se značajno razlikuju od kapilara iz drugih dijelova organizma (sl. 21-1). Naime, rubovi endotelne stanice moždane kapilare su čvrsto spojeni (engl. tight junction), a u njoj su

rijetko nazočni pinocitni mjehurići. Te kapilare nisu fenestrirane, a endotelne stanice imaju povećanu količinu mitohondrija i enzima, što omogućuje razgradnju tvari što kroz njih prolaze. Osim toga, oko 85% površine tih kapilara prekriveno je nožicama astrocita. Sve navedeno ograničava ulazak tvari iz krvi u SŽS (posebice makromolekula i polarnih molekula) i likvor, ali isto tako iz likvora i izvanstaničnog prostora u krvotok. Kroz barijeru tvari prolaze difuzijom, olakšanom difuzijom, aktivnim prenošenjem i pinocitozom.

Između likvora i izvanstanične tekućine nema barijere, pa tvari slobodno difundiraju između tih odjeljaka. Stoga tvari što kroz krvnomoždanu barijeru dospiju u izvanstanični prostor moždanog tkiva mogu dospjeti i u likvor. Zbog toga

se danas obično izbjegava stariji izraz krvno-likvorska barijera, jer nakon ulaska neke tvari iz krvi u likvor nije moguće znati je li ta tvar dospjela iz kapilara koroidnog spleta ili iz moždanih kapilara. Zbog postojanja krvno-moždane barijere, koncentracija mnogih tvari u likvoru ne ovisi o promjenama koncentracije tih tvari u krvi. Neka moždana područja (cirkumventrikularni organi) nisu zaštićena krvno-moždanom barijerom i većina kapilara u tim područjima su fenestrirane poput onih na periferiji.

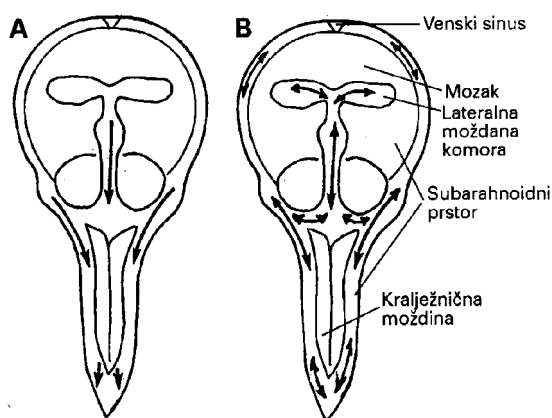
Sastav likvora može se promijeniti zbog bolesti središnjeg živčanog sustava

Budući da je likvor u tijesnom dodiru sa strukturama središnjeg živčanog sustava, analizom likvora moglo bi se prikupiti podatke o biokemijskim promjenama u mozgu i kralježničnoj moždini, bez uzimanja samog živčanog tkiva. Drugim riječima, likvor može služiti kao svojevrsno "ogledalo SŽS-a". Zbog toga se likvor često uzima lumbalnom punkcijom u neuroloških, neurokirurških i psihijatrijskih bolesnika. Kod lumbalne punkcije igla se obično uvede između kralježaka L4 i L5 u subarahnoidni prostor, jer je na tom mjestu mala opasnost od oštećenja kralježnične moždine iglom. Kod pojedinih bolesti uočene su karakteristične promjene u sastavu likvora, što su

posljedica oštećenja moždanog tkiva i krvno-moždane barijere.

Općenito se vjeruje da se likvor stvara u moždanim komorama, teče poput spore rijeke kroz komore i subarahnoidni prostor i ulijeva se u venske sinuse dure

Općenito prihvaćena hipoteza o sekreciji, cirkulaciji i apsorpciji likvora je prikazana na sl. 21-2. Prema toj hipotezi, veći dio volumena likvora nastaje sekrecijom iz koroidnog spleta moždanih komora (70%), dok se manji dio stvara preko endipima (30%). Tako stvoreni likvor jednosmjerno teče kroz moždane komore, te kroz otvore četvrte moždane komore dospijeva u cisternu magnu. Odatle jedan dio likvora teče u bazalne cisterne i subarahnoidni prostor moždanih polutki, a drugi dio u moždinski subarahnoidni prostor, da bi se na kraju najveći dio likvora apsorbirao preko arahnoidnih resica u venske sinuse dure.



Slika 21-3. A. Strelice prikazuju pomak likvora iz kranijalnog prostora u spinalni, uslijed ekspanzije mozga u sistoli. U dijastoli strelice imaju obrnuti smjer. B. Strelice pokazuju kako se tvari u likvoru mogu gibati u svim smjerovima duž likvorskog sustava, nošene pomacima likvora naprijed-natrag.

Tom hipotezom se objašnjava i nastanak povećanog tlaka likvora (intrakranijske hipertenzije) i hidrocefalusa (proširenja moždanih komora). Naime, ako neki patološki proces, npr. tumor, prekine ili oteža jednosmjerni tok (cirkulaciju) volumena likvora od mjesta nastanka do mjesta apsorpcije, treba doći do nakupljanja novonastalog likvora ispred zapreke, povećanja likvorskog volumena i tlaka što pritišće na okolno moždano tkivo i širi komore. U svrhu liječenja takvog stanja, operativnim putem se uvode cjevčice u lateralne komore preko kojih se odvodi višak likvora (obično u jugularnu venu ili peritoneum).

NASTAJANJE LIKVORA. Sekrecija likvora se zamišlja kao aktivni transport iona (uglavnom Na^+) kroz epitelne stanice koroidnog spleta, što pasivno slijedi voda zbog stvorenog osmotskog gradijenta između krvi i likvora. Jedina danas opće prihvaćena metoda za mjerenje sekrecije likvora je ventrikulo-cisternalna perfuzija. Ta metoda je invazivna, pa su mogućnosti njenog korištenja u ljudi ograničene. Naime, kod te metode jedna kanila se uvede u lateralnu komoru (ulazna kanila), a druga u cisternu magnu (izlazna kanila), te se određenom brzinom perfundiraju moždane komore umjetnim likvorom što sadrži tvar velike molekulske težine za koju se pretpostavlja da značajno ne difundira iz perfuzata u okolno moždano tkivo. Na temelju razrjeđenja te tvari u perfuzatu, izračunava se volumen novonastalog

likvora. Pokazano je da se likvor stvara brzinom od 0,35 ml/min ili oko 500 ml dnevno.

POMICANJE VOLUMENA LIKVORA. Prema opće prihvaćenoj hipotezi, likvor se neprekidno stvara i neprekidno apsorpira, pa je logično da mora i cirkulirati od mjesta nastanka do mjesta apsorpcije. Primjenom raznih tvari (boje, radioizotopi) u moždane komore i praćenjem njihova širenja duž likvorskog sustava, postavljen je temelj klasičnoj hipotezi o cirkulaciji likvora. Na primjer, pokazano je praćenjem pomoću scintilacijske kamere da ^{131}I -albumin nakon primjene u lateralnu komoru u ljudi dospijeva u cisternu magnu za nekoliko minuta, te da nakon toga putuje iz bazalnih cisterni preko Silvijeve pukotine i prednjih subarahnoidnih puteva do gornjeg sagitalnog sinusa, gdje se u roku od 24 sata sakupi najveći dio injicirane količine. Novijim tehnikama magnetske rezonancije i radiološkim kontrastnim pretragama također se pokušalo uočiti jednosmjerno gibanje volumena likvora. Međutim, uočeno je naizmjenično, brzo pomicanje likvora naprijed-natrag duž čitavog likvorskog sustava. takvi pomaci likvora vremenski su usklađeni s kontrakcijama srca i uvjetovani su prolaskom krvi kroz mozak. Zbog ekspanzije mozga u toku sistole, likvor se pomiče iz kranijalnog prostora u spinalni, a u toku dijastole smjer pomicanja likvora je obrnut (sl. 21-3A).

NESTAJANJE LIKVORA. Prema prevladavajućim shvaćanjima, najveći dio volumena likvora zajedno s tvarima što se u njemu nalaze biva apsorbiran kroz arahnoidne resice jednosmjerno u venske sinuse dure konveksiteta mozga. Smatra se da na taj način likvor odnosi produkte metabolizma moždanog tkiva. Čini se da je gradijent hidrostatskog tlaka između likvora i venskih sinusa jedini činilac što omogućuje apsorpciju likvora. Smatra se da u normalnim uvjetima postoji ravnoteža između veličine stvaranja i veličine apsorpcije likvora. Ranije se smatralo da postoje kanalići u arahnoidnim resicama što se pod gradijentom tlaka poput ventila otvaraju prema venskim sinusima i tako omogućuju apsorpciju i većih molekula kao što su proteini. Međutim, pokazano je da takvi kanalići ne postoje, nego da su stanice spojene čvrstim spojevima (engl. tight junctions).

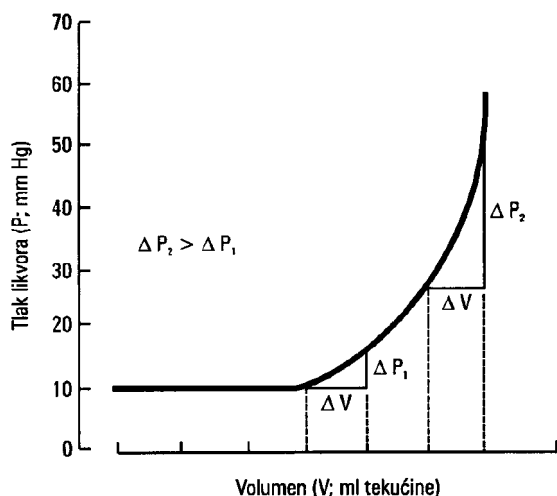
Nadalje, pokazano je da se apsorpcija pojedinih tvari iz likvora ne odvija samo preko arahnoidnih resica, nego da tvari iz likvora odlaze preko koroidnog spleta i endipima moždanih komora, subpialnih kapilara, te ekstraduralnih limfnih puteva. Međutim, smatra se da su to samo pomoćni putevi apsorpcije likvora.

Intrakranijski tlak (tlak cerebrospinalnog likvora) ovisi o interakciji intrakranijskih volumena mozga, krvi i likvora

Intrakranijska šupljina je zatvorena čvrsto spojenim kostima i potpuno ispunjena određenim volumenima mozga, krvi i likvora. Kod normalnog intrakranijskog tlaka, ta tri volumena (V) su u ravnoteži ($V_{\text{mozga}} + V_{\text{krvi}} + V_{\text{likvora}} = V_{\text{konst.}}$). U zdrava čovjeka, volumen mozga je oko 1400 ml, intrakranijski volumen krvi je oko 75 ml, dok je volumen likvora u kraniju i kralježničnom subarahnoidnom prostoru oko 150 ml. Povećanje jednog od ta tri volumena dovest će do povećanja likvorskog tlaka, ako se druga dva volumena ne smanje proporcionalno (klasična Monroe-Kellyjeva hipoteza).

Različiti procesi mogu povećati intrakranijske volumene mozga, krvi ili likvora i tako jako povisiti tlak likvora. Visoki

intrakranijski tlak ometa cerebralni krvotok i dovodi do smrti bolesnika. Intrakranijska hipertenzija je veliki terapijski problem, jer nisu poznati svi čimbenici što mogu dovesti do povećanja intrakranijskog tlaka.



Slika 21-4. Krivulja odnosa tlaka i volumena u intrakranijskom prostoru. Kako rastu intrakranijski volumen i intrakranijski tlak, tako će dodavanje jednakih volumena tekućine u likvorski sustav dovesti do sve većeg povećanja intrakranijskog tlaka. Dakle, nepodatnost intrakranijske šupljine (elastance) P/V se povećava s povećanjem intrakranijskog tlaka, dok se podatnost (compliance) V/P smanjuje.

Tlak likvora u zdravih odraslih osoba varira između 60 i 200 mm stupca vode (likvora). Kod djece intrakranijski tlak je niži i varira između 20 i 100 mm stupca vode. Mjerenje se ranije obavljalo tako da se igla na koju je postavljena plastična cjevčica uvede punkcijom u lumbalni prostor ili u cisternu magnu. Ulazak likvora u cjevčicu pokazuje da je likvorski tlak veći od atmosferskog. Visina stupca u cjevčici postavljenoj okomito označava tlak likvora. Međutim ovakav način mjerenja nije dovoljno precizan (sistem je otvoren i pod utjecajem atmosferskog tlaka; volumen likvora iscuri iz likvorskog sistema u plastičnu cjevčicu ovisno o njenom promjeru, što sve rezultira pogrešnim mjerenjem) i nije praktičan za duže vremensko praćenje promjena likvorskog tlaka (opasnost od infekcije). Guillaume i Janny su uveli 1951. godine pretvarač tlaka (engl. pressure transducer) za izovolumetrijsko praćenje promjena likvorskog tlaka kod bolesnika. Nakon rada Nilsa Lundberga iz 1960. godine, koji je pomoću pretvarača tlaka i katetera ispunjenog tekućinom i postavljenog u lateralnu moždanu komoru pratio promjene likvorskog tlaka kroz duže vrijeme (što i danas predstavlja "zlatni standard" u praćenju intrakranijskog tlaka kod bolesnika u komi), došlo je do intenzivnijeg proučavanja pojave povišenog intrakranijskog tlaka.

Intrakranijski tlak nije statičan, nego stalno oscilira i pulzira. Kod normalnog intrakranijskog tlaka uočavaju se spore oscilacije sinkrone s respiracijom (amplituda 3,3 mm Hg; kod udisanja tlak likvora raste, a kod izdisanja pada) i sistolom srca (1,1 mm HG) (sl. 21-5). Te normalne oscilacije intrakranijskog tlaka postaju sve veće s porastom intrakranijskog tlaka, tako da se danas pokušava pomoću veličine amplitude oscilacije procijeniti kompenzacijske mogućnosti intrakranijske šupljine. Amplituda oscilacija tlaka se povećava i kod izrazitog smanjenja likvorskog tlaka. Ako su amplitude velike, onda se srednji intrakranijski tlak

računa prema ovoj formuli: Intrakranijski tlak = tlak likvora u fazi dijastole + 1/3 amplitude pulzacije.

Intrakranijski tlak u toku dnevnih aktivnosti povremeno se kratkotrajno povećava na vrlo visoke vrijednosti. To vidimo kod kašljanja, kihanja, naprezanja (podizanja teškog tereta, defekacije) ili pritiska na abdomen. Prethodno opisana stanja dovode do porasta intratorakalnog i intraabdominalnog tlaka, a time i do porasta tlaka na vene u toraksu i abdomenu. To dovodi do povećanja središnjeg venskog tlaka što se prenese kroz jugularni i epiduralni venski sustav, jer te vene nemaju zaliske, i odrazi na likvorski tlak. Takvo kratkotrajno povećanje intrakranijskog tlaka zdrave osobe dobro podnose.

I promjene položaja tijela uzrokuju promjene tlaka likvora. Već spomenute normalne vrijednosti tlaka likvora dobiju se ako mjerimo tlak likvora kod osobe koja leži vodoravno. Međutim, kad osoba sjedne, tlak u lumbalnom dijelu likvorskog sustava se povećava na vrijednosti veće od 500 mm H₂O, dok je u cisterni magni između 40 i 85 mm H₂O. Te promjene intrakranijskog tlaka poglavito su posljedica djelovanja sile teže, a potom i kompenzacijskih mehanizama (vazokonstrikcija ili vazodilatacija moždanih krvnih žila). Intrakranijski tlak može biti potpuno normalan i u slučaju postojanja vrlo velike ekspanzivne mase u intrakranijskom prostoru (tumor, edem). Također, u intrakranijski prostor možemo eksperimentalno dodati određene volumene (npr. kortikalno postavljeni balon), a da to kronično ne dovede do značajne promjene likvorskog tlaka. To sve ukazuje na značajne kompenzacijske mogućnosti intrakranijske šupljine. Tek kad dođe do sloma tih kompenzacijskih mehanizama, povećava se intrakranijski tlak. Mogući kompenzacijski mehanizmi intrakranijskog prostora su: a) povećana apsorpcija likvora iz kranija, te pomicanje volumena likvora iz kranija u kralježnični subarahnoidni prostor; b) promjene intrakranijskog volumena krvi (vazokonstrikcija, vazodilatacija); c) elastičnost spinalne dure i d) plastičnost moždanog tkiva.

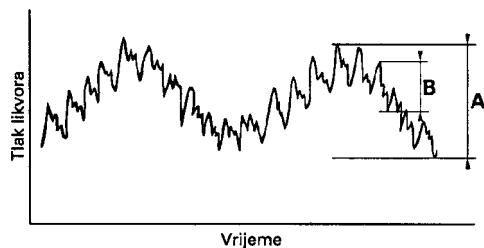
Različiti procesi mogu promijeniti volumen mozga i time utjecati na visinu tlaka likvora

Volumen mozga čine volumen glije (700-900 ml), volumen neurona (500-700 ml), te volumen izvanstanične tekućine (75 ml). Sedamdeset posto (70%) ukupnog intrakranijskog sadržaja čine glija i neuroni, a po 10% čine likvor, krv i izvanstanična tekućina mozga. Općenito se smatra da je svaki od tih volumena nekompresibilan. Međutim, akutni epiduralni hematoma u svom razvoju pritišće i pomiče moždano tkivo, što se može vidjeti pomoću raznih radioloških tehnika (angiografija, CT, MRI). I spororastući tumori, npr. meningeom, pritišću moždano tkivo i pritom ga pomiču.

Likvorski tlak se povećava i kad se povećava moždani volumen. Edem mozga se definira kao porast moždanog volumena nastao zbog porasta količine vode u moždanom tkivu. Postoji nekoliko mehanizama što do toga dovode.

Vazogeni edem mozga je praćen povećanjem propusnosti krvno-moždane barijere (kraniocerebralne ozljede, tumori, apscesi, cerebrovaskularni inzult), a očituje se nakupljanjem tekućine s dosta proteina u izvanstaničnom prostoru.

Kod **citotoksičnog edema** mozga nakuplja se tekućina u neuronima i gliji, jer su poremećeni mehanizmi prenošenja iona kroz staničnu membranu. Zbog toga se u stanici povećava koncentracija Na^+ i Ca^{2+} , a smanjuje koncentracija



Slika 21-5. Oscilacije tlaka likvora uslijed disanja (A) i rada srca (B).

K^+ . Uz te promjene, opaža se porast osmolalnosti moždanog tkiva, npr. nakupljanje laktata.

Primjer **intersticijskog edema** mozga je periventrikularni edem, što se pojavljuje u hipertenzivnom hidrocefalusu, gdje povećani hidrostatski tlak likvora u moždanim komorama tjera vodu iz likvora u međustanični prostor moždanog tkiva.

Volumen moždanih stanica se mijenja i zbog promjena osmolalnosti tjelesnih tekućina. Osmolalnost izvanstanične tekućine može se povećati u različitim patološkim stanjima, npr. u dijabetesu, uremiji, ili tijekom medicinskih postupaka (i.v. primjena glicerola, manitola ili različitih radioloških kontrastnih sredstava). Tijekom akutnog povećanja osmolalnosti plazme, gubi se voda iz moždanih stanica, da bi se održala osmotska ravnoteža. Tako terapijska i.v. primjena hiperosmolalne otopine manitola u bolesnika s povećanim intrakranijskim tlakom uzrokuje osmotsko navlačenje vode iz moždanog tkiva i likvora u krvotok, pa time i smanjenje intrakranijskog tlaka (zbog toga što se osmolalnost plazme poveća na 20-30 mmol/kg H_2O u odnosu na normalnu vrijednost).

Stvaranje gradijenta osmolalnosti od 35 mmol/kg H_2O između mozga i krvi dovodi do osmotskog navlačenja vode u mozak. Tako nastaje osmotski edem mozga, što se uočava pri naglom smanjenju osmolalnosti izvanstanične tekućine, npr. tijekom intravenskog davanja hipoosmolalnih otopina za korekciju hipernatremije ili hiperglikemije.

Promjene intrakranijskog volumena krvi brzo se odražavaju na intrakranijski tlak

Intrakranijski volumen krvi je oko 75 ml. Kroz mozak zdravog čovjeka svake minute proteče oko 750 ml krvi. Taj protok krvi nije u svim dijelovima mozga jednak. Pri normalnom intrakranijskom tlaku, kroz 100 g bijele tvari mozga svake minute proteče 16 ml krvi, dok kroz 100 g sive tvari proteče do 65 ml krvi.

Intrakranijski volumen krvi se može brzo mijenjati u odgovoru na promjene intrakranijskog tlaka, a ovisi o složenim mehanizmima što reguliraju protok krvi kroz mozak. Fiziološki najaktivnije krvne žile su cerebralne arteriole. One su jako osjetljive na metaboličke promjene u okolnom moždanom tkivu. Lokalna koncentracija vodikovih iona i kiselih produkata odražava intenzitet metabolizma i regulira tonus muskulature arteriola (povećana koncentracija vodikovih iona uzrokuje vazodilataciju). Pojačani metabolizam moždanih stanica, npr. nakon napada epilepsije, praćen je velikim protokom krvi, dok je kod smanjenog metabolizma, npr. u komi, obrnuto.

Najsnažniji cerebralni vazodilatator je ugljični dioksid (CO_2). Cerebralni protok krvi mijenja se 2-4% za svaki mm Hg

promjene parcijalnog tlaka CO_2 (pCO_2) u krvi. Tako se cerebralni protok udvostruči kad se pCO_2 poveća od 40 na 80 mm Hg. Kad se pCO_2 smanji na manje od 20 mm Hg, nema daljnje smanjivanje protoka krvi, jer su tada krvne žile tako stisnute da dolazi do hipoksije. Smanjenje parcijalnog tlaka kisika (pO_2) u krvi (hipoksija) povećava cerebralni protok krvi, pogotovo ako se smanji na manje od 50 mm Hg. Pri pO_2 od 30 mm Hg, protok krvi se udvostruči. Pokazano je da ishemijski prag, pri kojem dolazi do ispada kortikalnih funkcija, iznosi 20 ml krvi u minuti na 100 g tkiva.

U zdravom organizmu, intrakranijski volumen i protok krvi kontrolirani su pomoću vaskularne autoregulacije. U stanjima što dovode do povećanja intrakranijskog tlaka ili do smanjenja sistemskog arterijskog tlaka dolazi do vazokonstrikcije cerebralnih krvnih žila, tako da je omogućen dovoljan protok krvi pod većim tlakom. Kad je taj mehanizam autoregulacije poremećen (hipoksija, bolni podražaji, kraniocerebralne ozljede, tumori) dolazi do progresivne vazodilatacije i vazomotoričke paralize i time do golemog porasta intrakranijskog tlaka. Autoregulacija omogućava stabilan protok krvi i u slučaju velikih varijacija sistemskog arterijskog tlaka. U kroničnoj arterijskoj hipertenziji krvne žile se adaptiraju na visoki tlak, pa se u tih bolesnika likvorski tlak ne povećava. Promjene centralnog venskog tlaka se snažnije odražavaju na intrakranijski tlak budući da postoji neposredna veza (nema venskih zalistaka) između cerebralnih vena, sinusa dure i velikih vena vrata. Acetilkolinski i noradrenalinški aksoni inerviraju moždane arteriole. Vazokonstrikcija nastala tijekom maksimalnog podraživanja noradrenalinških aksona može smanjiti protok krvi za svega 10%. Podraživanje acetilkolinskih aksona dovodi do slabe vazodilatacije i malog povećanja moždanog protoka krvi. Stoga se čini da, za razliku od drugih organa, u mozgu autonomna regulacija protoka krvi nema posebna značajnu ulogu. Značenje vazoaktivnih peptida (VIP, tvar P, kolekistokinin) u regulaciji protoka krvi kroz mozak, a time i u regulaciji intrakranijskog tlaka, tek treba potanko istražiti.

Načela ustrojstva osjetnih sustava, vrste osjeta i osjetni receptori

Ovim poglavljem započinjemo poručavanje neurobioloških temelja svjesnog osjetilnog opažanja (percepcije) i drugih važnih funkcija osjetnih receptora i osjetnih sustava.

Razmotrit ćemo temeljna načela ustrojstva svih osjetnih sustava, vrste osjeta i osjetnih receptora, te načine na koje se fizička svojstva podražaja mogu povezati s fiziološkim svojstvima osjetnih neurona i psihološkim svojstvima svjesnog osjeta. U kasnijim poglavljima postupno ćemo proučiti kako nam različiti osjetni sustavi omogućuju svjesno osjetilno opažanje okolnog svijeta i stanja vlastitog tijela.

Naši **osjetilni opažaji, tj. svjesni osjeti (percepcije)** se svojom vrsnoćom bitno razlikuju od fizičkih svojstava vanjskih podražaja. Primjerice, što je u svijetu tek elektromagnetski val određene frekvencije i valne duljine, za nas je određena boja; neke oblike mehaničkog titranja doživljavamo kao glas ili muzički ton, a neke kemijske spojeve otopljene u vodi ili raspršene u zraku osjećamo kao okuse i mirise. Svi ti osjetilni opažaji nisu inherentna svojstva neživog svijeta, nego su *mentalne konstrukcije što ih središnji živčani sustav živih bića stvara na temelju osjetilnog iskustva, a ono nastaje "izvlačenjem" odabranih i malobrojnih informacija iz fizičkih podražaja*. Iako su naše percepcije veličine, oblika i boje predmeta različite od slika što nastaju na našim mrežnicama, te percepcije po svemu sudeći dobro odgovaraju stvarnim fizičkim svojstvima predmeta. Pojednosti osjetnih mehanizama se razlikuju u različitim osjetnim sustavima. No, tri zbivanja su zajedničko obilježje svih osjetnih procesa:

- 1) pojava odgovarajućeg fizičkog podražaja,
- 2) skup procesa što informaciju sadržanu u fizičkom podražaju pretvaraju u informaciju kodiranu živčanim signalima i
- 3) pojava specifičnog odgovora organizma na tu poruku, često u obliku svjesno opažanja (percepcije).

Spoznavanje tog slijeda zbivanja samo je po sebi uputili na dva temeljna načina analize osjeta i osjetnih sustava, iz kojih su se razvile psihofizika i fiziologija osjeta. **Psihofizika** proučava kvantitativna svojstva fizičkih podražaja i njihov odnos s psihološkim obilježjima osjetnog iskustva.

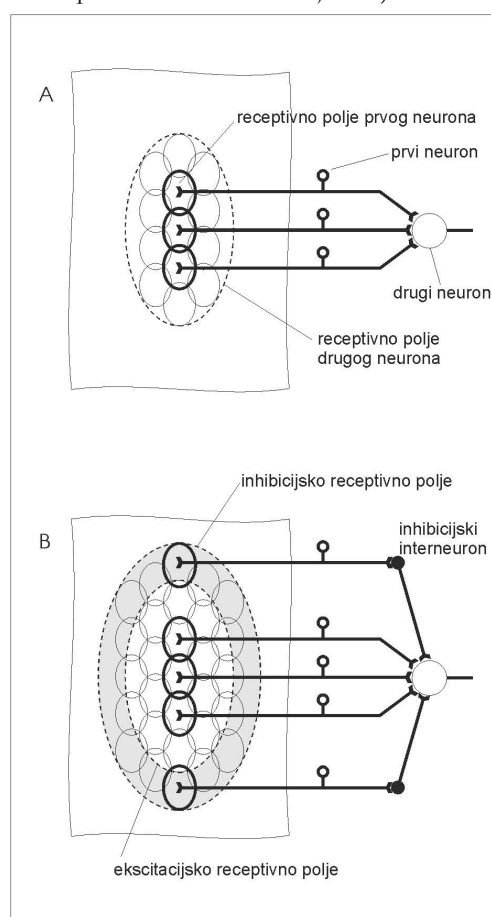
Fiziologija osjeta istražuje neuralne posljedice podražaja, tj. način pretvaranja podražaja u živčane signale i mehanizme daljnje obrade tih signala u mozgu. Ključna svojstva percepcije možemo upoznati proučavajući različite osjetne receptore i podražaje na koje ti receptori odgovaraju, te glavne osjetne putove što prenose informacije od receptora do moždane kore; tako upoznajemo načine i mehanizme kojima različiti podražaji specifično mijenjaju aktivnost mozga i dovode do nastanka osjetilnog iskustva.

Osjetne informacije omogućuju nastanak svjesnog osjeta, kontrolu pokreta i održavanje stanja budnosti i pozornosti

Osjetni sustavi informacije iz okoline primaju preko osjetnih receptora na periferiji tijela. Te se informacije posebnim putovima prenose u mozak i rabe za tri glavne funkcije:

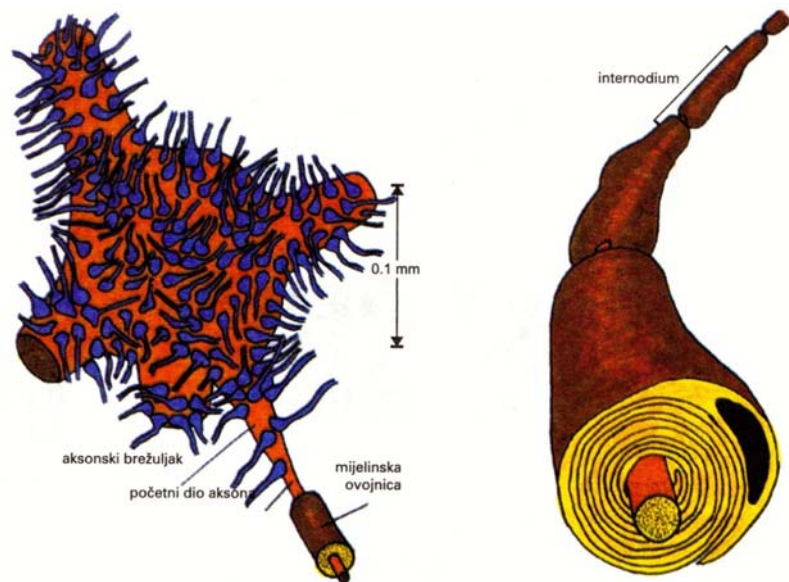
- a) nastanak svjesnog osjeta,
- b) kontrolu pokreta,
- c) održavanje stanja budnosti i pozornosti.

Percepcija je svjesni opažaj nekog osjeta. Sve osjetne informacije ne prodiru u našu svijesti. Osim iz vanjskog svijeta, velik dio osjetnih informacija u naš mozak dolazi i iz samog našeg tijela: krvnih žila, utrobnih organa, ili uslijed djelovanja skeletnih mišića na zglobove. Te se informacije rabe za reguliranje tjelesne temperature, krvnog tlaka, bila, brzine i dubine disanja, te refleksnih pokreta. Regulacija tih vitalnih funkcija obično je izvan dosega naše svijesti (dok se nešto ne poremeti bolešću ili ozljedom).



Slika 22-1. Struktura receptivnog polja. A) Informacije iz brojnih perifernih receptora konvergiraju na jedan osjetni neuron u središnjem živčanom sustavu. Stoga je receptivno polje centralnog neurona mnogo veće. B) Receptivno polje centralnog osjetnog neurona može imati središnje ekscitacijsko polje okruženo inhibicijskim područjem; to je stoga što su u prijenos signala uključeni i inhibicijski interneuroni. Prema Kandel i sur. (1991), uz manje izmjene.

Slika 2-2. Brojni završni čvorići presinaptičkih aksona uspostavljaju sinapse na tijelu neurona i početnom dijelu aksona. Mijelinska ovojnica sastoji se od odsječaka (internodijum) što ovijaju cijeli akson sve do njegovog završnog razgranjenja.



Svi osjetni sustavi ustrojani su prema istom općem planu

Osjetni receptori pretvaraju energiju fizičkog podražaja u neuralne impulse, što prema mozgu putuju kao akcijski potencijali primarnih aferentnih vlakana

Svi osjetni sustavi imaju slično ustrojstvo: početni dodir s vanjskim svijetom omogućuju **osjetni receptori**, a svaki receptor je osjetljiv na poseban oblik fizičke energije (mehanički, termički, kemijski, elektromagnetski). Receptor prevodi energiju podražaja u elektrokemijsku energiju receptornih i akcijskih potencijala, pa time omogućuje da svi osjetni sustavi "govore istim jezikom". Taj proces nazivamo **prevođenjem podražaja** (engl. stimulus transduction).

Receptorni potencijal se širi pasivno, *elektrotonički*, membranom osjetnog receptora. Stoga je odgovor osjetne stanice na podraživanje lokalni događaj. Međutim, da bi došlo do svjesnog opažanja podražaja, osjetna informacija mora dospjeti u SŽS. U somatosenzibilnom i njušnom sustavu, funkcije osjetnog prevođenja i prijenosa kodirane informacije u SŽS izvode specijalizirani dijelovi istog receptornog neurona. Stanica odgovara na odgovarajući podražaj receptornim potencijalom, a to je stupnjevan odgovor nalik na EPSP. Kad amplituda receptornog potencijala dosegne prag zone okidanja te stanice, nastaje akcijski potencijal. Akcijski potencijali što kodiraju informacije o podražaju potom putuju u SŽS.

Dakle, podražajna informacija predstavljena je nizom akcijskih potencijala; to se temelji na procesu **neuralnog kodiranja** (engl. neural encoding). Četiri temeljna atributa osjetne informacije (modalitet, intenzitet, trajanje i lokacija) povezana su sa zasebnim svojstvima podražaja, a za svaki atribut postoji zaseban kod. Naime, broj mehanizama za kodiranje podražajne informacije je dosta ograničen. Neuralni kodovi mogu biti proizvod aktivnosti pojedinačnih neurona (npr. srednja aktivnost po impulsu u receptoru, vremenski razmak između impulsa) ili proizvod aktivnosti populacija neurona. Podražaj aktivira brojne receptore, pa stoga raspodjela aktiviranih receptora u receptornoj populaciji sama po sebi predstavlja vrstu informacije, tj. jednostavni primjer populacijskog koda.

Osjetni receptor je prva postaja svakog osjetnog puta, no svaki osjetni sustav na ponešto različit način obavlja

početnu obradu podražajne informacije. U somatosenzibilnom i njušnom sustavu, receptorna stanica je neuron u čijem aksonu nastaju akcijskih potencijali. Somatski i njušni receptori imaju dvije funkcije: prevođenje podražaja i neuralno kodiranje. No, u okusnom, vidnom, slušnom i vestibularnom sustavu, te funkcije izvode zasebne stanice: prevođenje podražaja obavljaju osjetne stanice (osjetni receptori), a neuralno kodiranje primarni osjetni neuroni što su u izravnom dodiru s receptorima.

Osjetni receptori i osjetni neuroni imaju receptivna polja

Svi osjetni receptori imaju **receptivno polje**, tj. prostor unutar receptivne površine u kojem je osjetni receptor smješten i u kojem on podražaje prevodi. Receptivno polje ima zasebnu strukturnu podlogu. Npr. receptivno polje somatskog mehanoreceptora (za dodir) je dio kože izravno inerviran receptornim završecima. Receptivno polje također uključuje susjedno tkivo kroz koje se taktilni podražaj može voditi da dosegne završetke. Receptivno polje fotoreceptora je onaj dio mrežnice u kojem je receptor smješten. Receptorni neuroni konvergiraju na neurone drugog reda, što su često smješteni unutar CNS-a, a ti potom konvergiraju na neurone trećeg ili višeg reda. Na supkortikalnoj razini, osjetna informacija prelazi s neurona nižeg na neurone višeg reda u zasebnim "relejnim" jezgrama. I neuroni svake relejne jezgre imaju receptivna polja, jer primaju ulazne informacije izravno ili neizravno od osjetnih receptora. No, receptivna polja neurona drugog ili višeg reda su veća i složenija od receptivnih polja osjetnih receptornih neurona. Veća su zbog toga što se na te neurone slijevaju informacije iz stotina receptora (a svaki receptor ima ponešto različito, ali preklapajuće receptivno polje – sl. 22-1A). Složenija su zbog toga što mogu biti osjetljiva na specifična svojstva podražaja – primjerice, na kretanje u točno određenom smjeru unutar vidnog polja. Za razliku od jednostavnog ekscitacijskog receptivnog polja osjetnog receptora, receptivna polja centralnih osjetnih neurona obično imaju i ekscitacijsko i inhibicijsko područje. Inhibicijsko područje takvog receptivnog polja nastaje tako što se dio osjetnih informacija na centralni osjetni neuron prenosi posredstvom inhibicijskih interneurona (sl. 22-1B). Dodavanje inhibicijskog područja u receptivno polje važan je mehanizam pojačavanja kontrasta između podražaja, što

osjetnim sustavima daje dodatnu moć prostornog razlučivanja.

Nisu svi receptori osjetljivi na prostornu lokaciju; npr. slušni receptori su osjetljivi na frekvenciju zvuka, a ne na lokaciju s koje zvuk dolazi; prostorna lokacija je svojstvo centralnih slušnih neurona. Nadalje, dok je frekvencija podražaja svojstvo neurona perifernih slušnih struktura, okusni i njušni receptori imaju kemospecifičnost.

U osjetnim putovima, talamus je ključna struktura preko koje osjetni podaci dopijevaju u moždanu koru

Ključna relejna struktura u obradi osjetnih informacija je talamus: praktički svi osjetni putovi što osjetne informacije prenose do moždane kore, prvo se prekopčaju u talamusu. Talamički neuroni svakog osjetnog sustava projiciraju se u specifično primarno osjetno područje moždane kore. Jedina je iznimka njušni sustav, što osjetne podatke s periferije izravno prenosi u primitivnu njušnu moždanu koru medijalnog dijela sljepoočnog režnja. Osjetna područja moždane kore imaju ključnu ulogu u percepciji, što je najočitije na primjeru primarne vidne moždane kore: kad propadne taj dio moždane kore, bolesnik oslijepi.

Osjetni sustavi ustrojeni su i hijerarhijski i paralelno

Osjetni sustavi imaju serijski ustroj: receptori se projiciraju na neurone prvog reda u CNS-u, oni na neurone drugog reda itd. Taj slijed neuronskih veza oblikuje **hijerarhijsko ustrojstvo** u kojem individualne komponente možemo pripisati različitim funkcionalnim razinama. Npr. primarna aferentna vlakna (najniža razina hijerarhije) određuju osjetna svojstva neurona na sljedećoj hijerarhijskoj razini. Međutim, većina osjetnih modaliteta putuje kroz više od jednog serijskog puta. U somatosenzibilnom sustavu, primjerice, dva zasebna puta prenose informacije o obliku i površinskoj teksturi. I informacije o teksturi (dobivene preko mehanoreceptora u koži vršaka prstiju) i informacije o obliku (dobivene aktivacijom mehanoreceptora u koži kao i onih u potkožnom tkivu, mišićima i zglobovima) putuju istim anatomskim putem (sustav dorzalnih kolumni i medijalnog lemniskusa), ali kao funkcionalno razdvojeni i paralelni putovi. Napokon, drugi anatomski sustav (anterolateralni sustav) prenosi dodatne taktilne informacije (vezane uz jednostavni stacionarni dodir, a ne kretanje prstiju preko predmeta).

Dakle, različita svojstva složenog podražaja obrađuju se zasebno, različitim putovima što osjetne informacije prenose u mozak. Vidni sustav ima usporedne putove od mrežnice do moždane kore, što zasebno prenose informacije o obliku, boji ili kretanju predmeta. Postojanje takvih usporednih putova često je značajno za kliniku, jer zapravo postoji određeno preklapanje funkcija takvih usporednih putova; nakon ozljede jednog osjetnog puta, preostali putovi mogu posredovati vidove osjeta što ih izvorno prenosi oštećeni put.

Osjetni sustavi ustrojeni su i topografski

Različiti dijelovi periferne receptivne površine su u CNS-u predstavljeni na pravilan način, tako da su očuvani susjedski odnosi s periferije i u CNS-u. Receptori iz susjednih dijelova periferne receptivne površine projiciraju se na neurone susjednih dijelova relejnih jezgara ili moždane kore. U

somatosenzoričkom sustavu, to načelo ustrojstva nazivamo **somatotopijom**, u vidnom sustavu **retinotopijom**, a u slušnom sustavu **tonotopijom**.

Četiri obilježja fizičkog podražaja mogu se kvantitativno povezati s psihološkim svojstvima svjesnog osjeta

Osjetni receptori iz fizičkog podražaja “izvlače” četiri ključna svojstva:

- 1) modalitet (kvalitet, vrsnoću),
- 2) intenzitet (jačinu),
- 3) trajanje,
- 4) lokaciju (položaj u prostoru ili u našem tijelu).

Ta četiri izdvojena atributa CNS kombinira u osjet (sensatio); kad postanemo svjesni tog osjeta, onda kažemo da smo podražaj svjesno iskusili, tj. **opazili** (percipirali) – **opažanje = perceptio**, dakle percepcija je svjesno iskustvo osjeta, opažaj.

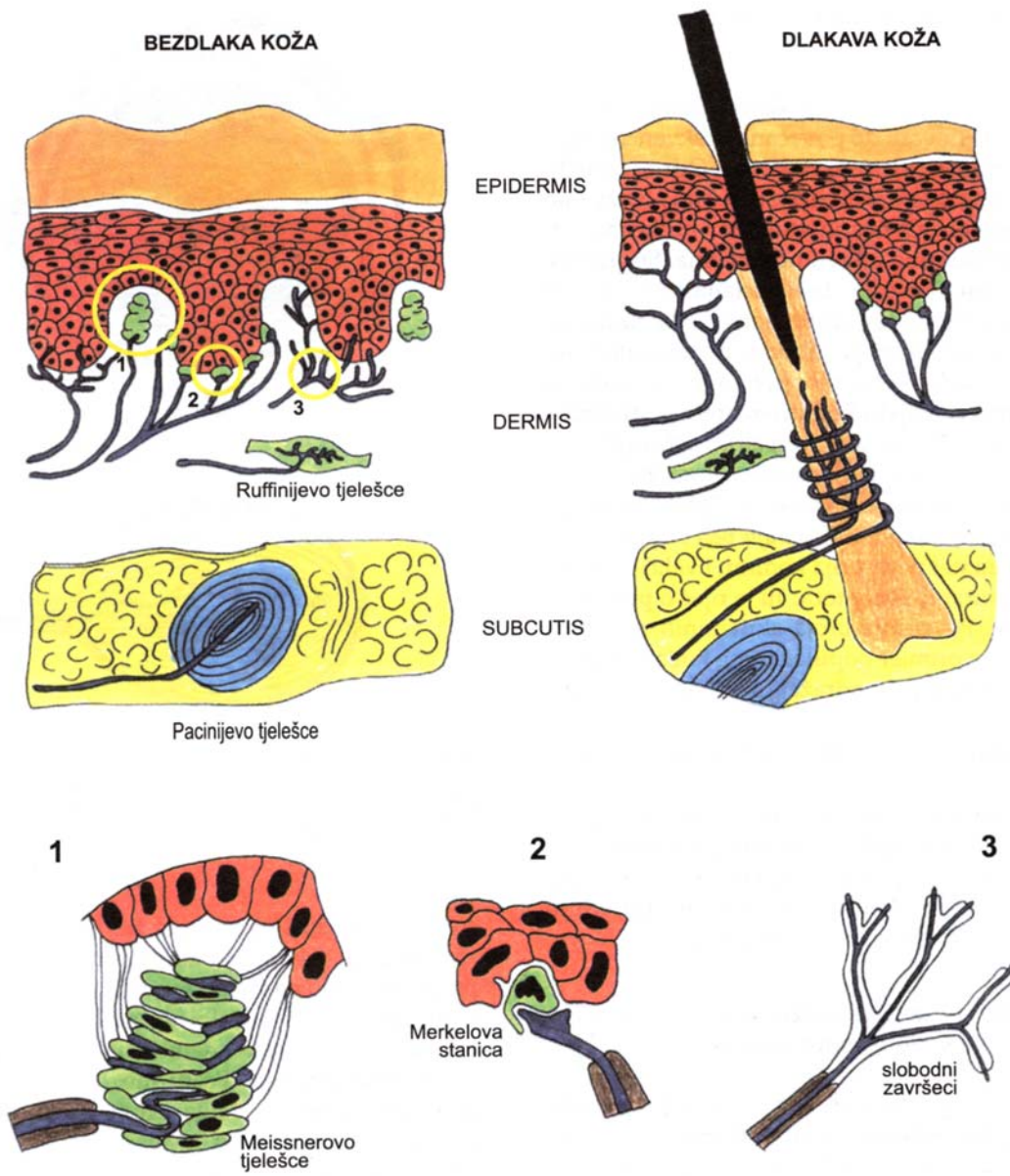
Pet glavnih tradicionalnih modaliteta osjeta su: vid, sluh, okus, miris i dodir

Osjetni receptori preoblikuju različite oblike energije iz okoline u različite oblike osjeta, tj. u **osjetne modalitete**: vid, sluh, dodir, okus i miris. Svaki modalitet ima brojne sastavne kvalitete ili submodalitete. Npr. okus može biti gorak, sladak, kiseo ili slan; boja i opažanje kretanja su submodaliteti vidnog osjeta. Osjetni modalitet je svojstvo osjetnog živčanog vlakna. Svako vlakno aktivirano je određenom vrstom podražaja stoga što različiti podražaji aktiviraju različita živčana vlakna. Zauzvrat, različita živčana vlakna povezana su s različitim područjima mozga i baš ta specifičnost neuronskih veza omogućuje postojanje specifičnih osjeta. Stoga je specifični podražaj koji aktivira specifični receptor (i time specifično živčano vlakno) tzv. **primjereni podražaj** (engl. adequate stimulus). Naravno, osjetljivost osjetnog živčanog vlakna na specifičnu vrstu podražaja nije apsolutna; dovoljno snažan podražaj može aktivirati nekoliko vrsta vlakana (mehanička šaka u oko izaziva svjetlance kao i fotoni). No, pod normalnim okolnostima, svako živčano vlakno je primarno osjetljivo na jednu vrstu podražaja.

Intenzitet osjeta je razmjeran intenzitetu podražaja

Intenzitet (količina, jakost) osjeta ovisi o snazi, tj. intenzitetu podražaja. **Prag osjeta** je najniži intenzitet podražaja što ga ispitanik može detektirati (a određuje se statistički). Ispitaniku prikažemo niz podražaja progresivno rastućeg intenziteta, a postotak uspješnih detekcija podražaja bilježimo kao funkciju intenziteta podražaja. Taj odnos (krivulju) nazivamo **psihometrijskom funkcijom** (sl. 22-2). Prema konvenciji, prag definiramo kao intenzitet podražaja detektiran u 50% pokušaja.

Prag osjeta nije nepromjenljiv i može se i povišiti i sniziti. Na prag mogu utjecati vježba, zamor, okolnosti podraživanja. Prag za dati podražaj također ovisi blago o tome pada li intenzitet ili raste. Kontekst je posebno zanimljiv: prag boli često je povišen tijekom takmičarskih sportova ili tijekom porođaja. No, prag se može i sniziti – npr. u sprintera koji iščekuje znak za početak utrke. Te promjene nisu posljedica promjena praga receptora na periferiji, nego promjena centralnih neurona. Te učinke ne



Slika 22-4. Glavne vrste kožnih mehanoreceptora i razlika slobodnih živčanih završetaka i učahurenih završetaka. Ti su receptori potanko opisani u 23. i 24. poglavlju. Termoreceptori i nociceptori su slobodni živčani završeci, a glavne vrste učahurenih mehanoreceptora su Pacinijeva, Meissnerova i Ruffinijeva tjelešca, te Merkelove ploče i Merkelove stanice. Posebna vrsta mehanoreceptora su receptori oko folikula dlake. Uočite da bezdlaka i dlakava koža nemaju jednake vrste mehanoreceptora. Nacrtao, uz izmjene, prema Brodal (1992).

proizvode samo neuroni osjetnih sustava, nego i limbičkog sustava, što posreduje afektivne vidove osjeta.

Teorija detekcije signala objašnjava poznato zapažanje kako ispitanici često javljaju o osjetnom iskustvu, tj. detekciji podražaja i kad stvarno nije bilo podražaja (lažna uzbuna – engl. false alarm). Ponekad je probitačno na podražaj odgovoriti što je brže moguće (trkači na početku utrke na 100 metara!). Ispitanik (ili trkač) zapravo snizi tzv. **kriterij odgovora** (engl. response criterion), pa stoga iskazuje “pristranost” (engl. bias) – tako se povećava vjerojatnost da će ispitanik tvrditi kako je podražaj opazio i onda kad ga zapravo nije bilo. No, nerijetko se uočava i suprotno ponašanje – tzv. “odbojnost prema opažanju postojećeg podražaja”; primjerice, prag priznavanja bolnog podražaja viši je u muškaraca nego u žena.

Sposobnost osjetnih sustava da izdvoje informaciju o intenzitetu podražaja bitna je za dvije, međusobno povezane, vrste osjetnih razlikovanja (diskriminacija):

- a) **za razlikovanje podražaja što se razlikuju jedino intenzitetom** (za razliku od onih što se razlikuju modalitetom ili lokacijom) i
- b) **za vrednovanje jačine podražaja unutar određenog raspona vrijednosti**, nrp. od slabih do jakih.

Dakle, svojstvo intenziteta osjeta temelji se i na opažateljevoj sposobnosti zamjećivanja (detekcije) podražaja (na postojanju praga osjeta) i na njegovoj dvojnjoj sposobnosti razlikovanja (diskriminacije) jačine podražaja. *Mjerenje intenziteta osjetnog iskustva proisteklo je iz proučavanja razlika dva podražaja različitog intenziteta.* Naime, osjetljivost osjetnog sustava na takve razlike ovisi o jačini podražaja. Primjerice, lako opažamo razliku između 1 i 2 kg, ali mnogo teže između 50 i 51 kg - a ona je u oba slučaja 1 kg!

Weberov zakon opisuje kvantitativni odnos između intenziteta podražaja i diskriminacije:

$$\Delta S = K \times S$$

gdje ΔS je **minimalna opažljiva razlika intenziteta** referentnog podražaja S i drugog podražaja, a K je konstanta. takvu minimalnu razliku nazivamo **upravo opažljivom razlikom** (JND od engl. just noticeable difference). Iz jednadžbe proizlazi da se razlika intenziteta nužna za razlikovanje referentnog i drugog podražaja povećava s intenzitetom referentnog podražaja. Weber-Fechnerov zakon opisuje kvantitativni odnos između intenziteta podražaja i intenziteta osjeta:

$$I = K \log S/S_0$$

gdje je I subjektivno opaženi intenzitet, S_0 je prag, S je supraliminalni podražaj rabljen za procjenu intenziteta podražaja, a K je konstanta.

Stanley Stevens je 1963. uočio da subjektivni osjet nije proporcionalan logaritmu (kako je opisao Fechner) nego n -toj potenciji intenziteta supraliminalnog podražaja. Unutar ograničenog raspona intenziteta, eksponencijalna funkcija nalikuje logaritamskoj. No, unutar šireg raspona intenziteta, subjektivno iskustvo najbolje opisuje eksponencijalna, a ne logaritamska funkcija:

$$I = K(S - S_0)^n$$

To je bitno, jer je intenzitet prirodnih podražaja vrlo promjenljiv (npr. čujemo i šapat i glasnu buku). Štoviše, kako se povećava intenzitet podražaja, tako se usporedno povećava i učestalost pojave akcijskih potencijala u osjetnim neuronima. Taj razmjerni odnos između povećanja intenziteta podražaja i povećanja učestalosti osjetnih akcijskih potencijala je važan mehanizam kodiranja intenziteta podražaja.

Trajanje osjeta određeno je odnosom intenziteta podražaja i opaženog intenziteta

Trajanje osjeta definiramo odnosom između intenziteta podražaja i opaženog intenziteta. Ako je podražaj dugotrajan, njegov opaženi intenzitet se obično smanjuje – riječ je o pojavi **osjetne adaptacije**. Štoviše, opaženi intenzitet takvog podražaja može toliko oslabiti da podražaj postaje subliminalan i više ga ne opažamo. Npr. kad prst uronimo u toplu vodu, postupno se gubi osjet topline. Taj primjer ukazuje na sljedeće bitno pravilo: osjet topline “blijedi” u uronjenom dijelu prsta, ali ostaje jasno zamjetljiv u dijelu kože što je na granici tople vode i hladnijeg zraka; *percepcija je najoštrija u područjima najvećeg kontrasta.*

Dva ključna prostorna obilježja osjeta su određivanje mjesta podraživanja (lokalizacija) i razlikovanje dvaju susjednih podražaja (diskriminacija)

Dvije važne mjere svjesnosti prostornih vidova osjetnog iskustva su:

- 1) sposobnost prepoznavanja mjesta podraživanja i
- 2) sposobnost razlikovanja dva blisko smještena podražaja.

Sposobnost razlikovanja dva bliska podražaja određujemo mjerenjem **praga dviju točaka**, tj. najmanje udaljenosti na kojoj se dva podražaja još zamjećuju kao različiti. Prag dviju točaka je malen na vršcima prstiju, a bitno se povećava prema proksimalno (istodobno se smanjuje točnost lokalizacije mjesta podraživanja). To je stoga što je gustoća receptorne inervacije četiri puta veća na vršcima prstiju nego

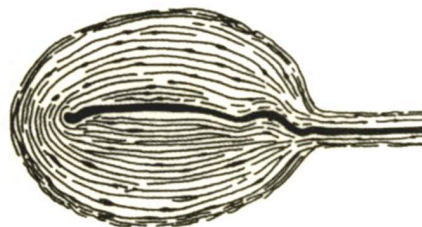
na dlanu (u vidnom sustavu, isto vrijedi pri usporedbi središnje foveje i preostalih dijelova mrežnice).

Osjetni receptori prevode svojstva podražaja u neuralne kodove

Da bi se razumjelo proces osjetnog prevođenja, bitno je proučiti **receptorni (= generatorni) potencijal**, tj. lokalni potencijal što se *elektrotonički širi samo duž receptivne membrane*. Taj receptorni potencijal je najčešće depolarizirajući i uzrokovan otvaranjem kationskih ionskih kanala na Na^+ i K^+ (kao u slučaju EPSP). Podražaj što dovodi do nastanka receptornog potencijala može biti mehanički (pa je riječ o mehanoreceptorima), kemijski (pa je riječ o kemoreceptorima), svjetlosni (pa je riječ o fotoreceptorima), toplotni (pa je riječ o termoreceptorima). Podražaj prazne jakosti u nekim vrstama receptora (npr. mehanoreceptorima) dovodi do otvaranja ionskih kanala, a u nekim drugim vrstama receptora (npr. kemoreceptorima ili fotoreceptorima) do stvaranja unutarstaničnog drugog glasnika.

Kad receptor energiju podražaja prevode u neuralnu aktivnost, specifična svojstva podražaja (npr. intenzitet, trajanje) kodirana su različitim obrascima nastalih akcijskih potencijala, tj. **neuralnim kodovima**. Takvi kodovi najčešće se temelje na učestalosti i specifičnom vremenskom slijedu akcijskih potencijala u pojedinačnim živčanim vlaknima (frekvencijski kod), te na općoj raspodjeli aktivnosti u populaciji vlakana (populacijski kod).

Frekvencijski i populacijski kod kodiraju intenzitet podražaja



Slika 22-5. Pacinijevo tjelešce je najpoznatiji primjer ućahurenog osjetnog završetka. Periferni završetak primarnog osjetnog aksona završava usred čahure sastavljene od niza koncentričnih slojeva posebnih epitelnih stanica.

Povećanje intenziteta podražaja dovodi do povećanja frekvencije akcijskih potencijala u osjetnim vlaknima.

Odnos između intenziteta podražaja i učestalosti ili broja izazvanih akcijskih potencijala opisujemo tzv. funkcijom intenziteta primarnog aferentnog vlakna. Supraliminalni podražaji uzrokuju i brži nastanak receptornih potencijala i veće amplitude tih potencijala; zauzvrat, takvi receptorni potencijali dovode do učestalijih akcijskih potencijala. Na tom svojstvu osjetnih neurona temelji se **frekvencijski kod intenziteta podražaja**: jači podražaji izazivaju veće receptorne potencijale, što uzrokuju i brojnije i učestalije akcijske potencijale.

Osim što povećaju učestalost akcijskih potencijala, jači podražaji također aktiviraju veći broj receptora; stoga je intenzitet podražaja kodiran i veličinom populacije aktiviranih receptora. Tu je riječ o **populacijskom kodu**. Povećanje broja aktiviranih receptora jednostavan je primjer populacijskog koda. Ukratko, povećanje intenziteta podražaja kodirano je na dva načina:

- 1) pojedinačno aferentno vlakno vodi veći broj akcijskih potencijala i
- 2) aktivira se veći broj aferentnih vlakana.

Slična načela vrijede i u motoričkim sustavima, gdje povećanje i populacije aktivnih neurona i frekvencije njihovih akcijskih potencijala određuju snagu mišićne kontrakcije.

Osjetni receptori se na podražaj adaptiraju brzo ili sporo i time kodiraju njegovo trajanje

Bitno svojstvo osjetnih receptora je **prilagodba (adaptacija) na postojano podraživanje**: amplituda receptornog potencijala uvijek se *smanjuje* u odgovoru na kontinuirani podražaj. Vjeruje se da je adaptacija receptora bitna komponenta adaptacije opažanja. Receptor se može adaptirati brzo ili sporo. Pacinijevo tjelešce, smješteno u potkožnom tkivu, primjer je brzoadaptirajućeg (RA – od engl. rapidly adapting) mehanoreceptora. Ono privremeno odgovara *samo na pojavu i nestanak podražaja*. Stoga je trajanje kontinuiranog podražaja definirano početkom i završetkom podraživanja, jer i početak i završetak uzrokuju aktivaciju RA-receptora. Merkelov receptor (smješten u koži i osjetljiv na indentaciju kože) primjer je sporoadaptirajućeg (SA – od engl. slowly adapting) mehanoreceptora. Trajanje podražaja može se signalizirati i trajućim odgovorom SA receptora. Adaptacija je često posljedica karakterističnih svojstava odgovora ekscitabilne membrane osjetnog neurona, npr. inaktivacije Na^+ i Ca^{2+} kanala ili aktivacije Ca^{2+} -ovisnih K^+ kanala. Adaptacija može ovisiti i o ne-neuralnim pomoćnim strukturama što okružuju završetak primarnog aferentnog aksona. Primjerice, u Pacinijevom tjelešcu, te pomoćne strukture su koncentrični slojevi tkiva što okružuju aksonski završetak (sl. 24-5). Kad konstantni i trajni podražaj počne djelovati na Pacinijevo tjelešce, deformiraju se i vanjski i svi duboki slojevi, pa dođe do združene deformacije aksonske membrane i odgovora na početak podraživanja. Postupno, tijekom razdoblja konstantnog podraživanja, slojevi međusobno kliču, pa dođe do mehaničkog prigušenja pritiska na akson. Tako pomoćna struktura djeluje kao filter što eliminira postojanu ili sporu komponentu mehaničkog podražaja. Posljedica je da receptor odgovara samo na nagle promjene tlaka. Ako odstranimo pomoćnu strukturu (slojeve), Pacinijevo tjelešce se pretvori iz RA u SA receptor! Nagla adaptacija Pacinijevog tjelešca primjer je “ekstrakcije svojstva” (engl. feature extraction), tj. selektivne detekcije i

naglašavanja određenih svojstava podražaja, što je bitna funkcija osjetnih neurona.

Kod “označenog kanala” omogućuje prepoznavanje modaliteta osjeta

Većina osjetnih receptora su maksimalno osjetljivi na jednu vrstu energije, tj. podražaja – riječ je o **specifičnosti receptora**. Specifičnost je ključno svojstvo receptora i na njoj se temelji glavni mehanizam kodiranja modaliteta podražaja – **kod označenog kanala** (engl. labeled line code). Aksoni receptornih neurona djeluju kao modalitetno-specifične linije, tj. kanali komunikacije između periferije i CNS-a i prenose informacije o specifičnom modalitetu. Vrsta percipiranog osjeta (npr. bol ili dodir) ovisi o centralnim neuronskim vezama receptora – različite vrste receptora imaju različite neuronske veze. Tako, ekscitacija dotičnog receptora uvijek izaziva istu vrstu osjeta. Npr. električno podraživanje slušnog živca može se iskoristiti za signalizaciju tonova različitih frekvencija u bolesnika gluhih zbog ozljede unutarnjeg uha (pa su živac i centralne strukture ostali očuvani).

No, ne prenose se sve osjetne informacije sustavom označenih kanala. Relativno nespecifični receptor (ili neuralni put) može signalizirati različite modalitete rabeći različite obrasce okidanja – riječ je o **kodu obrasca** (engl. pattern code). Neke vrste kemoreceptora nisu specifične za pojedinačni podražaj. Po svemu sudeći, različiti modaliteti kemijskog osjeta (npr. različiti vidovi okusa) temelje se na različitim obrascima aktivacije kemoreceptora. Ljudi i životinje imaju 5 vrsta specijaliziranih receptora: kemoreceptore, mehanoreceptore, termoreceptore, fotoreceptore i nociceptore. Neke životinje imaju i posebne vrste receptora – npr. zmije zvečarke imaju receptore za infracrveno, a pčele za ultraljubičasto svjetlo.

Bol, toplina i hladnoća: anterolateralni osjetni sustav

Kožni termoreceptori bilježe i postojanu temperaturu kože i njezine promjene

Termoreceptori su osjetni receptori što omogućuju svjesni osjet topline i hladnoće (periferni kožni termoreceptori), ali sudjeluju i u regulaciji tjelesne temperature i nekim funkcijama autonomnog živčanog sustava (centralni “termoreceptorni” neuroni hipotalamusa).

Promjene kožne temperature (hlađenje ili zagrijavanje kože) podražuju specifične kožne termoreceptore, što na te podražaje odgovaraju i statički i dinamički. Već male promjene temperature ($0,1^{\circ}\text{C}$) mogu biti dovoljne da se prijeđe prag podražaja. Svi kožni termoreceptori su slobodni živčani završeci A δ -vlakana ili C-vlakana. Završno razgranjenje svakog takvog vlakna prodire u dermis i oblikuje malo okruglo (“točkasto” – promjera 1 mm^2 ili manjeg) receptivno polje. Nadalje, dvije zasebne skupine kožnih termoreceptora bilježe promjene kožne temperature (sl. 23-1):

- Termoreceptori za hladno** (“hladna” termoreceptivna A δ -vlakna, brzine vođenja 5-15 m/sec) maksimalno su aktivirani pri kožnim temperaturama nižim od normalne površinske kožne temperature (35°C), tj. pri kožnim temperaturama od $25-27^{\circ}\text{C}$. Zagrijavanjem kože se aktivnost tih termoreceptora smanjuje.
- Termoreceptori za toplo** (“topla” termoreceptivna C-vlakna niskog praga i brzine vođenja manje od 2 m/sec) počinju se aktivirati kad kožna temperatura postaje viša od 30°C , a najjače su aktivirani kad se kožna temperatura poveća na $39-40^{\circ}\text{C}$ (temperature više od 45°C osjećamo kao bol, a ne toplinu, pa se na tim temperaturama topla A δ -vlakna inaktiviraju, a aktiviraju se polimodalna nociceptivna C-vlakna visokog praga). Hlađenjem kože dolazi do inaktivacije toplih vlakana.

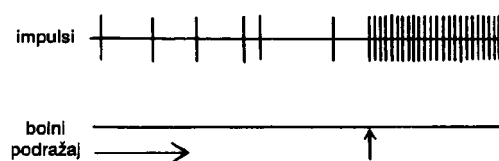
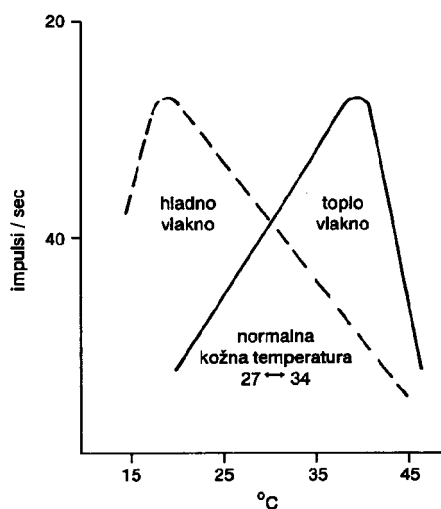
Pri temperaturama kože u rasponu $30-35^{\circ}\text{C}$ su podjednako (ali ne maksimalno!) aktivna i hladna i topla termoreceptivna vlakna.

Aktivnost termoreceptora ima *statičku* komponentu (kad pri konstantnoj kožnoj temperaturi dugoročno odašilju akcijske potencijale i time nam omogućuju opći osjet okolne temperature) ali i *dinamički* komponentu (kad signaliziraju bilo opće bilo lokalne promjene kožne temperature). Na promjene temperature, termoreceptori odgovaraju prolaznim povećanjem ili smanjenjem aktivnosti (aktivnost hladnih vlakana se poveća kad se koža hladi, a smanji kad se koža grije; obrnuto vrijedi za aktivnost toplih vlakana). Kinetika te dinamičke faze je jednostavna – toplinski osjet je stupnjevana funkcija i veličine (intenziteta) i brzine toplinskog podraživanja.

Tri glaven vrste boli su “brza” površinska, “spora” površinska i “duboka” utrobna bol

Ljudi bol opisuju raznolikim riječima, izričajima i usporedbama; no, većina se slaže da postoje bar tri glavne vrste boli:

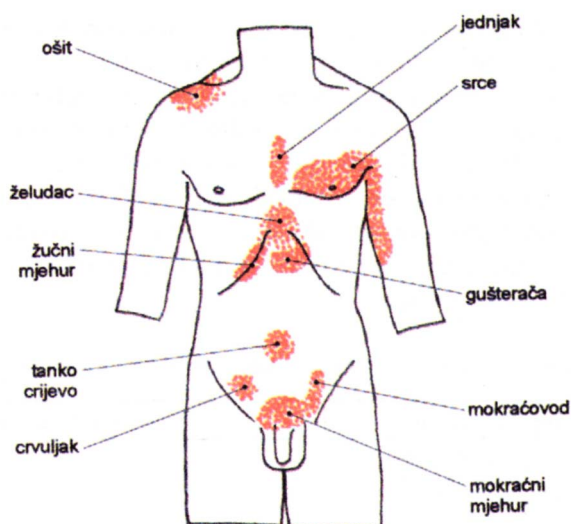
- Oštra, štipajuća ili ubodno-sijekuća bol* (engl. bright, pricking pain), što je točno lokalizirana i (ako podražaj nije prejak) brzo prolazi. Stoga tu vrstu boli obično nazivamo **prvom ili brzom boli**. Takav osjet boli prenose A δ -vlakna.
- Žareća, pekuća bol* (engl. burning pain), što u svijest prodire nešto sporije (u odnosu na početak podražaja) i slabije je lokalizirana, ali je mnogo dugotrajnija (može trajati kao “naknadna slika” sekundama ili minutama nakon prestanka podražaja). To je bol koju teško trpimo, a lako izaziva srčano-krvožilne i disajne reflekse (npr. ubrzanje bila, ubrzanje i produbljenje disanja). Tu vrstu boli obično nazivamo **drugom ili sporom boli**.



Slika 23-1. Termoreceptori za hladno i termoreceptori za toplo su dvije zasebne skupine termoreceptora s maksimalnim osjetljivostima na različite temperature (lijevo). **Desno:** Aktivnost polimodalnog nociceptivskog C-vlakna neznatno se mijenja s rastućom jačinom bolnog podražaja (vodoravna strelica) sve dok se ne dosegne onaj intenzitet podražaja (okomita strelica) što počne oštećivati tkivo; tad C-vlakno odašilje niz akcijskih potencijala velikom učestalošću.

Takav osjet boli prenose C-vlakna.

- 3) **Duboka** probadajuće-žareće-sijevajuća, tupa i difuzna bol iz utrobnih organa i dubokih potkožnih tkiva, mišića i zglobova obično ukazuje na bolesti i poremećaje unutarnjih organa i vitalnih funkcija. Nju je najteže točno odrediti, već i zbog toga što je utrobna (visceralna) bol često "odražena" na udaljeno mjesto telesne površine (sl. 23-2).



Slika 23-2. Područja kože u koja se tipično »odražava« bol uzrokovana patološkim procesima u različitim unutarnjim organima.

Mehanički (A δ -vlakna) i polimodalni (C-vlakna) nociceptori reagiraju na škodljive podražaje što oštećuju tkivo

Nociceptori su receptori što reagiraju na škodljive podražaje (lat. *noceo, nocere* = škoditi, oštećivati) što oštećuju tkivo (ili nagovještavaju oštećenje tkiva). U većini tkiva, nociceptori imaju bitno viši prag za sve obične podražaje i aktiviraju ih uglavnom tek podražaji koji uzrokuju jasno oštećenje tkiva. No, kad su jednom aktivirani, ti receptori sve snažnije odgovaraju na sve snažnije podražaje i njihova je adaptacija slaba ili nikakva – bol može trajati satima i danima. Ostali kožni receptori na odgovarajuće podražaje reagiraju već pri relativno niskim intenzitetima (imaju niski prag), a kad intenzitet podražaja postaje štetan, ti se receptori inaktiviraju (a nociceptori se aktiviraju). To je ujedno dokaz da bol nije posljedica presnažnog podraživanja običnih receptora, nego je posljedica podraživanja specifičnih nociceptora.

Najbolje poznamo kožne nociceptore, a u koži majmuna i čovjeka opisane su dvije glavne vrste nociceptora (tablica 23-1):

- Mehanički nociceptori** (= nocicepcijski mehanoreceptori visokog praga) su *slobodni završeci primarnih aferentnih A δ -vlakana* (brzina vođenja 4-40 m/sec) i njihova aktivacija dovodi do osjeta oštre štipajuće boli. Posebno učinkovit podražaj je štipanje i gnječenje kože.
- Polimodalni nociceptori** reagiraju na raznolike snažne mehaničke, kemijske ili termičke podražaje, a to su *slobodni završeci C-vlakana* (brzina vođenja 0,3-1,0 m/sec). Posebno učinkoviti podražaji su smrzavajuća

hladnoća (manje od 10°C), pržeća vrelina (više od 45°C), jake kiseline i lužine što razaraju tkivo, te lokalne upale kože i potkožnog tkiva.

I A δ i C-vlakana ima i u koži i u dubokim tkivima. Tanka mijelinizirana (A δ) i nemijelinizirana (C) vlakna slobodno se granaju u koži, sežu u epidermis, granaju se u vezivnom tkivu dermisa te oko krvnih žila. Mišićnu bol prenose tanka A δ i C vlakna za pritisak-bol i aferentna vlakna oko krvnih žila. Zglobnu bol prenose slobodni završeci aferentnih vlakana u vezivnom tkivu oko zgloba i oni vezani uz zglobne krvne žile.

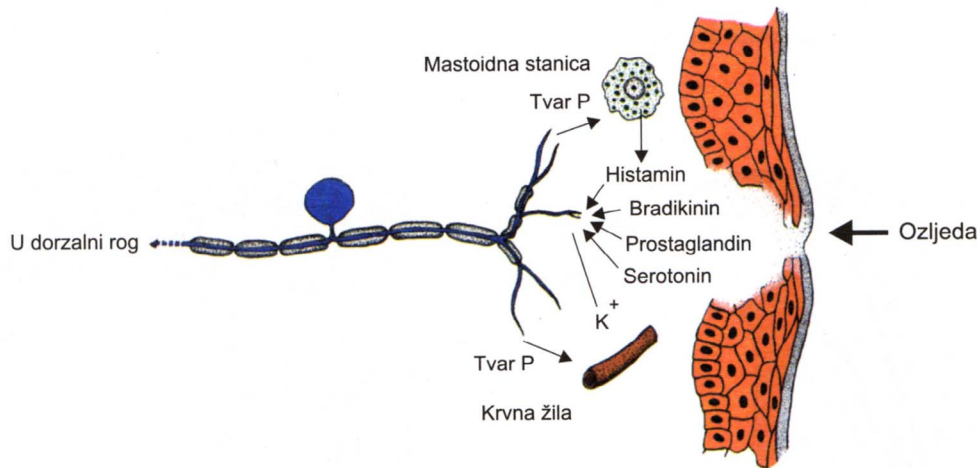
Nakon oštećenja tkiva, bolna preosjetljivost (hyperalgesia) javlja se zbog senzitivizacije nociceptora

Nakon oštećenja perifernih tkiva (ili lokalne tkivne upale), sljedeći podražaji uzrokuju **bolnu preosjetljivost (hyperalgesia)**. Ta se pojava javlja i na mjestu tkivnog oštećenja (**primarna hiperalgezija**) i u okolnom neoštećenom tkivu (**sekundarna hiperalgezija**). Do primarne hiperalgezije vjerojatno dolazi zbog povećanja senzitivnosti nociceptora. Primjerice, prag aktivacije C-vlakana i A δ -vlakana snizi se tijekom ponavljano pregrijavanja kože. Nasuprot tome, ponavljana primjena škodljivih mehaničkih podražaja ne snizuje prag aktivacije nociceptora, ali može sniziti prag aktivacije nociceptora u okolnom tkivu (što su prije oštećenja susjednog tkiva bili "slijepi i gluhi" za istovrsni podražaj jednakog intenziteta). Pored toga, polimodalni nociceptori sudjeluju u pojavi **aksonskog refleksa**, tj. širenju krvnih žila (vazodilataciji) u okolini lokalne tkivne ozljede, tj. lokalne upale. Naime, tijekom upale ili oštećenja tkiva, oslobađaju se različite signalne molekule, što snizuju prag nociceptora ili ih izravno aktiviraju (i uzrokuju hiperalgeziju). Tako primjerice djeluju histamin, bradikinin, prostaglandini, ioni kalija (sl. 23-3). Aspirin (acetilsalicilna kiselina) i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi učinkovito ublažuju bol izazvanu upalom upravo zbog toga što priječe sintezu prostaglandina (i time senzitivizaciju nociceptora). Međutim, i sami živčani završeci nociceptora izlučuju neke neuropeptide (npr. tvar P) što pridonose vazodilataciji i oslobađanju histamina iz mastoidnih stanica (sl. 23-3).

Različite vrste kožnih osjeta gube se pravilnim slijedom nakon djelovanja lokalnih anestetika

Vođenje akcijskih potencijala kroz periferni živac možemo prekinuti injiciranjem lokalnog anestetika u okolinu živca na odabranom mjestu. Ako je koncentracija anestetika relativno mala, prekida se vođenje samo nekih vlakana, a ako je koncentracija veća, prekida se vođenje svih vlakana u živcu. To se odvija određenim slijedom, pa i različite vrste osjeta tijekom anestezije zamiru pravilnim slijedom (a tijekom oporavka od anestezije postupno zažive obrnutim slijedom). Prvo se, na početku anestezije, prekida vođenje tankih vlakana pa stoga prvo zamiru osjeti boli, temperature i funkcija γ -motoneurona. Potom (uz sve veću koncentraciju anestetika) zamiru osjeti dodira, pritiska i vibracije i funkcije α -motoneurona.

To ima zgodnu praktičnu posljedicu: pažljivo odmjerenom dozom lokalnog anestetika možemo prekinuti vođenje tankih vlakana (dokinuti osjet boli) bez ometanja funkcije debelih vlakana (uz očuvan osjet dodira i motoričke



Slika 23-3. Signalne molekule (medijatori lokalne upale) mogu senzitivirati ili izravno aktivirati nociceptore. Tijekom oštećenja tkiva dolazi do otpuštanja bradikininu i prostaglandina, što aktiviraju i senzitiviraju nociceptorne osjetne završetke. Iz tih se završetaka potom oslobađa neuropeptid, tvar P, što potiče mastoidne stanice na lučenje histamina (taj izravno pobuđuje nociceptore), a također uzrokuje lokalnu vazodilataciju (širenje lokalnih krvnih žila). Tako nastaje edem, što uzrokuje daljnje oslobađanje bradikininu. Nacrtno, uz izmjene, prema Kandel i sur. (1991).

funkcije). Nadalje, neki spojevi (npr. fenol, amonij-sulfat) razaraju samo tanka vlakna, pa se ponekad rabe zajedno s lokalnim anestheticima za dugotrajnije dokidanje osjeta boli.

Primarna aferentna nocicepcijska vlakna završavaju na sekundarnim osjetnim neuronima i interneuronima smještenim u nekoliko Rexedovih slojeva

I A δ -vlakna i C-vlakna se nakon ulaska u kralježničnu moždinu granaju na uzlaznu i silaznu granu. Te grane uzlaze ili silaze kroz nekoliko segmenata kao dio Lissauerovog trakta, a pritom njihove kolaterale ulaze u sivu tvar i sinaptički završavaju na neuronima dorzalnog roga u Rexedovim slojevima I. (*zona spongiosa*) i II. (*substantia gelatinosa*) te u V. sloju. Pritom nocicepcijska primarna aferentna vlakna izravno ili neizravno djeluju na tri glavne vrste neurona dorzalnog roga: 1) projekcijske sekundarne osjetne neurone, 2) ekscitacijske interneurone (što prenose osjetne informacije na projekcijske neurone) i 3) inhibicijske interneurone (što nadziru tijekom nocicepcijskih informacija od prvog do drugog neurona osjetnog puta za bol).

U I. Rexedovom sloju ima mnogo sekundarnih projekcijskih osjetnih neurona (drugih neurona osjetnog puta). Na nekima od njih sinaptički završavaju samo nocicepcijska A δ i C-vlakna, pa su to **specifično nocicepcijski projekcijski neuroni**. Na drugima sinaptički završavaju još i mehanoreceptorna (A α i A β) vlakna, pa su to **neuroni širokog dinamičkog raspona, tj. WDR neuroni** (engl. wide dynamic range neurons). Druga značajna populacija WDR neurona smještena je u V. i VI. Rexedovom sloju. Ukratko, C-vlakna završavaju u I. i II. Rexedovom sloju, dok A δ -vlakna završavaju u I. i V. sloju (sl. 23-4B). Glavni neurotransmiter nocicepcijskih primarnih aferentnih vlakana je **glutamat**, no ta vlakna sadrže i brojne neuropeptide, od kojih je najvažnija **tvar P**. Sinaptička egzocitoza glutamata uzrokuje pojavu brzih EPSP u membrani postsinaptičkih sekundarnih osjetnih neurona, dok egzocitoza neuropeptida uzrokuje pojavu sekundarnih, sporih EPSP (do egzocitoze tvari P dolazi vjerojatno tek tijekom snažnog podraživanja primarnih nocicepcijskih vlakana).

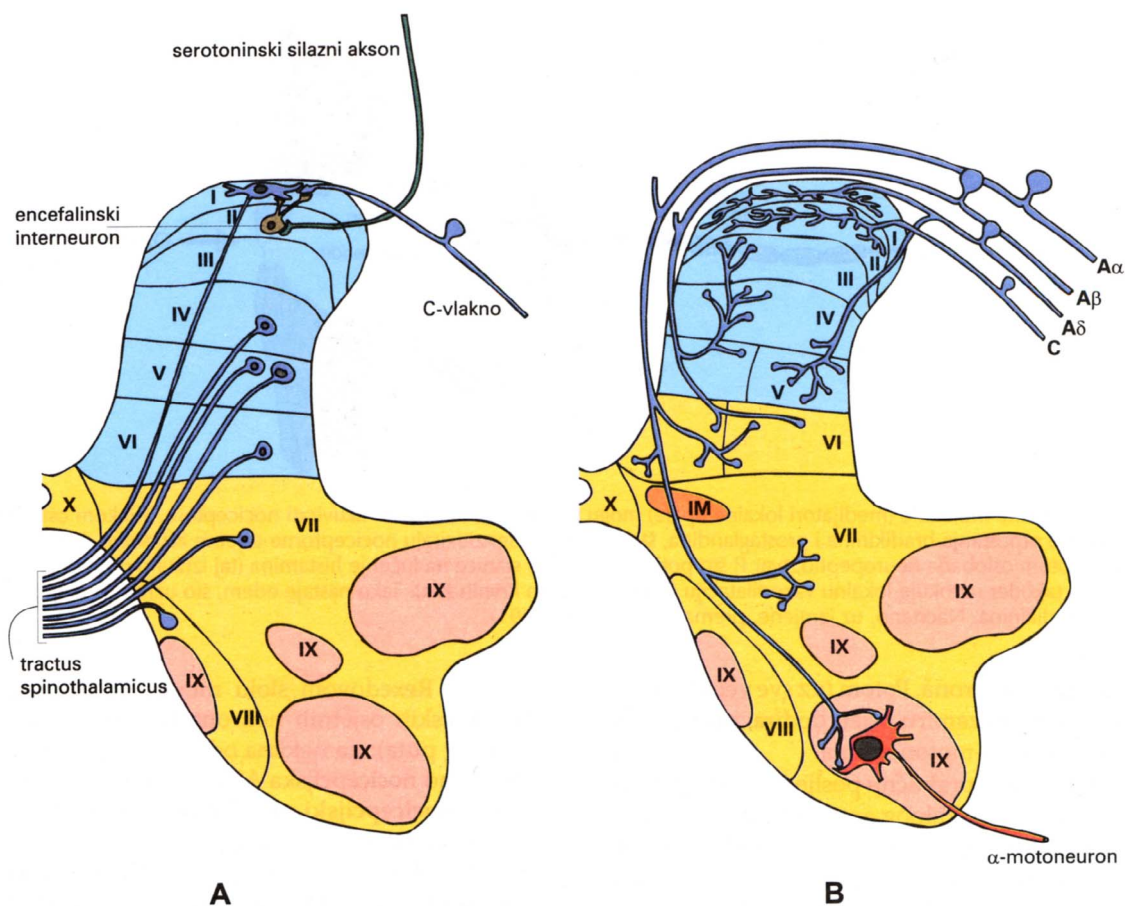
Aksoni sekundarnih osjetnih neurona oblikuju anterolateralni sustav za prijenos osjeta boli i temperature, sastavljen od 4 uzlazna puta

Nocicepcijske informacije prema mozgu majmuna i čovjeka putuju kroz 4 uzlazna puta, što ih oblikuju aksoni sekundarnih (projekcijskih) osjetnih neurona smještenih u različitim Rexedovim slojevima:

- 1) *Tractus spinothalamicus lateralis* – to je glavni put što polazi od sekundarnih osjetnih neurona u Rexedovim slojevima I. i IV-VIII., križa stranu još u moždini i završava u VPL jezgri talamusa (sl. 23-4A i 23-5). To je filogenetski najmlađi (neospinalamički) sustav za prijenos osjeta boli i temperature. Slabo je razvijen u glodavaca i mesoždera, a vrlo dobro u čovjeka i majmuna. U ljudskom mozgu, neospinalamički sustav sastoji se od oko 2.000 mijeliniziranih aksona (promjera 4-6 μ m) i samo taj sustav zadržava topografski raspored u talamusu i moždanoj kori (sad govorimo samo o sustavima za prijenos boli i temperature!).
- 2) *Tractus spinoreticularis* – polazi od neurona VII. i VIII. Rexedovog sloja i također uzlazi kroz anterolateralni funikul, ali je bilateralan (ima i ukrížena i istostrana vlakna) i završava u retikularnoj formaciji moždanog debla.
- 3) *Tractus spinomesencephalicus* (= *tractus spinotectalis* starijih autora) što polazi iz I. i V. Rexedovog sloja i završava u središnjoj sivoj tvari i retikularnoj formaciji mezencefalona te u dubokim slojevima gornjih kolikula.
- 4) *Tractus spinocervicalis* – neki neuroni III. i IV: Rexedovog sloja (što su inače primarno mehanoreceptivni slojevi) šalju aksonu do nucleus cervicalis lateralis (jezgra smještena u segmentima C1-C4). Od te jezgre idu novi aksoni što križaju stranu i uzlaze kroz medijalni lemniskus do jezgara mezencefalona i do talamusa.

U talamusu, nocicepcijska vlakna navedenih putova završavaju u dvije skupine jezgara:

- a) **Medijalnoj skupini jezgara** – to su intralaminarne jezgre i *nucleus centralis lateralis*, a primaju nocicepcijske informacije iz VI-VIII. Rexedovog sloja.
- b) **Lateralnoj skupini jezgara (VPL sklop** općih somatosenzibilnih jezgara) – te jezgre primaju



Slika 23-4. A. Tractus spinothalamicus lateralis polazi poglavito iz I., IV. i V. Rexedovog sloja, ali manji dio sekundarnih neurona tog puta smješten je i u slojevima VI-VIII. Uočite da su encefalinski inhibicijski interneuroni smješteni poglavito u II. Rexedovom sloju (substantia gelatinosa Rolandi), te da na njima sinaptički završavaju i silazni serotoninski (rafespinalni) aksoni. Za pojediniosti vidi tekst. **B.** Shema završetka glavnih vrsta primarnih aferentnih vlakana u različitim Rexedovim slojevima sive tvari kralježnične moždine. Uočite da A δ -vlakna (mehanički nociceptori) završavaju u I. i V. Rexedovom sloju, dok C-vlakna (polimodalni nociceptori) završavaju u II. Rexedovom sloju. A β vlakna su vezana uz kožne mehanoreceptore, a završavaju u slojevima III-VI, dok A α vlakna (tj. Ia i Ib vlakna iz mišićnih i tetivnih vretena) mogu završiti i izravno na α -motoneuronima (kao aferentni krak monosinaptičkih refleksa).

nocicepcijske informacije iz I. i V. Rexedovog sloja. Talamokortikalni aksoni VPL jezgre završavaju u primarnoj (polja 3, 1 i 2) i sekundarnoj (polje 43) somatosenzibilnoj kori tjemelog režnja.

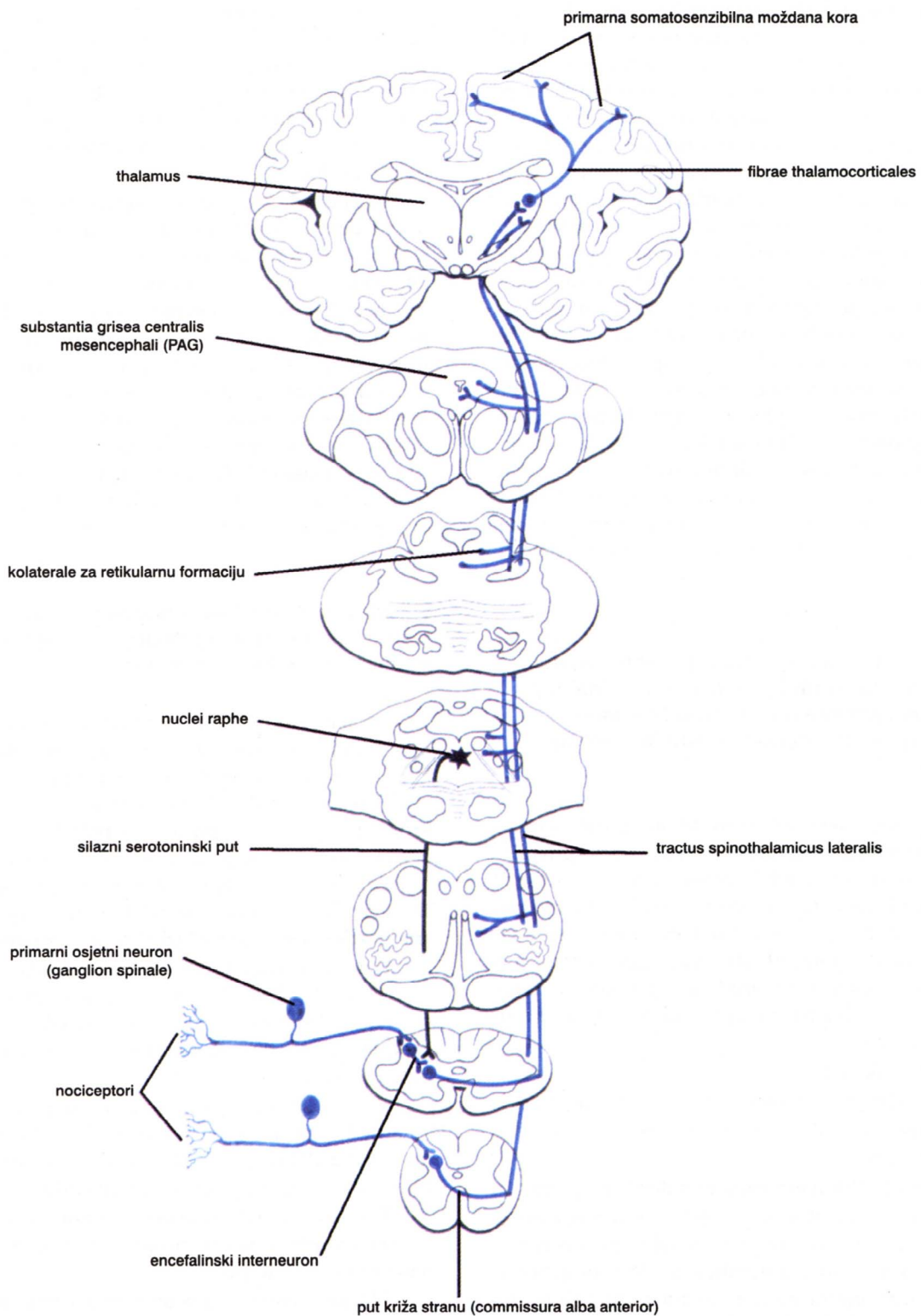
Osjet boli i temperature iz područja lica prenose pseudounipolarni primarni osjetni neuroni smješteni u polumjesečastom gangliju (*ganglion semilunare Gaseri*) V. moždanog živca (*nervus trigeminus*). Centralni nastavci tih neurona kroz osjetni korijen trigeminusa (*portio maior*) ulaze u moždano deblo u području ponsa, a potom trigeminalna A δ i C-vlakna silaze prema kralježničnoj moždini kao *tractus spinalis n. trigemini* i završavaju u kaudalnom dijelu spinalne osjetne jezgre (*nucleus spinalis n. trigemini, pars caudalis*) smještene u produljenoj moždini. Ta jezgra je izravni nastavak II. Rexedovog sloja kralježnične moždine (*substantia gelatinosa Rolandi*), a *tractus spinalis n. trigemini* je rostralni produljak Lissauerove zone. U istoj jezgri završavaju i malobrojna A δ i C-vlakna što su komponente VII., IX. i X. moždanog živca, a prenose osjet boli i temperature iz kože oko uha i iz sluznice usne šupljine. U kaudalnom dijelu spinalne jezgre trigeminusa smještena su tijela sekundarnih osjetnih neurona, čiji aksoni oblikuju *tractus trigeminothalamicus lateralis*. taj put križa stranu, pridružuje se spinothalamičkom putu i završava u VPM jezgri talamusa. U toj jezgri je tijelo trećeg neurona osjetnog puta, čiji

talamokortikalni akson završava u primarnoj somatosenzibilnoj moždanoj kori tjemelog režnja. Dio trigeminotalamičkih aksona završava i u intralaminarnim jezgrama talamusa (to je ekvivalent za spinoretikulotalamički put).

Teorija nadziranog ulaza: prijenos osjeta boli može se modulirati na razini spinalnog segmenta promjenom ravnoteže između aktivnosti nocicepcijskih i ostalih aferentnih vlakana

Prijenos osjeta boli može se modulirati promjenom ravnoteže aktivnosti između nociceptivnih i drugih ulaznih osjetnih informacija na razini dorzalnog roga kralježnične moždine. Prema **teoriji nadziranog ulaza** (engl. gate control theory), za modulaciju prijenosa osjeta boli bitne su interakcije četiri skupine neurona, tj. aferentnih vlakana (sl. 23-4):

- 1) C-vlakana,
 - 2) A-vlakana što nisu nocicepcijska (A β i A α),
 - 3) Sekundarnih osjetnih (projekcijskih) neurona dorzalnog roga i
 - 4) Inhibicijskih interneurona dorzalnog roga.
- Neurotransmiter inhibicijskog interneurona je **endogeni opijatni neuropeptid encefalin**. Taj neuron je spontano



Slika 23-5. Tractus spinothalamicus lateralis je dugi uzlazni osjetni put za prijenos svjesnog osjeta boli. Za pojedinosti vidi tekst; uočite i silaznu projekciju iz *nuclei raphes*.

aktivan i normalno inhibira projekcijski sekundarni osjetni neuron, pa time prigušuje intenzitet osjeta bola (djeluje kao svojevrсни endogeni analgetik). A-vlakna ekscitiraju, a C-vlakna (i vjerojatno A δ -vlakna) inhibiraju interneuron. Stoga nocicepcijska C-vlakna djeluju na projekcijski neuron i izravno i nezravno (preko inhibicijskog interneurona), a u oba slučaja pojačavaju prijenos, tj. intenzitet osjeta boli. U prvom slučaju skcitiraju projekcijski neuron, a u drugom slučaju inhibiraju inhibicijski neuron i time disinhibiraju (facilitiraju) projekcijski neuron. S druge strane, kako A α /A β -vlakna ekscitiraju inhibicijski interneuron (pa se time pojača inhibicija projekcijskog neurona), kad su aktivirani mehanoreceptori niskog praga (A α /A β -vlakna), smanjena je aktivnost projekcijskog sekundarnog neurona i time oslabljena/ublažena percepcija bolnih podražaja. To znači da aktivacijom mehanoreceptora (istodobno dok su aktivni nociceptori) možemo aktivirati inhibicijski interneuron i time smanjiti aktivnost projekcijskog neurona. U tom modelu, interneuron djeluje poput svojevrsnih vratiju za protok informacija; stoga je i riječ o teoriji nadziranog ulaza. Ta teorija uvela je novo shvaćanje, da *percepcija bolnih podražaja ovisi o razini aktivnosti i nocicepcijskih i ostalih kožnih aferentnih vlakana*. No, aktivnost segmentne neuronske mreže za prijenos osjeta boli također je podložna utjecaju silaznih putova iz moždanog debla.

Silazni putovi sustava endogene analgezije također mogu modulirati prijenos osjeta boli na razini spinalnog segmenta

I silazni putovi mogu modulirati prijenos osjeta boli. Primjerice, električna stimulacija periakveduktalne sive tvari mezencefalona (PAG) izaziva moćnu analgeziju, tako što snažno inhibira prijenos informacija kroz uzlazne osjetne putove za bol. Pritom ostaje očuvan osjet dodira, pritiska, vibracije, propriocepcije i temperature – selektivno je smanjen osjet boli. Taj učinak omogućuje **silazni sustav endogene analgezije**, sastavljen od tri glavne komponente:

- 1) Neurona smještenih u PAG (*substantia grisea centralis*) što ekscitiraju određene neurone retikularne formacije produljene moždine (a posebice serotoninske neurone rafe jezgara);
- 2) Silazni projekcijski putovi iz rafe jezgara, retikularne formacije i još nekih monoaminskih jezgara moždanog debla, što inhibiraju nocicepcijske neurone dorzalnog roga;
- 3) Lokalni neuronski krugovi dorzalnog roga uključeni u modulaciju prijenosa osjeta boli, što su pod nadzorom silaznih putova.

Silazne projekcije iz retikularne formacije (RF) i monoaminskih jezgara za kralježničnu moždinu polaze iz sva tri dijela RF: medijanog (*nuclei raphe* – rafespinalne projekcije), medijalnog (*tractus bulbospinalis* = *tractus reticulospinalis lateralis, pars dorsalis*) i lateralnog (ceruleospinalni put).

Silazne projekcije rafe jezgara polaze uglavnom iz tri kaudalne skupine (B1-B3) serotoninskih neurona u ventralnom tegmentumu produljene moždine i kaudalnom tegmentumu mosta. Te silazne projekcije (rafespinalni sustav) obilno inerviraju brojne strukture rombencefalona i kralježničnu moždinu. Rafespinalni aksoni silaze kroz površinski dio anterolateralnog snopa bijele tvari i završavaju poglavito u površinskim Rexedovim slojevima dorzalnog roga (ali i u području autonomnih neurona VII.

Rexedovog sloja, tj. zone intermedije i na interneuronima i motoneuronima VIII. i IX. Rexedovog sloja). Onaj dio rafespinalnih projekcija, koji je uključen u silaznu kontrolu prijenosa osjeta boli, je dorzalni rafespinalni put. Ti aksoni završavaju u I., II. i V. Rexedovom sloju svih spinalnih segmenata.

Dorzalna komponenta lateralnog retikulospinalnog puta (*tractus reticulospinalis lateralis* = *tractus bulbospinalis*) polazi iz ventralnog tegmentuma produljene moždine (skupine B1 i B2), ide kroz posterolateralni funikul cijelom duljinom kralježnične moždine i završava obostrano u VII-IX. Rexedovom sloju, a ipsilateralno u IV-VI. Rexedovom sloju. Dio te bulbospinalne projekcije, koji završi u IV-VII. sloju, sudjeluje u modulaciji prijenosa nocicepcijskih informacija. **Iz lateralne retikularne formacije mosta polazi silazni i ukriženi pontospinalni put**, što križa stranu u rostralnom dijelu mosta i potom kroz dorzolateralni funikul silazi kroz cijelu kralježničnu moždinu i završava u I., II. i lateralnom dijelu V. i VI. Rexedovog sloja. Nadalje, iz ventralnog dijela *locus coeruleus* i iz *nucleus subcoeruleus* (glavne noradrenalinske jezgre tegmentuma mosta) polaze ceruleospinalna vlakna što silaze kroz lateralni funikul i završavaju u dubokom dijelu dorzalnog roga (IV-VI. sloju), u intermedijalnoj zoni (VII. sloj) i u okružju središnjeg kanala (X. sloj).

Opijatni analgetici ne djeluju na nociceptore nego na centralne strukture silaznog sustava endogene analgezije

Najpoznatiji opijatni analgetik je **morfij** (aktivni sastojak opijuma). Neuroni PAG mezencefalona i RF produljene moždine imaju velik broj receptora za koje se veže morfij. Kako je morfij *biljni alkaloid* (iz maka), postavilo se sljedeće pitanje: postoje li neki endogeni spojevi na čije receptore zapravo djeluju morfij i srodni alkaloidi? Doista, mozak sadrži **endogene opioidne peptide**. Ti neuropeptidi su razvrstani u tri obitelji, jer ih sintetiziraju tri zasebna gena:

- 1) **Encefalini** (metionin-encefalin i leucin-encefalin), što nastaju ograničenom proteolizom proencefalina;
- 2) **Endorfini** (osobito β -endorfin), što nastaju ograničenom proteolizom proopiomelanokortina (POMC);
- 3) **Dinorfini**, što nastaju ograničenom proteolizom prodinorfina.

Sve tri vrste endogenih opijata (endogenih opioidnih peptida) djeluju analgetski, no encefalini i β -endorfin su moćniji analgetici od dinorfina. Ti spojevi djeluju preko tri glavne vrste opijatnih receptora: μ , δ i κ . Opijatni alkaloidi (npr. morfij) su moćni agonisti μ receptora, encefalini djeluju i na μ i na δ receptore, a dinorfin je agonist κ receptora. Sve tri vrste receptora su široko rasprostranjene po cijelom središnjem živčanom sustavu (što navodi na pomisao da ti neuropeptidi sudjeluju i u drugim fiziološkim funkcijama), a neurona što sintetiziraju encefalin i uz njih vezanih μ receptora ima posebno mnogo u PAG mezencefalona i u dorzalnom rogu (osobito u I. i II. Rexedovom sloju, gdje su smješteni inhibicijski encefalinski interneuroni – sl. 23-4A).

Silazni serotoninski i noradrenalinski putovi i lokalni encefalinski interneuroni i receptori u dorzalnom rogu usklađeno moduliraju prijenos nocicepcijskih informacija

Modulacija nocicepcijskih impulsa je složena i uključuje:

- a) presinaptičku inhibiciju primarnih aferentnih vlakana,

- b) postsinaptičku inhibiciju sekundarnih nocicepcijskih projekcijskih neurona dorzalnog roga i
- c) ekscitaciju i inhibiciju različitih vrsta interneurona dorzalnog roga.

I morfij i endogeni opijati potiču aktivnost serotoninskih i noradrenalinskih neurona moždanog debla, od kojih polaze rafespinalni i ceruleospinalni putovi. Opijati (preko μ receptora) koče aktivnost GABA interneurona koji inhibiraju rafespinalne i ceruleospinalne neurone, pa time disinhibiraju i neizravno potaknu aktivnost tih silaznih projekcija. Pored toga, opijati izravno mogu inhibirati nocicepcijske neurone dorzalnog roga kralježnične moždine. Silazni aksoni rafespinalnih i ceruleospinalnih neurona uspostavljaju sinapse na dendritima projekcijskih spinotalamičkih neurona i na dendritima inhibicijskih encefalinskih interneurona dorzalnog roga. Te silazne monoaminske projekcije potiskuju aktivnost spinotalamičkih neurona i *izravno* (tako što ih inhibiraju) i

neizravno (tako što ekscitiraju inhibicijske encefalinske interneurone što inhibiraju spinotalamičke neurone). Veliko mnoštvo interneurona koji sintetiziraju encefalin i dinorfin je smješteno u I. i II. Rexedovom sloju (gdje završavaju i A δ i C-vlakna). Nadalje, m receptori su smješteni i na završecima nocicepcijskih aferentnih aksona (kao presinaptički receptori) i na dendritima postsinaptičkih neurona. Dakle, opijati i opioidni peptidi djeluju s jedne strane tako što procesom **presinaptičke inhibicije** koče oslobađanje glutamata, tvari P i drugih neurotransmitera iz primarnih nocicepcijskih aferentnih vlakana u dorzalnog rogu, a s druge strane tako što procesom **postsinaptičke inhibicije** koče aktivnost sekundarnih projekcijskih spinotalamičkih neurona dorzalnog roga. Ukratko, i segmentni encefalinski interneuroni (teorija nadziranog ulaza) i silazni monoaminski putovi usklađeno i suptilno moduliraju prijenos osjeta boli na razini dorzalnog roga kralježnične moždine.

Tablica 23-1. Vrste i glavna svojstva termoreceptora i nociceptora.

| Osjetni receptor | Brzina vođenja (m/sec) | Adaptacija | Svjesni osjet |
|---|------------------------|------------|-----------------------|
| hladno (A δ) vlakno | 5 – 15 | 10 sekundi | hladnoća |
| toplo (C) vlakno | manje od 2 | spora | toplina |
| mehanički nociceptor (A δ -vlakno) | 4 – 40 | brza | oštra, brza bol |
| polimodalni nociceptor (C-vlakno) | 0,3 – 1,0 | spora | tupa, spora bol |
| nociceptor dubokih tkiva (C-vlakno) | manje od 2 | spora | duboka visceralna bol |

Dodir, pritisak i kinestezija: sustav dorzalnih kolumni

Mehaničko podraživanje kože uzrokuje različite oblike svjesnog osjeta, a mehanoreceptore razvrstavamo na temelju njihove sposobnosti da signaliziraju brzinu, jačinu i usmjerenost podražaja

Mehaničko podraživanje kože uzrokuje različite oblike svjesnog osjeta od blagog škakljanja do neizdrživo bolnog pritiska. Primjereni podražaj za osjet dodira ili pritiska je *mehanička deformacija kože*, tj. promjena oblika dijela kože ili razlika tlakova u dva susjedna dijela kože. ravnomjerno raspodijeljen tlak ili kontinuirane gradacije tlaka ne uzrokuju deformacije kože, pa stoga nisu primjereni mehanički podražaj. Zamislite da vam je pola prsta uronjeno u posudu s tekućom živom. U dubini tekućine tlak je veći nego na površini. No, i od površine žive u dubinu i od površine žive nagore (kroz okolni zrak) postoji kontinuirani gradijent jednoličnog tlaka. Stoga pritisak osjećamo jedino na granici (diskontinuitetu) zraka i žive. Upravo je taj diskontinuitet primjereni podražaj. Općenito, za organizam su bitni podražaji diskontinuiteti, a ne njihove kontinuirane gradacije.

Koja su obilježja podražaja bitna za percepciju?

Razmotrimo to na jednostavnom primjeru, koji odgovara načinu testiranja kožnog osjeta u psihofizičkom laboratoriju. Tanki metalni štapić, zaobljenog i glatkog vrha (šiljati bi

izazvao bol, a hrapavi bi podražio nekoliko točki kože istodobno!), okomito se utiskuje u kožu određenom brzinom, u novom položaju ostaje neko vrijeme, a potom se istom putanjom vraća u početni položaj. Pod takvim uvjetima, razlikujemo tri skupine parametara za definiranje podražaja:

- 1) **Parametre okomite dimenzije**, tj. one što djeluju u smjeru okomitom na ravninu kože, a to su: a) stupanj udubljenosti kože, tj. *stupanj tlaka* (pritiska) u danom trenutku i b) *usmjerenost* (udubljivanje kože ili vraćanje u početni položaj) i *brzina promjene* tlaka. Tlak je sila po jedinici površine, pa je intenzitet podražaja (tlak kojim stimulator pritišće kožu) složena funkcija sljedećih varijabli: točke podraživanja, stupnja udubljenosti kože, trajanja podražaja, te usmjerenosti i brzine promjene tlaka.
- 2) **Parametre vodoravne dimenzije**, tj. one što djeluju u smjeru usporednom s receptornom površinom kože. To su: a) položaj stimulatora na površini kože, b) veličina i konfiguracija dodirne površine stimulatora (određuje površinu i oblik udubljenog dijela kože), c) obris udubljenog dijela kože (određen zakrivljenošću dodirne površine stimulatora).
- 3) **Vremenske parametre**, koji određuju trajanje i obrazac bilo kojih fluktuacija podražaja.

Tablica 24-1. Vrste i svojstva kožnih i potkožnih mehanoreceptora.

| Fiziološka vrsta | Histološka vrsta | Primjereni podražaj | Vrsta kože | Pridruženi osjet |
|--|----------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|
| Brzoadaptirajući (RA) kožni receptori | | | | |
| PC | Pacinijevo tjelešće | 100-400 Hz | dlakava i bezdlaka | dodir, vibracija |
| Brzoadaptirajući (RA) potkožni receptori | | | | |
| RA | Meissnerovo tjelešće | 10-80 Hz | bezdlaka | dodir, podrhtavanje |
| RA-D | folikularni | povijanje dlake | dlakava | dodir |
| RA-G | folikularni | povijanje dlake | dlakava | dodir |
| RA-T | folikularni | povijanje dlake | dlakava | dodir |
| RA-F | folikularni | povijanje skupa dlaka | dlakava | dodir |
| Sporoadaptirajući (SA) potkožni receptori | | | | |
| SA-II | | trajni pritisak | dlakava i bezdlaka | pritisak |
| Sporoadaptirajući (SA) kožni receptori | | | | |
| SA-I | Merkelova pločica | trajni pritisak | dlakava i bezdlaka | pritisak |

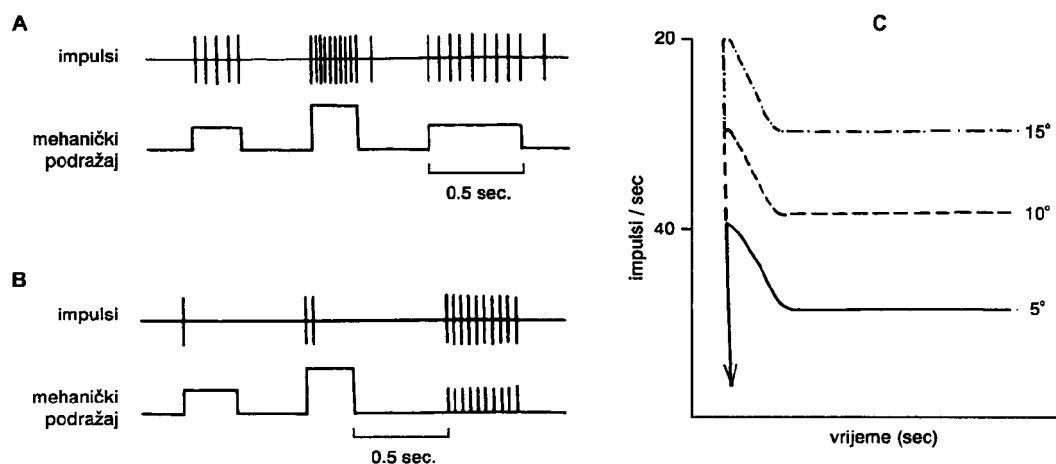
Većinu kožnih mehanoreceptora možemo svrstati u jednu od 8 skupina navedenih u tablici 24-1.

Tonički mehanoreceptori reagiraju na trajno udubljivanje kože (u okomitom smjeru) ili pomicanje kože (istezanje u vodoravnom smjeru) ili dlaka (povijanje). Ti su receptori aktivni dokle god je koža (ili dlaka) u novom položaju (udubljena ili istegnuta koža, povijena dlaka). Tonički mehanoreceptori reagiraju i na pomicanje kože i na brzinu tog pomicanja. Pritom bolje reagiraju na pomake od mirujućeg položaja (udubljivanje, istežanje) nego na pomake natrag prema mirujućem položaju. Drugim riječima, tonički mehanoreceptori su osjetljivi na usmjerenost podražaja.

Fazni mehanoreceptori reagiraju samo na promjenu položaja kože (ili dlake), ali ne i na novonastalo stanje (dok kožu udubljujemo ili istežemo, fazni mehanoreceptori su pojačano aktivni, no kad koža neko vrijeme ostaje postojano udubljena ili istegnuta, ti receptori prestanu reagirati).

Nadalje, fazni mehanoreceptori nisu osjetljivi na usmjerenost podražaja i podjednako dobro odgovaraju i na pomake od mirujućeg položaja i na pomake kože (ili dlake) natrag prema mirujućem položaju. Pored toga, fazni receptori mnogo su osjetljiviji na visokofrekventne (vibracijske) podražaje.

Ukratko, mehanoreceptore razvrstavamo na temelju njihove sposobnosti da signaliziraju brzinu, intenzitet i usmjerenost mehaničkog podražaja kože, dlake ili potkožnog tkiva.



Slika 24-1. Brzoadaptirajući (RA) i sporoadaptirajući (SA) kožni mehanoreceptori. **A)** SA-I receptor (Merkelova pločica) kodira informacije o trajanju i intenzitetu podražaja. **B)** Potkožni RA-receptor (Pacinijevo tjelešće) ili kožni RA-receptor folikula dlake kodiraju informacije o točnom mjestu dodira ili o vibraciji. **C)** Zglobni mehanoreceptor, što s mišićnim, tetivnim i kožnim mehanoreceptorima omogućuje kinesteziju. Okomita strelica označuje pokret zgloba za naznačeni kut pod kojim onda ud neko vrijeme ostaje. Uočite da na svaki takav pomak receptor isprva fazno reagira pojačanom aktivnošću, no potom se učestalost odašiljanja akcijskih potencijala smanji na neku postojanu razinu, što je sukladna kutu pomaka u zglobu.

Četiri glavne vrste mehanoreceptora u koži dlanova i prstiju omogućuju osjet dodira, pritiska i vibracije

Kožni mehanoreceptori mogu biti **slobodni živčani završeci** (mehanoreceptivna A δ vlakna) ili **učahureni završeci** (Pacinijeva, Meissnerova, Krauseova i Ruffinijeva tjelešća). Treću skupinu čine receptori što nisu stvarno učahureni, ali su svejedno vezani uz posebne tvorbe. To su **receptori oko folikula dlake** te **Merkelove pločice** (nakupine posebnih epiteloidnih Merkelovih stanica). Mehanoreceptore obično prema njihovom smještaju dijelimo u površinske (**kožne**) te dubinske (**potkožne** – mišićne, tetivne i zglobne). Prema fiziološkim obilježjima dijelimo ih u **brzoadaptirajuće (RA)** i **sporoadaptirajuće (SA)** mehanoreceptore (sl. 24-1). Neki vole SA-receptore nazivati detektorima položaja (engl. position detectors), a RA-receptore detektorima brzine (engl. velocity detectors) i detektorima privremenosti, tj. ubrzanja (engl. transient detectors). Naime, SA-receptori reagiraju samo na pomicanje djelića kože po okomici (udubljivanje kože bez bočnih pomaka, potezanja ili guranja u stranu – stoga detektori položaja), dok RA-receptori reagiraju ili na brzinu pomicanja kože (ali ne i na sam pomak – kad se pomak dovrši, receptor prestaje biti aktivan!) ili pak na ubrzanje pomicanja, tj. na trzaj djelića kože. Zbog jednostavnosti, u daljnjem tekstu govorimo o SA i RA mehanoreceptorima, a za one što imaju prepoznatljivu morfologiju rabimo i njihove poznate histološke nazive (npr. Pacinijeva ili Meissnerova tjelešća). Napokon, dlakava i bezdlaka koža (jagodice prstiju, dlanovi, tabani, usne) nemaju posve jednake mehanoreceptore.

Dlakava koža ima dvije vrste SA-receptora: površinske SA-I (**Merkelove pločice**) i potkožne SA-II (**Ruffinijeva tjelešća**). Merkelove pločice su glavna vrsta površinskih SA-receptora i u bezdlakoj koži. **Pacinijevo tjelešće** je potkožni RA-receptor i bezdlake i dlakave kože. Međutim, površinski RA-receptori dlakave i bezdlake kože se razlikuju. U bezdlakoj koži to su **Meissnerova tjelešća**, a u dlakavoj koži to su **receptori folikula dlake**. Ovisno o vrsti dlake (poglavito u životinja), opisane su i tri vrste tih receptora:

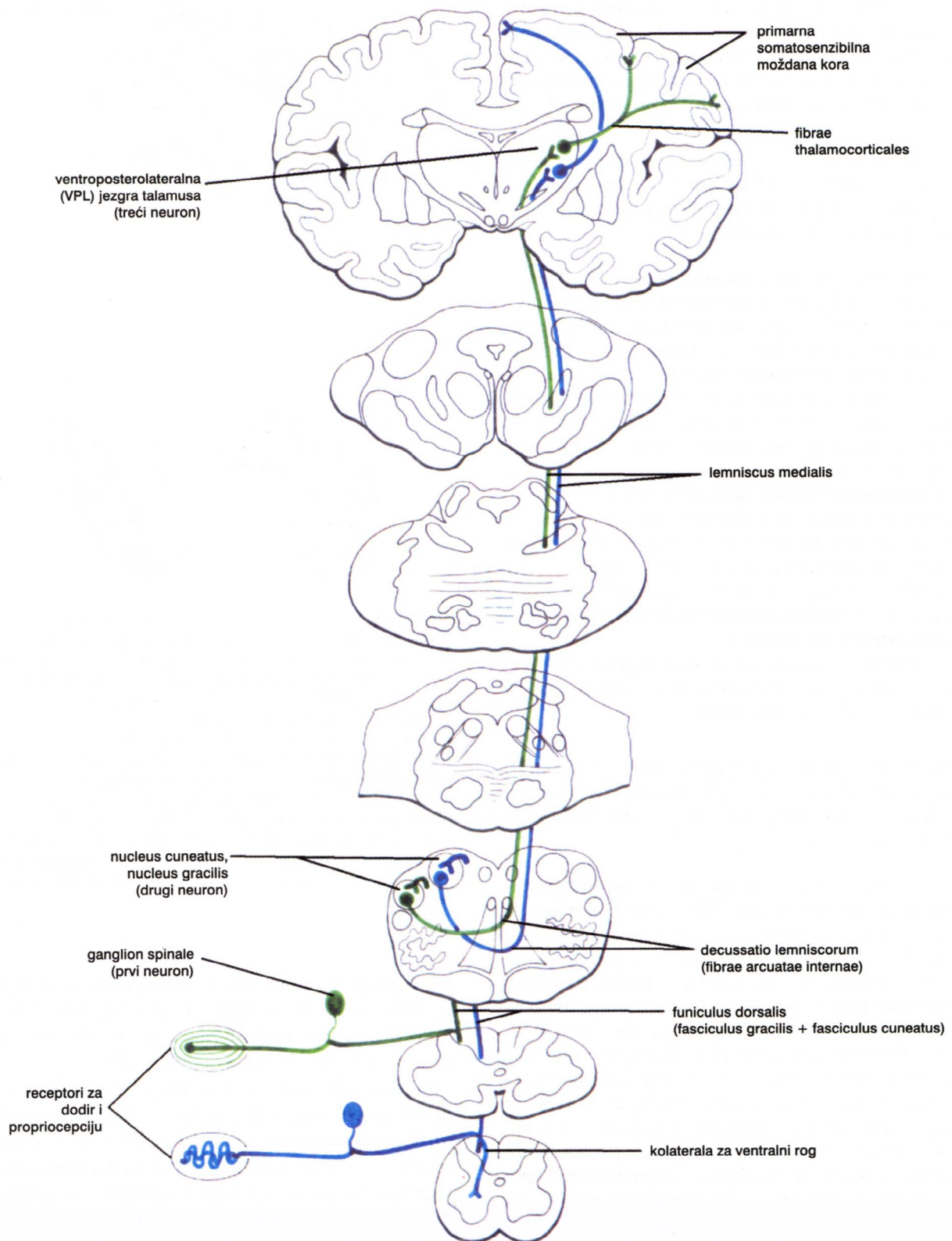
- 1) RA-D receptori folikula dlake (D je od engl. down hairs, tj. kratke, tanašne i polegnete dlake).
- 2) RA-G receptori folikula dlake (G je od engl. guard hairs, tj. srednje duge i debele dlake krzna).
- 3) RA-T receptori folikula dlake (T je od engl. tylotrich hairs, tj. vrlo duge i grube dlake, npr. u brku mačka).

Uz to se opisuje još jedna vrsta takvih receptora, RA-F receptori folikula dlake (F je od engl. field receptors, tj. receptori što odgovaraju na pomicanje većeg broja odnosno “polja” dlaka).

Kako i mačke i majmuni imaju krzno, imaju i slične receptore folikula dlake. No, čovjek nema krzno, pa očito nema odgovarajuće fiziološki definirane vrste receptora. U dlakavoj koži ljudi (osobito u kosi, ispod pazuha i oko spolnih organa) prema nekim autorima dlake odgovaraju RA-D i RA-G receptorima. Osim toga, najvažniji dodirni rogan čovjeka je upravo bezdlaka koža dlanova i prstiju (i usnica – no, ta je iz razumljivih razloga slabo istražena). Stoga se u daljnjem tekstu uglavnom bavimo mehanoreceptorima bezdlake kože dlanova i prstiju.

Koža jagodica prstiju je najosjetljivija na mehaničke podražaje, a u njoj su 4 glavne vrste mehanoreceptora (po jedna vrsta RA i SA u koži i po jedna vrsta RA i SA u potkožnom tkivu). *Kožni RA-receptor je Meissnerovo tjelešće* (u ljudi najbrojnije upravo u jagodicama prstiju), a *SA-receptor je Merkelova pločica*. *Potkožni RA-receptor je Pacinijevo tjelešće*, a *SA-receptor je Ruffinijeva tjelešća*. I Meissnerovo tjelešće i Merkelova pločica imaju mala receptivna polja (promjera 2-4 mm), dok potkožni Pacinijevi i Ruffinijevi receptori imaju velika receptivna polja (pa stoga i slabije prostorno razlučivanje dvaju susjednih podražaja). Prag razlikovanja dva dodirna podražaja na vrhu prsta je oko 2 mm, na dlanu oko 10 mm, a na koži nadlaktice oko 40 mm! To je odraz gustoće razmještaja perifernih kožnih mehanoreceptora.

Podraživanje Meissnerovih tjelešća uzrokuje svjesni osjet blagog i dobro ograničenog podrhtavanja kože (“lepršanja kože” – engl. flutter). Najbolji podražaj za Meissnerovo tjelešće je ponavljani mehanički podražaj relativno niskog intenziteta i frekvencije 5-40 Hz. Stoga taj receptor vrlo osjetljivo bilježi kretanje podražaja po koži ili kretanje kože po nekom predmetu. Nasuprot tome, podraživanje



Slika 24-3. Put za svjesni osjet dodira, pritiska, vibracije i kinestezije iz područja trupa i udova. Za pojedinosti vidi tekst.

Pacinijevih tjelešaca uzrokuje svjesni osjet slabo ograničenog (difuznog) titranja, tj. vibracije. Pri “najboljim frekvencijama” od 250-300 Hz, Pacinijevo tjelešće reagira već na pomake kože amplitude manje od 1 um. No, pritom uglavnom samo znamo ima li vibracije ili nema. Različite frekvencije vibracije najbolje razlikujemo pri nižim frekvencijama, a frekvencije veće od 300 Hz više uopće međusobno ne razlikujemo. Naravno, tako je tijekom pokusa u psihofizičkom laboratoriju; u običnom životu, prirodni podražaji gotovo uvijek istodobno aktiviraju različite kombinacije mehanoreceptora.

RA-receptori pružaju nam bitne informacije o vremenskom slijedu mehaničkih podražaja, što je bitno za analizu mehanoreceptivnih informacija tijekom tzv. **aktivnog dodira**, tj. opipavanja ili prelaženja prstom po nekoj površini (da ustanovimo je li hrapava, glatka itd. – primjerice, na taj način slijepci čitaju Brailleovo pismo, pa su im RA-receptori od životnog značenja). Osjetljivost “istražujućeg prsta” što se kreće nekom površinom je golema – vrhom nokta (ili iglom nježno uhvaćenom s dva prsta), čovjek može otkriti na glatkoj površini metala usjek širini svega 1 um! Isto tako, uvježbani čitatelj Brailleovog pisma čita oko 100 riječi (600 slova) u minuti – to je brzina kojom čovjek normalnog vida čita naglas. No, ako tom istom slijepcu ne dopustimo da kažiprstom brzo pomiče lijevo-desno po slovima, nego da ih samo jedno po jedno okomito i lagano pritiskuje, vjerojatno više uopće neće moći pročitati napisano.

S druge strane, kožni SA-I receptori (Merkelove pločice) najbolje kodiraju prostorna obilježja podražaja (stoga ih se ponekad naziva i receptorima za pritisak). Ti receptori reagiraju već na vrlo male pomake kože (da se prijeđe prag podražaja, dovoljan je pomak kože od 5-15 um!).

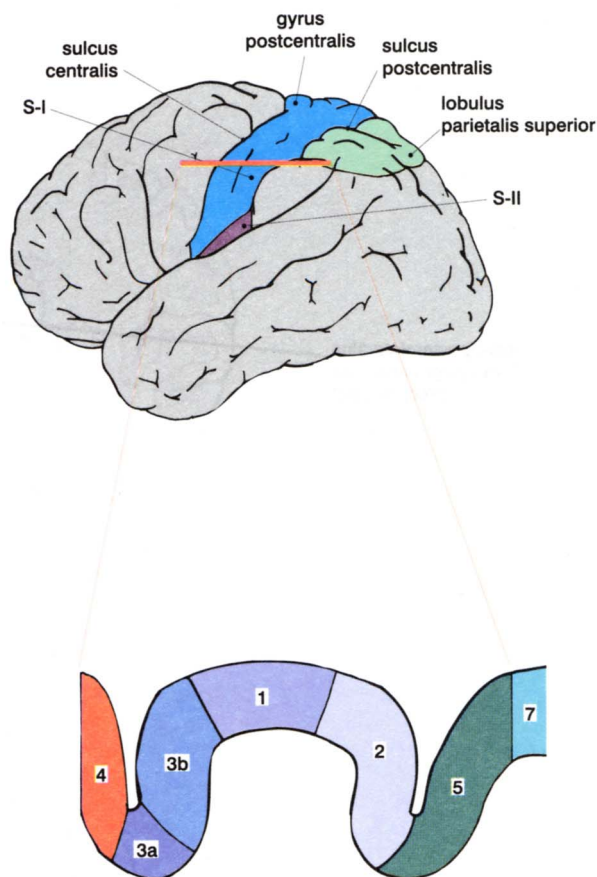
Receptivno polje SA-I receptora je tik iznad Merkelove pločice; pomicanje kože u susjedstvu receptora neće ga podražiti (osim ako se intenzitet podražaja ne poveća toliko da se on proširi i na sam receptor). Isto tako, istežanje kože neće aktivirati SA-I receptor. Na temelju tih nalaza, zaključuje se da ti receptori služe vrlo točnoj statičkoj lokalizaciji podražaja (**pasivni razlikovni dodir** – RA-receptori služe poglavito aktivnom dodiru!). Potkožni SA-II receptori (Ruffinijeva tjelešća) reagiraju i na pomicanje kože iznad njih i na istežanje susjednih dijelova kože. Ti receptori pružaju nam informacije i o položaju i o jačini podražaja.

Statička propriocepcija je osjet položaja udova, a dinamička propriocepcija (= kinestezija) je osjet kretanja udova

Svjesni osjet položaja i kretanja tijela (poglavito ruku i nogu) je **propriocepcija** – za razliku od eksterocepcije (osjeta izazvanih podražajima iz okoline) te interocepcije ili viscerocepcije (osjeta izazvanih podražajima iz utrobnih organa).

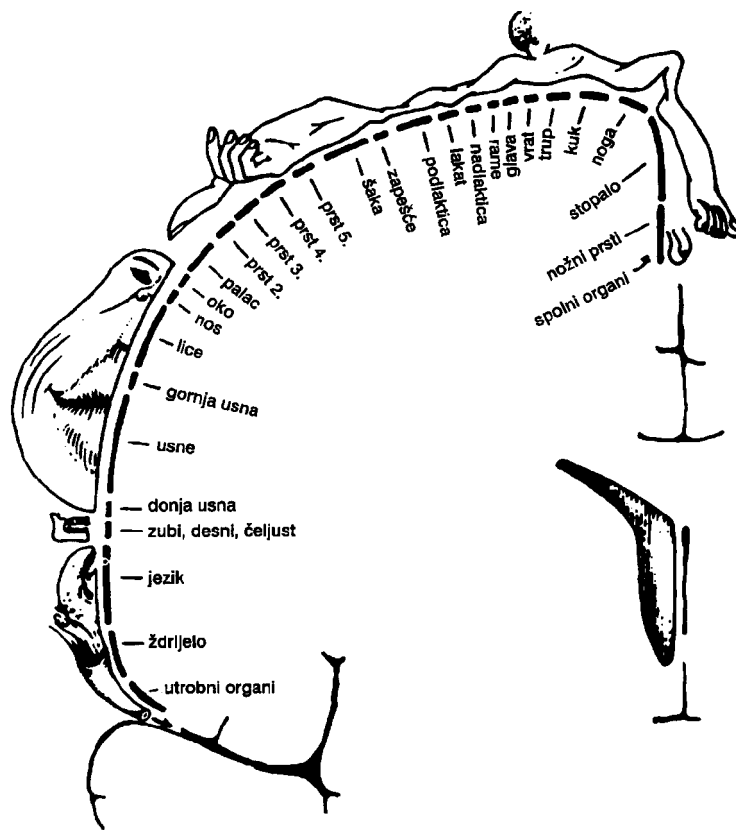
Govorimo o **statičkoj propriocepciji** (svjesnom osjetu položaja udova) te **dinamičkoj propriocepciji** ili **kinesteziji** (svjesnom osjetu kretanja udova). Obje vrste osjeta bitne su za održavanje ravnoteže tijela, nadzor nad pokretima udova i procjenu oblika predmeta na temelju opipa i rukovanja. Normalan čovjek i kad žmiri može vrlo točno procijeniti točan položaj svoje nepomične ruke ili noge. Primjerice, kut pod kojim je povijen mirujući koljenski zglob pogađa se uz pogrešku od svega 0,5 stupnjeva! Bez poteškoća u mraku možemo točno dotaknuti bilo koji dio tijela, ili se počesati baš po onom mjestu na leđima na kojem

se pojavio svrbež. Sigurno i slobodno hodamo stubama i bez stalnog motrenja vlastitih stopala. Štoviše, psihofizičkim pokusima je dokazano da osoba povezanih očiju štapić što ga drži između prstiju može na zamolbu istraživača postaviti u vodoravni ili okomiti položaj (u odnosu na smjer djelovanja sile teže) vrlo točno – s pogreškom od svega nekoliko stupnjeva.



Slika 24-4. Somatosenzibilna moždana kora tjemenoj reznji ima tri glavna dijela: primarno somatosenzibilno polje (SI) što zauzima gyrus postcentralis, sekundarno somatosenzibilno polje (SII) što zauzima najdonji dio postcentralne vijuge u kutu između centralnog žlijeba i Silvijeve pukotine, te unimodalnu asocijacijsku somatosenzibilnu koru gornjeg tjemenoj reznji (lobulus parietalis superior). Polje SI obuhvaća Brodmanova polja 3a, 3b, 1 i 2; dno centralnog žlijeba označava granicu primarnog motoričkog polja 4 i primarnog somatosenzibilnog polja 3a; gornji tjemenoj reznji obuhvaća Brodmanova polja 5 i 7. Lemniscus medialis završava u ventroposterolateralnoj (VPL) jezgri talamusa. VPL jezgra aksone šalje poglavito u polja 3a i 3b (i oskudniju projekciju u polja 1 i 2), a polja 3a i 3b potom se obilno projiciraju u polja 1 i 2.

Signali o položaju udova te o brzini i usmjerenju njihovih pokreta polaze od 3 glavne vrste mehanoreceptora: mišićnih vretena, mehanoreceptora smještenih u zglobnim čahurama te kožnih mehanoreceptora. Prema novijim psihofizičkim istraživanjima na bolesnicima s ugrađenim umjetnim zglobovima, zglojni kut poglavito se procjenjuje na temelju informacija o duljini odgovarajućih mišića. Drugim riječima, na temelju informacija što prispjevaju iz mišićnih vretena. Pritom je oštrina propriocepcije normalna ili tek blago smanjena. Uz spomenuto iskustvo s umjetnim zglobovima,



Slika 24-5. Somatotopna reprezentacija kožnog i potkožnog osjeta u primarnoj somatosenzibilnoj moždanoj kori. Uočite da ucrtani čovječuljak (*homunculus*) ima vrlo veliko lice, usta, šaku i prste, te jezik i ždrijelo, dok su mu noge i ruke tanašne, a trup sićušan. Prema Penfield i Rasmussen (1950), uz dopuštenje.

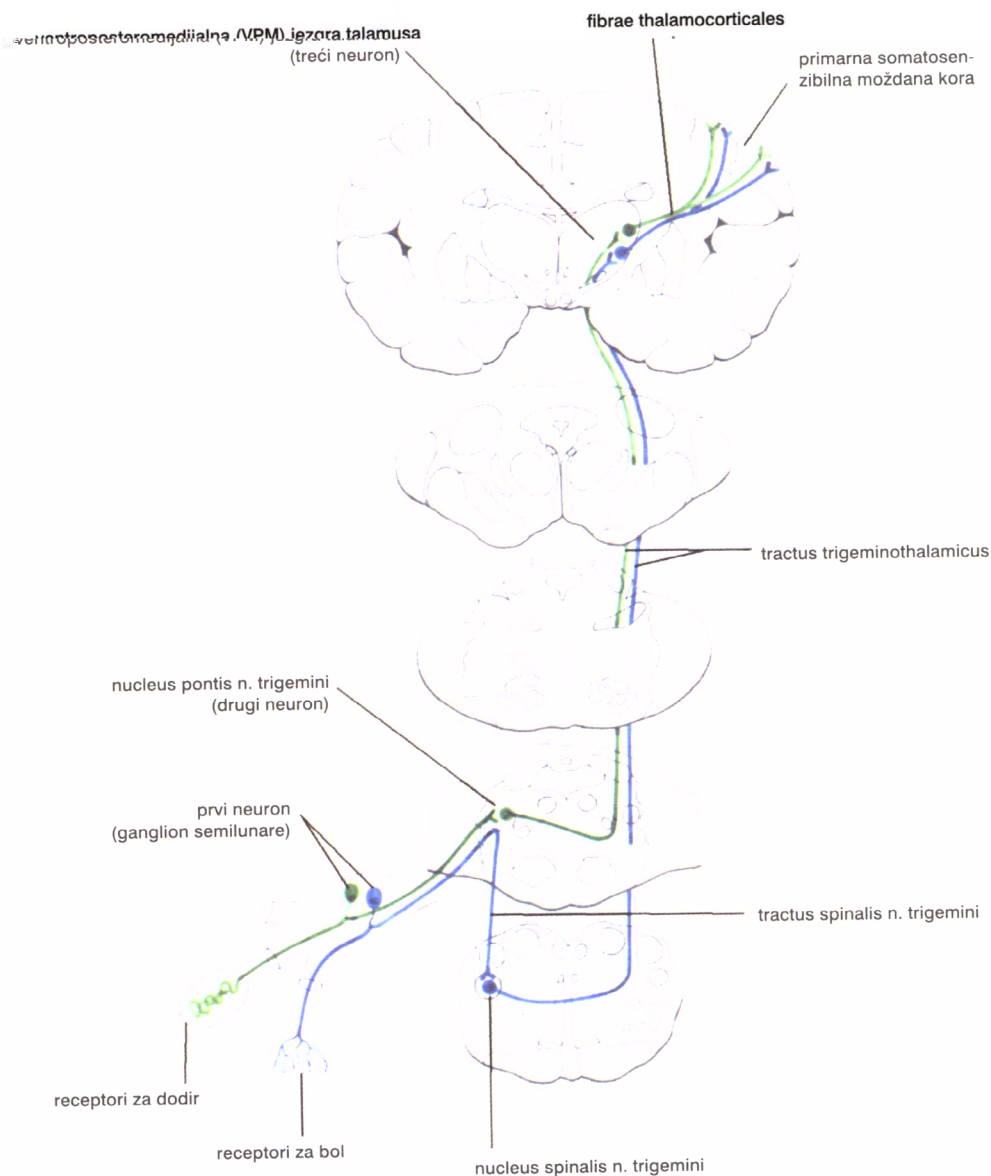
na značajnu ulogu informacija iz mišićnih vretena ukazuju i sljedeće tri skupine nalaza:

- 1) Nakon anestezije zglobova i kože prsta, palca ili cijele šake, ispitanik je i dalje u stanju zamijetiti pasivno povijanje ili ispružanje prsta (oči ispitanika su povezane, a liječnik lagano povija ili ispruža prst ispitanika). Dakle, informacije očigledno prenose mehanoreceptori neanesteziranih mišića podlaktice.
- 2) Kad tijekom imobilizacije zgloba istegnemo tetivu, tj. mišić (što normalno pokreće dotični zglob), bolesnik kaže kako ima osjećaj da mu se zglob pokreće u onom smjeru u kojem bi istegnuti mišić normalno vukao tijekom kontrakcije.
- 3) Kad visokofrekventnim podražajem (oko 100 Hz) primijenjenim kroz kožu izazovemo vibriranje mišića, ispitaniku se čini da mu se zglob pokreće u smjeru koji bi pod normalnim okolnostima doveo do istežanja mišića. To je snažan dokaz da su mišićna vretena odgovorna za iluziju pokreta (naime, elektrofiziološki pokusi pokazuju da su mišićna vretena posebno osjetljiva na takvu vibraciju). Štoviše, vibracijsko podraživanje zgloba (ali ne i mišića) ne dovodi do takve iluzije (to pokazuje da informacije iz zglobnih receptora ne pridonose nastanku iluzije).

No, za potpuni svjesni osjet položaja i kretanja udova potrebne su informacije iz sve tri opisane vrste mehanoreceptora.

Aktivni i pasivni dodir: haptički sustav omogućuje dodirnu stereognoziju, tj. prepoznavanje predmeta opipavanjem

U psihološkim i psihofizičkim istraživanjima, uobičajeno je razlikovati **pasivni dodir** (kad opažatelj nema utjecaja na prijem podražaja – netko vas, dok ne gledate, lagano bocne vrškom olovke) i **aktivni dodir** (kad opažatelj aktivno nadzire prijem podražaja – kad prstima klizimo površinom predmeta ili ih opipavamo). Također je pogodno razlikovati tzv. **taktilnu percepciju** (opažanje dodirivanjem, tj. osjet dodira uzrokovan isključivo podraživanjem kože) i **haptičku percepciju** (opažanje opipavanjem, tj. osjet dodira uzrokovan istodobnim pritjecanjem i kožnih i kinestetskih informacija; grčki hapto = hvatam, opipavam). Haptički sustav je sustav percepcije s pomoću kojeg je organizam doslovno u dodiru s okolinom. Haptička percepcija je normalno rezultat raznolikih interakcija organizma i okoline. Primjerice, kad opipavanjem nastojimo prepoznati predmet, istodobno primamo informacije o njegovom obliku i od kožnih mehanoreceptora i od kinestetskih mehanoreceptora što nam signaliziraju položaj prstiju i oblik što ga je naša šaka poprimila. Informacije što pristizu iz različitih receptora stapaju se u jedinstve svjesni osjetilni opažaj. Haptička percepcija nije posljedica postojanja posebne vrste receptora, nego integracijske aktivnosti moždane kore. Za pojavu haptičke percepcije nije dovoljna pasivna primjena kožnih i kinestetskih podražaja – potreban je aktivni dodir, tj. voljni i svrhoviti “istražujući” pokreti prstiju i šake.



Slika 24-6. Triginotalamički put prenosi osjet dodira i kinestezije iz područja lica. Prvi neuron osjetnog puta je pseudounipolarni neuron polumjesečastog ganglija (*ganglion semilunare*). Tijelo drugog neurona smješteno je u *nucleus pontis n. trigemini* (uočite da je tijelo drugog neurona za prijenos osjeta boli i temperature iz područja lica smješteno u spinalnoj jezgri, *nucleus spinalis n. trigemini* – za pojedinosti vidi 23. poglavlje!). Aksoni drugog neurona oblikuju *tractus trigeminothalamicus*, što završava u ventroposteromedijalnoj (VPM) jezgri talamusa. Odatle talamokortikalni aksoni (*fibrae thalamocorticales*) odlaze u primarnu somatosenzibilnu koru postcentralne vijuge.

Sposobnost opažanja i prepoznavanja oblika dodiranjem je **dodirna stereognozija** (*stereognosia* = prepoznavanje čvrstih tijela). ta je sposobnost u ljudi neobično dobro razvijena. Primjerice, u jednom istraživanju su ispitanici povezanih očiju trebali opipavanjem prepoznati 100 različitih predmeta iz svakodnevnog života. Oko 96% odgovora bilo je točno, a oko 94% točnih odgovora postignuto je unutar prvih 5 sekundi opipavanja predmeta. Poremećaj dodirne stereognozije je **astereognozija**, a uglavnom je posljedica ozljeda tjemene moždane kore.

Tri glavna snopa osjetnog puta za dodir i kinesteziju iz trupa i udova su: fasciculus gracilis, fasciculus cuneatus i lemniscus medialis

Kratke grane centralnih nastavaka primarnih mehanoreceptivskih neurona završavaju u dubokim slojevima dorzalnog roga, intermedijalnoj zoni i ventralnom rogu

Centralni nastavci mehanoreceptivskih neurona iz dubokih tkiva (potkožno tkivo, mišići, tetive, fascije, ligamenti, zglobovi) završavaju u specifičnim Rexedovim slojevima: oni iz Pacinijevih tjelešaca u III-VI. sloju, oni iz mišićnih vretena uglavnom u VI/VII. i IX. sloju, a oni iz tetivnih vretena u V-IX. sloju. Primarna aferentna vlakna što prenose kožni osjet poglavito završavaju u III. sloju, a SA vlakna uz to završavaju i u IV-VI. sloju. Samo jedna kolateralna pojedinačnog Ia vlakna (iz mišićnih vretena) uspostavlja sinapsu na proksimalnom dijelu dendrita α -motoneurona (monosinaptički refleks istežanja). Nadalje, brojna Ia i Ib vlakna monosinaptički završavaju na

neuronima Clarkeove jezgre (*nucleus thoracicus*) od kojih polazi dorzalni spinocerebelarni put. Dosad su istraženi ultrastruktura i način sinaptičkog završetka u dorzalnom rogu za 5 vrsta fiziološki definiranih mehanoreceptivskih centralnih nastavaka: 1) onih iz folikula dlake, 2) onih iz Pacinijevih tjelešaca, 3) RA vlakana iz Krauseovih tjelešaca (u jastučiću mačkine šape), 4) SA-I vlakana iz Merkelovih stanica i 5) SA-II vlakana iz Ruffinijevih tjelešaca. Sva ta vlakna uspostavljaju asimetrične sinapse na dendritima spinalnih neurona i njihov je glavni neurotransmiter glutamat. Na većini tih vlakana aksoaksonske sinapse (presinaptička inhibicija) uspostavljaju aksoni interneurona ili silaznih rafespinalnih i ceruleospinalnih putova. To omogućuje silaznu kontrolu i presinaptičku modulaciju prijenosa mehanoreceptivskih informacija.

Duge uzlazne grane centralnih nastavaka primarnih mehanoreceptivnih neurona uzlaže kroz istostrane dorzalne kolumne kao medijalni fasciculus gracilis i lateralni fasciculus cuneatus

Duge uzlazne grane centralnih nastavaka pseudounipolarnih neurona što prenose osjet finog dodira, pritiska, vibracije i kinestezije oblikuju **dorzalne bijele kolumne** – medijalni *fasciculus gracilis* i lateralni *fasciculus cuneatus*. Ti su aksoni raspoređeni tako da su oni iz slabinsko-križnih korjenova najmedijalnije, oni iz grudnih korjenova do njih, a oni iz vratnih korjenova najlateralnije. Pritom najveći broj aksona zapravo dolazi iz područja vratnog i grudno-slabinskog podebljanja kralježnične moždine (tu su dorzalni korjenovi najdeblji i povezani su s najvećim inervacijskim područjima). U križnim, slabinskim i donjih 6 grudnih odsječaka kralježnične moždine cijele dorzalne kolumne izgrađuje samo *fasciculus gracilis* (prenosi osjet iz nogu i donjeg dijela trupa). Otprilike na razini segmenta T6, lateralno od njega pojavi se i *fasciculus cuneatus*, što je posebno razvijen u vratnim segmentima (prenosi osjet iz ruku i gornjeg dijela trupa) (sl. 24-3).

Sve su to još uvijek neukriženi (istostrani) aksoni prvog neurona osjetnog puta za dodir i kinesteziju, a ti aksoni u somatotopnom rasporedu sinaptički završavaju u dvije jezgre na dorzalnoj strani kaudalnog dijela produljene moždine: *nucleus gracilis* i *nucleus cuneatus*. U tim je jezgrama smješteno tijelo drugog neurona tog osjetnog puta (sl. 24-3). Kroz dorzalne kolumne dio puta (nekoliko segmenata) uzlaže i primarna aferentna vlakna skupina Ia i Ib (mišićna i tetivna vretena), što onda ulaze u sivu tvar i sinaptički završavaju u *nucleus thoracicus Clarke* (ili u ventralnom rogu). No, dio tih aksona uzlaže sve do produljene moždine i sinaptički završi u *nucleus cuneatus accessorius* (ta se jezgra projicira u mali mozak).

Silazne grane centralnih nastavaka primarnih mehanoreceptivnih neurona mogu se protezati kroz nekoliko (najviše 10) segmenata. U vratnom i najvećem dijelu grudnog dijela dorzalnih kolumni, ta silazna vlakna oblikuju tanki *fasciculus interfascicularis Schultze*, u slabinskom području oblikuju *fasciculus septomarginalis* (Flechsigovo ovalno polje), a u križnim segmentima oblikuju Phillipe-Gombaultov trokut. Istim putovima silaze i propriospinalna vlakna iz dorzalnog roga kralježnične moždine.

Ozljede dorzalnih kolumni uzrokuju gubitak (ili bitno slabljenje) osjeta dodira i kinestezije na istoj strani tijela, a ispod razine ozljede. Točnije, sam osjet običnog, "grubog" dodira i pritiska ostaje uglavnom normalan (taj osjet prenosi

i anterolateralni sustav), no fini diskriminacijski dodir i osjet vibracije su vrlo poremećeni. Gubi se sposobnost procjene težine različitih predmeta odvagivanjem u ruci, kao i sposobnost prepoznavanja predmeta na temelju dodira (aktivni dodir – npr. slijepci s odgovarajućim ozljedama dorzalnih kolumni više ne bi mogli čitati Brailleovo pismo). Simptomi su najizraženiji u koži prstiju i dlanova. Također je teško poremećen osjet položaja i kretanja (kinestezija), posebice u distalnim dijelovima udova – mali pasivni pokreti ne prepoznaju se kao pokreti, nego jedino kao dodir ili pritisak, a čak i opsežniji pasivni pokreti udova mogu ostati nezamijećeni (ako su bolesniku povezane oči). Zbog svega toga, bitno su poremećeni i voljni pokreti, što postaju nespretni i slabo usklađeni (**ataksija dorzalnih kolumni**). Osim ozljeda, ranije je posebno čest uzrok takvih poremećaja bio *tabes dorsalis* (tercijarni stadij sifilisa) – zapravo, istraživanja te bolesti su i omogućila prve spoznaje o funkcijama dorzalnih kolumni.

Aksoni sekundarnih neurona (u nucleus gracilis et cuneatus) odlaze u luku ventromedijalno kao fibrae arcuatae internae, križaju stranu i oblikuju lemniscus medialis

Nucleus gracilis i *nucleus cuneatus* su jezgre smještene na dorzalnoj strani produljene moždine, a u njima su tijela drugog neurona ovog osjetnog puta. Aksoni tih neurona ulaze u tegmentum i u širokom luku, kao *fibrae arcuatae internae*, teku prema ventralno i medijalno (prema donjoj olivarnoj jezgri i piramidama), križaju središnju crtu i na suprotnoj strani oblikuju dorzoventralno usmjeren trokutasti snop, što se jasno uočava uz središnju crtu. Taj snop je *lemniscus medialis*. Kako lijevi i desni snop zauzimaju područje između lijevog i desnog donjeg olivarnog sklopa, često ih se označava kao *stratum interolivare lemnisci* (na Weigert preparatima). Dakle, osjetni put za fini dodir i kinesteziju križa stranu tek na razini produljene moždine. *Lemniscus medialis* uzlaže kroz tegmentum moždanog debla i sinaptički završava u ventroposterolateralnoj (VPL) jezgri talamusa.

Treći neuron smješten je u ventroposterolateralnoj (VPL) jezgri talamusa, a njegovi aksoni završavaju u primarnoj somatosenzibilnoj kori postcentralne vijuge (polja 3, 1 i 2)

Lemniscus medialis sinaptički završava poglavito u **ventroposterolateralnoj (VPL) jezgri talamusa**, u kojoj je smješteno tijelo trećeg neurona osjetnog puta. Odatle talamokortikalni aksoni kroz kapsulu internu pristupaju **primarnoj somatosenzibilnoj moždanoj kori** (fiziološki definirano **polje SI**) postcentralne vijuge. Ta kora zapravo obuhvaća tri usporedna Brodmannova polja (3, 1 i 2), pri čemu se polje 3 na temelju fizioloških razlika dijeli u podpolja 3a i 3b (sl. 24-4). Sva četiri dijela polja SI (**3a, 3b, 2 i 1**) imaju zasebnu somatotopnu reprezentaciju kože i dubokih tkiva suprotne strane tijela, a u sva četiri polja talamokortikalni aksoni završavaju u IV. sloju moždane kore (unutarnji zrnati sloj) – no, kolaterale tih aksona mogu sinaptički završiti u VI. sloju.

Većina talamokortikalnih aksona završi u poljima 3a i 3b, a potom se neuroni tih polja projiciraju u susjedna polja 1 i 2. Osim toga, sva četiri polja se projiciraju u sekundarno somatosenzibilno polje (SII – Brodmannovo polje 43) smješteno u ventrolateralnom uglu između Silvijeve i Rolandove brazde (sl. 24-4). Asocijacijski somatosenzibilni

korteks zauzima i gornji tjemeni režnjic (Brodmannova polja 5 i 7).

Razaranje sva 4 primarna polja (SI, tj. 3a, 3b, 1 i 2) uzrokuje poremećaj kinestezije i nesposobnost dodirnog prepoznavanja veličine, teksture i oblika predmeta; no, osjet boli i temperature obično nisu izgubljeni nego su samo promijenjeni. Na temelju brojnih pokusa na majmunima, čini se da je polje 1 poglavito uključeno u prepoznavanje teksture predmeta (npr. hrapavost, glatkost), dok je polje 2 poglavito uključeno u prepoznavanje oblika i veličine predmeta.

Svaki dio kože somatotopski je predstavljen u primarnoj somatosenzibilnoj kori sukladno broju receptora u njemu

Put za prijenos mehanorepcijskih informacija, opisan u prethodnim odlomcima, na svim je svojim postajama ustrojen topografski, tj. **somatotopno**. To znači da je svaki djelić kože povezan s točno određenim skupinama neurona u produljenoj moždini, talamusu i moždanoj kori – prijenos osjetnih informacija iz kože u moždanu koru je “od točke u točku”.

Neka područja kože (npr. jagodice prstiju, usne) su mnogo gušće inervirana od, primjerice, kože trbuha ili leđa. Ta područja su ne samo osjetljivija na podražaje, nego su i predstavljena u nerazmjerno velikim dijelovima primarne somatosenzibilne kore. Stoga je osjetni *homunculus* (sl. 24-5) nalik maloj nakazi golemih šaka, lica i ustiju, a sličnog trupa, tanašnih ruku i kratkih, zdepastih nogu (isto vrijedi i za motoričku reprezentaciju).

Posljedica takvog somatotopnog ustrojstva je da svaki neuron primarne somatosenzibilne kore ima odgovarajuće **receptivno polje** na tjelesnoj površini, te da je većina tih neurona povezana s točno određenom vrstom mehanoreceptora.

Kortikalni somatosenzibilni neuroni imaju vrlo malu spontanu aktivnost (ili su posve “nijemi”), a aktiviraju se tek nakon podraživanja specifičnog područja kože – dakle, imaju receptivna polja. Receptivna polja su najmanja (i njihov je broj po jedinici površine kože najveći) u područjima kože što su najgušće inervirana i stoga najosjetljivija na dodirne podražaje (jagodice prstiju, usne). Primjerice, 1 cm² kože jagodice ljudskog prsta sadrži oko 2500 mehanoreceptora; od toga su 1500 Meissnerova tjelešca, 750 su Merkelove stanice, a oko 75 su Pacinijeva i Ruffinijeva tjelešca. Sve te receptore inervira oko 300 mijeliniziranih primarnih aferentnih vlakana. Svako aferentno vlakno sinaptički je povezano s 20 Meissnerovih tjelešaca, a svako tjelešce je povezano s 2 do 5 aferentnih vlakana (dakle, riječ je o opsežnoj konvergenciji i divergenciji signala već na razini perifernih receptora). No, u koži podlaktice i nadlaktice sve je manje receptora, receptivna polja su sve veća, a sposobnost razlikovnog dodira sve slabija – receptivna polja kože trupa su oko 100 puta veća od onih u jagodicama prstiju! S druge strane, oko 100 puta više moždane kore povezano je s jedinicom površine kože jagodice prsta nego s jedinicom površine kože leđa. Dakle, najveći dio somatosenzibilne kore povezan je s najgušće inerviranim i stoga funkcionalno najvažnijim dijelovima kože.

Neuroni primarne somatosenzibilne kore raspoređeni su u okomite stupiće što analiziraju specifičnu vrstu mehaničkog podražaja

Većina somatosenzibilnih neurona reagira samo na jednu vrstu podražaja (dodir, pritisak, temperaturu, bol). Neuroni što reagiraju na površinski, kožni dodir, ne reagiraju na duboki potkožni pritisak. Štoviše, neki od tih neurona reagiraju samo na pomicanje dlake, dok drugi odgovaraju samo na postojano utiskivanje dijela kože (pritisak). Neuroni što analiziraju istu vrstu podražaja u somatosenzibilnoj kori raspoređeni su u okomite stupiće koji se protežu kroz svih šest slojeva moždane kore (slično kao orijentacijske kolumne u vidnoj moždanoj kori). Neke od tih stupića aktiviraju podražaji iz Meissnerovih RA-receptora, druge kolumne aktiviraju podražaji iz Merkelovih SA-receptora, treće aktiviraju podražaji iz folikula dlake, a neki stupići reagiraju samo na podražaje što dolaze iz Pacinijevih tjelešaca. Svi neuroni jednog stupića primaju podražaje samo iz malog područja kože (istog receptivnog polja). Stoga takvi stupići predstavljaju elementarne funkcionalne jedinice za obradu informacija u moždanoj kori.

Nervus trigeminus prenosi osjet dodira i kinestezije iz područja lica

Prvi neuron osjetnog puta za dodir i kinesteziju iz područja lica smješten je u polumjesečastom gangliju

Prvi neuron osjetnog puta za dodir i kinesteziju iz područja lica su pseudounipolarne stanice polumjesečastog ganglija (*ganglion semilunare* – sl. 24-6). Periferni nastavci tih stanica su u dodiru s mehanoreceptorima u koži i potkožnom tkivu lica, a centralni nastavci ulaze u pons i sinaptički završavaju u glavnoj osjetnoj jezgri trigeminusa (*nucleus pontinus n. trigemini*). Pritom valja ukazati na jednu značajnu iznimku: za razliku od svih ostalih osjetnih sustava, proprioceptijski neuroni čiji periferni nastavci do mehanoreceptora u području lica dopijevaju kroz ogranke trigeminusa, jedini su primarni osjetni neuroni smješteni unutar središnjeg živčanog sustava. Tijela tih neurona oblikuju posebnu jezgru trigeminusa – *nucleus mesencephalicus n. trigemini*.

Drugi neuron smješten je u glavnoj (pontinoj) jezgri trigeminusa, a treći neuron u VPM jezgri talamusa

Tijelo drugog neurona smješteno je u glavnoj jezgri trigeminusa, a aksoni tih neurona križaju stranu i zajedno s aksonima neurona spinalne jezgre trigeminusa (*nucleus spinalis n. trigemini*) oblikuju trigeminotalamički put (*tractus trigeminotalamicus*). Taj put prati *lemniscus medialis*, ali završava u ventroposteromedijalnoj (VPM) jezgri talamusa, gdje je tijelo trećeg (talamokortikalnog) neurona. Talamokortikalni aksoni trećeg neurona osjetnog puta za dodir i kinesteziju iz područja lica iz VPM jezgre odlaze u primarno somatosenzibilno polje moždane kore (*gyrus postcentralis*, polja 3a, 3b, 1 i 2).

Uho – organ sluha i ravnoteže

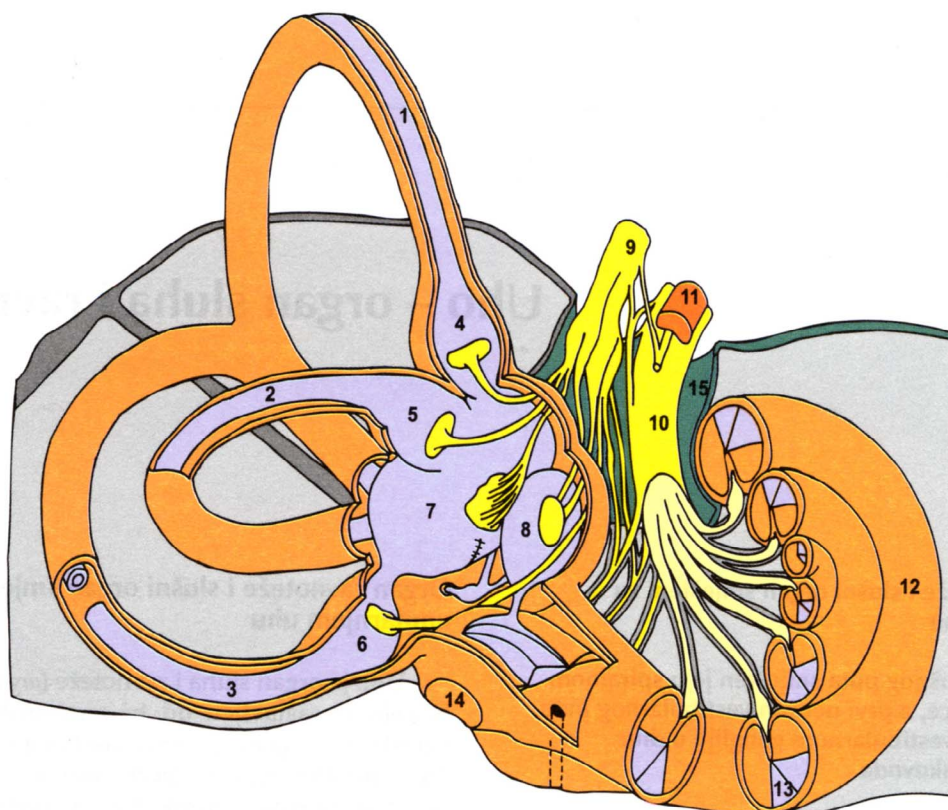
Organ ravnoteže i slušni organ smješteni su u unutarnjem uhu

Uho je organ sluha i ravnoteže (*organum vestibulocochleare*) sastavljen od tri anatomska odsječka: vanjskog uha (*auris externa*), srednjeg uha (*auris media*) i unutarnjeg uha (*auris interna*). Vanjsko uho sastoji se od uške i vanjskog zvukovoda (*meatus acusticus externus*), a srednje uho sastoji se od bubnjišta (*cavum tympani*), mastoidnih ćelija (*cellulae mastoideae*) i Eustahijeve slušne cijevi (*tuba auditiva*). U srednjem uhu smještene su i tri slušne koščice (*malleus, incus* i *stapes*) i uz njih vezana dva mala poprečnoprugasta mišića (*musculus stapedius* i *musculus tensor tympani*). Od vanjskog zvukovoda srednje uho odvojeno je bubnjićem (*membrana tympani*), a s unutarnjim uhom povezuju ga dva mala koštana prozorčića (*fenestra ovalis* = *fenestra vestibuli* i *fenestra rotunda* = *fenestra cochleae*) prekrivena tanašnim membranama. Baza stremena (*basis stapedis*) uložena je u ovalni prozorčić (*fenestra ovalis*) i titranje bubnjića prenosi na tekućinu unutarnjeg uha. Unutarnje uho je složen sustav koštanih šupljina u kojima su smještene dvije funkcionalne cjeline: organ ravnoteže (*organum vestibulare*) i slušni Cortijev organ (*organum spirale*). Uobičajeno je unutarnje uho podijeliti na dva temeljna anatomska dijela, koštani labirint (*labyrinthus osseus*) i membranski labirint (*labyrinthus membranaceus*) (sl. 25-1). Membranski labirint ispunjen je endolimfom, a oko njega je

perilimfa. Membranski dio organa ravnoteže sastoji se od 5 dijelova: tri polukružne cjevčice, tj. kanalića (*ductus semicirculares*), jedne membranske vrećice (*sacculus*) i jedne membranske mješine (*utricleus*). Membranski dio slušnog organa je *ductus cochlearis*, smješten u pužnici.

Prvi neuron slušnog puta smješten je u spiralnom gangliju pužnice, a prvi neuron vestibularnog puta smješten je u vestibularnom gangliju u dnu unutarnjeg zvukovoda

Nervus vestibulocochlearis sastoji se od perifernih i centralnih nastavaka prvog neurona slušnog i vestibularnog puta, a to su bipolarne stanice spiralnog ganglija pužnice (*ganglion spirale*) i vestibularnog ganglija (*ganglion vestibulare Scarpa*) (sl. 25-1). Spiralni ganglij je smješten u spiralnom kanalu (dakle, u unutarnjem uhu), dok je vestibularni ganglij smješten izvan unutarnjeg uha, na dnu unutarnjeg zvukovoda (*fundus meatus acustici interni*). Unutarnji zvukovod je dug oko 1 cm, a sadrži sljedeće žilno-živčane elemente: *nervus vestibulocochlearis, nervus facialis, nervus intermedius* i *vasa labyrinthica*. Navedene moždane živce moždane ovojnice prate sve do dna zvukovoda, pa tako perilimfa unutarnjeg uha i cerebrospinalna tekućina međusobno komuniciraju. *Nervus vestibulocochlearis* je u unutarnjem zvukovodu jedinstven snop aksona, sastavljen od dva manja snopića:



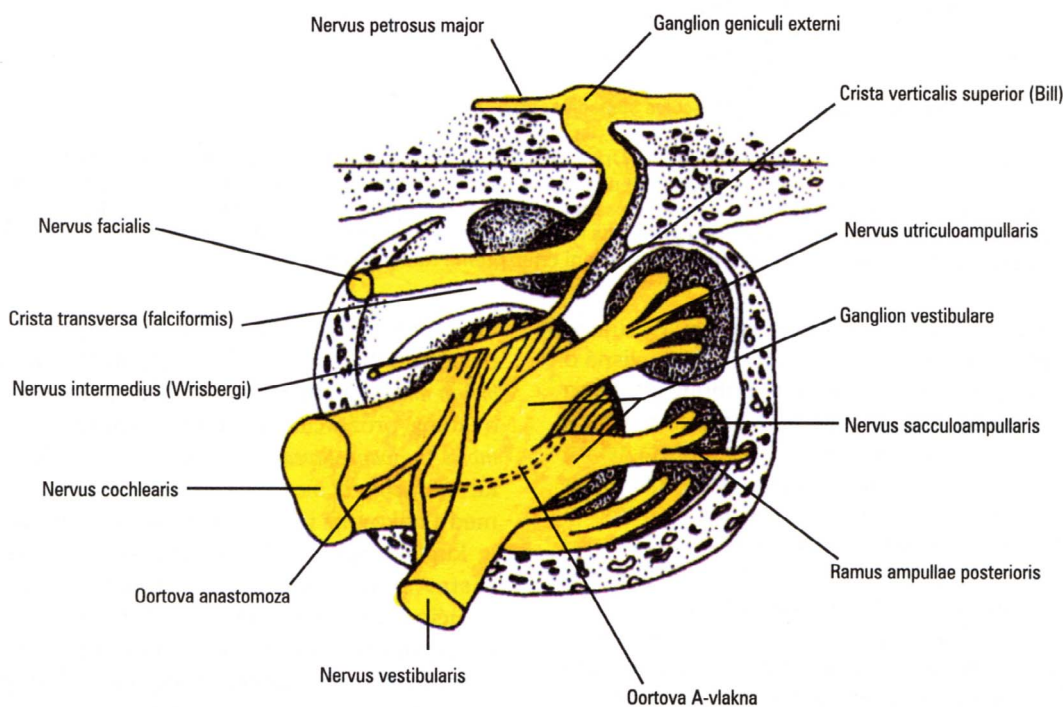
Slika 25-1. Crtež koštanog i membranskog labirinta, unutarnjeg zvukovoda i u njemu smještenih moždanih živaca. 1. ductus semicircularis anterior s. superior; 2. ductus semicircularis lateralis; 3. ductus semicircularis posterior; 4. ampulla superior; 5. ampulla lateralis; 6. ampulla posterior; 7. utricleus; 8. sacculus; 9. nervus vestibularis; 10. nervus cochlearis; 11. nervus facialis; 12. cochlea; 13. ductus cochlearis; 14. fenestra vestibuli (= fenestra ovalis); 15. meatus acusticus internus. Za pojedinosti vidi tekst. Nacrtano, uz izmjene, prema Rauber-Kopsch (1987).

slušnog živca (*nervus cochlearis*) sastavljenog od 30.000 do 40.000 aksona te vestibularnog živca (*nervus vestibularis*) sastavljenog od 8.000 do 10.000 aksona. Periferni nastavci bipolarnih neurona vestibularnog ganglija oblikuju dva ogranka vestibularnog živca: *nervus utriculoampullaris* (= *nervus vestibularis superior*) i *nervus sacculoampullaris* (= *nervus vestibularis inferior*). Stoga je često i sam ganglij podijeljen na gornji i donji dio, a oba dijela spaja suženje, *isthmus ganglionaris*. Dno unutarnjeg zvukovoda tri grebena (jedan poprečni – *crista transversa*, te da okomita – *crista verticalis superior* i *crista verticalis inferior*) podijele u četiri kvadranta (sl. 25-2). U prednjem gornjem kvadrantu je rupičasto polje za prolaz aksona facijalnog živca (*area nervi facialis*), u prednjem donjem kvadrantu je spiralni skup rupica (*tractus spiralis foraminosus* = *area cochleae*) kroz koje prolaze aksoni slušnog živca. *Nervus utriculoampullaris* u unutarnje uho ulazi kroz dva rupičasta polja dna unutarnjeg zvukovoda: *area vestibularis superior* i *macula cribrosa superior*. Kad dospije u predvorje unutarnjeg uha, taj se živac podijeli u tri grane: *ramus utricularis* (za *macula utriculi*), *ramus ampullaris anterior* (za prednji ampularni greben) i *ramus ampullaris lateralis* (za lateralni ampularni greben). *Nervus sacculoampullaris* još u unutarnjem zvukovodu se podijeli na dvije grane: *ramus saccularis*, što kroz *area vestibularis inferior* i *macula cribrosa media* pristupa na *macula sacculi*; *ramus ampullae posterioris*, što kroz *foramen singulare* i *macula cribrosa inferior* pristupa na greben donje ampule.

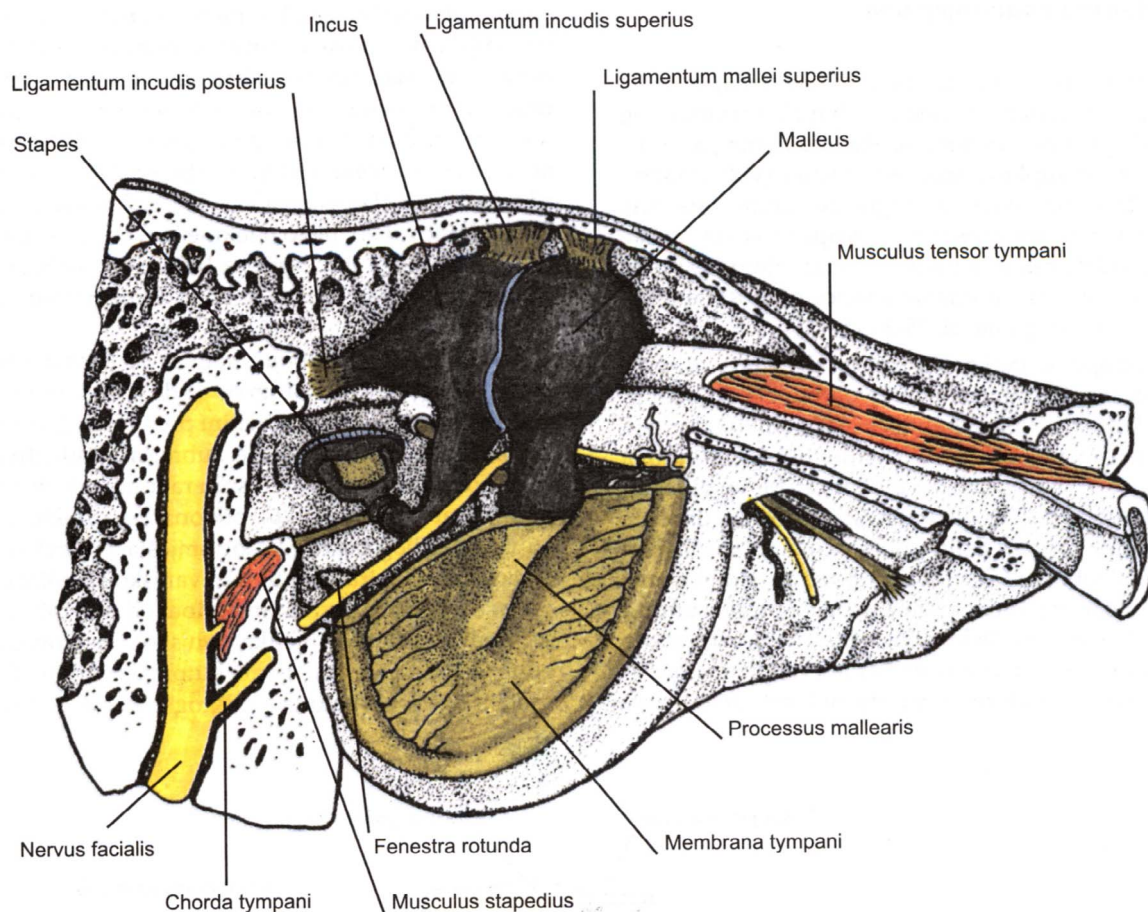
Bubnjić i slušne koščiце prenose titranje zraka na tekućinu unutarnjeg uha

Bubnjište (*cavum tympani* = *tympanon*) je mala šupljina smještena između bubnjića i unutarnjeg uha, duboka oko 15 mm, visoka oko 15 mm, a široka 2-6 mm. Ta šupljina ima šest stijenki (Dodatni okvir 25-1), no ovdje nas poglavito zanima lateralna stijenka, tj. bubnjić (*membrana tympani*), koji bubnjište odvaja od vanjskog zvukovoda, a titranje zraka preko bubnjišnog sustava slušnih koščića prenosi na tekućinu unutarnjeg uha (sl. 25-3 i 25-4).

Bubnjić je tanka (0,7 mm), ali čvrsta okrugla membrana, što vanjski zvukovod odvaja od bubnjišta. Ukupna površina bubnjića je 85 mm² (vodoravni promjer 8-9 mm, okomiti promjer 8,5-10 mm), a fiziološki aktivna površina je 55 mm². Manji dio bubnjića je učvršćen uz rub bubnjišne usjekline (*incisura tympanica*); to je tzv. Schrapellova membrana ili mlohavi dio bubnjića (*pars flaccida*) što se zbog djelovanja tlaka može ispuciti prema van ili prema unutra (ovisno o smjeru djelovanja tlaka). Veći, napeti dio bubnjića (*pars tensa*) ima podebljan rub (*limbus membranae tympani*) uložen u bubnjišni žlijeb (*sulcus tympanicus*), uz koji je učvršćen prstenom vezivnog tkiva (*anulus fibrocartilagineus*). Granicu napetog i mlohavog dijela na vanjskoj površini bubnjića označuju *prominentia mallearis* (izbočina uzrokovana bočnim nastavkom čekića, *processus lateralis mallei*) i dvije male prugice (*stria membranae tympani anterior*, *stria membranae tympani posterior*) što nastaju od dva nabora (*plica mallearis anterior* i *plica mallearis posterior*). Bubnjić nije ravan, nego nalikuje lijevku, a najdublja točka tog lijevka (tzv. "pupak



Slika 25-2. Tri koštana grebena dijele koštano dno unutarnjeg zvukovoda u četiri kvadranta. To su: poprečni greben (*crista transversa* s. *falciformis*), gornji okomiti greben (*crista verticalis superior* = Billov greben) i donji okomiti greben (*crista verticalis inferior*). To su važni topografski pokazatelji za kirurge koji operiraju u području unutarnjeg uha i zvukovoda. Za pojedini vidi tekst, a ovdje ističemo da postoji anastomoza vestibulokohlearnog živca i Wrisbergovog živca (*nervus intermedius Wrisbergi*). Nadalje, ima i aberantnih vlakana: a) *ramus cochleovestibularis* sastoji se od aberantnih vlakana sakularnog živca (*nervus saccularis*), što kroz Boettcherov ganglij (izdvojeni djelić vestibularnog ganglija) prelaze u slušni živac (*nervus cochlearis*); b) tzv. Oortova A-vlakna i B-vlakna, tj. aberantna vlakna slušnog živca. A-vlakna prolaze kroz vestibularni ganglij pa se vrate u slušni živac, a B-vlakna idu prvo usporedno s A-vlaknima, pa se uz vestibularni ganglij razdijele u dva snopića (nalik slovu »V«), od kojih se jedan vraća u slušni živac, dok se drugi nastavlja kroz vestibularni živac. Tako ta B-vlakna oblikuju Oortovu anastomozu; njihova je funkcija slabo poznata. Nacrtno, uz izmjene, prema Rauber-Kopsch (1987).



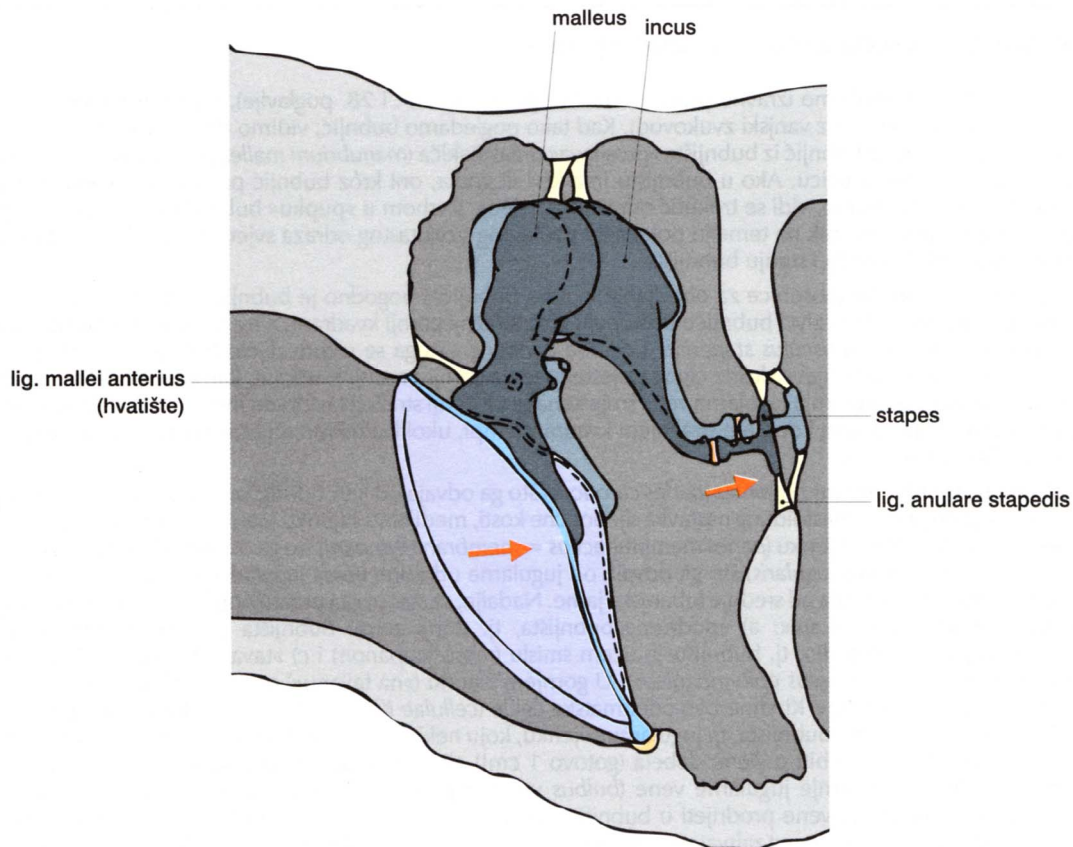
Slika 25-3. Prikaz položaja slušnih košćica i bubnjića. Držak čekića (*processus mallearis*, *manubrium mallei*) srastao je s bubnjićem (*membrana tympani*), a baza stremena uložena je u ovalni prozorčić. Košćice su međusobno povezane zglobovima, a uz stijenke bubnjišta učvršćene su ligamentima. Uočite da se tetiva *m. tensor tympani* hvata na držak čekića, dok se tetiva stremenog mišića hvata na stremen. Uočite također da je *chorda tympani* u posebnom odnosu s bubnjićem i slušnim košćicama. Crno polje je okrugli prozorčić (*fenestra rotunda*). Pojednostavljeni crtež prema Rauber-Kopsch (1987).

bubnjića”, *umbo membranae tympani*) smještena je bliže donjem prednjem rubu bubnjića. Nadalje, cijeli bubnjić je nagnut prema van i prema naprijed, pod kutom od 45-50° u odnosu na vodoravnu ravninu i otvorenim prema van (to je tzv. kut priklona, kut inklinacije bubnjića); podjednako velik kut u odnosu na središnju ravninu, ali otvoren prema natrag, je tzv. kut otklona (kut deklinacije) bubnjića. Zbog takvog kosog smještaja i ljevkastog oblika, gornja i stražnja stijenka vanjskog zvukovoda prelaze u bubnjić pod tupim kutom od oko 140°, dok se prednja i donja stijenka vanjskog zvukovoda s bubnjićem spajaju pod ostrim kutom od oko 30°. Tako nastaju dva mala zatona vanjskog zvukovoda (*recessus meatus acustici externi anterior et inferior*). Vjeruje se da je osjetljivost bubnjića na zvučne valove ovisna o kutu priklona (inklinacije), te da je bubnjić glazbeno nadarenih osoba “uspravniji” od bubnjića nemuzikalnih osoba. Inače, bubnjić novorođenčeta (zbog plitkoće zvukovoda) još je blizu površini i postavljen skoro vodoravno, a nakon drugog mjeseca života postupno tone u dubinu i poprima konačni kosi položaj usporedno s preoblikovanjem sljepoočne kosti. Eustahijeva slušna cijev (*tuba auditiva*) je koštano-hrskavični kanal što se jednim ušćem (*ostium tympanicum tubae auditivae*) otvara u bubnjište, a drugim ušćem (*ostium pharyngicum tubae auditivae*) u nosni dio ždrijela (*nasopharynx*). Kad god gutamo, otvori se nakratko ždrijelno ušće slušne cijevi i malo zraka proдре u bubnjište. To je bitno stoga što se tako izjednačuje tlak zraka s obje strane bubnjića (u bubnjištu i u vanjskom

zvukovodu) i omogućuje slobodno titranje bubnjića. Pored toga, kroz slušnu cijev sekret što se trajno stvara u bubnjištu istječe u ždrijelo.

Slušne košćice (*ossicula auditus*) su čekić (*malleus*), nakovanj (*incus*) i stremen (*stapes*) (sl. 25-3). Međusobno su povezane zglobovima, a uz stijenke bubnjišta učvršćuju ih ligamenti. Nadalje, držak čekića (*manubrium mallei*) je srastao s bubnjićem, a spoj stremena i ovalnog prozorčića je zapravo sindezmiza (*syndesmosis tympanostapedialis*). Zglob između nakovnja i čekića (*articulatio incudomallearis*) je sedlast, a zglob između nakovnja i stremena (*articulatio incudostapedialis*) je kuglast zglob. Te tri slušne košćice djeluju kao sustav poluga što titranje bubnjiće prenosi na tekućinu u unutarnjem uhu (sl. 25-4). Fiziološki aktivna površina bubnjića je 55 mm², a površina membrane ovalnog prozorčića je svega 3 mm². Stoga dolazi do znatnog pojačavanja signala (oko 18 puta) kroz provodni sustav slušnih košćica. To pojačavanje (amplifikacija) još se malo uveća (oko 1,3 puta) stoga što košćice djeluju kao poluga, pa je pri titranju zraka frekvencijom od 2.400 Hz signal na ovalnom prozorčiću ukupno pojačan oko 22 puta. Inače, pri toj frekvenciji bubnjić titra kao jedinstvena čvrsta ploča, dok pri višim frekvencijama različiti dijelovi bubnjića titraju neovisno jedni od drugih.

U bubnjištu su smještena i dva mala poprečnoprugasta mišića slušnih košćica (*musculi ossiculorum auditus*): zatezač bubnjića (*musculus tensor tympani*) i stremeni mišić (*musculus stapedius*) (sl. 25-3). Mišić zatezač bubnjića hvata se za držak



Slika 25-4. Slušne koščice djeluju kao sustav poluga što titranje bubnjića prenosi na tekućinu unutarnjeg uha. Strelice označavaju smjer prenošenja titraja bubnjića, a pune i crtkane crte označavaju dva različita položaja bubnjića i slušnih koščica. Pojednostavljeni crtež prema Rauber-Kopsch (1987).

čekića, pa svojom kontrakcijom zateže bubnjić i prigušuje njegovo titranje. Stremeni mišić hvata se na glavu i stražnji krak stremena i ima sličnu funkciju. To je ujedno najmanji poprečnoprugasti mišić ljudskog tijela. *Musculus tensor tympani* razvija se od prvog ždrijelnog luka, pa ga stoga inervira medijalni pterigoidni živac (*nervus pterygoideus medialis*), ogranak donjeg čeljusnog živca (*nervus mandibularis*). Stremeni mišić razvija se iz drugog ždrijelnog luka, pa ga stoga inervira ogranak facijalnog živca (*ramus stapedius nervi facialis*). Ta dva mišića vjerojatno svojim tonusom održavaju sustav slušnih koščica u stanju optimalne utegnutosti (za najučinkovitiji prijenos titranja), ali i svojim prigušujućim učinkom zaštićuju osjetne organe unutarnjeg uha od presnažnog podraživanja, tj. prekomjerne buke. *Musculus tensor tympani* ima mišićna vretena (a *m. stapedius* ih nema), pa stoga ima ključnu ulogu u refleksnim kontrakcijama oba mišića. Taj se refleks u ljudi aktivira tek pri znatnoj buci (70-80 dB) i uz to je konsenzualan (to znači da se mišići kontrahiraju u oba uha nakon presnažnog podraživanja samo jednog uha). No, treba kazati da uloga tih mišića ipak nije posve razjašnjena. Primjerice, latencija opisanog refleksa je prilično duga (65-130 msec za potpunu kontrakciju!), što baš ne govori u prilog zaštitnoj ulozi tih mišića (refleks je prilično spor, a potpuna kontrakcija oba mišića smanji prenesenu jačinu zvuka za najviše 10 dB). Nadalje, kontrakcije tih mišića jače prigušuju duboke frekvencije, no značenje toga nije posve jasno.

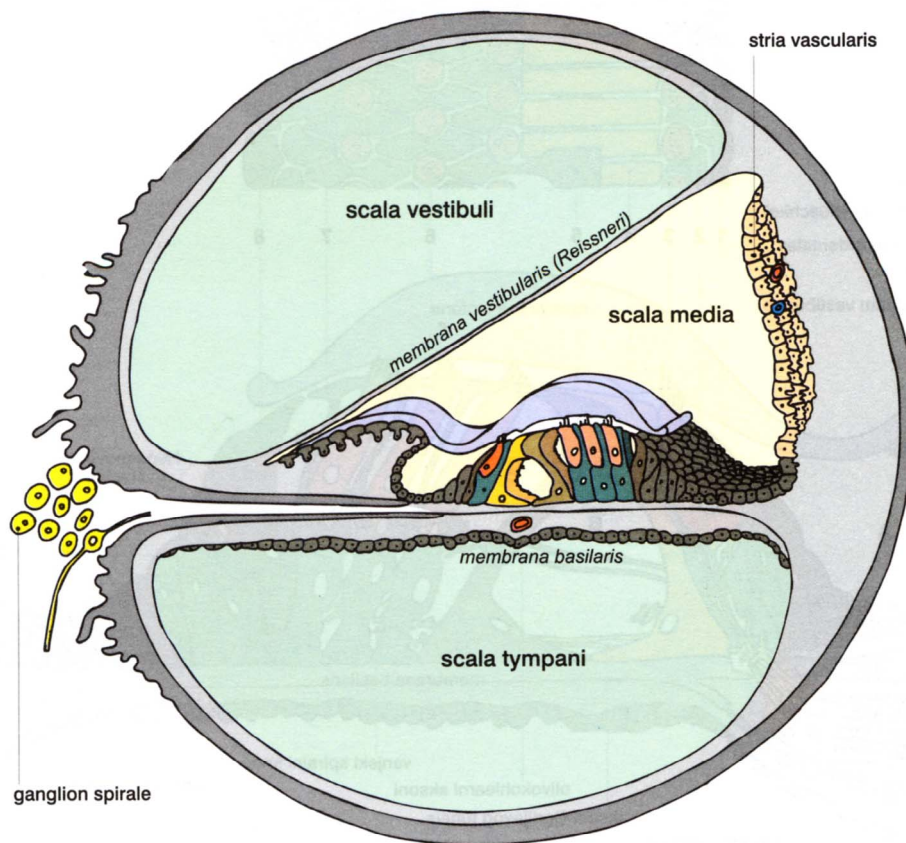
Cortijev slušni organ smješten je u pužnici

Pužnica ima tri zavojita "stubišta" (scalae) ispunjena tekućinom, a u srednjem stubištu smješten je dio membranskog labirinta (ductus cochlearis) s Cortijevim spiralnim organom

Pužnica (*cochlea*) je dio koštanog labirinta u kojem je smješten Cortijev slušni organ. Pužnica je zapravo dva i pol puta zavijena koštana cijev (*canalis spiralis cochleae*), duga 30-37,5 mm i nalik puževoj kućici, a ta cijev ima tri odsječka, tj. tri zavojita "stubišta" (*scalae*) ispunjena tekućinom (sl. 25-5):

- scala vestibuli*, ispunjena perilimfom,
- scala media* (= *ductus cochlearis*, dio membranskog labirinta), što sadrži Cortijev osjetni organ i ispunjena je endolimfom,
- scala tympani*, ispunjena perilimfom.

Pužnica ima bazu (*basis cochleae*) promjera 7-8 mm, uzdužnu os (*modiolus*) dugu 3 do 4,5 mm te vršak (*cupula cochleae*). *Pars vestibularis cochleae* je početni dio pužničkog kanala, spojen s predvorjem (*vestibulum*) koštanog labirinta. Odatle polazi uzlazno stubište, tj. stubište predvorja (*scala vestibuli*) kojim se val pokrenute perilimfe (nakon titranja bubnjića i stremena u ovalnom prozorčiću) uspinje prema vršku pužnice i tu kroz mali otvor (*helicotrema*) prelazi u silazno stubište, tj. stubište bubnjišta (*scala tympani*) kojim silazi prema okruglom prozorčiću prekrivenom sekundarnim bubnjićem (*membrana tympani secundaria*).



Slika 25-5. Pužnični kanal (*canalis spiralis cochleae*) sadrži tri stubišta: uzlazno (*scala vestibuli*), srednje (*scala media*) i silazno (*scala tympani*). Srednje stubište (= *ductus cochlearis*) od vestibularnog odvaja *membrana vestibularis*, a od bubnjišnog *membrana basilaris*, na kojoj počiva Cortijev organ. *Ganglion spirale* smješten je u spiralnom kanalu modiola. Za pojedinosti vidi tekst. Nacrtano, uz izmjene, prema Rauber-Kopsch (1987).

Stubišta nastaju tako što se od spiralno zavijene koštane osi pužnice (*modiolus*) cijelom duljinom odvajaju dva koštana listića:

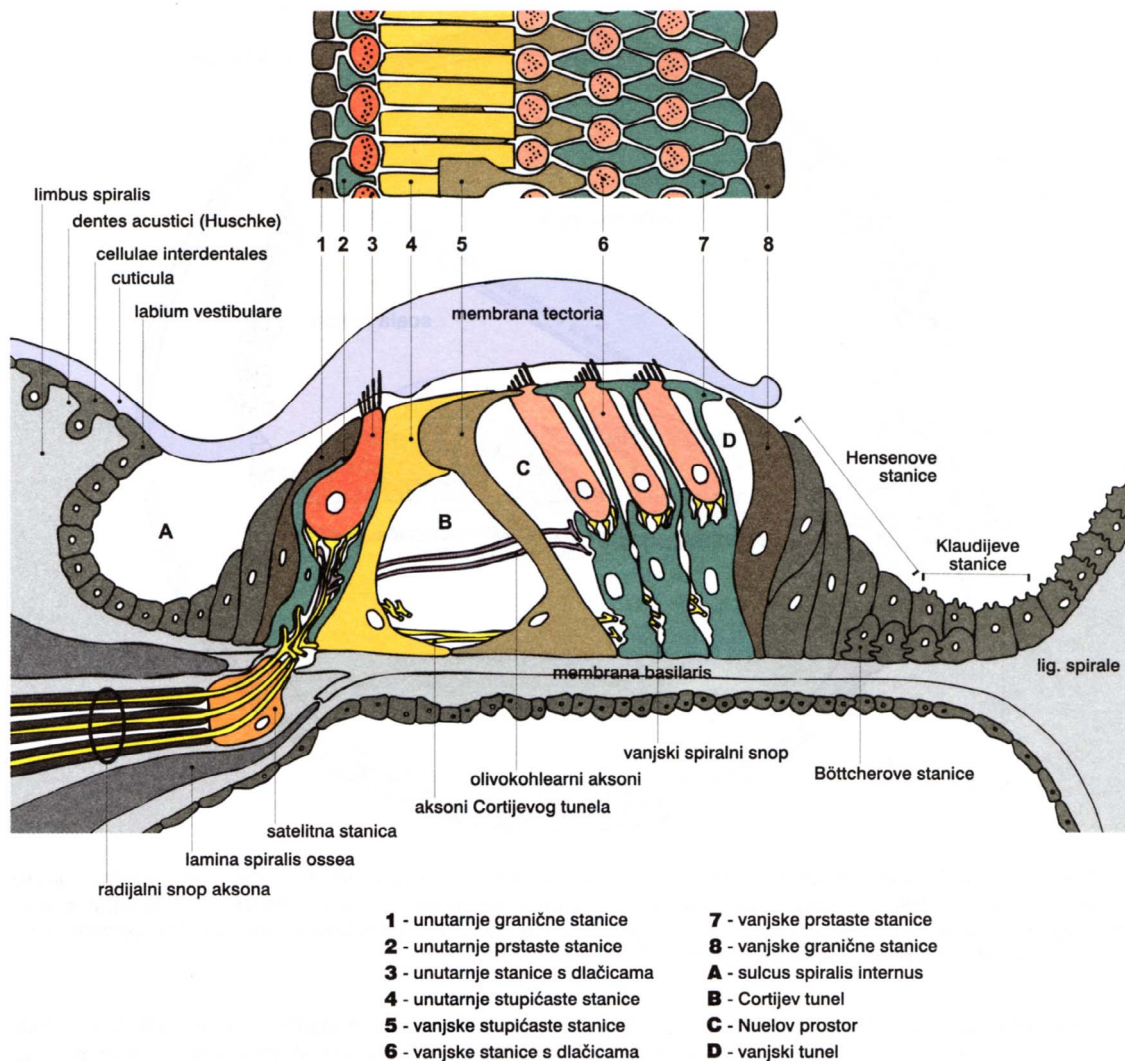
- Pregrada pužnice (*septum cochleae*), što se spaja sa zbijenom čahurom pužnice i razdvaja pojedine zavoje pužnice.
- Spiralna koštana pločica (*lamina spiralis ossea*), što se s dva sloja listića (*lamellae*) izbočuje u spiralni pužnični kanal i nepotpuno ga podijeli na uzlazno (*scala vestibuli*) i silazno (*scala tympani*) stubište. No, kad se na koštanu pločicu nadoveže membranska (*lamina spiralis membranacea*), dva se stubišta posve razdvoje i nastaje srednje stubište (*scala media*), tj. membranski dio pužničnog labirinta (*ductus cochlearis*). Tako nastaju tri opisana stubišta (*scalae*).

Dakle, četiri stijenke cijelog spiralnog pužničnog kanala (*canalis spiralis cochleae*) čine sljedeći elementi: *modiolus* (medijalna stijenka), *septum cochleae* (krov i dno) te koštana čahura pužnice (lateralna stijenka).

I *modiolus* i *lamina spiralis ossea* prepuni su šupljina. U tim se šupljinama nalaze spiralni ganglij (*ganglion spirale*), tj. tijela prvog neurona slušnog puta, kao i periferni i centralni nastavci bipolarnih neurona spiralnog ganglija (sl. 25-5). Baza modiola (*basis modioli*) okrenuta je prema unutarnjem zvukovodu – točnije, čini upravo onaj dio dna unutarnjeg zvukovoda, na kojem je smješten *tractus spiralis foraminosus* (kroz čije rupice centralni nastavci bipolarnih neurona spiralnog ganglija izlaze u unutarnji zvukovod i oblikuju slušni živac, *nervus cochlearis*). Tijela bipolarnih neurona spiralnog ganglija smještena su na spoju modiola i spiralne

koštane pločice, tj. u *canalis spiralis modioli*. Centralni nastavci silaze kroz uzdužne kanaliće modiola (*canales longitudinales modioli*), a periferni nastavci bipolarnih neurona kroz radijalne kanaliće koštane pločice (*canales radiales laminae spiralis osseae*) pristupaju osjetnim stanicama Cortijevog organa (sl. 25-5 i 25-6).

Ductus cochlearis je membranski dio pužničnog labirinta. Ta cjevčica (duga oko 31 mm) ima trokutast presjek (sl. 25-5), a od njezine ukupne duljine 58% je smješteno u bazalnom zavoju pužnice, 29% u srednjem i 13% u vršnom (apikalnom) zavoju pužnice. Vrh trokuta počiva na rubu spiralne koštane pločice, a bazu trokuta čini lateralna stijenka pužničnog kanala. U uspravnoj glavi, dno, tj. donju stijenku (*paries tympanicus ductus cochlearis*) čini *lamina spiralis membranacea* (= *limbus laminae spiralis osseae* + *lamina s. membrana basilaris*), lateralnu stijenku oblikuje *ligamentum spirale cochleae* (kojeg prekriva *stria vascularis* – sl. 25-5), a krov, tj. nakošenu gornju stijenku oblikuje Reissnerova membrana (*membrana vestibularis Reissneri*). Dakle, Reissnerova membrana odvaja srednje stubište od uzlaznog (vestibularnog), a bazilarna membrana odvaja srednje stubište od silaznog (bubnjišnog) stubišta (sl. 25-5). Srednje stubište (= *ductus cochlearis*) ispunjeno je endolimfom, dok su uzlazno i silazno stubište ispunjeni perilimfom. *Membrana vestibularis* medijalno je pričvršćena uz pokosnicu spiralne koštane pločice, a lateralno je pričvršćena uz gornji rub spiralnog ligamenta. U odnosu na bazilarnu membranu položena je pod kutom od 30-35°. *Ligamentum spirale* je (na presjeku) klinasto podebljanje specifičnog vezivnog tkiva vanjske (lateralne) stijenke pužnice; vrh tog klina je tzv.



Slika 25-6. Crtež Cortijevog spiralnog organa i njegovih potpornih i osjetnih stanica. Gornji dio slike predstavlja pogled odozgor na Cortijev organ (nakon što je odmaknuta *membrana tectoria*). Za pojedinosti vidi tekst. Nacrtano, uz izmjene, prema Rauber-Kopsch (1987).

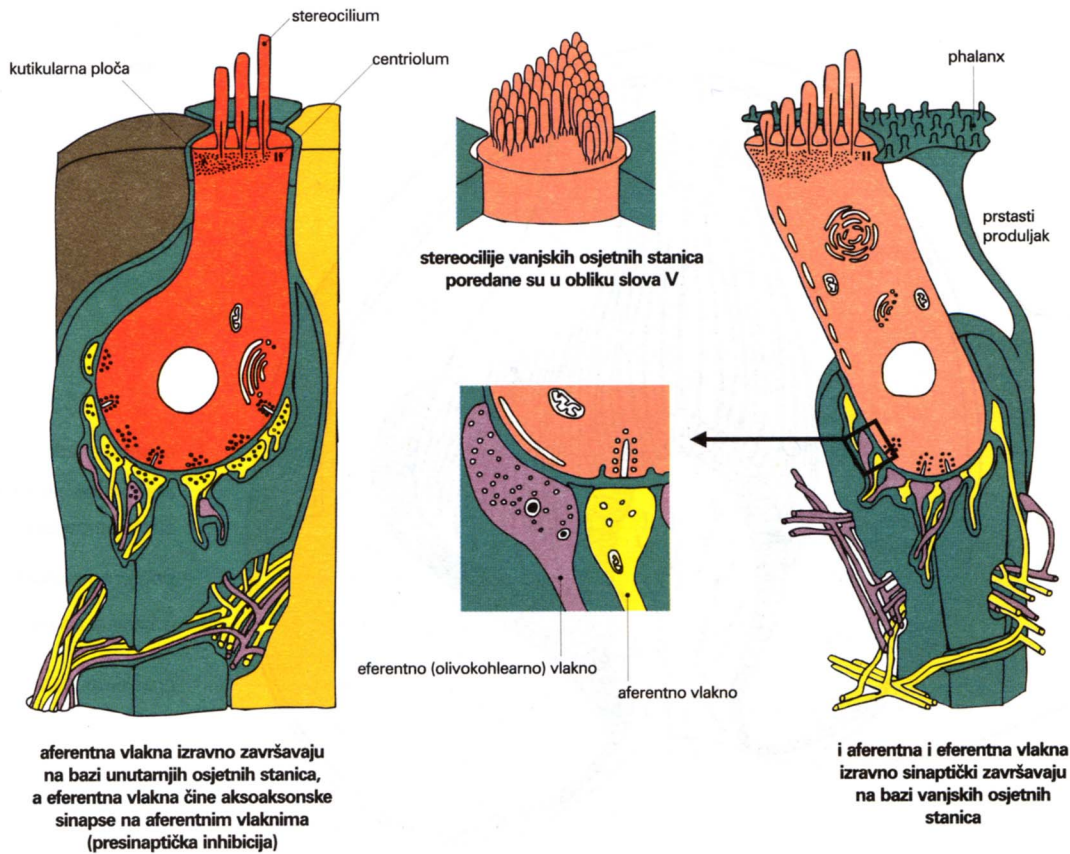
spiralni greben (*crista spiralis*) na koji se hvata *membrana basilaris*. Donji dio spiralnog ligamenta je blago udubljen (to je *sulcus spiralis externus*), a cijelu unutarnju površinu (okrenutu šupljini srednjeg stubišta) prekriva tračak posebnog višeslojnog epitela bogatog kapilarama (*stria vascularis*). Donji rub tog tračka je blago izbočen nad vanjskim spiralnim žlijebom (*sulcus spiralis externus*), što tu izbočinu epitelnog tračka odvaja od Cortijevog organa. To izbočenje nazivamo *prominentia spiralis*, a vjeruje se da je to glavno mjesto stvaranja (i resorpcije) endolimfe.

Cortijev organ smješten je na bazilarnoj membrani srednjeg stubišta, ispunjenog endolimfom

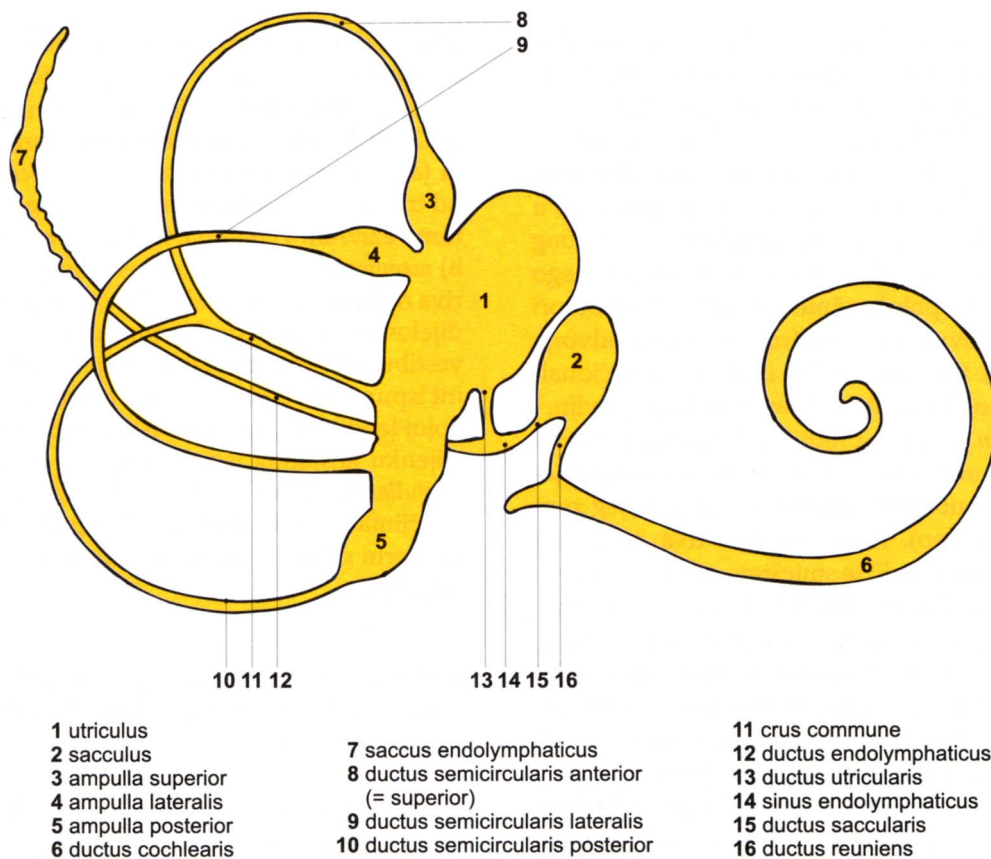
Dno srednjeg stubišta (*paries tympanicus ductus cochlearis*) sastoji se od dva dijela. Medijalni dio je podebljana pokosnica spiralne koštane pločice (*limbus laminae spiralis osseae = limbus spiralis*) i za izbočeni (konveksni) dio tog podebljanja hvata se Reissnerova membrana, dok udubljeni (konkavni) dio tog podebljanja oblikuje medijalnu stijenku unutarnjeg spiralnog žlijeba (*sulcus spiralis internus*) (sl. 25-6). Usna vestibularnog ruba (*labium vestibulare*) taj žlijeb nadsvoduje, a usna bubnjišnog ruba (*labium limbi tympanicum*) njegovo je dno. I spiralni rub i njegovu vestibularnu usnu

prekriva nekoliko zubičastih nizova stanica (*dentes acustici Huschke*), a žljebove između tih zubića ispunjavaju interdentalne stanice (*cellulae interdentalis*) što imaju oblik slova "T" (sl. 25-6).

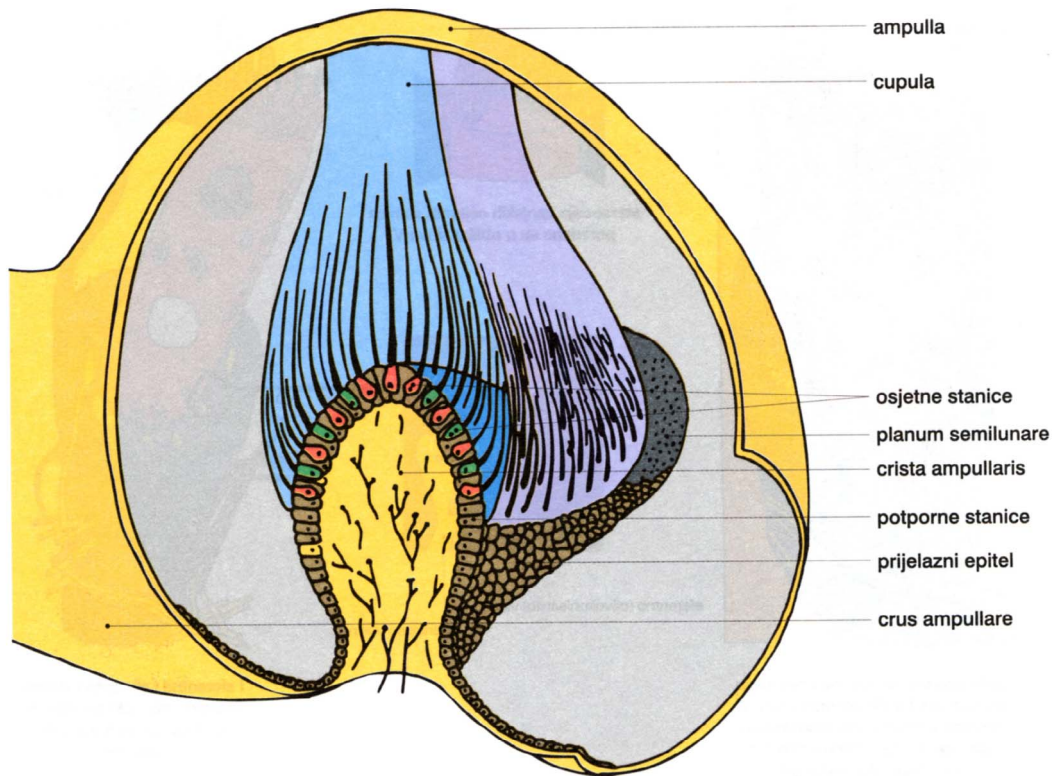
Veći, lateralni dio dna srednjeg stubišta čini *membrana basilaris*, razapeta od usne bubnjišnog ruba do spiralnog grebena. Ta je bazilarna membrana duga 31-35 mm, a od bazalnog prema apikalnom zavoju pužničnog kanala postaje sve šira (širina bazilarne membrane u bazalnom zavoju iznosi 0,1 do 0,2 mm, u srednjem zavoju 0,3 mm, a pri vrhu pužnice 0,5 mm). Sam prijelaz usne bubnjišnog ruba u bazilarnu membranu slikovito nazivamo izrupičanom uzdicom (*habenula perforata*) jer sadrži niz otvora (*foramina nervosa*) kroz koje prolaze periferni nastavci prvog neurona slušnog puta, tj. bipolarnih neurona spiralnog ganglija, na svom putu prema osjetnim stanicama Cortijevog organa. Bazilarnu membranu dijelimo u dva pojasa: a) unutarnji lučni pojas (*zona arcuata*) i vanjski češljasti pojas (*zona pectinata*). Granicu ta dva pojasa označuje bazalni dio vanjskih stupićastih stanica. Lučni pojas je uži (zauzima 1/3 bazilarne membrane) i izgrađen od zrakasto (radijalno) usmjerenih pojedinačnih filamenata uklopljenih u malo izvanstaničnog matriksa. Nasuprot tome, filamenti češljastog pojasa okupljeni su u snopiće što oblikuju vlakna



Slika 25-7. Prikaz rasporeda stereocilija i sinaptičkih odnosa aferentnih i eferentnih aksona s unutarnjim i vanjskim osjetnim stanicama s dlačicama. Za pojednosti proučite tekst. Nacrtno, uz izmjene, prema Rauber-Kopsch (1987).



Slika 25-8. Shema membranskog labirinta. Nacrtno prema Rauber-Kopsch (1987).



Slika 25-9. Crtež građe polumjesečastog nabora, tj. ampularnog grebena (*crista ampullaris*) i osjetnih vestibularnih stanica s dlačicama. Uočite vrčaste stanice I. tipa (crveno) i stupačaste stanice II. tipa (zeleno), te visoku i zašiljenu »kapu« (*cupula*) hladetinate tvari, što je pričvršćena uz krov ampule i ne sadrži statolitne kristaliće. Nacrtno, uz izmjene, prema Rauber-Kopsch (1987).

različite debljine – tzv. slušne strune (njem. Hörsaiten), poredane u dva sloja razdvojena homogenim izvanstaničnim matriksom. Gornji sloj prileži uz Cortijev organ i sastavljen je od tankih snopića vlakana, a donji (timpanalni) sloj sastavljen je od debelih snopića vlakana – upravo zbog toga taj pojas bazilarne membrane i ima češljast izgled (pa se zove *zona pectinata*). Oba se sloja lateralno stapaju i lepezasto šire u spiralni ligament.

Cortijev organ sastoji se od potpornih i nekoliko nizova osjetnih stanica s dlačicama, a njih prekriva pokrovna membrana

Cortijev organ (*organum spirale Corti*) sastoji se od potpornih i osjetnih stanica što leže na bazilarnoj membrani i oblikuju epitelnog greben, ispupčen u šupljinu srednjeg stubišta cijelom njegovom duljinom. U tom epitelnom grebenu je složeni sustav tunela i pukotina, a veći dio grebena prekriva pokrovna membrana (*membrana tectoria*) (sl. 25-6). Potporne i osjetne stanice su poredane u nizove, pa (idući od unutarnjeg spiralnog žlijeba) na poprečnom presjeku kroz Cortijev organ (sl. 25-6) vidimo sljedeće vrste stanica:

- Iza epitela unutarnjeg spiralnog žlijeba slijede unutarnje granične stanice te unutarnje prstaste (falangealne) stanice.
- Potom slijedi jedan niz unutarnjih osjetnih stanica s dlačicama.
- Potom slijede dva niza stupačastih stanica (unutarnje i vanjske stupačaste stanice) što su jedne prema drugima nagnute poput rogova krovišta, a između njih je unutarnji, Cortijev tunel (*cuniculum internum*).
- Slijedi 3 do 5 nizova vanjskih falangealnih (Deitersovih) stanica, nalik stolicama u kojima sjede vanjske osjetne

stanice s dlačicama. Između vanjskih stupačastih stanica i Deitersovih stanica je srednji tunel, tj. Nuelov prostor (*cuniculum medium*).

- Potom slijede vanjske granične stanice, a iza njih Hensenove i Kludijeve potporne stanice (te posljednje već čine dno vanjskog spiralnog žlijeba), a između Deitersovih stanica i vanjskih graničnih stanica je vanjski tunel (*cuniculum externum*).

Zonulae occludentes čvrsto spajaju vršne dijelove svih navedenih stanica (okrenute endolimfi) i tako nastaje *membrana reticularis*, a ispod nje je složeni sustav šupljina i pukotina sastavljen od tri tunela i njihovih komunikacija. Uske pukotine između tijela vanjskih stupačastih stanica spajaju unutarnji (Cortijev) tunel sa srednjim tunelom (Nuelovim prostorom). Pukotine između gornjih trećina tijela vanjskih stanica s dlačicama spajaju Nuelov prostor s vanjskim tunelom. U tom sustavu tunela (odvojenom i od endolimfe i od perilimfe) je posebna, Cortijeva limfa (sličnija perilimfi nego endolimfi). Jedino apikalni krajevi osjetnih stanica s dlačicama su u dodiru s endolimfom, dok njihova tijela oplahuje Cortijeva limfa.

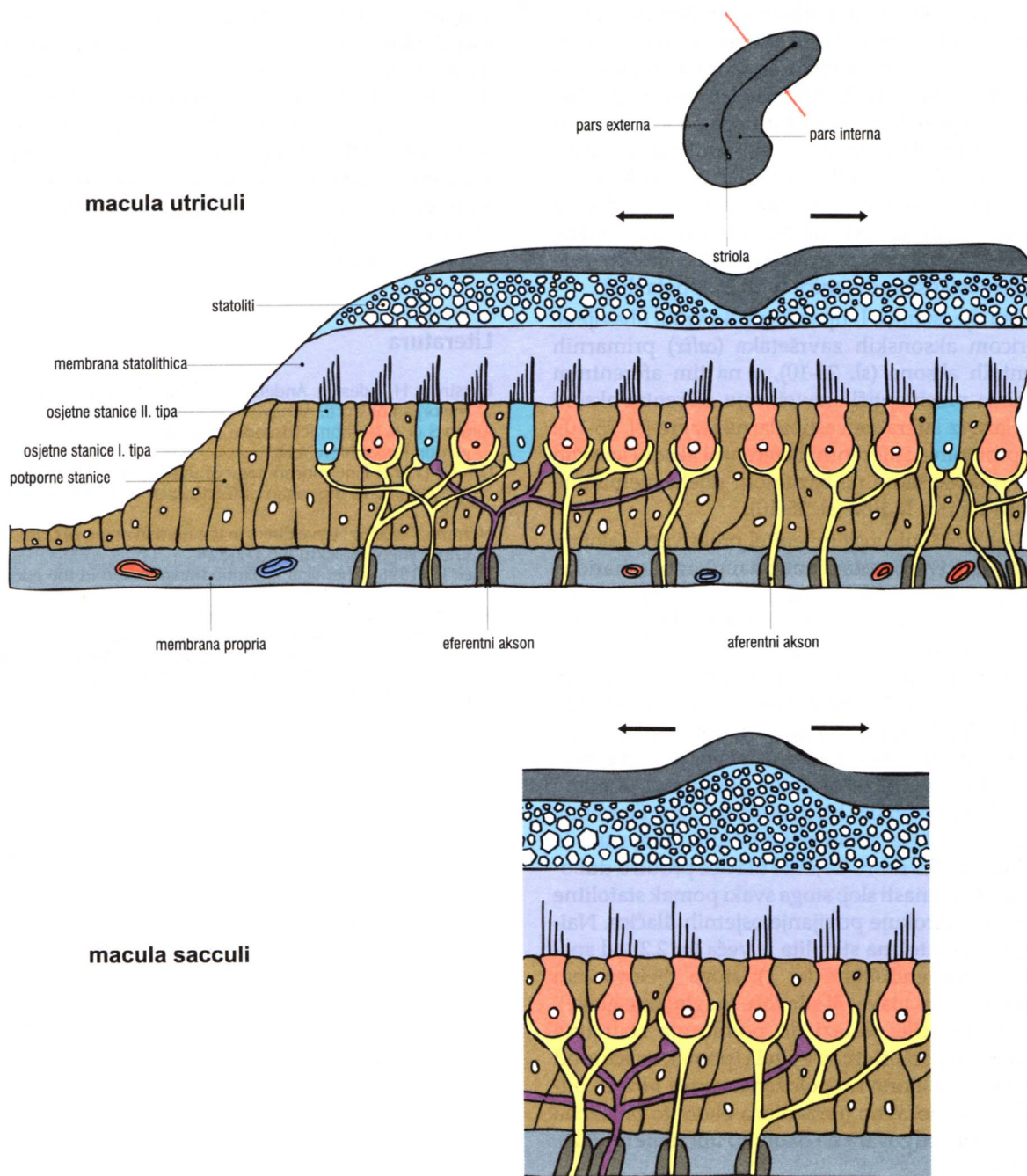
Sve potporne stanice dijelimo u dvije skupine: one što su pojačane filamentima (stupačaste i Deitersove stanice) i one što nemaju filamenta (unutarnje falangealne stanice, Hensenove, Kludijeve i Bötcherove stanice). Potporne stanice pojačane filamentima stabiliziraju Cortijev organ i oblikuju nosivu konstrukciju sastavljenu od dva potporna luka. Unutarnji potporni luk čine stupačaste, a vanjski potporni luk čine Deitersove stanice. Bazalni i apikalni dijelovi tih stanica tijesno su priljubljeni, a njihovi suženi, štapičasti središnji dijelovi su razmaknuti (međuprostor ispunja Cortijeva limfa).

Unutarnje i vanjske stupićaste stanice oblikuju dva spiralna niza nagnutih stanica između kojih ostaje trokutasti Cortijev tunel. Te stanice na bazilarnoj membrani počivaju svojim dugim stopalima, a imaju stupićasta tijela i povijene glave što su tako isprepletene da se izbočenja glava vanjskih stanica uglave u udubljena glava unutarnjih stanica (poput sićušnih zglobnih tijela).

Otprilike 5.600 unutarnjih stupićastih stanica svojim stopalima počiva na lučnom pojasu (*zona arcuata*) bazilarne membrane. Vanjske stupićaste stanice su i dulje i šire od unutarnjih, a ima ih oko 3.800 i njihova stopala počivaju na granici lučnog i češljastog pojasa (*zona pectinata*) bazilarne

membrane. Po dvije susjedne pločaste glave vanjskih stupićastih stanica poput klijesta obuhvaćaju jednu vanjsku osjetnu stanicu s dlačicama (sl. 25-6, pogled odozgor). Vanjski potporni luk oblikuju Deitersove stanice. Svaka Deitersova stanica nalikuje stolici u kojoj sjedi vanjska osjetna stanica s dlačicama (sl. 25-6 i 25-7). I te stanice imaju tijelo, tanki držak, tj. prstasti produljak i plosnati prošireni prst (*phalanx*) (sl. 25-7).

Medijalnu padinu epitelnog brežuljka Cortijevog organa oblikuju unutarnje falangealne i unutarnje granične stanice (one ujedno oblikuju lateralnu stijenku i dno unutarnjeg spiralnog žlijeba – sl. 25-6). Lateralnu padinu epitelnog



Slika 25-10. Crtež »pločastih mrlja« osjetnog epitela (*macula sacculi* i *macula utricle*). Uočite vrčaste osjetne stanice I. tipa (crveno) i stupićaste osjetne stanice II. tipa (zeleno), te aferentne aksone (žuto) i eferentne aksone (ljubičasto). Uočite također da su u području striole smještene jedino osjetne stanice I. tipa, dok su u ostalim dijelovima makule oba tipa osjetnih stanica podjednako zastupljena. Strelice označuju dva dijela makule (u odnosu na striolu). Uočite suprotnu polariziranost osjetnih stanica u dvije makule (položaj stereocilije i smjer skraćivanja mikrovila). Nacrtno, uz izmjene, prema Rauber-Kopsch (1987).

brežuljka Cortijevog organa oblikuju Hensenove (vanjske granične), Kludijeve i Böttcherove stanice (one ujedno oblikuju medijalnu stijenku i dno vanjskog spiralnog žlijeba – sl. 25-6). Böttcherove stanice nalazimo samo u bazalnom zavoju pužničnog kanala, kao male skupine smještene između Kludijevih stanica i bazilarne membrane (dakle, Böttcherove stanice ne dosežu površinu epitela – sl. 25-6). Kako je već spomenuto, spojeni apikalni nastavci svih potpornih stanica oblikuju mrežastu membranu (*membrana reticularis*) kroz čije otvore u endolimfu strše dlačice osjetnih stanica. To je zapravo prilično kruta mreža što omogućuje da se tijekom pomicanja bazilarne membrane sve osjetne stanice s dlačicama pomiču zajedno i bez deformacija – djelovanje vanjske sile uzrokuje povijanje (deformacije) jedino osjetnih dlačica!

Hlادتinasta pokrovna membrana (*membrana tectoria*) polazi s usne vestibularnog ruba (*labium limbi vestibulare*), premošćuje unutarnji spiralni žlijeb, poput jezika prekriva Cortijev organ i završava mrežasto razrahljenim vrškom u blizini Hensenovih stanica (sl. 25-6). Prema medijalno, njezino polazište poput tanke kože (*cuticula*) prekriva i interdentalne stanice (sl. 25-6). Gornja površina pokrovne membrane je mrežasta, dok je njezina donja površina glatka i jedino ima udubljenja u koja su uronjene dlačice osjetnih stanica (a u sredini, otprilike nasuprot Cortijevog tunela, ima i tzv. Hensenovu prugu). Hlادتinastu masu pokrovne membrane proizvode interdentalne stanice.

Osjetne stanice Cortijevog organa inerviraju i aferentni i eferentni aksoni

Osjetne stanice s dlačicama dijelimo u dvije skupine: unutarnje osjetne stanice s dlačicama (oko 3.500 poredanih u jednom nizu) i vanjske osjetne stanice s dlačicama (oko 12.000 do 19.000, poredanih u nekoliko nizova – 3 niza u bazalnom, a 4-5 nizova u apikalnom zavoju pužničnog kanala).

Za razliku od osjetnih stanica vestibularnog organa, osjetne stanice Cortijevog organa imaju jedino stereocilije, dok od početne fetalne kinocilije preostaje jedino centriol (sl. 25-7). Te stereocilije su posebno prilagođeni mikrovili, pojačani uzdužnim aktinskim filamentima. Ti se filamentu u donjem dijelu cilije zgusnu u “središnju jezgru” usidrenu u tzv. kutikularnu ploču (sl. 25-7). Na unutarnjim osjetnim stanicama ima 50 do 60 stereocilija, poredanih u 3 do 4 više-manje ravna reda. Na vanjskim osjetnim stanicama ima 60 do 120 stereocilija poredanih u 3 do 7 redova u obliku slova V ili W (sl. 25-7). Sve su stereocilije međusobno povezane debelim slojem mukopolisaharida, pa se stoga zajedno i povijaju tijekom titranja bazilarne membrane. Bitan je i raspored stereocilija: konkavitet slova V okrenut je prema modiolu, a od medijalno prema lateralno stereocilije također postaju sve dulje (sl. 25-7). To omogućuje morfološku polarizaciju osjetnih stanica. Poprečno usmjerene potezne sile, što stereocilije poviju prema lateralno, tj. prema vaskularnom epitelnom tračku, ekscitiraju osjetne stanice, dok povijanje stereocilija prema medijalno (prema modiolu) inhibira osjetne stanice Cortijevog organa. Do tog povijanja dolazi zbog pomicanja pokrovne membrane u odnosu na sam Cortijev organ. Pritom su jedino stereocilije vanjskih osjetnih stanica u izravnom i tijesnom dodiru s pokrovnom membranom (uronjene u nju), dok stereocilije unutarnjih osjetnih stanica pokrovnu membranu tek blago dodiruju (ili je uopće ne dodiruju). Vjeruje se da se stereocilije unutarnjih

osjetnih stanica povijaju ne zbog pomicanja pokrovne membrane, nego zbog radijalno usmjerenih pomaka endolimfe.

Unutarnje osjetne stanice su vrčaste (kruškaste – nalik stanicama I. tipa u vestibularnom organu), dok su vanjske osjetne stanice vitke i stupičaste (nalik stanicama II. tipa u vestibularnom organu).

Primarna aferentna vlakna slušnog živca su periferni nastavci bipolarnih neurona spiralnog ganglija, smještenog u spiralnom kanalu modiola (= Rosenthalov kanal). Tih primarnih aferentnih aksona ima oko 31.500, a njihov se broj tijekom starenja neprekidno smanjuje. Periferni nastavci bipolarnih neurona spiralnog ganglija prolaze prvo kroz radijalni kanal spiralne koštane pločice i pritom gube mijelinsku ovojnici, a potom u skupinama od po 10 do 20 aksona prolaze kroz *foramina nervosa* i dopijevaju pod unutarnje osjetne stanice Cortijevog organa (sl. 25-6). Oko 95% aferentnih aksona izravno i bez grananja (kao radijalna vlakna) dosežu unutarnje osjetne stanice (tu 1 akson pravi sinapse s oko 20 osjetnih stanica). No, s vanjskim osjetnim stanicama sinapse pravi svega 5% aferentnih aksona. Kako je broj tih aksona (2.500 do 3.000) bitno manji od broja osjetnih stanica (12.000 do 18.000), očigledno se ti aksoni obilno granaju i uz to putuju u radijalnom smjeru. Stoga, nakon što radijalni snopić napusti *foramina nervosa*, aksoni mimoilaze 5 do 6 stupičastih stanica kao unutarnja spiralna vlakna, a potom kao bazalna tunelna vlakna prolaze kroz Cortijev tunel i oblikuju tri vanjska spiralna snopića između Deitersovih stanica (sl. 25-6). Svaki akson se grana i inervira oko 10 vanjskih osjetnih stanica.

Primarna aferentna vlakna slušnog živca prave sinapse s bazalnim dijelovima osjetnih stanica. No, na tim stanicama sinapse prave i eferentni olivokohlearni aksoni (sl. 25-7). I aferentni i eferentni aksoni izravno završavaju na bazi vanjskih osjetnih stanica. Međutim, na tijelu unutarnjih osjetnih stanica izravno (poput košarice) završavaju jedino primarni aferentni aksoni, dok eferentni aksoni prave presinaptičke (akso-aksonske) sinapse na završcima aferentnih aksona. Uloga eferentnih aksona zapravo je slabo poznata. Ta eferentna olivokohlearna vlakna u unutarnjem zvukovodu Oortovom anastomozom (sl. 25-2) prelaze u slušni živac, a ima ih svega 500. Oko 50% tih aksona pristupa unutarnjim, a oko 42% vanjskim osjetnim stanicama. Nadalje, oko 85% tih aksona za unutarnje osjetne stanice su ipsilateralni (iz istostranog sklopa gornje olive), a 15% su kontralateralni (iz sklopa gornje olive suprotne strane). Ti aksoni oblikuju unutarnje spiralne snopove u Cortijevom organu (sl. 25-6). Gotovo je obrnut omjer ipsilateralnih (30%) i kontralateralnih (70%) eferentnih aksona što pristupaju vanjskim osjetnim stanicama. Ti aksoni oblikuju vanjske spiralne snopove (po jedan za svaki niz osjetnih stanica) u Cortijevom organu, a prije toga prolaze kroz Cortijev tunel kao gornja tunelna vlakna.

Organ ravnoteže sastoji se od tri polukružna kanalića, membranske vrećice (sacculus) i membranske mješnice (utricleus)

Organ ravnoteže (*organum vestibulare = labyrinthus vestibularis*) ima koštani i membranski dio. Koštani dio čine tri koštana polukružna kanalića (*canales semicirculares ossei*) smještena u tri međusobno okomite ravnine, te predvorje (*vestibulum*) (sl. 25-1). Ti kanalići su različito dugi: stražnji je najdulji (22

mm) i oblikuje gotovo potpun krug, prednji je kraći (18-20 mm) i oblikuje 2/3 kruga, a lateralni je najkraći (14-15 mm) i oblikuje tek polovicu kruga. Kanali su i različite širine (od 0,8 do 1,5 mm), pri čemu je lateralni najširi, a prednji najuži. Kanalići su lučno zavijeni, pa razlikujemo dva njihova kraka: početni odsječak je vrsto proširen, pa govorimo o koštanim ampulama (*ampullae osseae*), a preostali dio kanalića je tzv. jednostavni krak (*crus simplex*). Stražnji odsječci prednjeg i stražnjeg kanala spojeni su u zajednički krak (*crus commune*, dug 3.7 mm), pa zbog toga u stijenci predvorja (*vestibulum*) nema šest nego samo pet otvora polukružnih kanalića. Ti su otvori smješteni u krovu, dnu i stražnjoj stijenci predvorja.

Vestibulum je jajasto predvorje koštanog labirinta (visina 5-7 mm, širina 3 mm, dubina 6 mm) smješteno između bubnjišta (lateralno) i unutarnjeg zvukovoda (medijalno). Predvorje ima dva zatona: jednom (*recessus sacculi*) je smješten *sacculus*, a u drugom (*recessus utriculi*) je *utriculus*. Na medijalnoj stijenci predvorja nekoliko je rupičastih polja, kroz koja u unutarnje uho (iz unutarnjeg zvukovoda) ulaze periferni nastavci bipolarnih stanica vestibularnog ganglija. Na lateralnoj stijenci predvorja su dva otvora, tj. prozorčića (*fenestra ovalis* i *fenestra rotunda*) koji predvorje povezuju s bubnjištem. Zapravo, na samoj lateralnoj stijenci je ovalni prozorčić (*fenestra ovalis* = *fenestra vestibuli*), dok je okrugli prozorčić smješten na prijelazu lateralne stijenke u dno predvorja. Tu je i pužnični zaton (*recessus cochlearis*) od kojeg započinje pužnica.

U koštani labirint uložen je membranski labirint (sl. 25-8). Stijenska svih dijelova membranskog labirinta (*ductus semicirculares*, *sacculus*, *utriculus*) sastoji se od tri sloja: a) *membrana propria* (s kolagenim i elastičnim vezivnim vlaknima, fibrocitima i melanocitima), b) *membrana basalis* i c) jednoslojnog epitela koji pokriva nutrinu membranskog labirinta u svim njegovim dijelovima, osim u područjima u kojima su smještene vestibularne osjetne stanice. Cijeli membranski labirint je ispunjen endolimfom, a okružen perilimfom (u kojoj lebdi). No, membranski je labirint prirastao uz stijenku koštanog labirinta na pet mjesta (tri *cristae ampullares*, *macula sacculi* i *macula utriculi*), tj. u područjima osjetnih stanica. Na ta područja pristupaju periferni nastavci bipolarnih neurona vestibularnog ganglija.

Vestibularne osjetne stanice oblikuju tri polumjesečasta grebena i dvije pločaste "mrlje" osjetnog epitela

Jednoslojni, jednostavni epitel membranskog (vestibularnog) labirinta podebljan je i pretvoren u posebna polja osjetnog epitela na pet mjesta: u područji tri polumjesečasta nabora, tj. tri ampularna grebena (*cristae ampullares*), te u području pločastih mrlja (*macula sacculi* i *macula utriculi*). U okolini tih polja osjetnog epitela, postupno se pločasti epitel pretvara u stupičasti. Uz obje strane osjetnih ampularnih grebena leži po jedan pojas prijelaznog epitela (*plana semilunaria* – polumjesečaste zaravni), a stanice tog epitela sintetiziraju mukopolisaharidne sastojke hladetinaste kape (*cupula*) osjetnih grebena (sl. 25-9). Na boku grebena je uska zona prijelaznog epitela iza koje slijedi široki pojas tamnih stanica (vjeruje se da te tamne stanice održavaju visoku koncentraciju K^+ u endolimfi; štoviše, mnogi vjeruju da upravo stanice prijelaznog epitela i polumjesečastih zaravni stvaraju endolimfu). *Macula utriculi* prekriva dio dna i dio prednje stijenke membranske mješine (*utriculus*) i njezina slobodna površina

gleda nagore. *Macula sacculi* leži na medijalnoj stijenci membranske vrećice (*sacculus*) i njezina slobodna površina gleda prema van.

Višeslojni osjetni epitel svih pet osjetnih polja izgrađen je od potpornih i od osjetnih stanica (sl. 25-9 i 25-10). Na vrhovima osjetnih stanica su čuperci trepetljika (cilija), pa stoga osjetne stanice nazivamo stanicama s dlačicama. Na temelju njihovih oblika, ultrastrukturne građe i sinaptičkih veza, osjetne stanice s dlačicama dijelimo u stanice I. tipa i stanice II. tipa. Stanice I. tipa su vrčaste (trbušastog tijela i vitkog vrata), dok su stanice II. tipa stupičaste i vitkije. U oba tipa stanica, čuperak dlačica sastoji se od jedne rubne trepetljike (cilium) i 40 do 100 promijenjenih mikrovila (*microvilli*). Rubna trepetljika je građena slično kinocilijama, ali se ne pokreće aktivno, nego samo pasivno (djelovanjem endolimfe). Stoga kažemo da je to kruta trepetljika, tj. dlačica (*stereocilium*). Mikrovili su raspoređeni šesterokutno, a od jednog ruba stanice prema drugom sve niži (poput cijevi orgulja – sl. 25-10). Najduži mikrovili (dlačice duljine 100 μm) smješteni su uz stereociju, a najkraće dlačice (duljine 1 μm) upravo na suprotnom kraju vršne površine osjetne stanice. Položaj stereocijije određuje os polarnosti osjetne stanice.

Nadalje, stanice I. tipa su sve do vrata obavijene košaricom aksonskih završetaka (*calix*) primarnih aferentnih aksona (sl. 25-10), a na tim aferentnim aksonima presinaptički završavaju eferentni aksoni koji polaze iz lateralne vestibularne jezgre (sl. 25-10). Nasuprot tome, i aferentni i eferentni aksoni izravno prave sinapse samo na bazalnom dijelu membrane osjetnih stanica II. tipa (sl. 25-10).

U obje makule, osjetni epitel je prekriven slojem hladetinaste tvari, sastavljene od mukopolisaharida i spleta filamenata. U tom sloju uklopljeni su mali kristalići (promjera 2 do 5 μm) raspoređeni u 3 do 6 slojeva. Ti kristalići u različitim udžbenicima i tekstovima imaju različite nazive (otoliti, *otoconia*, statoliti, *statokonia*). Ovdje rabimo nazive *statokonia* ili statoliti, a za cijeli hladetinasti sloj naziv statokonijaska ili statolitna membrana (*membrana statolithica*). Veći kristalići smješteni su bliže osjetnim stanicama, a manji kristalići bliže površini hladetinastog sloja. Statolitna membrana je debela oko 60 μm , a njezina je površina oko 0.5 mm². Osjetne dlačice prodiru duboko u taj hladetinasti sloj. Stoga svaki pomak statolitne membrane uzrokuje povijanje osjetnih dlačica. Naime, specifična težina statolita je veća (= 2,2) od specifične težine endolimfe (= 1). Stoga djelovanjem ubrzanja (okreti glave) ili sile teže (naginjanje glave), a uslijed inercije, dolazi do pomicanja statolitne membrane iznad osjetnog epitela (pomak veličine od oko 10 μm). Vodoravno položena *macula utriculi* odgovara na vodoravno ubrzanje, a okomito položena *macula sacculi* odgovara na okomito ubrzanje.

Macula utriculi (površina 4,2 mm²) sastoji se od otprilike 33.000 osjetnih stanica, dok se *macula sacculi* (površina 2,44 mm²) sastoji od otprilike 18.000 osjetnih stanica. Svaku makulu jedna blago zavijena prugica (*striola* – sl. 25-10) podijeli u vanjski, konveksni dio (*pars externa*) i unutarnji konkavni dio (*pars interna*). Pritom je *striola maculae utriculi* zapravo plitki žlijeb, dok je *striola maculae sacculi* zapravo malo izbočenje osjetnog epitela (sl. 25-10). Osjetne stanice makule utrikula su polarizirane u smjeru striole, dok su osjetne stanice makule sakula polarizirane u smjeru suprotnom od striole (usmjerite pozornost na raspored osjetnih dlačica, tj. položaj stereocijije na sl. 25-10).

Hladetinasta tvar koja prekriva osjetne stanice polumjesečastih grebena (*crisetae ampullares*), nema statolitnih kristalića, oblikuje visoku i šiljatu kapu (*cupula*) dugu 0,5 mm, široku 0,3 mm i učvršćenu uz svod ampule. Osjetne dlačice su uronjene duboko u kupulu, a kupula ima istu specifičnu težinu kao i endolimfa. Stoga kupula nije podložna djelovanju sile teže već jedino djelovanju pokreta endolimfe – za nju je primjeren podražaj kutno ubrzanje (okretanje glave). Svaki polumjesečasti greben sadrži oko 7.000 osjetnih stanica s dlačicama, a dlačice su mnogo dulje od samih osjetnih stanica.

Slušni i vestibularni sustav

Zvuk je tlačni val što se širi zrakom

Zvuk je tlačni val što nastaje uslijed titranja nekog tijela, npr. žice glasovira, glasnica govornika, a širi se zrakom ili nekim drugim medijem. Taj se lokalni poremećaj zrakasto širi na sve strane od izvora kao izmjenično zgušnjavanje i razrjeđivanje zraka, tj. kao tlačni val s izmjeničnim vršcima i udolinama tlaka (sl. 26-1). Frekvencija tlačnog vala je broj vršaka što u jedinici vremena mimoilaze danu točku, a mjeri se hercima (Hz, 1 Hz = 1 titraj u sekundi). *Frekvencija vala određuje visinu (ili dubinu) zvuka.* Zvuk što nastaje titranjem glasnica govornika je glas (a niz takvih glasova je govor). Zvuk što nastaje titranjem u nekom glazbalu je ton (a niz takvih tonova je melodija). Temeljni ton C (tipka C1 na glasoviru) ima frekvenciju od 261 Hz. I govor ima melodijsku liniju (npr. uzlazna intonacija na kraju upitne rečenice), a tu pojavu nazivamo **prozodija** ili melodičnost govora.

Amplituda vala je najveći raspon promjene tlaka zraka u oba smjera: *amplituda određuje glasnoću (jačinu, intenzitet) zvuka*, a mjerimo je decibelnom ljestvicom. Decibel (dB) je logaritamski omjer definiran ovako:

$$\text{razina tlaka zvuka (dB)} = 20 \log_{10} P_t/P_r \text{ (N/m}^2\text{)}$$

P_t = tlak provjere (tlak utvrđen testiranjem, tj. mjerenjem u danom slučaju)

P_r = referentni tlak (tlak s kojim uspoređujemo izmjereni tlak, a vrijednost mu je 20 mN/m²).

Tu logaritamsku ljestvicu je smislio Alexander Graham Bell (utemeljitelj telefonije), kad je shvatio da se Weber-Fechnerov psihofizički zakon može primijeniti i na osjet sluha. Naime, stupnjevana povećanja subjektivno opažene glasnoće zvuka razmjerna su stupnjevanim povećanjima intenziteta zvučnog tlaka (neovisno o apsolutnoj vrijednosti zvučnog tlaka). U navedenoj jednadžbi, P_r je tlak zvuka potreban da izazove zvuk frekvencije između 1000 i 3000 Hz, kojeg prosječni slušatelj upravo čuje, tj. intenzitet zvuka je takav da upravo prelazi prag čujnosti. Zvuk kojem je P_t 10x veći od P_r ima glasnoću od 20 dB ($P_t/P_r = 10$, stoga $20 \log_{10} 10 = 20$). Slično tome, zvuk kojem je P_t 100x veći od P_r ima glasnoću od 40 dB. Za usporedbu, glasnoća razgovornog govora je oko 65 dB.

Raspon intenziteta zvuka što ga ljudsko uho zamjećuje toliko je velik (oko 120 dB), da je tlak zvuka što ga čujemo kao najglasniji ton (što još uvijek ne uzrokuje nelagodu) milijun puta veći od tlaka zvuka najtišeg, jedva čujnog tona. Upravo stoga i rabimo logaritamsku ljestvicu i decibel kao mjernu jedinicu. Tonovi glasniji od 100 dB mogu oštetiti osjetne slušne stanice Cortijevog organa, a opseg oštećenja ovisi o intenzitetu zvuka, njegovoj frekvenciji i trajanju izloženosti.

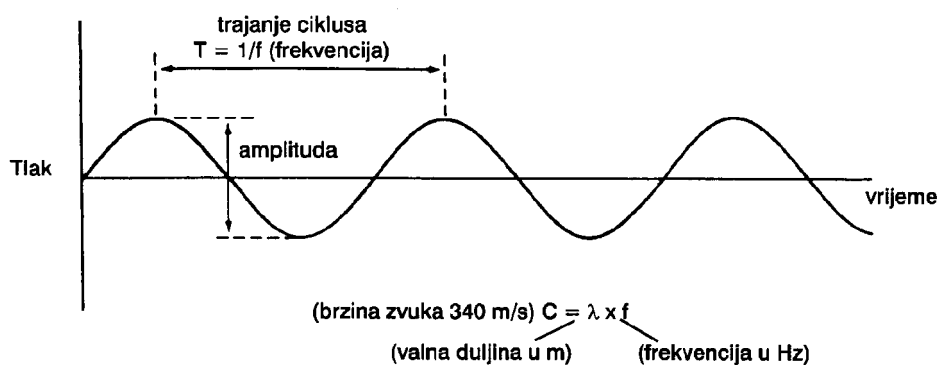
Nadalje, ljudsko uho je osjetljivo na frekvencije zvuka u rasponu od 20 do 20.000 Hz (ako ti zvuci imaju intenzitet dovoljan da prijeđe prag čujnosti!). No, slušni sustav je najosjetljiviji na frekvencije u rasponu od 1000 do 4000 Hz. Prag čujnosti je promjenljiv, jer ovisi o frekvenciji zvuka: u rasponu frekvencija od 1000 do 4000 čujemo mnogo tiše zvukove nego pri frekvenciji od 20 ili 20.000 Hz (takvi zvuci moraju biti mnogo decibela glasniji da bismo ih čuli!). Ta se pojava može izmjeriti, a vrijednosti dobivene mjerenjem prikazujemo krivuljom čujnosti (sl. 26-2).

No, slušni sustav nije osjetljiv samo na intenzitet (glasnoću) i frekvenciju (visinu) zvuka. Možemo raspoznati i tzv. boju zvuka, tj. smjesu zvukova, timbar, kao u suzvućima u kojima se pored temeljnog čuju i alikvotni tonovi, a također raspoznajemo i vremenske obrasce mijenjanja navedenih parametara, tj. prepoznajemo melodije, intonaciju govora itd.

Ukratko, uho kao osjetni organ razlaže složene zvukove (npr. govor) na jednostavne i diskretne vibracije i takve jednostavne podatke slušnim putovima dostavlja mozgu na daljnju analizu. Dakle, uho izvodi svojevrstu spektralnu analizu (nalik onoj kakvu je opisao francuski matematičar Joseph Fourier), pri čemu se složeni valni oblici pojednostavljuju u zbroj mnogo pojedinačnih sinusnih i kosinusnih valova odgovarajućih frekvencija, faza i amplituda.

Zvuk uzrokuje titranje bubnjića i slušnih košćica

Zvuk (kao tlačni val) ulazi u vanjski zvukovod, dopre do bubnjića i uzrokuje njegovo titranje. To titranje tri slušne košćice prenose na otvor u pužnici (*fenestra ovalis*) (sl. 26-3).



Slika 26-1. Sinusoidni putujući zvučni val sastoji se od izmjeničnih povećanja i smanjenja (vršaka i udolina) tlaka okolnog zraka. Tlak tog uzdužnog vala mjerimo mikrofonom postavljenim u određenoj točki duž putanje vala. Brzina zvuka je u zraku konstantna (pri standardnoj temperaturi i tlaku) i iznosi oko 340 m/s, a ovisi i o valnoj duljini (λ) i o frekvenciji (f) vala (vidi jednadžbu na slici).

Bubnjić i slušne koščiće omogućuju učinkovito prenošenje titranja zraka na tekućinu (endolimfu) pužnice. Da nema bubnjišta, zvuk bi izravno dosegnuo ovalni prozorčić. No, tad bi se veliki dio energije zvuka reflektirao, jer je akustička impendanca tekućine mnogo veća nego akustička impendanca zraka. Tad bismo čuli tek vrlo intenzivne zvuke.

Površina bubnjića je veća od površine membrane ovalnog prozorčića, pa je ukupni tlak (sila po jedinici površine) što djeluje na membranu ovalnog prozorčića povećan (dolazi do pojačavanja, amplifikacije signala). Slušne koščiće su tako raspoređene da daju malo pojačanje signala (1 do 1,3 puta), dok do mnogo većeg pojačanja dolazi zbog toga što je aktivna površina bubnjića oko 18 puta veća od površine membrane ovalnog prozorčića. Stoga je ukupno pojačanje signala u srednjem uhu oko 22 puta, a učinkovitost prenošenja energije od bubnjića na endolimfu je oko 60%. Slušne koščiće djeluju kao sustav poluge za pojačavanje signala pri frekvencijama od oko 1 kHz. No, i pri nižim i pri višim frekvencijama, taj je učinak smanjen, jer tad bubnjić ne titra kao jedinstvena ploča, pa ni koščiće ne djeluju kao jednostavni sustav poluge. Raspored slušnih koščića vjerojatno također smanjuje inercijske pokrete provodnog aparata tijekom pokretanja glave.

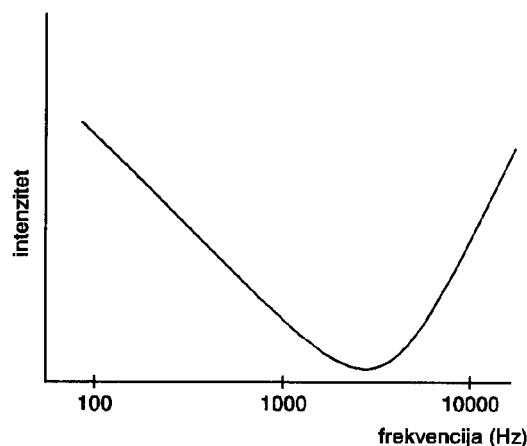
Titraji provodnog aparata uzrokuju pojavu valova u tekućini pužnice

Pužnica ima tri stubišta (*scalae*) ispunjena tekućinom (*scala tympani*, *scala vestibuli* i *scala media = ductus cochlearis*), a titraji stremena (*stapes*) u ovalnom prozorčiću energiju zvuka prenose na tekućinu sve tri odjeljka (sl. 26-3). Tlak se prenosi ovako: tijekom titranja, stremen se utiskuje u pužnicu i potom vraća natrag, pa se tlak na tekućinu (*scala vestibuli*) mijenja. Tekućina nije stišljiva, pa nastali tlačni val uzrokuje izmjenično kretanje (van-unutra) membrane okruglog prozorčića (*fenestra rotunda*), ali i titranje bazilarne membrane na kojoj počiva Cortijev organ. To podražuje osjetne stanice s dlačicama u Cortijevom organu. Ukratko, tri odjeljka pužnice su tako raspoređeni da razliku tlaka između vestibularnog i bubnjišnog stubišta pretvaraju u oscilacije bazilarne membrane. Te oscilacije ekscitiraju ili inhibiraju osjetne stanice Cortijevog organa. Zvuk može zaobići bubnjište i dosegnuti pužnicu izravnim vođenjem kroz kost, tj. vibracijama cijele sljepoočne kosti. No, to je vrlo neučinkovit način prenošenja energije, važan jedino u audiološkoj dijagnostici i nekim oblicima naglušnosti (Dodatni okvir 26-1).

Pojava valova tekućine u pužnici uzrokuje titranje osjetnih stanica s dlačicama, a različiti dijelovi bazilarne membrane odabirno odgovaraju na različite frekvencije zvuka

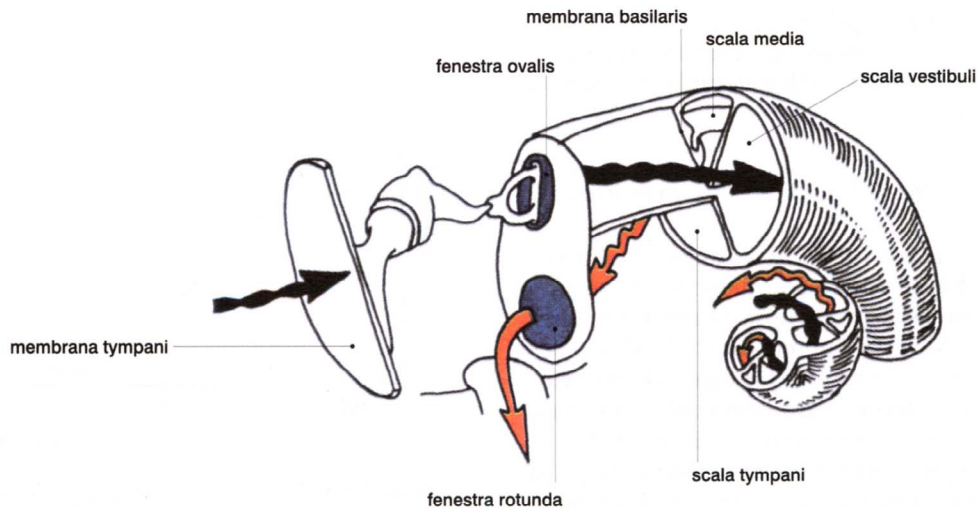
Slušne osjetne stanice s dlačicama smještene su u Cortijevom organu. Različiti dijelovi bazilarne membrane (a time i različite skupine osjetnih stanica) različito su osjetljivi na titranje različitih frekvencija. Tijela osjetnih stanica učvršćena su uz bazilarnu membranu, a vršci njihovih stereocilija uronjeni su u pokrovnu membranu (*membrana tectoria*). Stoga tijekom pomicanja bazilarne membrane dolazi do povijanja stereocilija u odnosu na tijelo osjetne stanice. Povijanje stereocilija u jednom smjeru uzrokuje otvaranje kationskih kanala i depolarizaciju tijela osjetne stanice. Povijanje stereocilija u suprotnom smjeru uzrokuje hiperpolarizaciju. Dakle, tijekom titranja bazilarne

membrane, stereocilije se miču amo-tamo i time izazivaju sinusoidne (depolarizirajuće – hiperpolarizirajuće) promjene membranskog potencijala osjetne stanice. Tijekom depolarizacije, osjetna stanica na svom bazalnom kraju otpušta ekscitacijski neurotransmiter u sinapsu s primarnim aferentnim vlaknom, u kojem se javi akcijski potencijal. Bazilarna membrana ima poprečne prugice, slične žicama glasovira, a uz to je uz ovalni prozorčić uska i kruta (promjera 100 μm) dok je uz vrh pužnice široka i gipkija (promjera 500 μm) (sl. 26-4). To je znao još Herman Helmholtz, pa je pomislio da prugice različite duljine i krutosti titraju rezonantno s različitim frekvencijama zvučnog vala (baš kao što žice glasovira različite duljine i krutosti titraju različitim frekvencijama). Helmholtz je smatrao da prugice uz ovalni prozorčić rezonantno titraju uz visoke frekvencije (oko 15.000 Hz), a one uz vrh pužnice uz niske frekvencije (oko 100 Hz), dok se između te dvije krajnosti smješta neprekinuti spektar rezonancija duž bazilarne membrane. To je **teorija rezonancije**. Ključna zamisao te teorije jest da zvuci različitih frekvencija djeluju na različite dijelove bazilarne membrane, a time i na različite skupine osjetnih stanica i pridruženih primarnih aferentnih vlakana slušnog živca.

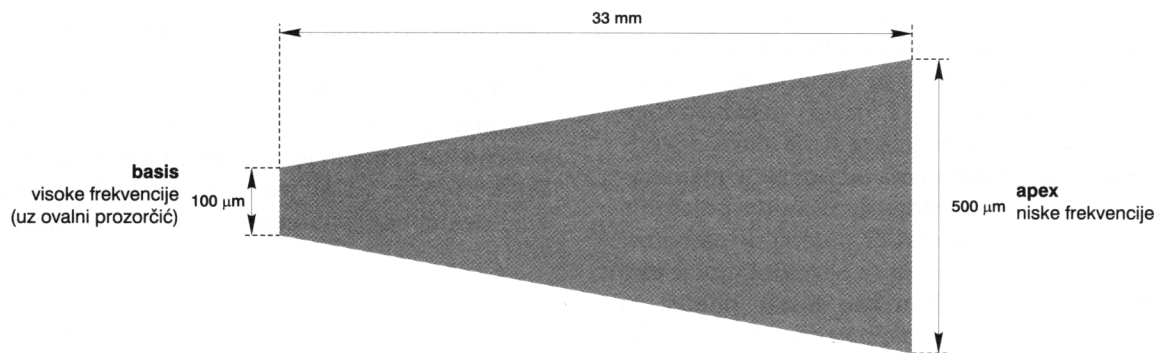


Slika 26-2. Krivulja čujnosti prikazuje osjetljivost ljudskog uha na zvuke različitih frekvencija. Prag varira s frekvencijom zvuka - najveća je osjetljivost u rasponu frekvencija od 1.000 do 4.000 Hz. Intenzitet mjerimo decibelima (dB). Za pojedinosti vidi tekst.

Georg von Békésy je nizom pokusa provjeravao Helmholtzovu teoriju rezonancije. On je otvorio pužnicu pokusnih životinja, po donjoj površini bazilarne membrane je posuo svjetlucave kristaliće, potom je objektiv mikroskopa usadio u koštanu stijenu pužnice i sve to zapečatio. Tako je tek beznačajno poremetio kretanje endolimfe, a mogao je izravno pormatrati kretanje bazilarne membrane u odgovoru na zvučni podražaj. Dobiveni nalazi nisu bili u skladu s izravnim predviđenjima Helmholtzove teorije. Naime, von Békésy je jasno pokazao da zvuk određene frekvencije ne uzrokuje titranje tek jednog ograničenog djelića bazilarne membrane, nego već u početnom dijelu membrane (uz ovalni prozorčić) **nastaje putujući val** što se širi cijelom duljinom membrane (od ovalnog prozorčića do helikotrema). Podraživanje uha zvukom jedne ("čiste") frekvencije dovodi do titranja vrlo širokog područja bazilarne membrane, a podraživanje uha skupom različitih frekvencija, npr. izgovorenim riječju, dovodi do nastanka različitih putujućih valova. No, svaki od



Slika 26-3. Slušne koščice djeluju kao sustav poluga što titranje bubnjića prenosi na membranu ovalnog prozorčića (*fenestra ovalis*) i time izazove kretanje endolimfe. Zbog toga zatitra bazilarna membrana. Za pojedinosti vidi tekst. Nacrtno, uz manje izmjene, prema Tuchman-Duplessis i sur. (1975).



Slika 26-4. Bazilarna membrana »odmotana« od baze do vrha duga je 33 mm, a na vršku pet puta šira nego na bazi.

tih putujućih valova najveću amplitudu postigne u točno određenom dijelu bazilarne membrane. Za niske frekvencije, najveća amplituda je pri vrhu pužnice (uz helikotremu), a za sukcesivno više frekvencije mjesto najveće amplitude se sve više pomiče prema bazi pužnice (ovalnom prozorčiću). Dakle, Helmholtzova teorija pretpostavlja pogrešni mehanizam zbivanja, ali ipak dovodi do ispravnog zaključka: najveće amplitude određenih frekvencija bazilarnu membranu najviše pomiču baš tamo gdje to prema Helmholtzovim predviđanjima i očekujemo. Različite frekvencije zvuka ekscitiraju različite osjetne stanice, smještene u različitim dijelovima bazilarne membrane. Pritom su najsnažnije ekscitirane osjetne stanice smještene u području maksimalnih oscilacija.

I pojedinačne osjetne stanice odabirno odgovaraju na različite frekvencije zvuka

Osjetna stanica optimalno odgovara na zvuk određene frekvencije i zbog toga što je smještena u specifičnom dijelu bazilarne membrane, ali i zbog svojih specifičnih fizioloških svojstava. Naime, osjetne stanice Cortijevog organa međusobno se razlikuju po svojim elektromehaničkim svojstvima, pa se čini da baš te razlike ključno određuju selektivnost za određene frekvencije zvuka. U bazalnom dijelu pužnice štapići bazilarne membrane su kruti, a

membrana je uska. Tu su i stereocilije osjetnih stanica kratke i krute. U vršku pužnice štapići membrane su gipkiji, a membrana je široka. Tu su i stereocilije osjetnih stanica dvaput dulje i gipkije od onih u bazi pužnice. To znači da su različite osjetne stanice i mehanički različito podešene na zvuke određene frekvencije.

Osjetne stanice su i električki različito podešene na zvuke određene frekvencije. Naime, bitno svojstvo njihove stanične membrane su spontane oscilacije membranskog potencijala, a frekvencije tih oscilacija su različite u stanicama smještenim na različitim dijelovima bazilarne membrane. Pritom je karakteristična frekvencija spontanijih električnih oscilacija svake stanice dobro usklađena s frekvencijom mehaničkih oscilacija na koje je dotična stanica najosjetljivija – svaka osjetna stanica ima usklađenu električnu i mehaničku rezonanciju.

Mehanički podražaj naizmjenice depolarizira i hiperpolarizira osjetnu stanicu, odnosno naizmjenice povećava i smanjuje amplitudu spontanijih oscilacija kalcijevih i kalijevih struja. U stvaranju električne rezonancije značajne su tri ionske struje:

- 1) Ca^{2+} -struja,
- 2) Kalcijevim ionima aktivirana K^+ struja te
- 3) K^+ struja naponskih K^+ -kanala što djeluju kao odgođeni ispravljači.

Utjecanje Ca^{2+} u području vrška osjetne stanice uzrokuje depolarizaciju. Utjecanje Ca^{2+} aktivira K^+ -kanale osjetljive

na promjenu unutarstanične koncentracije kalcijevih iona. Ti se kanali otvore i K^+ istječu iz stanice (javi se hiperpolarizirajuća K^+ -struja prema van). Hiperpolarizirajući učinak te K^+ -struje pojačava naknadna pojava odgođene K^+ -struje prema van, tj. aktivacija naponskih K^+ -kanala koji su odgođeni ispravljači (engl. delayed rectifiers). No, Ca^{2+} se brzo odstranjuje iz citosola, a membranski potencijal se postupno vraća na mirujuću vrijednost. Stoga obje K^+ struje sve više slabe, a stanica postaje spremna za novi ciklus ekscitacije. Ukratko, uzajamno djelovanje depolarizirajuće i dvaju hiperpolarizirajućih struja uzrokuje spontane oscilacije membranskog potencijala oko vrijednosti potencijala mirujuće membrane. Te struje imaju različitu kinetiku u različitim osjetnim stanicama, pa stoga i osciliraju različitim frekvencijama.

U sažetku: mehanička rezonancija osjetnih stanica određena je fizičkim svojstvima tih stanica i njihovih stereocilija, a združena je s električnom rezonancijom (nju određuju električna svojstva stanične membrane). Zvuk dovodi do pojave putujućeg vala duž bazilarne membrane, pa time potakne mehaničku rezonanciju osjetnih stanica. Mehanička ekscitacija pojačava električnu rezonanciju, jer su u svakoj osjetnoj stanici i mehanička i električna rezonancija združene i podešene na uski raspon optimalnih frekvencija (samo te frekvencije uzrokuju velike oscilirajuće promjene membranskog potencijala).

Dakle, osjetne stanice djeluju kao elektroničko podešeno pojačalo (engl. tuned amplifier): združivanje mehaničke i električne rezonancije bitno poboljša sposobnost stanice da mehanički podražaj određene frekvencije prevede u neuralni električni signal.

Osetne stanice s dlačicama djeluju kao pretvarači mehaničkog titranja u električne akcijske potencijale slušnog živca

Prvi neuron slušnog puta su bipolarni neuroni spiralnog ganglija, kojih ima oko 33.000, a njihovi periferni nastavci su primarna aferentna vlakna slušnog živca što sinaptički završavaju na osjetnim stanicama Cortijevog organa. Pritom oko 90% aksona inervira unutarnje osjetne stanice (u svakoj pužnici ima oko 3.000 tih stanica). Svaka unutarnja stanica je sinaptički povezana s oko 10 aksona, no pritom jedan akson pravi sinapse samo na jednoj osjetnoj stanici. Stoga ne čudi da pojedinačno primarno aferentno vlakno najbolje reagira na točno određenu frekvenciju zvuka. Krivulju čujnosti moguće je dobiti ne samo za cijelo uho, nego i za pojedinačni primarni aferentni akson. Mikroelektrodom bilježimo akcijske potencijale pojedinačnog aksona dok uho podražujemo kratkim tonovima različitih frekvencija i amplituda. Tako se dobije krivulja koja jasno pokazuje da je akson najosjetljiviji na onu frekvenciju koja ga podražuje najmanjom amplitudom (najmanjim intenzitetom). To je **karakteristična frekvencija**. No, akson može reagirati i na zvuke drugih frekvencija, ako su dovoljno glasni/intenzivni. Unutarnje stanice s dlačicama ekscitiraju oko 90% aksona slušnog živca, pa imaju ključnu ulogu u slušnoj percepciji. Preostalih 10% aksona slušnog živca se u Cortijevom organu jako razgranaju, pa svaki inervira brojne vanjske osjetne stanice s dlačicama. Malobrojni **eferentni olivokohlearni aksoni** slušnog živca također sinaptički završavaju na vanjskim stanicama s dlačicama, ali i presinaptički na aferentnim aksonima što su povezani s unutarnjim osjetnim stanicama. Valja naglasiti da vanjske stanice s dlačicama mogu (kontrakcijom some) mijenjati

svoju duljinu, a vjerojatno i druga mehanička svojstva, pa time mogu promijeniti frekvencijsku podešenost i osjetljivost na zvuk tog dijela Cortijevog organa. Vjeruje se da te procese nadziru i potiču upravo eferentni aksoni, koji tako mozgu omogućuju da nadzire i mijenja dinamičku funkciju pužnice, a možda i omogućuje podešavanje osjetljivosti slušnog organa na zvuke od posebnog značenja. Drugim riječima, vjeruje se da eferentni olivokohlearni aksoni djeluju slično g-eferentnim aksonima koji inerviraju intrafuzalna vlakna mišićnih vretena.

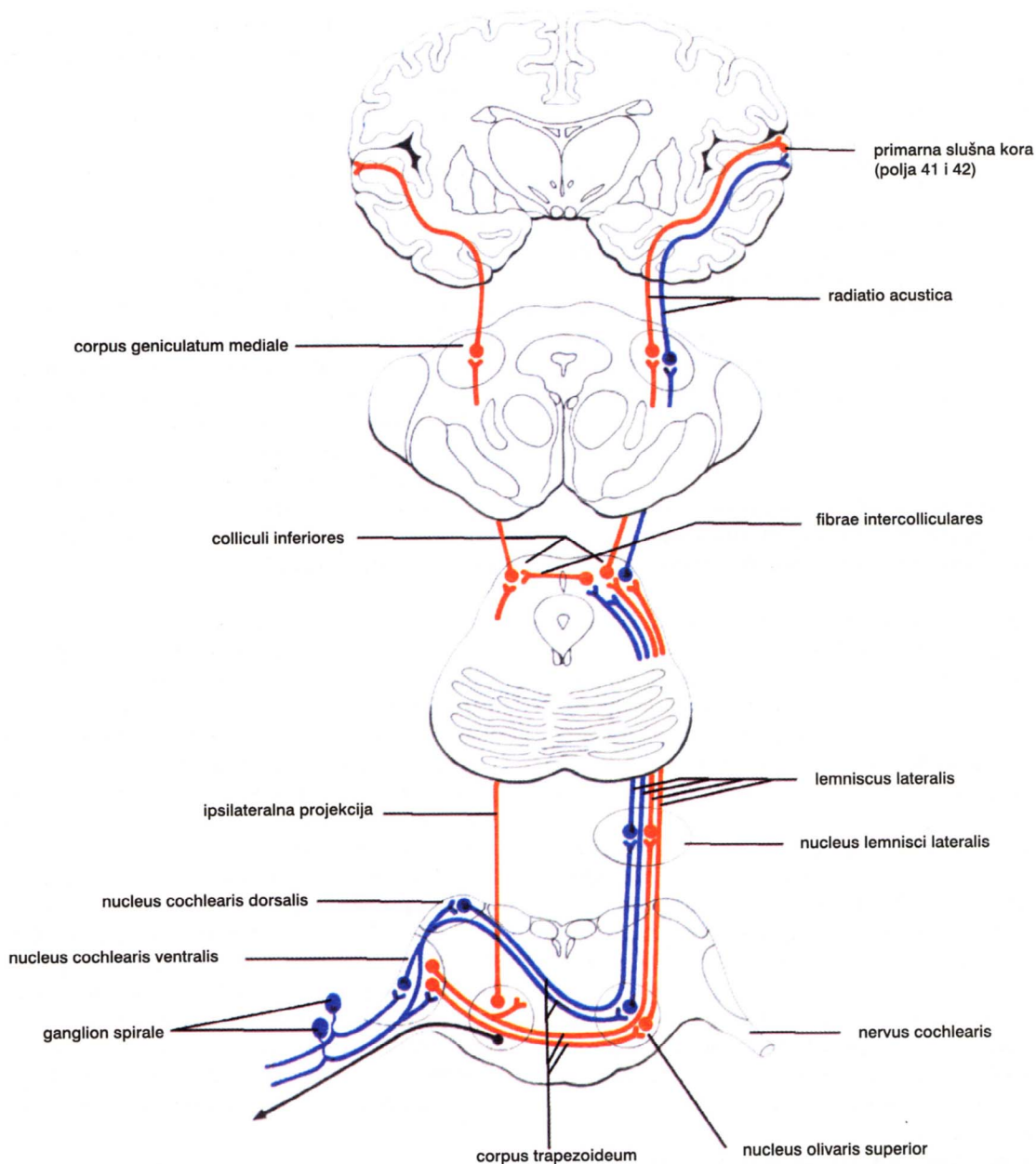
Frekvencija akcijskih potencijala ni približno ne može pratiti frekvenciju visokih tonova: duž jednog aksona slušnog živca tijekom jedne sekunde ne može proći 10.000 akcijskih potencijala da bi kodirali zvuk frekvencije 10.000 Hz! Naime, zbog postojanja razdoblja refrakternosti (0.5 do 1 ms, ovisno o vrsti aksona), frekvencija okidanja akcijskih potencijala ne može biti veća od 500 Hz. Gornji prag ljudskog sluha je blizu 20 kHz, pa je očigledno da u slušnom neuralnom kodiranju djeluju neki drugi mehanizmi. Čak i pri frekvencijama manjim od 500 Hz, vremenski obrazac odgovora na kratki ton nema oblik trenutnog odgovora na ulaznu frekvenciju. Učestalost akcijskih potencijala se postupno povećava nakon podraživanja, a vremenski obrazac te pojave je različit za različite podražaje.

Većina značajnih nam zvukova (npr. govor) je sastavljena od komponenti što su (kazano rječnikom inženjera) modulirane i amplitudom i frekvencijom. Stoga slušni sustav nekako mora te komponente "demodulirati" da bi uopće mogao primiti ulazni signal. Zbog toga u analizi odgovora slušnih aksona na zvučne podražaje moramo poznavati i pojedinačna svojstva tih odgovora i njihovu vremensku strukturu. Takva se istraživanja danas provode složenim računalnim metodama i podrazumijevaju temeljito poznavanje matematike i teorije vjerojatnosti. Pa ipak, moždane mehanizme slušne percepcije još uvijek nedovoljno poznajemo i tumačimo s nekoliko suprotstavljenih teorija —stoga se ovdje nećemo upuštati u takve pojedinosti.

Specifične neuronske veze povezuju neka područja moždanog debla, međumozga i moždane kore u središnji slušni sustav

Središnji slušni sustav sastoji se od sljedećih međusobno povezanih struktura (sl. 26-5):

- Strukture moždanog debla: *nuclei cochleares*, sklop gornje olive (*nucleus olivaris superior lateralis et medialis*, *nucleus corporis trapezoides*), *nucleus lemnisci lateralis* te donji kolikuli (*colliculi inferiores*).
- Strukture diencefalona: *corpus geniculatum mediale* (CGM).
- Polja moždane kore: primarno slušno polje (Brodmannova polja 41 i 42) i sekundarno Wernickeovo slušno polje (Brodmannovo polje 22).
- Uzlazni snopovi aksona: *corpus trapezoides* i *striae acusticae dorsales*, *lemniscus lateralis*, *radiatio acustica*.
- Silazni snopovi aksona: *tractus olivocochlearis* (Rasmussenov snop), projekcija iz moždane kore u donje kolikule, projekcija iz donjih kolikula u kohlearne jezgre te projekcija iz sklopa gornje olive u kohlearne jezgre.
- Komisurni snopovi: *commissura nuclei lemnisci lateralis* (Probstova komisura) i komisura donjih kolikula (i naravno, *corpus callosum* na razini moždane kore).



Slika 26-5. Slušni sustav. Prvi neuron slušnog puta su bipolarni neuroni spiralnog ganglija (*ganglion spirale*). Centralni nastavci tih neurona kroz slušni živac ulaze u pontocerebelarnom uglu u moždano deblo i završavaju u dorzalnoj i ventralnoj kohlearnoj jezgri (*nucleus cochlearis dorsalis et ventralis*) gdje je smješteno tijelo drugog neurona slušnog puta. Akson drugog neurona može završiti u nekoliko struktura moždanog debla i na istoj i na suprotnoj strani (za pojediniosti vidi tekst), no najznačajnije su sljedeće projekcije. Aksoni drugog neurona mogu završiti u istostranim donjim kolikulima (ipsilateralna projekcija); aksoni dorzalne kohlearne jezgre križaju stranu kao *striae acusticae dorsales*, a aksoni ventralne kohlearne jezgre križaju stranu kao *corpus trapezoideum*. Dio tih aksona sinaptički završi već u sklopu gornje olive (*nucleus olivaris cranialis s. superior*), no glavnina uzlazi prema kontralateralnim gornjim kolikulima kao *lemniscus lateralis*. Unutar tog snopa smještena je mala skupina neurona što oblikuju *nucleus lemnisci lateralis*. Prema tome, treći neuron slušnog puta može biti u sklopu gornje olive, u *nucleus lemnisci lateralis* i u donjim kolikulima. Od donjih kolikula (što su komisurno povezani - *fibrae intercolliculares*) slušni put preko medijalnog koljenastog tijela (*corpus geniculatum mediale*) kao *radiatio acustica* odlazi u primarnu slušnu moždanu koru (Brodmanova polja 41 i 42).

Drugi neuron slušnog puta je smješten u dorzalnoj i ventralnoj kohlearnoj jezgri

Kohlearne jezgre (*nuclei cochleares*) smještene su u pontocerebelarnom uglu uz površinu moždanog debla, izduljene su i zavijene od dorzomedijalno prema ventralno, a sastavljene od otprilike 100.000 neurona. Stoga se cijeli sklop proteže otprilike 8 mm u dorzoventralnom smjeru, a 10 mm u mediolateralnom smjeru, ali svega 3 mm u

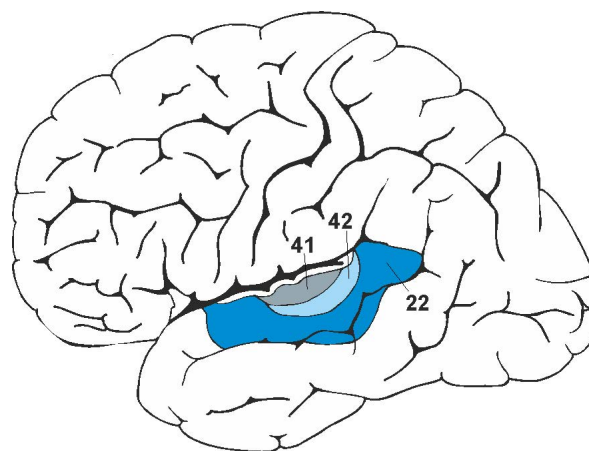
rostrokaudalnom smjeru. Pored toga, kohlearne jezgre su rotirane prema van, pa je njihova uzdužna os pod kutem od oko 75% u odnosu na uzdužnu os moždanog debla. Na vodoravnim presjecima moždanog debla vidimo da se prednji dio kohlearnih jezgara pruža prema lateralno duž stražnjeg ruba srednjih krakova malog mozga. Dorzalna kohlearna jezgra (*nucleus cochlearis dorsalis*) zavija oko dorzolateralne površine donjih krakova malog mozga. Kod životinja (npr. mačke) ta jezgra ima jasnu slojevitost

građu, no u ljudskom mozgu je homogena i prožeta homogenim spletom fino mijeliniziranih aksona, a od ependima IV. komore je odvojena tankim tračkom nastavaka astrocita (tzv. glijalna granična zona). Kroz tu glijalnu graničnu zonu prolaze tračci mijeliniziranih aksona koji oblikuju *striae medullares* na dnu IV. komore. Stražnji vrh ventralne kohlearne jezgre (*nucleus cochlearis ventralis*) odvojen je od dorzalne jezgre čahuricom mijeliniziranih aksona što se, idući prema središnjoj crti, spoje u tračke i oblikuju *striae acusticae*. Nešto rostralnije, velik dio ventralne kohlearne jezgre prekrivaju aksoni donjih krakova malog mozga (ili aksoni što oblikuju *pedunculus flocculi*). Ventralna jezgra ima i posebni donji, magnocelularni dio, kroz koji se probijaju aksoni slušnog živca. Centralni nastavci prvog neurona slušnog puta sinaptički završavaju na neuronima kohlearnih jezgara (drugi neuron slušnog puta). Aksoni kohlearnih jezgara oblikuju dva poprečno usmjerena snopa: *corpus trapezoidum* i *striae acusticae dorsales*. *Corpus trapezoidum* oblikuju aksoni neurona ventralne kohlearne jezgre, dok aksoni neurona dorzalne kohlearne jezgre oblikuju *striae acusticae dorsales*. *Corpus trapezoidum* križa stranu u ventralnom tegmentumu ponsa i potom naglo zavije rostralno i tako nastane *lemniscus lateralis* (sklop gornje olive uklopljen je u *corpus trapezoidum*, a *nuclei lemnisci lateralis* su uklopljene u *lemniscus lateralis*). *Striae acusticae dorsales* prelaze preko donjih krakova malog mozga, u luku zaviju ventralno i kroz retikularnu formaciju pristupaju sklopu gornje olive na suprotnoj strani moždanog debla, pa potom postaju dio lateralnog lemniskusa.

Treći neuron slušnog puta smješten je u nekoliko jezgara moždanog debla

Sklop gornje olive uklopljen je u *corpus trapezoidum* (točnije: udubljuje njegov dorzalni rub), pa se stoga nalazi u ventrolateralnom tegmentumu ponsa i uvijek dorzolateralno od medijalnog lemniskusa. Glavni dio sklopa je kružno polje neuropila u kojem su smještene olivarne jezgre. U većine sisavaca, sklop gornje olive sastoji se od tri jezgre: *nucleus olivaris superior medialis*, *nucleus olivaris superior lateralis* i *nucleus corporis trapezoidi*. No, u ljudskom mozgu vrlo dobro je razvijena medijalna olivarna jezgra (oko 11.000 neurona), slabo je razvijena lateralna olivarna jezgra, a jezgre trapezoidnog tijela zapravo nema (mogu se opaziti tek malobrojni raštrkani neuroni unutar *corpus trapezoidum*). Te tri jezgre ovijene su čahuricom uzlaznih aksona slušnog puta, a uokolo su razmještene i skupine tzv. periolivarnih neurona (*nuclei periolivares*). U majmuna i čovjeka, periolivarni neuroni oblikuju gotovo neprekinuti prsten stanica oko sklopa gornje olive. Aksoni tih neurona oblikuju tri glavna snopića: uzlaznu projekciju za donji kolikul, silaznu projekciju za kohlearne jezgre te eferentni olivokohlearni put što kroz slušni živac odlazi periferno do Cortijevog organa. *Nuclei lemnisci lateralis* su dvije jezgre (dorzalna i ventralna) uklopljene u *lemniscus lateralis*. No, u čovjeka je dobro razvijena samo dorzalna jezgra (*nucleus lemnisci lateralis dorsalis*), duga oko 1 mm i smještena lateralno od gornjih krakova malog mozga (i od njih odvojena parabrahijalnom zonom). Probstova komisura je snop aksona što povezuje lijevu i desnu dorzalnu jezgru lateralnog lemniskusa. Taj snop zapravo sadrži i prava komisurna vlakna (što povezuju navedene jezgre) i ukrižena projekcijska vlakna što od jezgara lateralnog lemniskusa odlaze u donji kolikul suprotne strane.

Neobično je da je u ljudskom mozgu ventralna jezgra lateralnog lemniskusa tako slabo razvijena, jer je ona inače vrlo dobro razvijena u svih sisavaca, a još uvijek dobro uočljiva i u mozgu majmuna. Inače, te je jezgra posebno dobro razvijena u šišmiša i delfina i uključena u procese ehologije (delfini i šišmiši ultrazvučnim valovima lokaliziraju predmete u svojoj okolini, npr. mušice i ribice, a ventralna jezgra lateralnog lemniskusa sadrži potpunu tonotopsku mapu frekvencija u rasponu od 9 do 90 kHz). S obzirom na činjenicu da je ta jezgra u većine sisavaca onaj dio uzlaznog slušnog puta za donje kolikule što prenosi informacije o zvucima visokih frekvencija, vjeruje se da je kod čovjeka tako slabo razvijena upravo stoga što je ljudski sluh u tom smislu “sužen”, tj. “odsječen” za visoke frekvencije već pri vrijednosti od 18-20 kHz. Donji kolikul (*colliculus inferior*) je najveća slušna jezgra moždanog debla i ujedno glavna postaja i uzlaznih i silaznih slušnih projekcija. Sastoji se od četiri dijela:



Slika 26-6. Slušna polja moždane kore. Primarna slušna kora, Brodmannova polja 41 i 42, sekundarna slušna moždana kora (Brodmannovo polje 22, Wernickeovo polje).

- ovalne središnje jezgre (*nucleus centralis colliculi inferioris*),
- četveroslojne kore (*cortex colliculi inferioris*) što oblaže dorzalnu i kaudalnu površinu središnje jezgre,
- graničnog tegmentalnog polja, što odvaja donji od gornjeg kolikula te seže unazad oblikujući dvije male zasebne jezgre (*nucleus dorsomedialis* i *nucleus lateralis superficialis*),
- komisurne jezgre (*nucleus commissuralis colliculi inferioris*) smještene unutar komisure donjih kolikula.

Svako od tih područja donjeg kolikula ima zasebne neuronske veze: u središnjoj jezgri završava glavna uzlazna aksona slušnog puta, tj. *lemniscus lateralis*; mali dio aksona lateralnog lemniskusa završava u dorzalnoj i kaudalnoj kori donjeg kolikula, no ta je kora glavni cilj silaznih kortikotektalnih te komisurnih projekcija što dolaze iz suprotnog donjeg kolikula. Napokon, granično tegmentalno polje je zona preklapanja u kojoj završavaju aksoni i slušnog i somatosenzibilnog puta te aksoni iz supstance nigre. Stoga se vjeruje da je taj dio donjih kolikula uključen u akustičko-motoričke refleksne funkcije (kad se trgnemo na iznenađni ili prijeteći zvuk). Komisura donjih kolikula poglavito povezuje središnje jezgre desnog i lijevog donjeg kolikula, no sadrži i druge aksone što od

središnje jezgre i lateralne kore kolikula odlaze u medijalno koljenasto tijelo.

Aksoni drugog neurona slušnog puta (aksoni kohlearnih jezgara) sinaptički završavaju u svim navedenim strukturama i na istoj i na suprotnoj strani moždanog debla. Stoga je treći neuron slušnog puta smješten i u gornjoj olivi i u donjim kolikulima, a uzlazne slušne projekcije su bilateralne. Pritom su glavne tri projekcije iz ventralne kohlearne jezgre ove: projekcija za gornju olivu iste strane, projekcija za gornju olivu suprotne strane te projekcija za donje kolikule obje strane. Stoga je u donjim kolikulima smješteno tijelo i trećeg i četvrtog neurona slušnog puta.

Od donjih kolikula, slušni put se do moždane kore nastavlja preko medijalnog koljenastog tijela

Aksoni trećeg (ili četvrtog) neurona slušnog puta od donjih kolikula odlaze u medijalno koljenasto tijelo (*corpus geniculatum mediale*, CGM) smješteno u metatalamusu. U CGM je tijelo četvrtog (ili petog) neurona slušnog puta, a aksoni tih neurona oblikuju talamokortikalnu slušnu radijaciju (*radiatio acustica*), što prolazi kroz stražnji krak kapsule interne i završava u primarnoj slušnoj moždanoj kori. Taj dio moždane kore smješten je na malim poprečnim sljepoočnim vijugicama (*gyri temporales transversi Heschl*) na dorzalnoj površini gornje sljepoočne vijuge (*gyrus temporalis superior*) i u dubini lateralne moždane pukotine (*fissura lateralis cerebri Sylvi*). Primarno slušno područje moždane kore čine Brodmannova polja 41 i 42 (sl. 26-6), a njih opasuje mnogo veće polje sekundarne slušne moždane kore (Brodmannovo polje 22).

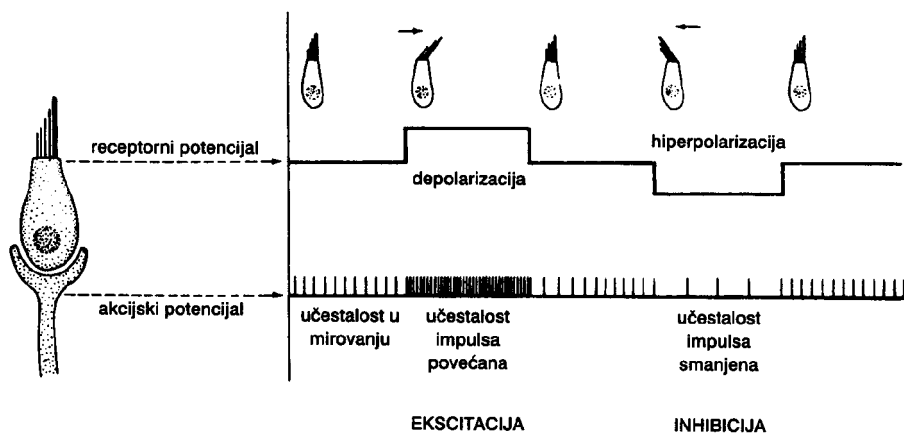
Bilateralni slušni putovi omogućuju lokalizaciju izvora zvuka

Mozak određuje lokalizaciju izvora zvuka u okolnom prostoru uspoređujući razlike (kodirane akcijskim potencijalima) intenziteta i vremena pristizanja zvukova što podražuju desno i lijevo uho. Ta dva pokazatelja lokalizacije (vrijeme i intenzitet) povezani su s frekvencijom zvuka. Kratkotrajni zvučni podražaj, npr. škljocaj, što dolazi s jedne strane, prvo pristiže u uho okrenuto toj strani, a tek potom (nakon male odgode) i u suprotno uho. Duljina te odgode određena je udaljenošću dva uha, tj. promjerom glave, brzinom zvuka i točnim položajem mjesta na kojem je zvuk

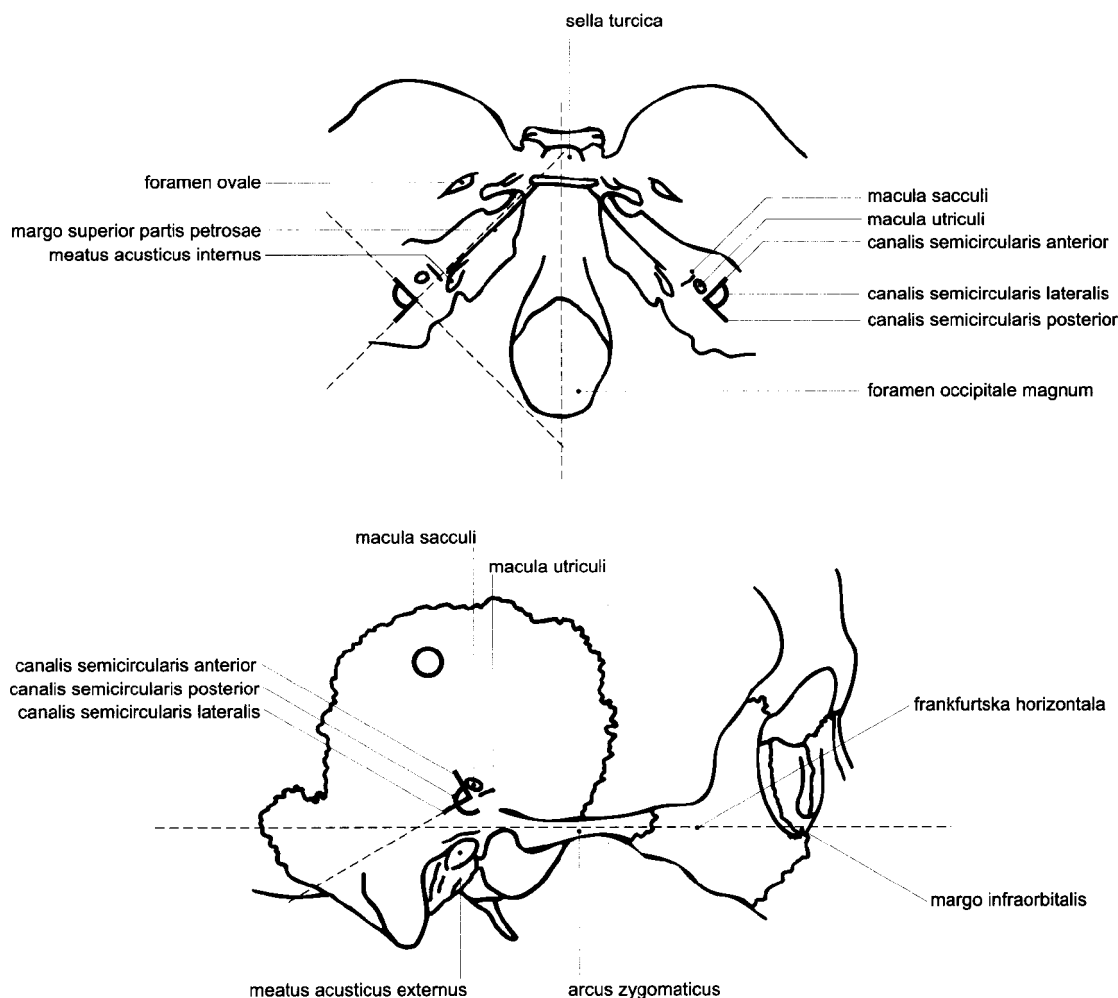
nastao. Kad je izvor zvuka smješten u središnjoj crti (točno ispred ili iza nas), zvuk istodobno prispijeva u oba uha, pa ne dolazi do spomenute odgode. Duljina odgode je najveća kad je izvor zvuka smješten pod pravim kutom u odnosu na središnju crtu (dakle, točno nasuprot jednom uhu). Tada zvuk u suprotno uho pristiže 50 μ sec kasnije. Između te dvije krajnosti, cijeli je spektar **interauralnih vremenskih razlika**. Na temelju razlika u fazi vala (uzrokovanih opisanom odgodom pristizanja zvuka u dva uha), možemo lokalizirati izvor kontinuiranog tona frekvencije manje od 1400 Hz. Pri višim frekvencijama, valna duljina zvučnog vala postaje manja od promjera glave, pa i razlike u fazi postaju nepouzdanе – mozak sad ne može odrediti je li riječ o razlici faza unutar jednog ili nekoliko ciklusa zvučnog vala. No, pri takvim višim frekvencijama glava djeluje kao zvučni štit, reflektirajući i apsorbirajući kraće valne duljine zvuka, pa time stvara interauralnu razliku intenziteta.

Čini se da glavnu ulogu u lokaliziranju izvora zvuka na temelju interauralne vremenske razlike (poglavito kad je riječ o zvucima niskih frekvencija, do 8 kHz) ima medijalna gornja olivarna jezgra. Ta jezgra sastoji se od vretenastih (bipolarnih) neurona što su vodoravno usmjereni (od medijalno prema lateralno). Sa svake strane tijela neurona polazi jedan čuperak dendrita; pritom na lateralnom čuperku završavaju aksoni iz ipsilateralne ventralne kohlearne jezgre, dok na medijalnom čuperku završavaju aksoni iz kontralateralne ventralne kohlearne jezgre. U fiziološkom pogledu, ti su olivarni neuroni binauralni (odgovaraju na podražaje iz oba uha) i posebno osjetljivi na razlike u fazi između kontinuiranih tonova što podražuju oba uha. Ta jezgra je u čovjeka posebno dobro razvijena i čak ima najveći apsolutni broj neurona (oko 11.000 u čovjeka, oko 7.000 u čimpanze, oko 6000 u mačke, između 1000 i 4000 u većine glodavaca i kukcoždera, a gotovo da je nema u ježeve, šišmiša, delfina i kitova). Čini se da je medijalna olivarna jezgra najbolje razvijena upravo u sisavaca s velikom glavom, koji izvor zvuka lokaliziraju upravo na temelju binauralnih razlika (iznimka su delfini i kitovi, čije su glave goleme, ali im je i slušni sustav posve posebno ustrojen!).

Napokon, zbog postojanja opsežnih bilateralnih projekcija, jednostrane ozljede slušne moždane kore ne dovode do dramatičnih poremećaja percepcije visine zvuka, ali ometaju sposobnost lokaliziranja izvora zvuka. Svaka se moždana



Slika 26-7. Primarna aferentna vlakna vestibularnog živca odašilju akcijske potencijale frekvencijom što ovisi o smjeru povijanja dlačica osjetnih vestibularnih stanica s kojima su ta vlakna u sinaptičkom dodiru. Povijanje u smjeru kinocilije uzrokuje depolarizaciju i povećanje frekvencije akcijskih potencijala, dok povijanje u suprotnom smjeru uzrokuje hiperpolarizaciju i smanjenje frekvencije akcijskih potencijala. Prema Kandel i sur. (1991), uz dopuštenje.



Slika 26-8. Položaj polukružnih kanalića i makula u glavi. Za pojedinosti vidi tekst. Nacrtno prema Rauber-Kopsch (1987).

polutka poglavito bavi lokaliziranjem kontralateralnih izvora zvuka. No, tu sposobnost lokaliziranja izvora zvuka narušavaju tek opsežne ozljede slušne moždane kore. To je ujedno bitna razlika u usporedbi s primarnom vidnom moždanom korom, gdje već male ozljede uzrokuju bitne poremećaje vida.

Silazne slušne projekcije omogućuju mozgu da nadzire dinamičke funkcije pužnice

U slušnom sustavu postoje i opsežne silazne projekcije, preko kojih viša moždana središta nadziru ne samo aktivnost nižih postaja slušnog puta nego i aktivnost samog perifernog Cortijevog organa. Primjerice, iz moždane kore polaze kortikotektalna vlakna što završavaju u kori donjih kolikula. Iz donjih kolikula polazi bilateralna silazna projekcija što završava u dorzalnoj kohlearnoj jezgri, a u obje kohlearne jezgre završavaju i bilateralni silazni aksoni periolivarnih neurona. No, najzanimljiviji je **eferentni olivokohlearni put**, sastavljen od dva zasebna snopa:

- Jedan snop aksona polazi od krupnih periolivarnih neurona smještenih u ventromedijalnom dijelu sklopa gornje olive, križa stranu u tegmentumu i prolazeći kroz kontralateralni slušni živac sinaptički završava na bazi vanjskih stanica s dlačicama u Cortijevom organu.
- Drugi snop polazi od manjih i lateralnije smještenih periolivarnih neurona i prolazeći kroz ipsilateralni

slušni živac sinaptički završava na primarnim aferentnim aksonima (presinaptička inhibicija!) tik ispod unutarnjih stanica s dlačicama u Cortijevom organu.

Eferentni olivokohlearni putovi prigušuju prijenos osjetnih informacija iz uha u mozak. Prema nekim shvaćanjima, upravo eferentni olivokohlearni putovi omogućuju nam da (kad na to usmjerimo pozornost) jasno čujemo jedan glas u bučnom žamoru ili jedan instrument u orkestru. Napokon, značajnu ulogu u slušnim refleksnim putovima imaju i eferentni aksoni što iz moždanog debla odlaze za dva mala mišića smještena u bubnjiću: *musculus stapedius* i *musculus tensor tympani*. Ta se dva mišića refleksno kontrahiraju u odgovoru na odveć snažni zvučni podražaj, pa time prigušuju titranje slušnih košćica i vjeruje se da tako zaštićuju Cortijev organ od presnažnog podraživanja. U svakom slučaju, dokazane su anatomske veze što mogu služiti kao aferentni i eferentni krak takvog refleksa. Aferentni krak refleksa čini prvi neuron slušnog puta (*ganglion spirale*) što sinaptički završava u ventralnoj kohlearnoj jezgri, kao i obostrana projekcija aksona te jezgre u sklop gornje olive. Potom olivarni neuroni šalju aksonu u motoričke jezgre trigeminusa (za *m. tensor tympani*) i facijalisa (za *m. stapedius*), a aksoni motoneurona tih jezgara čine eferentni krak refleksnog luka.

Vrste i stupnjevi oštećenja sluha

U procesu slušanja odvijaju se sljedeći događaji: titraji zvuka zatitraju timpano-osikularni lanac i tekućinu pužnice u kojoj se stvara putujući val koji se širi duž bazilarne membrane uzrokujući povijanje wstereocilija i depolarizaciju/hiperpolarizaciju osjetnih stanica, otpuštanje neurotransmitera i pojavu akcijskih potencijala u pripadajućim živčanim završecima. Električni impuls putuje slušnim putem do slušne kore. vanjsko, srednje, unutarnje uho i prvi neuron slušnog puta (do kohlearnih jezgara) su periferni slušni sustav, a sve strukture centralno od kohlearnih jezgara su središnji slušni sustav. Dakle, oštećenje sluha može biti **periferno** ili **centralno**.

Periferni slušni sustav dijelimo na **provodni mehanički dio** (vanjsko i srednje uho) i **perceptivni dio** (unutarnje uho i kohlearni dio VIII. živca). U perceptivnom dijelu imamo receptor (Cortijev organ) i neuralni dio (aksoni kohlearnog živca). Striktno gledano, u mehanički provodni dio spada i tekućina u pužnici. No, u praktičnoj dijagnostici nju ne možemo ispitivati, pa su fenestre dijagnostička granica provodnog i perceptivnog aparata.

Prema tome, ovisno o mjestu promjene ili lezije, razlikujemo:

- Provodno (konduktivno) oštećenje sluha** – oštećenje je u vanjskom i/ili srednjem uhu.
- Zamjedbeno (perceptivno, senzoneuralno) oštećenje sluha** – oštećenje je u unutarnjem uhu i/ili kohlearnom živcu.
- Mješovito oštećenje sluha** – oštećenje je i u provodnom i u perceptivnom dijelu.

Kod perceptivnog oštećenja sluha razlikujemo:

- Receptorno (senzoričko) oštećenje** – stradao je Cortijev organ,
- Neuralno oštećenje** – stradao je kohlearni živac. Provodna oštećenja najčešće su uzrokovana upalama i ozljedama vanjskog i srednjeg uha, otosklerozom, prirođenim malformacijama (atrezija zvukovoda, malformacije bubnjišta i koščica), ali i prolaznim začepljenjem zvukovoda cerumenom (slušnim voskom). Perceptivna oštećenja mogu biti posljedica nasljedne bolesti pužnice, infekcije i upale, otrovanja što uzrokuju degeneraciju osjetnih stanica s dlačicama – npr. streptomycinom) te tumori VIII. moždanog živca (*neurinoma acusticum* – *Schwannoma*).

Gubitak sluha u senzoneuralnom oštećenju tipično je, ali ne uvijek, teži za više nego za niže frekvencije, a često je praćen i osjetom zvonjave ili zujanja u uhu (*tinnitus*). Kod receptorskog oštećenja javlja se slušna preosjetljivost (franc. *recruitment*). Bit je te pojave da je subjektivni porast osjećaja glasnoće znatno veći nego porast intenziteta tona (intenzitetski raspon slušanja je smanjen – prag čujnosti je podignut, a prag neugode spušten). Osoba s takvim oštećenjem prvo ne čuje dobro što joj kazujemo, sve dok ne pojačamo glas, a potom nam razdraženo kaže: “Ne morate vikati!”.

Različitim dijagnostičkim testovima možemo odrediti o kojoj vrsti oštećenja sluha je riječ. Ovisno o jačini oštećenja sluha, razlikujemo naglušost i gluhoću. Urednim sluhom smatramo sluh s pragom čujnosti (izraženim kao aritmetička sredina praga čujnosti na 500, 1000 i 2000 Hz) jednak ili manji od 26 dB. Ako je prag čujnosti viši od 26 dB, govorimo o naglušosti, a ako je viši od 93 dB čovjek je gluhi.

Ozljede centralnih struktura slušnog puta (ako nisu vrlo opsežne) često ne dovode do gluhoće jednog ili oba uha, pa čak niti do opažljivih promjena audiograma. To je stoga što su neuronske veze slušnog sustava složene, bilateralne i vjerojatno zalihosne (redundantne). Naravno, ozljede centralnih struktura ipak dovode do određenih poremećaja, koje uglavnom otkrivamo tek primjenom specijalnih pretraga.

Vestibularni sustav ima tri glavne funkcionalne zadaće

Osjetni organ ravnoteže (*organum vestibulare*) smješten je u predvorju (*vestibulum*) unutarnjeg uha i sastavljen od dvije temeljne funkcionalne cjeline:

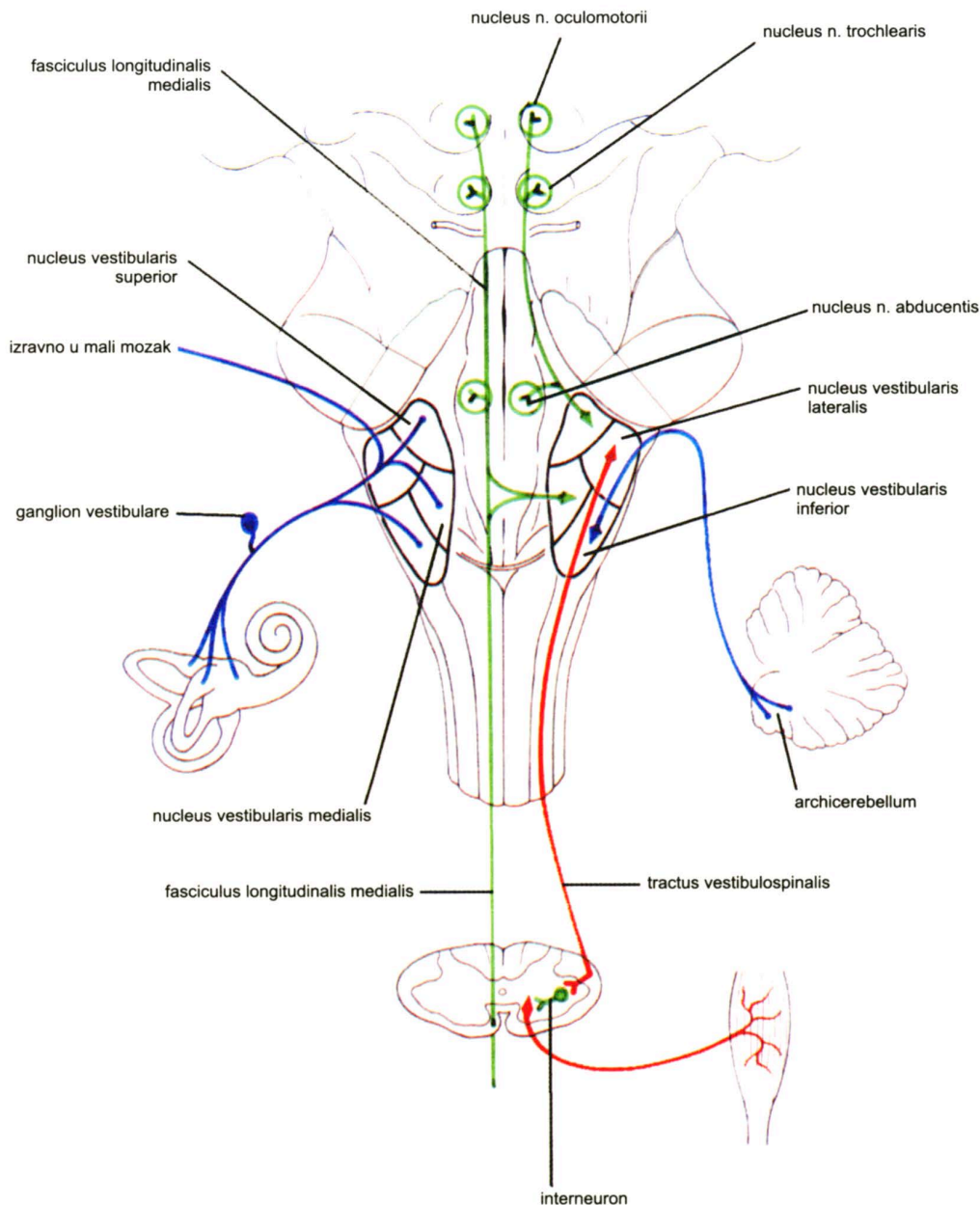
- tri para polukružnih kanalića (*ductus semicirculares*) i
- parnih otolitnih organa (*sacculus* i *utrículus*).

Sukladno tome, vestibularni organ ima i dvije temeljne funkcije:

- Dinamičku**, što je poglavito zadaća polukružnih kanalića koji bilježe kutno ubrzanje glave u bilo kojoj od tri međusobno okomite ravnine u kojima su smješteni.
- Statičku**, što je poglavito zadaća otolitnih organa koji bilježe apsolutni položaj glave u prostoru u odnosu na silu težu. No, otolitni organi bilježe i linearna ubrzanja tijekom pokreta glave, pa zapravo imaju i statičku i dinamičku funkciju.

Osjetne stanice polukružnih kanalića i otolitnih organa su mehanoreceptori koji mehaničke podražaje pretvaraju u akcijske potencijale primarnih aferentnih vlakana vestibularnog živca. Ta su **vlakna aksoni prvog neurona vestibularnog puta**, tj. oko 20.000 bipolarnih neurona vestibularnog ganglija (*ganglion vestibulare Scarpa*), smještenog u dnu unutarnjeg zvukovoda. Dok se većina perifernih receptora depolarizira u odgovoru na prikladni podražaj, vestibularne osjetne stanice se i depolariziraju i hiperpolariziraju, ovisno o usmjerenosti pokrete ili nagiba glave. Nadalje, bilo koji pokret glave djeluje na obje strane, pa stoga postoje opsežne interakcije ulaznih informacija iz lijevog i desnog vestibularnog labirinta u mozak. Stoga mozak raspolaže višestrukim pokazateljima pokreta i položaja glave.

Osjetne vestibularne stanice polukružnih kanala smještene su u ampularnim kristama (*cristae ampullares*), a osjetne stanice otolitnih organa smještene su u dvije makule (*macula utriculi* i *macula saculi*). U oba slučaja su osjetne stanice prekrivene haldetinastom masom, no ta masa u makulama dodatno sadrži i kristaliće kalcijevog karbonata (otolite). *Macula utriculi* leži skoro vodoravno kad je glava uspravna, pa otoliti počivaju izravno na njoj; kad se glava nagne ili se njezino pravocrtno kretanje ubrza, otoliti deformiraju haldetinastu masu što povija dlačice osjetnih stanica. *Macula saculi* postavljena je okomito kad je glava uspravna, pa stoga odabirno odgovara samo na okomito usmjerene pravocrtne sile. Podražaj za stanice ampularnih krista je okretanje glave, tj. kutno ubrzanje. Inercija endolimfe potiskuje kupulu i time povija dlačice osjetnih stanica. Vestibularne osjetne stanice toliko su osjetljive da mogu zabilježiti kutna ubrzanja ili usporenja od svega $0,1^\circ/s^2$. Međutim, te osjetne stanice ne zamjećuju konstantnu brzinu (kad jednom prestanu javljati pojavu takvog kretanja) – stoga nemamo osjećaj kretanja u avionu što ravnomjerno leti, niti smo svjesni okretanja zemaljske kugle.



Slika 26-12. Vestibularni sustav. Prvi neuron vestibularnog puta su bipolarni neuroni vestibularnog ganglija (*ganglion vestibulare*), a njihovi centralni nastavci završavaju u četiri vestibularne jezgre u moždanom deblu. No, dio primarnih aksona odlazi izravno u mali mozak. Od lateralne vestibularne jezgre polazi silazni *tractus vestibulospinalis lateralis*, što preko interneurona snažno facilitira motoneurone prednjeg roga za inervaciju »antigravitacijskih« mišića (fleksora ruku i ekstenzora nogu). Ostale tri vestibularne jezgre su dvosmjerno povezane s malim mozgom i sustavom okulomotoričkih jezgara (*nucleus n. oculomotorii*, *nucleus n. trochlearis*, *nucleus n. abducentis*) a snop što povezuje vestibularne s okulomotoričkim jezgrama je *fasciculus longitudinalis medialis* (FLM).

Vestibularni živac u području pontocerebelarnog ugla ulazi u moždano deblo i potom završava u vestibularnim jezgrama (*nuclei vestibulares*), gdje je **tijelo drugog neurona vestibularnog puta**. No, dio primarnih aferentnih aksona vestibularnog živca mimoilazi vestibularne jezgre i izravno završava u floculonodularnom režnju malog mozga (ulazeći kroz donje krakove malog mozga), u gigantocelularnoj jezgri RF produljene moždine kao i na retikularnim neuronima smještenim uz jezgru VI. moždanog živca.

Štoviše, vestibularne jezgre su dvosmjerno povezane s malim mozgom, s jezgrama okulomotoričkog sustava te s kralježničnom moždinom. Stoga cijeli vestibularni sustav ima tri glavne funkcionalne zadaće:

- 1) Održavanje ravnoteže i stava tijela.
- 2) Usklađivanje pokreta glave s pokretima trupa.
- 3) Usklađivanje pokreta glave s pokretima očiju i time održavanje trajno oštre slike gledanog predmeta na obje mrežnice, dok se glava pomiče, a oči miruju i obrnuto.

Bolesti i ozljede vestibularnog sustava uzrokuju vrtoglavicu (*vertigo*), mučninu (*nausea*) i povraćanje (*vomitus*), ali i poremećaje pokreta očiju (*nistagmus*) i poremećaje stava tijela i načina hodanja.

Osjetne stanice vestibularnih organa su strukturno i funkcionalno polarizirane

Na površini svake vestibularne osjetne stanice smještena je jedna pokretna kinocilija i uz nju 40-70 stereocilija, što su različito duge, a poredane su tako da su najdulje stereocilije i najbliže kinociliji, a postaju sve kraće udaljujući se od kinocilije. Kinocilija je uvijek na jednoj strani snopa dlačica, pa to osjetnoj stanici daje morfološku os polarnosti (od najmanje stereocilije prema kinociliji). Zbog toga stanica može različito odgovoriti na povijanje dlačica u različitim smjerovima. Osjetne stanice svoj ekscitacijski neurotransmiter izlučuju tonički, čak i kad se snopić dlaka ne povija. Povijanje snopića u smjeru kinocilije uzrokuje depolarizaciju i time povećava frekvenciju odašiljanja akcijskih potencijala u primarnim aferentnim aksonima. Obrnuto, povijanje u smjeru suprotnom od kinocilije uzrokuje hiperpolarizaciju osjetne stanice, pa se smanji lučenje neurotransmitera i frekvencija odašiljanja akcijskih potencijala u primarnim aferentnim aksonima (sl. 26-7). Takav dvojak odgovor omogućen je posebnim načinom spajanja vrhova stereocilija: nizovi stereocilija, usporedni s osi polarnosti stanice, povezani su majušnim vršnim spojevima, ali na taj način nisu povezane stereocilije u smjeru okomitom na os polarnosti. Ti spojevi djeluju kao slične opruge otvaranja (engl. gating springs) što mogu mehanički otvoriti ionske kanale. Naime, dok osjetna stanica miruje, otvoreno je oko 10% ionskih kanala njezine membrane. Kad se snopić dlačica povije u smjeru polarizacije, napetost opisanih oprugica se povećava (jer se istegnu u smjeru usporednom s morfološkom osi). To otvori dodatne kanale i nastaje receptorni potencijal osjetne stanice. No, pomak snopića u suprotnom smjeru olabavi oprugice, pa se stoga neki ionski kanali zatvore (i otvorenih bude još manje od 10%) i dolazi do hiperpolarizacije osjetne stanice. Pomaci snopića stereocilija u smjeru okomitom na os polarnosti nemaju nikakvog učinka, jer oprugice zadržavaju duljinu i elastičnost kakvu imaju u mirovanju. U vodoravnim polukružnim kanalima os polarnosti usmjerena je prema utrikulu, pa povijanje dlačica u smjeru utrikula dovodi do ekscitacije. U gornjem i stražnjem polukružnom kanalu os polarnosti usmjerena je u smjeru suprotnom od utrikula, pa povijanje dlačica u smjeru suprotnom od utrikula dovodi do ekscitacije. Primarni aferentni aksoni što inerviraju stanice s dlačicama su spontano aktivni i u mirovanju odašilju oko 100 akcijskih potencijala svake sekunde. Kad se dlačice poviju u jednom smjeru, frekvencija akcijskih potencijala se povećava, a kad se poviju u drugom smjeru, frekvencija akcijskih potencijala se smanji. Ukratko, u svakom polukružnom kanaliću, primarni aferentni aksoni ekscitirani su okretanjem glave u jednom smjeru, a inhibirani okretanjem glave u suprotnom smjeru.

Polukružni kanali bilježe kutna ubrzanja određenog smjera

Tri polukružna kanalića postavljena su u tri međusobno okomite ravnine. Vodoravni kanalići su nagnuti 30° nagore (stoga nisu stvarno vodoravni – no, načelo funkcioniranja ostaje isto). Kanalići zapravo djeluju kao tri usklađena para: dva vodoravna, lijevi prednji i desni stražnji te lijevi stražnji i desni prednji. Svaki par bilježi kutno ubrzanje u jednoj ravnini (sl. 26-8). Glava se tijekom većine pokreta pomiče u sve tri ravnine, pa svih 6 kanalića mijenja obrazac okidanja impulsa dok se krećemo. Nadalje, tri para kanalića

raspoređeni su tako da, kad se okidanje impulsa iz jednog kanala pojača, iz drugog parnog kanala se smanji. Drugim riječima, ako zbog bilo kojeg razloga jedan kanal izgubi funkciju, njegov par još uvijek može mozak snabdijeti nužnom informacijom o kretanju u dotičnoj ravnini – no, gubi se fina kontrola.

Usklađeni rad para kanalića razmotrimo na jednom primjeru. U obje vodoravne ampule, morfološka os polarnosti svake osjetne stanice usmjerena je prema utrikulu s kojim su kanalići spojeni. Kad se glava okrene ulijevo, endolimfa za tim kretanjem zaostaje zbog svoje inercije. Zbog toga u lijevom kanaliću endolimfa povije snopiće stereocilija u smjeru njihove osi polarnosti, dok u desnom kanaliću endolimfa povije stereocilije u smjeru suprotnom od njihove osi polarnosti. Stoga se osjetne stanice lijeve ampule depolariziraju i ekscitiraju primarne aferentne aksone, a osjetne stanice desne ampule se hiperpolariziraju i inhibiraju primarne aferentne aksone. Tako mozak primi dva “izvješća” o okretanju glave: pojačanu frekvenciju akcijskih potencijala iz jednog, a smanjenu iz drugog vestibularnog živca.

Vodoravni kanalići rade usklađeno jer su smješteni otprilike u istoj ravnini. No, kod ostala dva para kanalića, stvar je složenija zbog usmjerenosti glave (pa su par primjerice prednji kanal lijeve i stražnji kanal desne strane). No, načelo funkcioniranja ostaje isto.

Utriculus bilježi pravocrtna ubrzanja svih usmjerenja

Osjetne stanice u makuli utrikula pravilno su raspoređene, ali njihove kinocilije nisu sve usmjerene u istom smjeru. Zbog toga utrikul odgovara na naginjanje glave ili pravocrtno ubrzanje u više različitih usmjerenja. Dlačice osjetnih stanica uronjene su u otolitnu membranu, a pojedinačne osjetne stanice odgovaraju na pritisak otolita. Nadalje, sve su stanice usmjerene prema strioli. Zbog toga naginjanje glave u bilo kojem smjeru depolarizira neke osjetne stanice, a hiperpolarizira neke druge. Taj složeni signal mozgu omogućuje točno spoznavanje položaja glave u prostoru i u odnosu na silu teže.

Na primjer, mačku koji se sklizne s krova okretanje u zraku i doskok na noge omogućuju osjetne informacije iz polukružnih kanalića i makula, što se u mozgu integriraju s osjetnim informacijama iz proprioceptora vratnih zglobova. To uzrokuje refleksno okretanje glave, a potom i tijela, tako da se cijeli mačak odgovarajuće usmjeri s obzirom na silu teže (noge prema dolje). To je refleks ispravljanja (položaja tijela), jer padajući mačak ispravlja prvo položaj glave, a potom i cijelog tijela. Drugim riječima, osjetne informacije iz vestibularnog aparata mozgu kazuju u kojem smjeru je “dolje”.

Vestibularne jezgre imaju vrlo složene neuronske veze

Vestibularne jezgre smještene su u dnu četvrte moždane komore, dijelom u produljenoj moždini a dijelom u ponsu, i ima ih četiri: *nucleus vestibularis medialis*, *nucleus vestibularis lateralis*, *nucleus vestibularis superior* i *nucleus vestibularis inferior*. Svaka jezgra ima specifične neuronske veze s drugim moždanim strukturama (a poglavito s kralježničnom moždinom, malim mozgom i jezgrama okulomotoričkog sustava) (sl. 26-12). Te su neuronske veze brojne i složene, imaju različite funkcije, pa su prikazane u odgovarajućim poglavljima.

Lateralna vestibularna jezgra sudjeluje u održavanju stava tijela

Lateralna vestibularna jezgra (*nucleus vestibularis lateralis*, Deitersova jezgra), gledana s lateralne strane, ima oblik izduljenog romba. U njezin ventralni dio ulaze primarni aferentni aksoni vestibularnog živca povezani s makulom utrikula i ampularnim kristama polukružnih kanala. Neuroni kaudalnog dijela lateralne vestibularne jezgre uključeni su u sustav dvosmjernih veza vestibularnog i okulomotoričkog sustava. Međutim, u dorzalnog dijelu ove jezgre završavaju aferentni aksoni iz malog mozga i kralježnične moždine, a većina neurona tog dorzalnog dijela lateralne vestibularne jezgre aksone šalje u prednji rog kralježnične moždine na istoj strani. Ti aksoni oblikuju ipsilateralni *tractus vestibulospinalis lateralis*. Taj silazni sustav aksona moćno facilitira i α -motoneurone i γ -motoneurone što inerviraju mišiće udova. Takva tonička ekscitacija mišića ekstenzora nogu i mišića fleksora ruku omogućuje održavanje uspravnog stava tijela.

Nadalje, u dorzokaudalnom dijelu jezgre izravno završavaju inhibicijski aksoni Purkinjeovih stanica vermisa malog mozga (neurotransmiter tih aksona je GABA).

Poznato je da presijecanje moždanog debla iznad razine vestibularnih jezgara (u rostralnom ponsu ili u mezencefalonu) uzrokuje **decerebracijsku rigidnost**. To je stanje pojačanog refleksnog tonusa mišića ekstenzora nogu i fleksora ruku. No, ako moždano deblo presijječemo ispod razine vestibularnih jezgara (npr. u kaudalnom dijelu produljene moždine), neće se pojaviti decerebracijska rigidnost. Stoga je očigledno da do te pojave dolazi zbog toga što nakon ozljeda viših moždanih područja lateralni vestibulospinalni put ima najmoćniji učinak na odgovarajuće motoneurone kralježnične moždine (motoneurone "antigravitacijskih" mišića). Štoviše, poznato je i da električna stimulacija prednjeg dijela vermisa malog mozga ublažava decerebracijsku rigidnost, dok ju razaranje tog dijela malog mozga bitno pogorša. To je stoga što upravo iz vermisa polaze inhibicijski aksoni Purkinjeovih stanica što završavaju u dorzokaudalnom dijelu lateralne vestibularne jezgre, pa time priguše njezin facilitacijski učinak na motoneurone "antigravitacijskih" mišića.

Fiziologija oka i fototransdukcije

Najjednostavniji oblik osjetljivosti na svjetlost je **fotosenzitivnost**, odnosno sposobnost zapažanja razlika u intenzitetu difuznog svjetla. Tu sposobnost imaju već i jednostanične životinje i biljke, a na njoj se temelje i dnevni ritmovi aktivnosti većine životinja. No, složeniji organizmi su sposobni posebnim osjetilom zapaziti i brže i prostorno dobro ograničene promjene intenziteta svjetla, a tu sposobnost opisujemo kao **osjet vida**.

Vidni osjetilni organ (*organum visus*) je oko, a sastoji se od očne jabučice (*bulbus oculi*), vidnog živca (*nervus opticus*), vanjskih mišića što pokreću očnu jabučicu, zaštitnih vjeđa (*palpebrae*) i spojnice (*conjunctiva*) te suznog aparata (*glandula lacrimalis, canaliculi lacrimales, saccus lacrimalis* i *ductus nasolacrimalis*).

Oko služi stvaranju slike neke pojedinosti iz okolnog svijeta na mrežnici, unutarnjoj očnoj ovojnici u kojoj su osjetne vidne stanice (fotoreceptori). Skup svjetlosnih zraka koje u oko ulaze kao "slika" vanjskog svijeta i pretvaraju se u percepciju u našoj svijesti pogodno je zamisliti kao skup informacija čiji put od svijeta do svijesti ima tri odsjeka:

- 1) put svjetlosnih zraka od ulaska u oko do mrežnice, kroz optičke medije oka;
- 2) pretvaranje svjetlosne energije u bioelektrične promjene membrane fotoreceptora i osjetnih neurona mrežnice (fototransdukcija);

- 3) vođenje "vidnih" akcijskih potencijala duž aksona vidnog živca do vidnih područja talamusa i moždane kore.

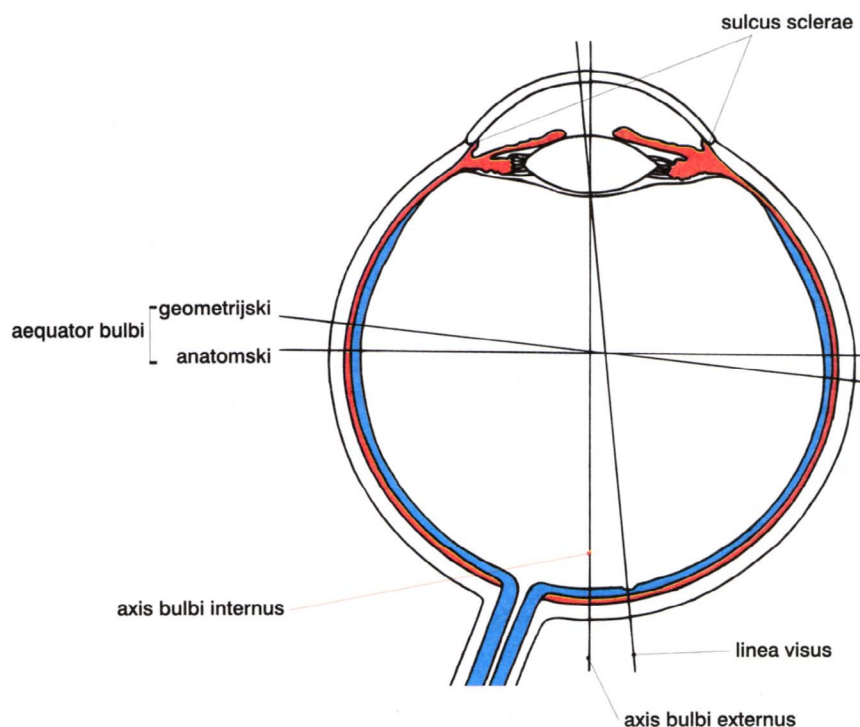
Proces stvaranja slike predmeta opažanja na mrežnici sličan je procesu stvaranja takve slike u fotografskom aparatu. Stoga se u fiziološkoj optici (u didaktičke svrhe) često mrežnicu uspoređuje s fotografskim filmom, zjenicu s otvorom fotografskog aparata, šarenicu sa zaslonom (dijafragmom, "blendom"), a očnu leću s lećama fotoaparata.

Stijenku očne jabučice oblikuju tri očne ovojnice, a njezinu nutrinu ispunjavaju staklasto tijelo, leća i očna vodica

Stijenku očne jabučice (*bulbus oculi*) izgrađuju tri očne ovojnice:

- 1) Vanjska očna ovojnica (*tunica fibrosa bulbi*), sastavljena od rožnice (*cornea*) i bjeloočnice (*sclera*).
- 2) Srednja očna ovojnica (*tunica vasculosa bulbi = uvea*), sastavljena od tri dijela: žilnice (*chorioidea*), zrakastog tijela (*corpus ciliare*) i šarenice (*iris*).
- 3) Unutarnja očna ovojnica (*tunica interna bulbi, tunica sensoria bulbi*), tj. mrežnica (*retina*).

Nutrinu očne jabučice ispunjavaju **tri prozorna optička medija**, kroz koje zrake svjetlosti prolaze (i nekoliko se puta



Slika 27-1. Stijenka očne jabučice sastoji se od vanjske (bijelo), srednje (crveno) i unutarnje (plavo) očne ovojnice, a njezinu nutrinu ispunjavaju očna vodica, leća i staklasto tijelo. Vanjsku ovojnicu čine bjeloočnica (*sclera*) i rožnica (*cornea*), unutarnja ovojnica je mrežnica (*retina*), a srednju ovojnicu čine žilnica (*chorioidea*), zrakasto tijelo (*corpus ciliare*) i šarenica (*iris*). Očna jabučica ima anatomski i geometrijski ekvator, te anatomsku (optičku) os (*axis bulbi externus et internus*) i funkcionalnu os, tj. »crtu vida« (*linea visus*) što na mrežnici prolazi kroz mjesto najoštrijeg vida (*fovea centralis*). Uočite da je prikazano desno oko, te da se izlazište vidnog živca (*papilla nervi optici, discus opticus* = slijepa pjega) nalazi medijalno (nazalno, prema nosu) od anatomске osi, dok se žuta pjega (*macula lutea*, a u njoj *fovea centralis*) nalazi lateralno (temporalno, prema sljepoočnici) od nje.

prelamaju) na putu do mrežnice:

- 1) Očna vodica (*humor aquosus*) što ispunjava prednju (*camera anterior bulbi*) i stražnju očnu sobicu (*camera posterior bulbi*) – očne sobice povezuje zjenica (*pupilla*).
- 2) Leća (*lens crystallina*), smještena između zjenice i staklastog tijela.
- 3) Staklasto tijelo (*corpus vitreum*) što ispunjava “staklastu” očnu sobicu (*camera vitrea bulbi*), a sastoji se od bistre vodenasto-hladetinaste tvari (*humor vitreus*).

Očna jabučica je teška 7-8 grama; njezin je promjer otprilike 24 mm, a obujam 6,5 cm³. U očnoj šupljini (*orbita*), stražnje dvije trećine očne jabučice počivaju u jastučiću masnog tkiva (*corpus adiposum orbitae*), od kojeg očnu jabučicu odvaja fina čahura vezivnog tkiva (*vagina bulbi*, Tenonova čahura). Očna jabučica ima prednji i stražnji pol (*polus anterior*, *polus posterior*), ekvator (ravnina ekvatora okomita je na os jabučice) i meridijane (sežu od pola do pola). Ekvator očnu jabučicu dijeli na prednju i stražnju polovicu, okomiti i vodoravni meridijani dijele očnu jabučicu (pa tako i mrežnicu) na četiri četvrtine (kvadranta): gornju i donju lateralnu (sljepoočnu) četvrtinu (= gornji i donji temporalni kvadrant) te gornju i donju medijalnu (nosnu) četvrtinu (= gornji i donji nazalni kvadrant). Izlazište vidnog živca smješteno je 3-4 mm nazalno od stražnjeg pola.

Geometrijska (optička) os očne jabučice (*axis bulbi*, *axis opticus*) je pravac što prolazi kroz oba pola očne jabučice i kroz žarišta optičkih medija oka. No, funkcionalno je najbitnija vidna os, tj. crta vida (*linea visus*) – pravac što prolazi kroz žarišta optičkih medija i na mrežnici kroz mjesto najoštrijeg vida (*fovea centralis*). Ta je os u odnosu na optičku os otklonjena 4-7° prema lateralno i otprilike 3°5' nadalje (sl. 27-1).

Bjeloočnica i rožnica oblikuju vanjsku očnu ovojnica

Vanjska očna ovojnica sastoji se od prozirne rožnice (*cornea*) i neprozirne bjeloočnice (*sclera*). **Bjeloočnica** je čvrsta

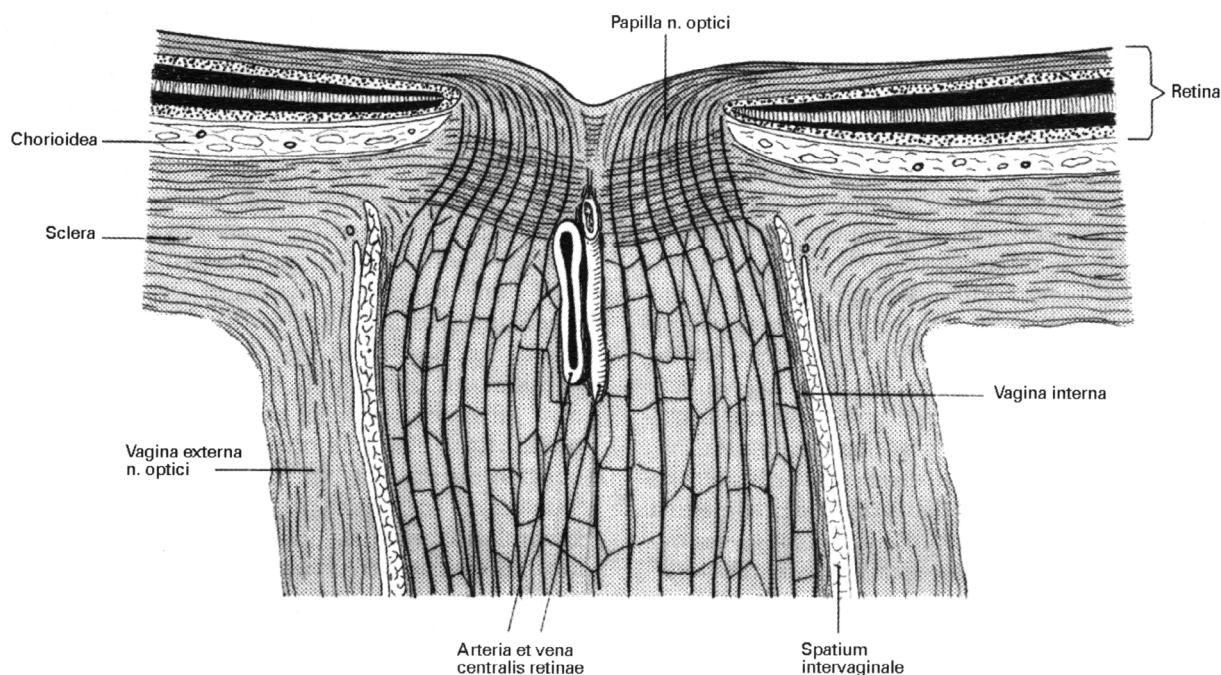
vezivna ovojnica što obuhvaća stražnje 4/5 očne jabučice. Najtanja je na ekvatoru (0,4 mm) a najdeblja u stražnjem dijelu (1-2 mm) gdje ju pojačava i tvrda ovojnica vidnog živca (*dura mater nervi optici*). U tom području bjeloočnica je sitaste građe (*area cribriformis sclerae*), a kroz brojne otvore iz oka izlaze aksoni ganglijskih stanica mrežnice što oblikuju vidni živac (sl. 27-2). Tuda ujedno prolaze i krvne žile (*arteria et vena centralis retinae*). To područje bjeloočnice je mjesto najmanjeg otpora povišenom očnom tlaku. Zbog povišenog oćnog tlaka, taj dio bjeloočnice se izboči prema natrag i nastane jamica nalik kotliću (tzv. glaukomatozna ekskavacija papile). Kad u oko pogledamo oftalmoskopom, izgledaju nam krvne žile (ogranci središnje arterije i vene mrežnice) prekinutima. to je zbog toga što je kotliću dno šire od otvora, pa ne vidimo one dijelove krvnih žila što se uspinju uz stijenke kotlića. To je važan znak povišenja oćnog tlaka, što bi (ako potraje bez lijećenja) moglo uništiti mrežnicu i tako oslijepiti bolesnika.

Nadalje, bjeloočnica služi kao hvatište vanjskim mišićima oka, što usmjeravaju pogled hitro pokrećući očnu jabučicu u svim smjerovima. Kao konkavno zglobovno tijelo za pokrete očne jabučice služi spomenuti jastučić masnog tkiva (orbitalno salo).

Rožnica je prozirna, prednja 1/5 vanjske očne ovojnice, uložena u žlijeb bjeloočnice (*rima cornealis*) poput urinog stakla u svoj okvir, a ima ispupčeno tjeme (*vertex corneae*), rub (*limbus corneae*), lice (*facies anterior*) i naličje (*facies posterior*). Promjer rožnice je vrlo postojan (11,5 ± 0,6 mm), a debljina je 0,7 mm. Kako je lice rožnice manje konveksno od naličja, prozirna rožnica je zapravo **konkavno-konveksna leća**. Nadalje, rožnica po različitim meridijanima može biti različito zavijena, a ta je pojava nazvana **astigmatizam**.

Rožnica ima 5 slojeva:

- 1) Prednju površinu rožnice prekrivaju epitelne stanice (*epithelium anterius corneae*) između kojih se granaju brojni slobodni osjetni živčani završeci (stoga je rožnica vrlo



Slika 27-2. Shematski prikaz izlazišta vidnog živca (*papilla n. optici*, *discus opticus*). U tom području nema fotoreceptora, pa je to tzv. »slijepa pjega«. Uočite da kroz središte vidnog živca prolaze *arteria et vena centralis retinae*. Područje bjeloočnice kroz koje aksoni ganglijskih stanica mrežnice izlaze iz oka i oblikuju vidni živac je *area cribriformis sclerae*.

osjetljiva na bolne podražaje). Epitelne stanice se mogu obnavljati, pa nakon njihovih ozljeda neće u rožnici ostati ožiljci i zamućenja (što bi ometalo vid).

- 2) Ispod epitela je sloj kolagenih vlakana što oblikuju tanku prednju graničnu Bowmanovu membranu (*lamina limitans anterior*). Nakon ozljeda te membrane, površina rožnice ostaje neravna.
- 3) Najdeblji sloj (95% debljine rožnice) čini sloj kolagenih vlakana (*substantia propria corneae*) pravilno raspoređenih u pločice (*lamellae*) između kojih su limfne pukotine. Tijekom cijeljenja ozljeda tog sloja, nastaju trajna zamućenja rožnice (*maculae corneae*) što ometaju vid.
- 4) Tanka i vrlo elastična Descemetova membrana (*lamina limitans posterior*) može se zbog djelovanja povećanog očnog tlaka poput mjehurića izbočiti sve do vanjske površine rožnice (ako su ozljedom ili bolešću razoreni površnji slojevi). Ta se pojava naziva keratokela.
- 5) Najdublji sloj čini endotel prednje očne sobice (*endothelium camerae anterioris*) što se nastavlja na prednju plohu šarenice, a priječi prodiranje očne vode u rožnicu.

Srednja očna ovojnica sastoji se od žilnice, zrakastog tijela i šarenice

Srednja očna ovojnica sadrži krvne žile i živce (slično mekim moždanim ovojnicama), zrakasti mišić (*musculus ciliaris*) bitan za akomodaciju leće te dva mišića što suzuju (*musculus sphincter pupillae*) ili proširuju zjenicu (*musculus dilatator pupillae*) i stoga su bitni za zjenične (pupilarne) reflekse. Srednju očnu ovojnicu dijelimo u tri dijela: žilnicu (*chorioidea*), zrakasto tijelo (*corpus ciliare*) i šarenicu (*iris*).

Žilnica izvana oblaže mrežnicu sve do njezinog nazubljenog ruba (*ora serrata*). Odatle pa do Schlemmova kanala proteže se zrakasto tijelo, a potom se srednja očna ovojnica odmakne od vanjske očne ovojnice i taj završni, okomiti dio ovojnice oblikuje šarenicu. Žilnica ima četiri sloja:

- 1) Površinski (vanjski) sloj (*lamina suprachorioidea*) sastavljen je od 6 do 8 elastičnih pločica (lamela) što žilnicu spajaju s bjeloočnicom. U funkcionalnom smislu, te su pločice antagonisti zrakastog mišića šarenice (*musculus ciliaris*); naime, kad se zrakasti mišić kontrahira, te se pločice zategnu, a kad se mišić potom opusti, pločice (zbog svoje elastičnosti) potežu žilnicu natrag u prvobitni položaj i time neizravno zategnu tanašne ligamente na koje je obješena leća (tzv. suspenzorni aparat leće). Zbog toga se leća stanji, što je bitan dio procesa akomodacije.
- 2) *Lamina vasculosa* se sastoji od vezivnog tkiva u koje su uloženi mnogobrojni ogranci arterija i vena žilnice.
- 3) *Lamina choriocapillaris* prehranjuje pigmentni sloj mrežnice te sloj fotoreceptora (štapčića i čunjića). To je jedna od najgušćih kapilarnih mreža u tijelu.
- 4) *Lamina basalis* je najdublji sloj žilnice, što oblikuje glatku podlogu mrežnice.

Zrakasto tijelo (*corpus ciliare*) se sastoji od epitela, vezivnog tkiva s mnogo krvnih žila te zrakastog mišića (*musculus ciliaris*). Središnji dio zrakastog tijela je zrakasta kruna (*corona ciliaris*), tj. nabrani dio (*pars plicata corporis ciliaris*), a rubni dio je 3-4 mm širok crni pojas (*orbiculus ciliaris*), tj. glatki dio (*pars plana corporis ciliaris*). Zrakastu krunu oblikuje oko 70 zrakasto raspoređenih nabora (*plicae ciliares majores*), a nešto niži nabori (*plicae ciliares minores*) smješteni su u dnu udolina između viših nabora. U te se udoline hvataju vlakna

ovjesnog ligamenta leće (*ligamentum suspensorium lentis, fibrae zonulares*).

Zrakasti mišić (*musculus ciliaris*) sastoji se od zrakasto (meridionalno) raspoređenih vlakana što oblikuju Brückeov mišić (*fibrae radiales = fibrae meridionales*) i od kružnih vlakana (*fibrae circulares*) što oblikuju Müllerov mišić. Zrakasta vlakna polaze s grebena bjeloočnice i s češljastog ligamenta šarenično-rožničnog kuta (*ligamentum pectineatum anguli iridocornealis*), a hvataju se na sloj većih krvnih žila žilnice.

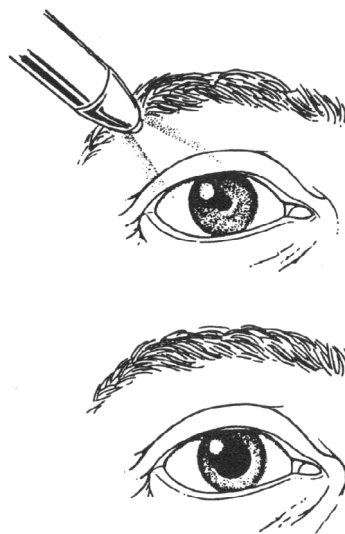
Dakle, ta su mišićna vlakna učvršćena sprijeda, pa kontrakcija mišića poteže žilnicu prema tom nepokretnom hvatištu. Stoga se taj dio zrakastog mišića naziva "mišić potezač žilnice" (*musculus tensor chorioideae*).

Šarenica (*iris*) je obrub **zjenice** (*pupilla*), a posebnim mišićnim mehanizmom regulira količinu svjetlosti što ulazi u oko. *Musculus sphincter pupillae* je kružni mišić (širok 1 mm) smješten uz zjenični rub (*margo pupillaris*) šarenice.

Kontrakcije tog mišića (i time sužavanje zjenice) potiču parasimpatički aksoni III. moždanog živca. Od tog mišića pa do vanjskog ruba šarenice pruža se širok i plosnat mišić, *musculus dilatator pupillae*, zrakasto raspoređenih mišićnih vlakana. Kontrakcije tog mišića (i time širenje zjenice) potiču simpatički aksoni neurona smještenih u *centrum ciliospinale*. Leća se prislanja uz stražnju plohu šarenice. Prednja ploha šarenice čini stražnju stijenku prednje očne sobice.

Mišići šarenice sudjeluju u zjeničnim (pupilarnim) refleksima

Spomenuti mišići svojim kontrakcijama suzuju (*musculus sphincter pupillae*) ili proširuju (*musculus dilatator pupillae*) zjenicu. Normalne zjenice su jednake veličine, promjera 2 do 6 mm (prosječno 3,5 mm; u nekim patološkim stanjima mogu se suziti na svega 1,5 mm ili proširiti na 9 mm). No, veličina zjenice uglavnom se neprekidno mijenja, jer se neprekidno mijenja intenzitet okolnog svjetla. Kad su oči izložene jarkom svjetlu, zjenice se suze i tako smanje jačinu osvijetljavanja mrežnice. To je refleksni odgovor na izravni svjetlosni podražaj, tzv. **svjetlosni refleks** ili **zjenični (pupilarni) refleks**. Aferentni krak tog refleksnog luka su



Slika 27-3. Zjenični refleksi i refleks akomodacije. **Gore:** Zjenica je sužena (*miosis*) kad je izložena svjetlu ili kad promatramo bliski predmet. **Dolje:** Zjenica je proširena (*mydriasis*) kad smo u polumraku ili mraku ili kad gledamo udaljeni predmet.

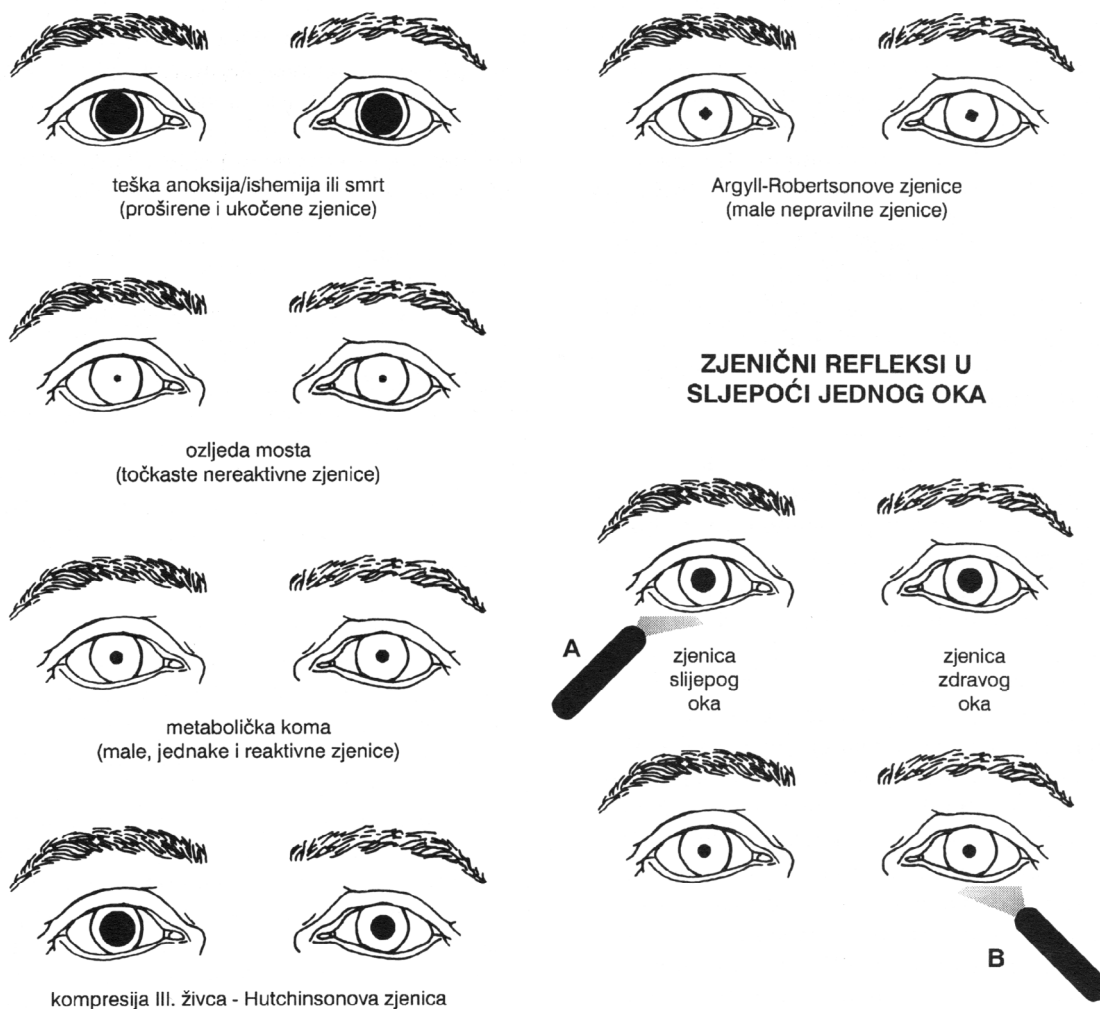
aksoni ganglijskih stanica mrežnice što (kroz vidni živac, hijazmu i trakt) sinaptički završavaju u rostralnom produžetku tegmentuma srednjeg mozga (*area praetectalis*). To je područje (u ljudi i majmuna) sastavljeno od 5 jezgura (*nucleus tractus optici, nucleus praetectalis olivaris, nucleus praetectalis medialis, nucleus praetectalis lateralis, nucleus praetectalis posterior*). No, za ovaj refleks je poglavito bitna pretektalna olivarna jezgra. Aksoni pretektalnih neurona (uglavnom neurona pretektalne olivarne jezgre) bilateralno sinaptički završavaju na neuronima lijeve i desne parasimpatičke jezgre III. moždanog živca (*nucleus accessorius oculomotorii Westphal-Edinger*), a potom preganglijski parasimpatički aksoni trećim živcem odlaze do odgovarajućeg ganglija (*ganglion ciliare*) gdje sinaptički završavaju na postganglijskim neuronima. Aksoni tih postganglijskih neurona dio su kratkih cilijarnih živaca (*nervi ciliares breves*) što inerviraju kružni mišić šarenice (*musculus sphincter pupillae*).

Kad tijekom pregleda osvijetlimo samo jedno oko, suzi se zjenica toga oka; to je **izravni zjenični refleks**. No, istodobno se suzi i zjenica neosvijetljenog oka – to je **konsenzualni zjenični refleks**. Izravni refleks omogućuju pretektalna eferentna vlakna za ipsilateralnu pomoćnu

jezgru III. živca, dok konsenzualni refleksi omogućuju pretektalna eferentna vlakna za kontralateralnu pomoćnu okulomotoričku jezgru.

Pri slaboj rasvjeti, zjenice se prošire. Taj se refleks odvija preko veza vidnog sustava s RF moždanog debla i silaznih putova što završavaju na preganglijskim simpatičkim neuronima smještenim u intermediolateralnom stupiću lateralnog roga gornjih grudnih segmenata kralježnične moždine. Ti preganglijski simpatički neuroni oblikuju **Budgeovo ciliospinalno središte** (*centrum ciliospinale Budge*). Aksoni tih neurona uzlaze kroz *truncus sympathicus* do gornjeg vratnog ganglija (*ganglion cervicale superius*) i tu sinaptički završavaju na postganglijskim simpatičkim neuronima. Postganglijski aksoni potom (prateći unutarnju karotidnu arteriju i njezine ogranke) dopijevaju do cilijarnog ganglija (i samo prolaze kroz njega!) i kratkim cilijarnim živcima pristupaju do zrakastog mišića šarenice (*musculus dilatator pupillae*).

Akomodacija leće omogućuje nam jasno uočavanje i bliskih i udaljenih predmeta



Slika 27-5. Izgled zjenica u nekim karakterističnim kliničkim sindromima. U teškoj anoksiji/ishemiji ili u mrtvacu obje zjenice su proširene i ukočene. Nakon ozljeda mosta, obje su zjenice točkaste i nereaktivne. U metaboličkoj komi zjenice su male, jednake i reaktivne. Nakon kompresije okulomotoričkog živca, zjenica na strani ozljede je proširena i ukočena (tzv. Hutchinsonova zjenica). Argyll-Robertsonove zjenice su male nepravilne zjenice (klasični znak neurosifilisa, ali i nekih drugih patoloških stanja). Napokon, uočite da osvijetljavanje zjenice slijepog oka ne dovodi do zjeničnog refleksa ni u tom ni u suprotnom oku; no, dok je očuvan okulomotorički živac, tj. motorički krak refleksa, osvijetljavanje zdravog oka dovodi i do izravnog zjeničnog refleksa u zdravom oku, i do konsenzualnog zjeničnog refleksa u slijepom oku.

Leća (*lens crystallina*) je sastavljena od vlakana (*fibrae lentis*) što su ovijena zajedničkom čahuricom (*capsula lentis*), a ta leću štiti od očne vodice i daje joj elastičnost. Leća ima prednju stranu (*facies anterior*), stražnju stranu (*facies posterior*), prednji pol (*polus anterior*), stražnji pol (*polus posterior*), os (*axis lentis*) i nazubljeni rub, tj. ekvator (*aequator lentis*). Na zubiće ekvatora hvata se ovjesni ligament leće (*zonula ciliaris* = *lig. suspensorium lentis*). Leća je bikonveksna, promjera 9 mm, a tijekom akomodacije se njezina debljina mijenja od 3,7 do 4,4 mm. Vlakna leće tvore glavnu masu leće (*substantia lentis*), što je na obodu mekša (*cortex lentis*), a u središnjem, žučkastom dijelu leće (*nucleus lentis*) tvrđa. Starenjem se jezgra leće trajno i polagano povećava, pa leća sve više gubi i elastičnost i bistrinu. Tako nastaje **staračka dalekovidnost** (*presbyopia*), zbog koje stariji ljudi novine odmiču sve dalje od sebe i trebaju naočale za čitanje na običnoj udaljenosti. Naime, neprilagođenim (neakomodiranim) okom jasno vidimo udaljene predmete. *Akomodacija je prilagodba oka za gledanje bliskih predmeta, a ta se prilagodba ostvaruje promjenom zakrivljenosti (i time promjera) leće.* Pri akomodaciji leća teži poprimiti oblik kugle i time postaje deblja; pritom se uglavnom izbočuje prednja strana leće, što se prema naprijed pomiče za 0,4 do 0,7 mm. Taj se proces odvija ovako: zonula ciliaris povezuje leću i zrakasto tijelo, a pri gledanju udaljenih predmeta zonularna vlakna su zategnuta (i leća je stanjena) stoga što elastične pločice žilnice potežu zrakasto tijelo unatrag. Kad se zrakasti mišić kontrahira, pa zrakasto tijelo i žilnicu povuče naprijed, ovjesni ligament leće omlohavi, leća se odmah zaobli i odeblja, pa jače lomi zrake svjetla (to omogućuje da zrake svjetla što u oko dolaze od bliskih predmeta i dalje prave oštru sliku na mrežnici, a ne iza nje). Kad se zrakasti mišić opet opusti, elastične pločice potegnu žilnicu natrag u prvobitni položaj i time neizravno zategnu ovjesni ligament leće. Zbog toga se leća opet stanji, a oko prilagodi gledanju udaljenih predmeta. Tijekom očnih pregleda, ponekad je pogodno paralizirati zjenični refleks (da bi se kroz proširenu zjenicu oftalmoskopom lakše promotrila unutrašnjost oka) ili pak refleks akomodacije (da bi se provjerila prirodna moć fokusiranja leće). To se lako postiže ukapavanjem kapi što sadrže otopljene spojeve za proširivanje zjenica. Atropinskim kapima blokiramo oba refleksa (jer je acetilkolin neurotransmiter i motoričkih i parasimpatičkih aksona). S druge strane, svaki spoj što djeluje poput noradrenalina proširit će zjenicu, a da pritom ne paralizira refleks akomodacije (jer je noradrenalin neurotransmiter simpatičkih aksona što inerviraju *m. dilatator pupillae*). Oftalmolozi rabe obje vrste kapi za oči. Kako je sužavanje zjenice mioza, a proširivanje zjenice midrijaza, odgovarajuće lijekove nazivamo mioticima i midrijaticima.

Pregled zjenice i ispitivanje zjeničnih refleksa i refleksa akomodacije

Pri pregledu zjenica, utvrdi se njihova veličina, oblik (i moguće razlike lijeve i desne zjenice) te reakcije na osvjetljavanje. Nalaze na jednoj zjenici uvijek se usporede s nalazima na drugoj, a sve uočene razlike se zabilježe. Veličina zjenica i njihove reakcije na svjetlost odražavaju stanje bolesnika.

PROMJENE VELIČINE ZJENICE

Zjenica u srednjem položaju: to je normalna zjenica, što zauzima oko pola promjera šarenice. No, ako su obje

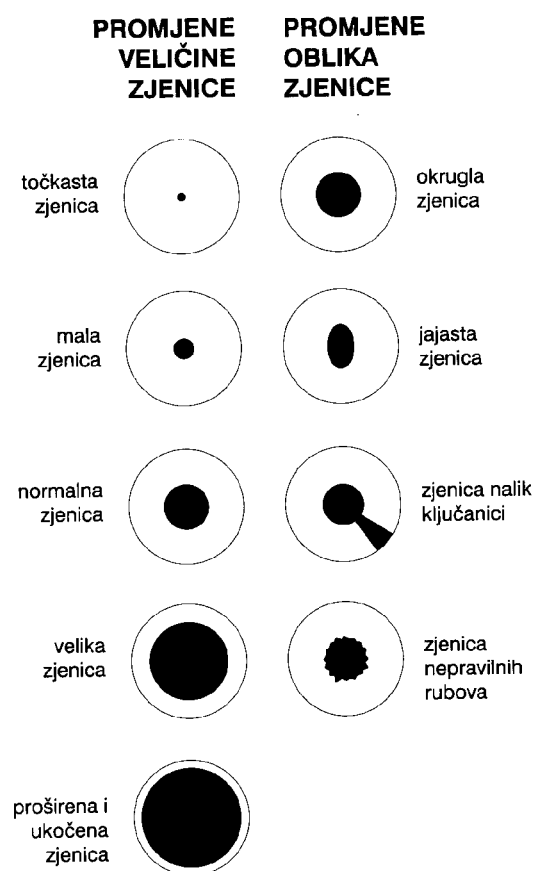
zjenice u srednjim položaju (i srednje velike) ali ne reagiraju na osvjetljavanje, to je znak ozljede mezencefalona.

Točkasta zjenica: jako sužena zjenica, nalik glavici pribadače, znak je uzimanja prekomjerne doze opijatnih droga ili krvarenja u ponsu (sl. 27-5).

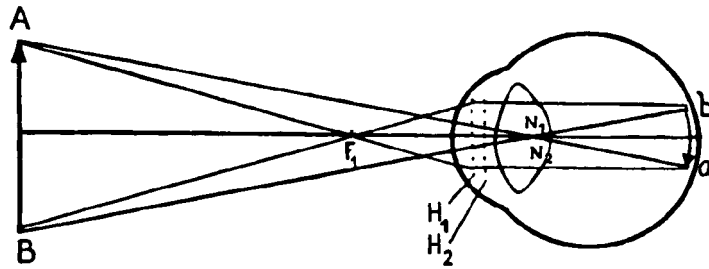
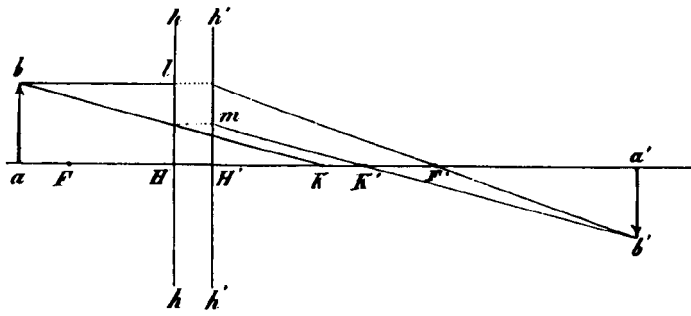
Proširena i ukočena zjenica: takva zjenica je silno proširena i u tom stanju "ukočena", pa se još vidi tek tanašni obrub šarenice. To je uvijek poguban znak završnog stadija teške anoksije-ishemije ili znak smrti.

Mala zjenica: Zjenice su bitno sužene, ali još uvijek nisu točkaste. Takve mogu biti i zjenice zdrave osobe u jarko osvijetljenoj prostoriji; inače, takve su zjenice nakon očnog pregleda tijekom kojeg su u oko ukapani agonisti acetilkolina (npr. fizostigmin, pilokarpin, karbahol), zjenice nakon uzimanja opijatnih droga (morfin, heroin), nakon krvarenja u ponsu, nakon obostranih ozljeda međumozga, u Hornerovom sindromu i u metaboličkoj komi. Suženje zjenice je **mioza** (*miosis*).

Velika zjenica: Kad je zjenica veća od normalne, ali se još uvijek zapaža kolut šarenice oko nje, kažemo da je velika ili proširena. Takve su i zjenice normalne osobe u mračnoj sobi; no, takva zjenica je i znak uzimanja prekomjerne doze amfetaminskih droga, ozljede orbite, ili jednostavno znak da je dotični bio na oftalmološkom pregledu tijekom kojeg su mu u oko ukapani antagonisti acetilkolina (npr. atropin sulfat, skopolamin). Atropin je alkaloid velebilja (*Atropa belladonna*), a ta je biljka tako nazvana baš zato što su renesansne djevojke atropinom širile svoje zjenice ne bi li bile privlačnije ("krupnookije"). *Bella donna* = lijepa djevojka (sl. 27-5). Proširenje zjenice je **midrijaza** (*mydriasis*).

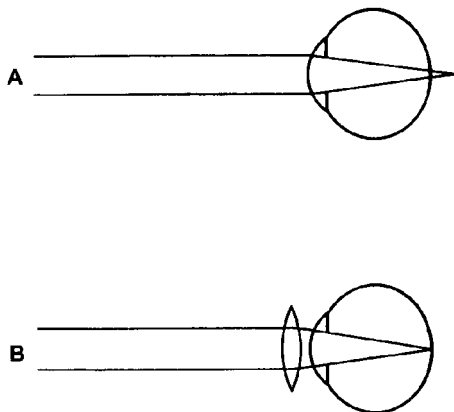


Slika 27-6. Promjene veličine i oblika zjenice. Za opis vidi tekst.



Slika 27-7. Gornji dijagram prikazuje kardinalne točke centriranog optičkog sustava sukladno Gaussovom teoremu: F, F' = prednja i stražnja žarišna točka (žarište, tj. fokus); H, H' = prednja i stražnja glavna točka; K, K' = prednja i stražnja čvorna točka; strelica $a-b$ = gledani predmet; strelica $a'-b'$ = slika predmeta; $b-l$ = zraka što nakon loma prolazi kroz stražnje žarište; $b-K$ = zraka što nakon loma postaje $m-K'$; $h-h$ = prednja glavna ravnina; $h'-h'$ = stražnja glavna ravnina.

Donji dijagram prikazuje nastanak realne, smanjene i obrnute slike gledanog predmeta u shematskom ljudskom oku. Strelica $A-B$ = gledani predmet; strelica $a-b$ = slika na mrežnici; F_1 = prednje žarište; H_1, H_2 = prednja i stražnja glavna ravnina; N_1, N_2 = prednja i stražnja čvorna točka (za praktične svrhe, možemo pretpostaviti da se obje spajaju u zajedničku čvornu točku). Kut ABN je tzv. vidni kut.



Slika 27-8. Dalekovidno oko (hypermetropia). Zrake s udaljenog predmeta sijeku se iza ravnine mrežnice (A). Tu refrakcijsku anomaliju ispravljamo naočalama što imaju bikonveksne (+) leće (B).

Značenje pojmova mioza i midrijaza lako se pamti sljedećim mnemotehničkim postupkom: riječ midrijaza je dulja od riječi mioza, a označuje veću (širu) zjenicu.

ZJENICA SLIJEPOG OKA

Amaurotska zjenica (sl. 27-5) je zjenica slijepog oka (*amaurosis* = sljepoća). Sljepoća jednog oka smatra se dokazanom kad pregled zjenica pokaže sljedeće:

- nakon osvjtljavanja slijepog oka, nema izravnog refleksa njegove zjenice;
- nakon osvjtljavanja slijepog oka, nema konsenzualnog refleksa zjenice zdravog oka;

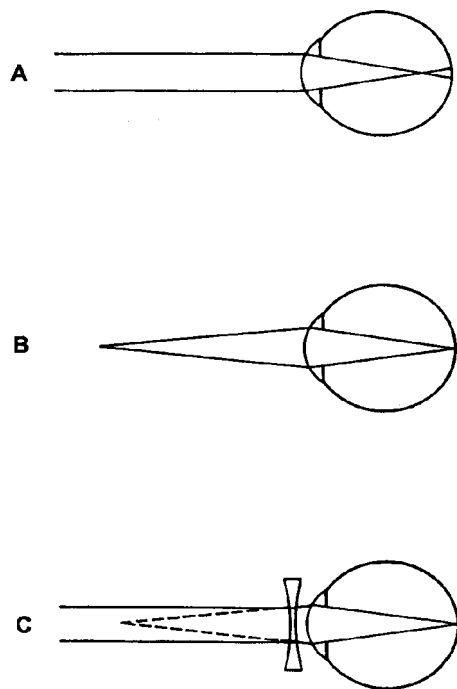
- nakon osvjtljavanja zdravog oka, javi se normalni izravni refleks njegove zjenice;
- nakon osvjtljavanja zdravog oka, zjenica slijepog oka pokazuje normalni konsenzualni refleks;
- refleksi akomodacije pokazuju obje zjenice.

ZJENICA U NEKIM KARAKTERISTIČNIM SINDROMIMA

Hornerov sindrom: Nakon jednostrane ozljede ili potpunog gubitka simpatičke inervacije zjenice (lezija je najčešće u vratu) javi se Hornerov sindrom, s tri bitna obilježja: suženom zjenicom (*miosis*), poluspuštenom gornjom vjeđom (*ptosis*) i prestankom znojenja (*anhidrosis*) čela na toj strani lica. Dakle, zjenica na bolesnoj strani je manja od zjenice na normalnoj strani, no obje zjenice i dalje iskazuju zjenični refleks i refleks akomodacije. Jedan od mnemotehničkih načina upamćivanja tog sindroma je sljedeći:

“Ptoza, Anhidroza, Mioza – već znam: to je Hornerovog sindroma PAM”

Argyll-Robertsonova zjenica: Lezija malog područja pretektalnog polja može blokirati zjenični refleks, ali ne i refleks akomodacije. Tu je pojavu prvi opisao liječnik Douglas Argyll-Robertson. U tom poremećaju, zjenica se suzi (akomodira) kad bolesnik gleda vrlo bliski predmet (obično prst ispitivača), ali se ne suzi kad snop svjetla usmjerimo u oko, tj. izostane izravni zjenični refleks. Povrh toga, obje su zjenice smanjene i rubovi su im nepravilni (sl. 27-5). Odgovarajuće ozljede pretektalnog polja mogu uzrokovati različite bolesti (npr. multipla skleroza, šećerna bolest), no povijesno je najvažnija bolest u tom pogledu biotercijarni stadij sifilisa (*neurosifilis, tabes dorsalis*) – Argyll-Robertson je takve zjenice i opisao upravo kao karakteristični znak neurosifilisa.



Slika 27-9. Kratkovidno oko (*myopia*). Zrake s udaljenog predmeta sijeku se ispred ravnine mrežnice (A), dok je slika bliskog predmeta izoštrana točno na mrežnici (B). Tu refrakcijsku anomaliju ispravljamo naočalama što imaju bikonkavne (←) leće (C).

Hutchinsonova zjenica (jednostrana paraliza okulomotoričkog živca): To je uglavnom znak naglog povećavanja intrakranijskog tlaka. Zjenica je jako proširena i ukočena, jer je izravno prignječen okulomotorički živac. Tako je promijenjena zjenica na onoj strani na kojoj se intrakranijski tlak naglo povećava (npr. kad se nakon ozljede *a. meningeae mediae* naglo stvara epiduralni hematoma, što mozak potiskuje prema velikom lubanjskom otvoru, pa nastane tzv. hernijacija unkuša parahipokampalne vijuge kroz otvor tentorija).

PROMJENE OBLIKA ZJENICA (sl. 27-6)

Okrugla zjenica: To je normalan nalaz (normalna zjenica je okrugla).

Jajasta zjenica: Gotovo uvijek je znak povećanog intrakranijskog tlaka (kao prelazni stadij između normalne okrugle i jako proširene i ukočene zjenice), a ujedno i rani znak transtentorijalne hernijacije.

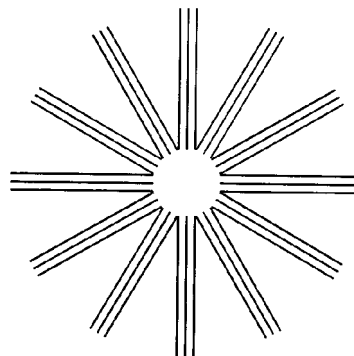
Zjenica nalik ključanici: Znak je da je dotičnoj osobi učinjena iridektomija (operacija kojom se kod starijih ljudi odstranjuje katarakta, tj. zamućena leća koja uzrokuje "sivu mrežu").

Zjenica nepravilnih rubova: Znak je traumatskih ozljeda orbite, ali i jedno od obilježja neurosifilisa (Argyll-Robertsonove zjenice).

Staklasto tijelo ispunjava najveći dio oka

Staklasto tijelo (*corpus vitreum*) ispunjava najveći dio nutrine oka, smješteno je iza leće, a s unutarnje strane oblaže cijeli vidni dio mrežnice, zrakasto tijelo i leću. U području dodira s lećom staklasto tijelo je udubljeno (*fossa hyaloidea*), a uz leću je vezano posebnim ligamentom (*ligamentum vitreocapsulare*). Staklasto tijelo je hladetina bistra masa, sastavljena od tekućine (*humor vitreus*) i vlaknate strome (*stroma vitreum*) koju

stvaraju Müllerove glijalne stanice mrežnice i neke stanice zrakastog tijela. Prednji dio staklastog tijela poput ponjave prekriva nabore zrakaste krune, pa tako nastaje stražnja očna sobica (*camera bulbi posterior*).



Slika 27-10. Uzorak za provjeru astigmatizma. Normalno oko oštro vidi sve crte, no osobi s astigmatizmom neki skupovi (od po 3 crte) izgledat će »mutni« u odnosu na ostale. Kad znamo koji skup crta se ne vidi oštro, doznali smo u kojoj ravnini zakrivljenosti je izražen astigmatizam lomne plohe rožnice.

Stvaranjem i otjecanjem očne vodice održava se očni tlak

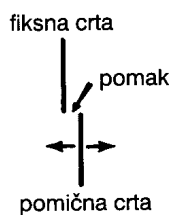
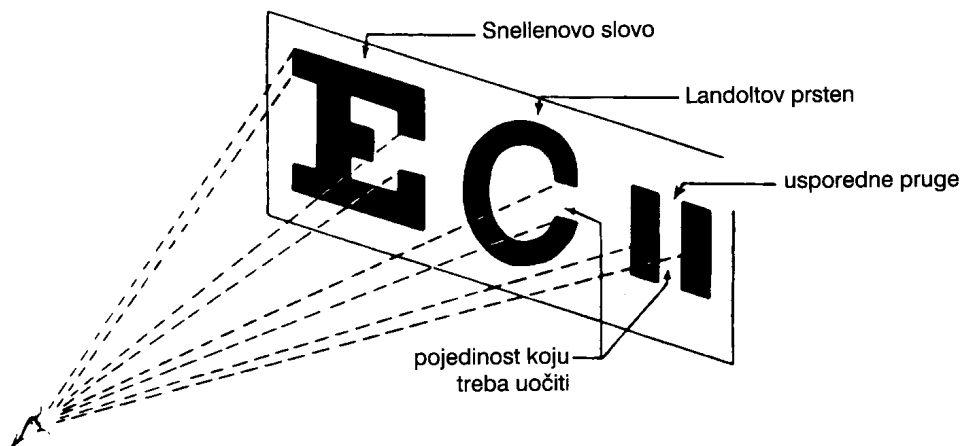
Očna vodica (*humor aquosus*) je tekućina koja ispunjava obje očne sobice. Ta tekućina je glavni prenositelj metabolita za leću i rožnicu. No, još je bitnije što ritam izlučivanja i otjecanja očne vodice regulira očni (intraokularni) tlak, a taj tlak omogućuje održavanje oblika i prozirnosti oka.

Nepigmentirane epitelne stanice nabora zrakaste krune neprekidno stvaraju očnu vodicu koja prelazi u stražnju očnu sobicu, a odatle kroz pukotine između leće i šarenice prelazi u prednju očnu sobicu. Iz prednje očne sobice očna vodica također neprekidno otječe na dva načina: 1) preko kripta šarenice u vene šarenice i potom u vene vorticosae i 2) preko venskog sinusa bjeloočnice (*sinus venosus sclerae*, tj. Schlemmov kanal) u vene zrakastog tijela. Ako se zbog nečega otjecanje očne vodice kroz Schlemmov kanal uspori ili prekine, poveća se očni tlak.

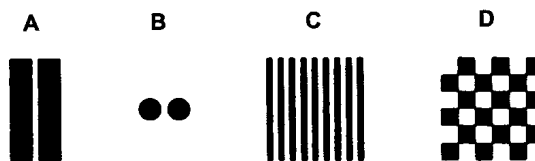
Dioptrički aparat oka je složeni centrirani optički sustav, sastavljen od 4 refrakcijska medija sfernih površina, s tri para kardinalnih točaka

Lomna (refrakcijska) moć leće (ili usporedivog optičkog sustava) ovisi o njezinoj zakrivljenosti, a mjeri se **dioptrima** (stoga govorimo o dioptriji leće). Žarišna duljina leće obrnuto je razmjerna njezinoj lomnoj moći. Stoga je žarišna duljina pogodna mjera lomne moći leće, izražene kao recipročna vrijednost žarišne duljine. *Standardni dioptar (D)* je žarišna duljina leće od 1 m (pretpostavlja se da je optički medij zrak). Dakle, snaga leće sa žarišnom duljinom od 50 cm iznosi 2 D, a sa žarišnom duljinom od 2 metra iznosi 0,5D. Bikonveksna (knovergentna) leća ima prednje i stražnje žarište (oba su smještena na optičkoj osi što pod pravim kutom prolazi kroz središte leće). Svjetlosne zrake usporedne s optičkom osi, što ulaze kroz prednju površinu leće, konvergiraju u stražnjem žarištu. Žarišna duljina je stoga udaljenost žarišta od lomne površine tzv. teorijske (iznimno tanke) leće, odnosno udaljenost žarišta od

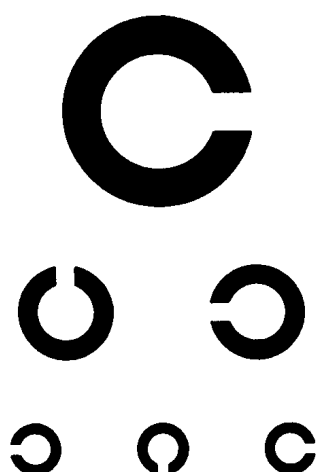
ČETIRI VRSTE OŠTRINE VIDA: DETEKCIJSKA OŠTRINA
 LOKALIZACIJSKA (VERNIER) OŠTRINA
 OŠTRINA RAZLUČIVANJA
 OŠTRINA PREPOZNAVANJA



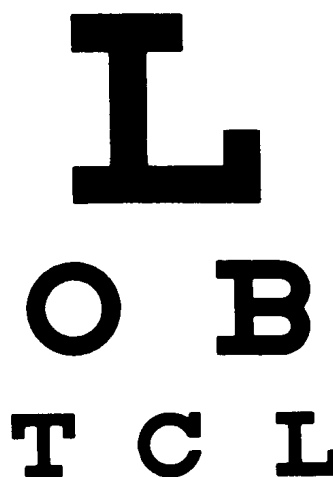
mjerenje lokalizacijske (Vernier) oštrine



uzorci za provjeru oštrine razlučivanja



Landoltovi prstenovi



Snellenova slova

Slika 27-11. Četiri vrste oštrine vida i načini njihove provjere. Za pojednosti vidi tekst.

reducirane zajedničke čvorne točke centriranog optičkog sustava. Žarište odgovara točki u slici “beskonačno” udaljenog predmeta. Kad se ta točka predmeta primiče leći, njezina se slika premješta iza stražnjeg žarišta, tako da, kad se točka predmeta primakne na dvostruku prednju žarišnu duljinu, njezina slika leži u točki dvostruke stražnje žarišne duljina. Kad se točka predmeta primakne na udaljenost jednaku prednjoj žarišnoj duljini, njezina slika je “beskonačno udaljena”, tj. zrake svjetla što dolaze s promatranog predmeta postaju usporedne nakon što prođu kroz stražnju površinu leće.

Kako u neakomodiranom oku stražnje žarište refrakcijskog sustava leži na mrežnici, očigledno je da za oštro viđenje bliskog predmeta (čija slika leži iza stražnjeg žarišta, tj. iza mrežnice) sliku tog predmeta nekako valja premjestiti prema naprijed (da bi opet pala točno na mrežnicu), bilo pomicanjem leće (što se i zbiva kod nekih nižih kralježnjaka!), bilo povećavanjem lomne moći leće (što se zbiva u ljudi i ostalih viših kralježnjaka).

Ukratko, jasno vidimo onda kad je slika motrevine izoštrena (fokusirana) na mrežnici. Zbog loma (refrakcije) svjetlosti u optičkim medijima oka, slika što nastaje na mrežnici je **realna, oštra, smanjena i obrnuta**. No, ljudsko oko ne ovisi samo o učinku svoje leće, nego predstavlja složeni centrirani optički sustav, sastavljen od 4 refrakcijska medija (rožnice, očne vodice, leće, staklastog tijela) s 8 površina, tj. 4 površine dodira. Svjetlost se lomi na sljedećim plohama dodira dvaju optičkih medija:

- 1) na plohi dodira zraka i rožnice,
- 2) na plohi dodira rožnice i očne vodice,
- 3) na plohi dodira očne vodice i leće i
- 4) na plohi dodira leće i staklastog tijela.

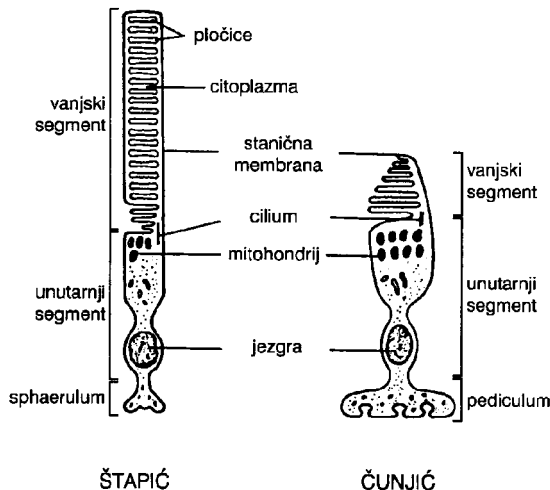
Nastanak slike u tako složenom optičkom sustavu tumačimo pojednostavljenim prikazom tzv. shematskog oka, *sukladno Gaussovom teoremu koji kaže da svaki centrirani optički sustav sastavljen od sfernih površina ima tri para kardinalnih točaka*: dvije žarišne točke (žarišta), dvije glavne točke i dvije čvorne točke (sl. 27-7). Zrake koje prolaze kroz prvi optički medij usporedno s optičkom osi, fokusiraju se u stražnjem žarištu. Kose zrake koje prolaze kroz ravninu prve kardinalne točke podliježu usporednom pomaku u ravnini druge kardinalne točke. Kosa zraka koja bez loma prolazi kroz prvu čvornu točku podliježe odgovarajućem usporednom pomaku i prolazi kroz drugu čvornu točku. Zrake koje odgovaraju optičkoj osi ne podliježu lomu.

Slika 27-7 shematski prikazuje nastanak slike na mrežnici oka. Velika strelica A-B predstavlja gledani predmet, a iz svake točke tog predmeta odražavaju se zrake svjetlosti. Neke od tih zraka se lome i oblikuju izoštrenu (fokusiranu) sliku (strelica a-b) na mrežnici. Kao i u fotografskoj kameri, slika je umanjena i obrnuta. Veličina slike ovisi o kutu ABN, tzv. **vidnom kutu**. Lomna (refrakcijska) moć neakomodiranog ljudskog oka (čija stražnja žarišna duljina, tj. udaljenost od zajedničke čvorne točke do mrežnice, iznosi 17 mm), iznosi približno 58,5D. Do najvećeg loma dolazi na površini rožnice (42D), lomna moć leće je 19D (u neakomodiranom), odnosno 36D (u maksimalno akomodiranom oku).

Udaljena točka je točka, tj. gledani predmet, smještena na najvećoj udaljenosti na kojoj neakomodirano oko još uvijek oštro razabire ono što gleda. Ta točka za normalno oko leži “beskonačno daleko”, što zapravo znači na bilo kojoj udaljenosti većoj od 6 metara.

Bliska točka je točka smještena na najmanjoj udaljenosti na kojoj maksimalno akomodirano oko još uvijek oštro razabire ono što gleda. Ovisno o dobi, ta je točka od oka udaljena 7 do 40 cm.

Raspon akomodacije je razlika udaljenosti udaljene i bliske točke. **Amplituda akomodacije** je razlika lomne moći opuštenog (posve neakomodiranog) i maksimalno akomodiranog oka.



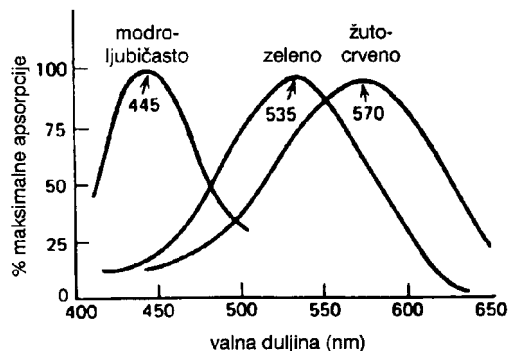
Slika 27-13. Čunjići i štapići imaju sličnu građu, ali različite funkcije. Za pojedinosti vidi tekst. Nacrtno, uz manje izmjene, prema Kandel i sur. (1991).

Tri glavne pogreške loma svjetlosnih zraka (refrakcijske anomalije oka) su dalekovidnost, kratkovidnost i astigmatizam

Amplituda akomodacije starenjem se progresivno smanjuje i tako nastaje **staračka dalekovidnost (presbyopia)**. S 12 godina života, bliska točka je oko 6 cm, u srednjoj dobi oko 25 cm, a nakon 50. godine života oko 40 cm. Sposobnost leće da mijenja oblik (i time refrakcijsku moć) omogućuje jasno (oštro) viđenje različito udaljenih predmeta. Moć prilagodbe (akomodacije) normalnog oka je izvrsna, a takvo je oko **emetropno**. Kod ljudi koji pate od **dalekovidnosti (hypermetropia, hyperopia)**, slika biva izoštrena iza ravnine mrežnice (sl. 27-8A) ili zbog prekratke očne jabačice ili zbog nedovoljnog loma svjetlosti u rožnici i leći. Tu pogrešku loma (refrakcijsku anomaliju) ispravljamo uporabom treće leće, tj. naočala s konveksnim (+) lećama (ili takvim kontaktnim lećama) (sl. 27-8B). Kod ljudi koji pate od **kratkovidnosti (myopia)**, slika biva izoštrena ispred ravnine mrežnice (sl. 27-9A), ili zbog preduge očne jabačice ili zbog prejakog loma svjetlosti u rožnici i leći. I tu pogrešku loma ispravljamo uporabom treće leće, tj. naočala s konkavnim (-) lećama (ili takvim kontaktnim lećama) (sl. 27-9C).

U zdravom oku lomne plohe rožnice i leće su sferno i simetrično zakrivljene podjednako u svim smjerovima. No, u nekih ljudi zakrivljenost lomne plohe rožnice nije pravilna, pa se pojavljuje treća vrsta refrakcijske anomalije – **astigmatizam** (sl. 27-10). Naravno, niti jedna rožnica nije savršeno geometrijsko tijelo, pa zapravo u svakom oku možemo uočiti određeni (blagi) stupanj astigmatizma. No, ovdje je riječ o izraženijem astigmatizmu, koji ometa normalni vid. Glavno obilježje lomne površine rožnice u astigmatizmu je da je njezin stupanj zakrivljenosti različit u vodoravnom i u okomitom smjeru. Najčešće je riječ o tome da je površina rožnice plosnatija u vodoravnom smjeru (od

nosa prema sljepoočnici), a jače ispučena u okomitom smjeru (od čela prema obrazu). Zbog toga su dijelovi gledanog prizora iskrivljeni ili zamućenih obrisa. Ta se refrakcijska anomalija oka ispravlja uporabom leća koje izjednačuju refrakciju svjetlosnih zraka u ravninama koje odgovaraju područjima najmanje i najveće zakrivljenosti lomne plohe rožnice.



Slika 27-14. Krivulje apsorpcijskih spektara čunjića u mrežnici primata. Razlikovanje boja omogućeno je postojanjem tri vrste fotopigmenata u tri vrste čunjića. Pritom jedna vrsta fotopigmenta maksimalno apsorbira modroljubičasto svjetlo valne duljine od 445 nm (pa su ti »modri« čunjići maksimalno osjetljivi na svjetlo valne duljine od 445 nm!), druga vrsta fotopigmenta maksimalno apsorbira zeleno svjetlo valne duljine od 535 nm (»zeleni« čunjići), a treća vrsta fotopigmenta maksimalno apsorbira žuto-crveno svjetlo valne duljine od 570 nm (»crveni« čunjići). U mnogim knjigama i člancima rabe se sljedeći sinonimi za te tri vrste čunjića: a) S-čunjići (= »modri« čunjići, S označuje engl. short wavelength); b) M-čunjići (= »zeleni« čunjići, M označuje engl. medium wavelength); c) L-čunjići (= »crveni« čunjići, L označuje engl. long wavelength). Zbog mnemotehničkih razloga, ovdje rabimo nepreciznije, ali upečatljivije nazive (crveni, zeleni i modri čunjići).

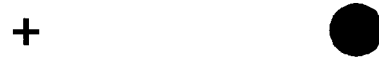
Četiri vrste oštrine vida su: detekcijska oštrina, lokalizacijska (Vernier) oštrina, oštrina razlučivanja i oštrina prepoznavanja

Oštrina vida je sposobnost razlučivanja pojedinosti u vidnom prizoru. Zapravo, postoji nekoliko vrsta oštrine vida (sl. 27-11), a svaka služi određenoj namjeni: zamjećivanju da se u vidnom polju podražaj uopće pojavio (detekcija podražaja), određivanju položaja podražaja u vidnom polju (lokalizacija), razlučivanju dvaju pojedinosti (rezolucija), prepoznavanju (rekogniciji) točno određene pojedinosti vidnog prizora, te uočavanju dijelova vidnog prizora što su u pokretu (tzv. dinamička oštrina vida).

Detekcijska oštrina vida je sposobnost uočavanja nazočnosti podražaja u vidnom polju (npr. male točke svjetla na crnoj pozadini). **Lokalizacijska (Vernier) oštrina vida** je sposobnost uočavanja kontinuiteta ili diskontinuiteta između dva elementa vidnog prizora. Ta se vrsta oštrine vida ispituje tako da utvrdimo koliki je najmanji bočni pomak dvije crte, što ga ispitanik uočava kao prekid, tj. dvije zasebne crte (sl. 27-11). Pritom je lokalizacijska oštrina određena najmanjim razmakom na kojem ispitanik ne uočava pomak između dviju crta. Jednostavan primjer oslanjanja na lokalizacijsku (vernier) oštrinu vida u svakodnevnom životu je otvaranje sefova (poklapanjem crta za odgovarajuće brojčane kodove) ili uporaba pomične mjerke (nonius).

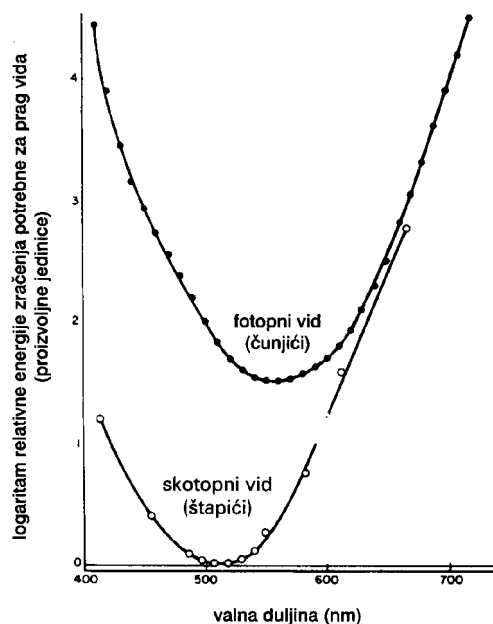
Oštrina razlučivanja je sposobnost uočavanja dva zasebna elementa vidnog prizora. Tu vrstu oštrine vida obično provjeravamo uzorcima sastavljenim od usporednih crnih i

bijelih pruga jednake širine (pri čemu rabimo uzorke u rasponu od vrlo uskih do širokih pruga), a oštrina vida se odredi kao kutna širina pruge najfinijeg uzorka, što ju ispitanik još uočava kao zasebnu prugu (sl. 27-11C). U istu svrhu često se rabe i tzv. *Landoltovi prstenovi* (sl. 27-11) – debljina svakog takvog prstena iznosi 1/5 vanjskog promjera, a širina prekinutog dijela prstena također iznosi 1/5 vanjskog promjera prstena.



Slika 27-15. Prikaz slijepe pjege. Zažmirite na lijevo oko i desnim okom fiksirajte križić. Pritom polagano knjigu primičite oku i odmičite od njega (u rasponu udaljenosti od 12 do 38 cm) dok ne nađete na udaljenost u kojoj iznenada nestaje crni krug; to znači da slika crnog kruga na mrežnici pada upravo na područje slijepe pjege (u kojoj nema fotoreceptora), pa stoga krug više ne zapažate.

Najpoznatiji primjer vidne oštrine je **oštrina prepoznavanja**, tj. sposobnost prepoznavanja i imenovanja vidnog podražaja. Uobičajen uzorak za provjeru te vrste oštrine vida su *Snellenova slova* (sl. 27-11), sastavljena od crta i serifa čija debljina iznosi 1/5 visine ili širine cijelog slova. To je ujedno ona vrsta provjere oštrine vida što se najčešće rabi u kliničkoj praksi. Ispitanik s određene udaljenosti promatra kartu sastavljenu od Snellenovih slova različite veličine (obješenu na zid), a od ispitanika se očekuje da imenuje najmanja slova što ih još jasno prepoznaje s dane udaljenosti. Rezultat testa se izražava brojčanim omjerom udaljenosti s koje ispitanik još jasno raspoznaje slova



Slika 27-16. Krivulje (spektralnog) praga fotopnog i skotopnog vida i fotokromatski interval. Krivulje prikazuju relativnu količinu svjetlosne energije (pri određenoj valnoj duljini svjetla!) prijeko potrebnu da se dosegne prag podražljivosti čunjića (fotopni vid) i štapića (skotopni vid). Uočite da je prag podražljivosti štapića bitno niži od praga podražljivosti čunjića za sve valne duljine vidljivog svjetla osim za one najdulje (dulje od 600 nm). Uočite također da je fotopna krivulja za oko 50 nm pomaknuta udesno od skotopne krivulje – odnosno da su štapići maksimalno osjetljivi na svjetlo valne duljine od oko 500 nm, a čunjići su maksimalno osjetljivi na svjetlo valne duljine od oko 550 nm. Okomiti razmak između dvaju krivulja je tzv. »bezbojni« fotokromatski interval. Nacrtao, uz manje izmjene, prema Schiffman (1991).

određene veličine te udaljenosti s koje hipotetska normalna osoba može pročitati ta ista slova. Primjerice, omjer 6/6 kazuje da ispitanik točno prepozna s udaljenosti od 6 metara slova koja s te udaljenosti prepozna i normalna osoba. Omjer 6/4 kazuje da ispitanik ima natprosječnu oštrinu vida – jer sa 6 metara može pročitati slova koja normalna osoba uspješno čita s udaljenosti od 4 metra. Obrnuto, omjer 4/6 kazuje da ispitanik ima oslabljenu oštrinu vida, jer jasno uočava slova koja normalna osoba čita s udaljenosti od 6 metara samo onda kad ih motri s udaljenosti od 4 metra.

Opća mjera za određivanje svih vrsta oštrine vida je **vidni kut**. Ta mjera omogućuje uočavanje različitih stupnjeva oštrine u različitim vrstama oštrine vida. Primjerice (izraženo vidnim kutom), optimalna detekcijska oštrina iznosi 0,5 lučnih sekundi, lokalizacijska (vernier) oštrina iznosi 2 lučne sekunde, a oštrina razlučivanja i oštrina prepoznavanja iznose 30 lučnih sekundi.

Oštrina vida je najveća u fotopnim okolnostima i kad slika gledanog predmeta pada na foveju (mjesto najoštrijeg vida, sastavljeno samo od čunjića). Kako se slika predmeta po mrežnici pomiče od foveje prema periferiji, oštrina vida se naglo smanjuje. To pokazuje da su glavni fotoreceptori za oštrinu vida čunjići, a ne štapići.

Spektar vidljivog svjetla je tek djelić širokog spektra elektromagnetskog zračenja

Elektromagnetsko zračenje unutar uskog spektra vidljive svjetlosti ima energiju upravo dovoljnu da je organske molekule mogu apsorbirati, a da pritom ne dođe do njihove razgradnje. Vidnom sustavu su potrebne molekule koje svjetlosnu energiju mogu pretvoriti u najveću moguću količinu slobodne kemijske energije. Takve molekule doista i postoje, a dio su obitelji karotenoida (najpoznatiji član te obitelji je vitamin A). Te molekule **fotopigmenata** imaju ravne odsječke što lako podliježu geometrijskoj izomerizaciji. Primjerice, ključni dio takvih molekula, 11-*cis*-retinal, ima dugi lanac povijen u vrlo nestabilnu konfiguraciju. Kad takva molekula fotopigmenta apsorbira jedan foton svjetla, konformacija 11-*cis* retinala se promijeni u postojaniji 11-*trans* izomer, a pritom se oslobađa energija. Kako su takve molekule fotopigmenata smještene u posebnim osjetnim stanicama (fotoreceptorima), oslobođena energija može se dalje rabiti za stvaranje neuralnog signala. Riječ je o procesu **fototransdukcije**.

Tablica 27-1. Razlike štapića i čunjića i neuronskih sustava što se na njih nadovezuju.

| Štapići (skotopni vid) | Čunjići (fotopni vid) |
|--|--|
| Oko 120 milijuna | Oko 6,5 milijuna |
| Velika osjetljivost, specijalizirani za gledanje u mraku | Manja osjetljivost, specijalizirani za gledanje po danu |
| Više vidnog pigmenta, hvataju više fotona | Manje fotopigmenta |
| Veliko pojačavanje signala, detekcija već jednog fotona | Manje pojačavanje signala |
| Zasićenje (saturacija) pri dnevnom svjetlu | Zasićenje (saturacija) jedino na jarkom svjetlu |
| Malo vremensko razlučivanje: spor odgovor, dugo vrijeme integracije | Veliko vremensko razlučivanje: brz odgovor, kratko vrijeme integracije |
| Najosjetljiviji na svjetlo valne duljine 505 nm | Najosjetljiviji na svjetlo valne duljine 555 nm |
| Spora adaptacija na mrak (oko 30 minuta) | Brza adaptacija na mrak (oko 5 minuta) |
| Slaba oštrina vida: vrlo konvergentni putovi u retini, štapića nema u foveji centralis | Velika oštrina vida: manje konvergentni putovi u retini, jedino čunjići su u foveji centralis |
| Akromatski: jedna vrsta vidnog pigmenta | Kromatski: tri vrste čunjića s tri vrste vidnih pigmenta (svaki osjetljiv na posebni dio vidnog spektra) |

Čunjići i štapići mrežnice su fotoreceptori zaduženi za fototransdukciju

Ljudska mrežnica sadrži dvije vrste **fotoreceptora** (vidnih osjetnih stanica), **čunjiće** i **štapiće**. U mrežnici jednog oka ima oko 120 milijuna štapića i oko 6,5 milijuna čunjića. Dakle, štapića je otprilike 20 puta više nego čunjića. Čunjići i štapići imaju različite funkcije (tablica 27-1), no sličnu građu (sl. 27-13). Svaki čunjić i svaki štapić ima nekoliko funkcionalno specijaliziranih dijelova:

- vanjski odsječak, tj. dio stanice specijaliziran za proces fototransdukcije;
- unutarnji odsječak, tj. dio stanice što sadrži jezgru i glavninu biosintetskih organela;
- tanki držak (*cilium*) što povezuje vanjski s unutarnjim odsječkom;
- sinaptički završetak, što je kod štapića kuglast (pa se naziva sferula – *sphaerulum*), a kod čunjića nalik nožici (pa se naziva *pediculum*).

Vanjski odsječci štapića i čunjića su ipsunjeni slaganom membranoznih pločica, što se razvijaju kao invaginacije stanične membrane. U čunjićima to zapravo i jesu brojni nabori stanične membrane, no u štapićima se te pločice naknadno odvoje i plutaju u citoplazmi vanjskog odsječka, naslagane jedne ponad drugih. Na tim je pločicama smješteno mnoštvo posebnih molekula što apsorbiraju fotone, npr. rodopsin (vidni purpur). Sve molekule koje u fotoreceptorima apsorbiraju fotone se nazivaju **fotopigmentima**, tj. **vidnim pigmentima**.

Rodopsin je fotopigment štapića, a ujedno i na svjetlo najosjetljiviji fotopigment (apsorpcijska krivulja rodopsina pokazuje da je osjetljiv na širok spektar valnih duljina vidljivog svjetla, no najviše na modrozeleno svjetlo; sve te valne duljine mozak tumači kao nijanse sivog!). Rodopsin je molekula sastavljena od dva dijela: a) bezbojnog apoproteina opsina i b) kromofore, 11-*cis*-retinala (= aldehid vitamina A, tj. retinola). Retinal je (posredstvom protonirane Schiffove baze) vezan uz epsilon-aminoskupinu ostatka lizina, Lys₂₉₆, smještenog u sedmoj transmembranskoj domeni (TMD) apoproteina opsina. Rodopsin je transmembranski protein

sa 7 TMD, a uz njega je pridružen i posebni trimerni G-protein. Stoga je očigledno da *rodopsin zapravo djeluje poput posebnog metabotropnog receptora, čiji je "agonist" foton!* Amino-kraj rodopsina strši u šupljinu membranske pločice štapića, dok njegove citosolne domene sadrže vezno mjesto za trimerni G-protein.

U mraku je retinal povijen u posebnu konformaciju (11-*cis*-retinal), a nakon apsorpcije fotona promijeni konformaciju (u sve-*trans*-retinal) i pritom se odvoji od opsina. Taj proces promjene konformacije kromofore, uzrokovan apsorpcijom fotona, naziva se **fotoizomerizacija**. Tijekom fotoizomerizacije, rodopsin se razgradi na retinal i opsin, pa izgubi boju – stoga se ta pojava slikovito opisuje kao **"izbjeljivanje (engl. bleaching) vidnog pigmenta"**.

Pločice silno povećaju membransku površinu fotoreceptora, a time i količinu molekula vidnog pigmenta (rodopsin čini oko 80% svih membranskih proteina tih pločica, što jasno pokazuje da je fotoreceptor visokospecijaliziran za apsorpciju fotona). Jedan štapić sadrži oko 10^8 molekula rodopsina, a raspored pločica je takav da je hvatanje fotona iznimno učinkovito. Naime, zraka svjetlosti pada okomito na fotoreceptor i potom prolazi kroz niz pločica. Ako foton izbjegne molekulama vidnog pigmenta na jednoj pločici, hvataju ga molekule na sljedećoj pločici u nizu.

11-*cis*-retinal je aldehid vitamina A. Stoga ozbiljniji i dugotrajniji nedostatak tog vitamina u prehrani (**hipovitaminoza A**) može uzrokovati patološku neosjetljivost na svjetlost slabijeg intenziteta (funkcija štapića je upravo zapažanje takvih vidnih podražaja!). Riječ je o pojavi **noćnog sljepila (nyctalopia)**, koje neki radije označavaju kao **večernje sljepilo (hemeralopia)**.

Nakon fotoizomerizacije i razgradnje rodopsina, sve-*trans* retinal se iz citoplazme štapića odstranjuje difuzijom, pa ga je potrebno obnoviti (za sintezu nove molekule rodopsina), tj. vratiti u 11-*cis* oblik. Ta se reakcija odvija u susjednim pigmentnim epitelnim stanicama, a potom se posebnim mehanizmom prenošenja 11-*cis* retinal vrata natrag u fotoreceptore. Sve-*trans* retinal se reducira u sve-*trans* retinol

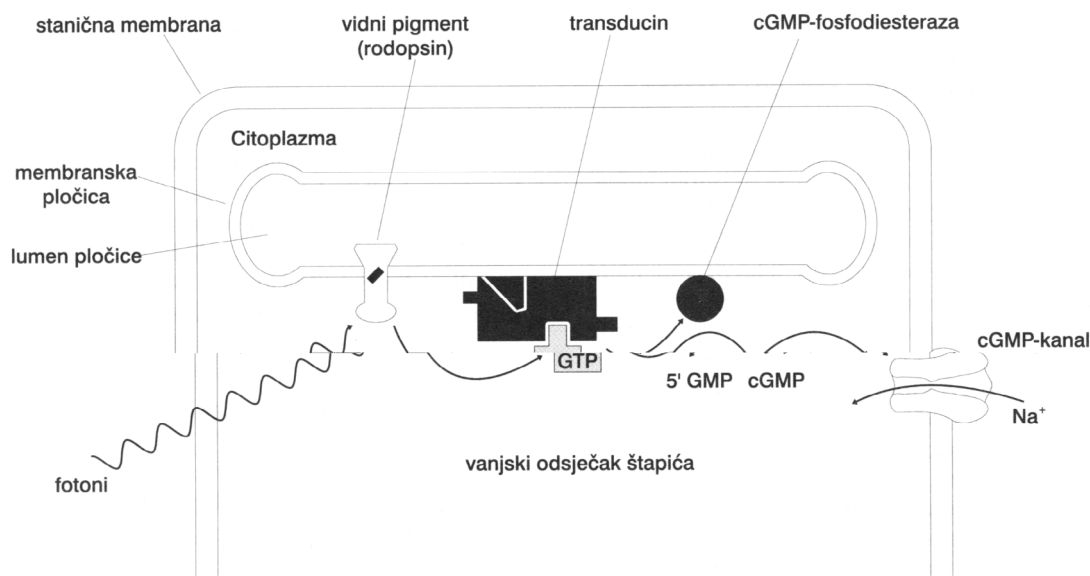
(vitamin A), a taj je preteča za sintezu 11-*cis* retinala. Ljudske stanice ne mogu sintetizirati sve-*trans* retinol. Stoga trajniji nedostatak vitamina u hrani i može uzrokovati noćno sljepilo.

I vidni pigment čunjića je sastavljen od dva dijela: opsina čunjića i 11-*cis* retinala. Vjeruje se da se procesi ekscitacije, razgradnje i obnavljanja vidnog pigmenta čunjića odvijaju slično onima u štapićima. No, čunjića ima tri vrste, a svaka vrsta čunjića ima drugačiji opsin. Maksimalna apsorpcija svjetla ta tri opsina je različita: 445 nm (plavo), 535 nm (zeleno) ili 570 nm (crveno) (sl. 27-14). To je stoga što tri različita opsina stupaju u interakciju s 11-*cis* retinalom na različite načine, pa zbog toga retinal nema jedan, nego tri apsorpcijska maksimuma.

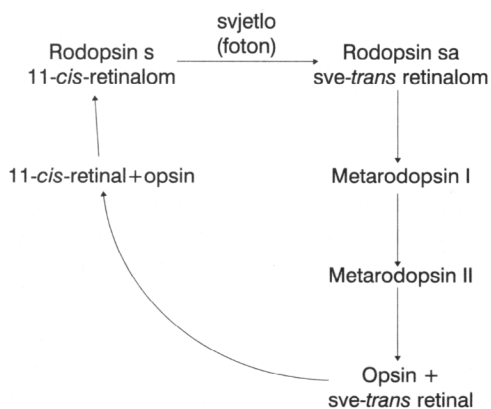
Čunjići i štapići su posebna vrsta osjetnih neuron, pa se (kao ni ostali neuroni) u odrasloj mrežnici više nikad ne dijele. No, njihove se membranske pločice trajno oblikuju na bazi vanjskog odsječka i premještaju prema vršku. To je vrlo brz proces: svakog sata nastanu otprilike 3 nove pločice. Isto tako, trajno propadaju vršci fotoreceptora, a odbačene pločice (ili njihove fragmente) fagocitiraju stanice pigmentnog epitela.

Nadalje, neurotransmiter svih fotoreceptora je **glutamat**.

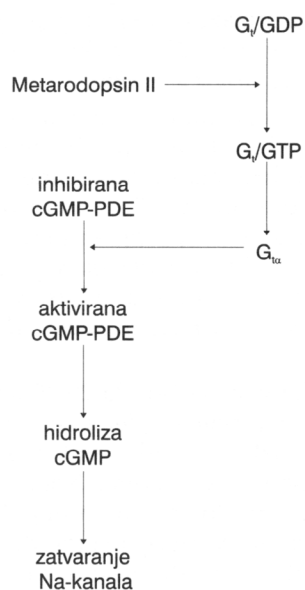
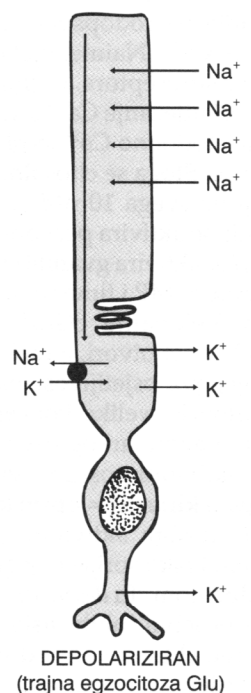
No, fotoreceptori su neuroni bez pravih aksona i bez akcijskih potencijala. U mraku se odvija trajna spontana egzocitoza glutamata (kroz sinapse između unutarnjih odsječaka fotoreceptora i bipolarnih i vodoravnih stanica mrežnice), a osvjetljavanje fotoreceptora, tj. apsorpcija fotona u vanjskim odsječcima, uzrokuje **hiperpolarizaciju membrane fotoreceptora i prekid egzocitoze glutamata**. Spontana egzocitoza ekscitacijskog neurotransmitera glutamata iz fotoreceptora modulirana je svjetlom izazvanim promjenama njihovog membranskog potencijala. Fotoreceptora uopće nema u onom dijelu mrežnice kroz koji vidni živac izlazi iz oka (*papilla nervi optici*). Stoga se to područje naziva **sljepom pjegom**, jer tim dijelom mrežnice ništa ne vidimo (sl. 27-15).



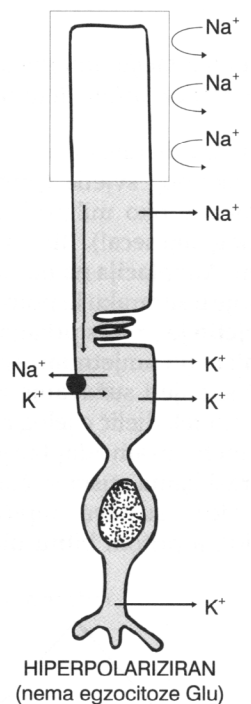
Slika 27-17. Fototransdukcija se odvija u tri stadija: fotoni aktiviraju vidni pigment, aktivirani vidni pigment potiče cGMP-fosfodiesterazu (cGMP-PDE) da razgradi cGMP i zbog toga se zatvore cGMP-kanali, kroz koje u mraku (dok su otvoreni) Na^+ utječu u vanjski odsječak štapića. Rodopsin djeluje kao metabotropni receptor, što preko trimernog G-proteina transducina (G_i) regulira aktivnost ciljnog enzima (cGMP-PDE). Nacrtano, uz manje izmjene, prema Kandel i sur. (1991).



U mraku su Na-kanali otvoreni



Nakon osvjetljavanja Na-kanali se zatvore



Slika 27-18. Slijed biokemijskih reakcija i promjena membranskog potencijala fotoreceptora tijekom fototransdukcije. Za pojedinosti vidi tekst.

Štapići omogućuju skotopni vid, a čunjići fotopni vid

Čunjići su specijalizirani za gledanje po danu, tj. za **fotopni vid** (gledanje u fotopnim uvjetima, tj. uvjetima dobre rasvjete), a štapići su specijalizirani za gledanje po noći ili u sumrak, tj. za **skotopni vid** (gledanje u skotopnim uvjetima, tj. uvjetima slabe rasvjete, sumraka i mraka). To je stoga što čunjići i štapići imaju i različite vidne pigmente i različita fiziološka svojstva, ali i različite sinaptičke veze s ostalim neuronima vidnog sustava (tablica 27-1). Prag podražaja štapića je niži nego prag podražaja čunjića; odnosno, štapići su na svjetlosni podražaj mnogo osjetljiviji nego čunjići.

Štapići imaju više vidnog pigmenta od čunjića, pa stoga mogu uhvatiti veći broj fotona. Štoviše, štapići vidni signal pojačavaju u većoj mjeri nego čunjići. Već jedan foton može izazvati mjerljiv električni odgovor štapića, dok je za jednaki električni odgovor čunjića potrebna apsorpcija nekoliko stotina fotona. I obrnuto, manje je fotona potrebno da se izazove maksimalni (zasićujući, saturirajući) odgovor štapića – pri normalnom dnevnom svjetlu dolazi jedino do zasićenja (maksimalnog odgovora) štapića, ali ne i čunjića (sl. 27-16).

Stoga u sumraku ili potpunom mraku, kad je intenzitet svjetla preslab da bi podražao čunjiće, štapići još uvijek

reagiraju na takve slabe vidne podražaje. No, u svim ostalim uvjetima, čunjići nam omogućuju bolji vid: čunjići nam omogućuju veću oštrinu vida, tj. razlučivanje većeg broja pojedinosti u gledanom prizoru (bolja prostorna rezolucija) i bolje razlučivanje dvaju prizora što brzo slijede jedan za drugim (bolja vremenska rezolucija). Osim toga, jedino čunjići nam omogućuju razlikovanje boja. Dok štapići imaju samo jednu vrstu vidnog pigmenta, čunjići sadrže tri različite vrste vidnih pigmenata, što su različito osjetljive na svjetlost različitih valnih duljina. Sustav štapića je osjetljiviji na svjetlosni podražaj od sustava čunjića, ali je akromatski. Iako štapića ima oko 20 puta više od čunjića, sustav čunjića ima mnogo bolju prostornu rezoluciju zbog sljedećih razloga:

- 1) Čunjići su koncentrirani u mjestu najoštrijeg vida (*fovea centralis*) – zapravo, foveja i sadrži jedino čunjiće.
- 2) Sustav štapića je konvergentan: mnogo štapića pravi sinapse s istim ciljnim neuronom (bipolarnim neuronom, tj. drugim neuronom vidnog puta). Signali što ih bipolarni neuron prima od različitih štapića međusobno se pribrajaju i pojačavaju. To s jedne strane omogućuje zamjećivanje i slabih vidnih podražaja, ali s druge strane smanjuje sposobnost sustava štapića da vjerno preslika prostorne varijacije vidnog prizora. Nasuprot tome, svega nekoliko čunjića konvergira na jedan postsinaptički bipolarni neuron, pa sustav čunjića ima mnogo veću moć prostornog razlučivanja pojedinosti vidnog prizora (štoviše, u samom središtu foveje, tj. u foveoli, odnos čunjića i bipolarnih neurona je 1:1).

Štapići na svjetlosni podražaj odgovaraju sporo, pa se zbrajaju učinci fotona apsorbiranih tijekom stotinjak milisekundi. To štapićima pomaže da registriraju već male količine svjetla, ali im onemogućuje razlučivanje svjetlosnih “treptaja” (engl. flicker, treperenje, treptanje – poput obojenih svjetala diskoklubova) čija je učestalost veća od otprilike 12 Hz. Čunjići reagiraju mnogo hitrije, pa mogu zabilježiti i pojedinačne treptaje svjetlosti što treperi frekvencijom do 55 Hz. Stoga čunjići također imaju veću temporalnu rezoluciju vidnih prizora nego štapići. Na temelju svega iznesenog, ukažimo na dvije praktične i zakonske posljedice fizioloških svojstava fotoreceptora: čovjek koji bi izgubio sve štapiće ne bi bio slijep, nego bi jedino patio od noćnog sljepila (ne bi normalno vidio u mraku i sumraku); no, čovjek koji bi izgubio sve čunjiće, ne samo da ne bi razlikovao bolje (daltonizam), nego bi imao i bitno smanjenu oštrinu vida i sposobnost razlučivanja prostornih pojedinosti vidnog prizora i vremenskog slijeda različitih vidnih prizora. Sa stanovišta prava i zakona, takav je čovjek slijep.

Fototransdukcija je slijed biokemijskih zbivanja u vanjskom odsječku fotoreceptora

Kad vidni pigment čunjića i štapića apsorbira fotone, pokrene se slijed biokemijskih zbivanja što dovodi do promjene protjecanja iona kroz staničnu membranu fotoreceptora, pa time i do promjene njihovog membranskog potencijala. Ključna molekula u tom slijedu zbivanja je cGMP, što informaciju prenosi od plutajućih pločica (gdje dolazi do apsorpcije fotona) do stanične membrane (gdje je u čunjićima i u štapićima cGMP nadzire posebne kationske kanale – cGMP-kanale). Fototransdukcija se odvija kroz **tri stadija** (sl. 27-17):

- 1) svjetlost aktivira vidni pigment;
- 2) aktivirane molekule vidnog pigmenta potiču aktivnost cGMP-fosfodiesteraze, a ta smanjuje koncentraciju cGMP u citosolu;
- 3) zbog toga se zatvore cGMP-kanali i Na^+ prestanu utjecati u vanjski odsječak fotoreceptora, pa se stanična membrana fotoreceptora hiperpolarizira.

Osim molekula rodopsina, uz membranu pločica (s citosolne strane) usidrene su još neke bitne molekule: transducin (posebna vrsta trimernog G-proteina), cGMP-fosfodiesteraza (cGMP-PDE) i rodopsin-kinaza (tj. opsin-kinaza u slučaju čunjića). Uz filamente citoskeleta (što povezuje susjedne membranske pločice) vezana je gvanilil ciklaza (GC). U citosolu vanjskog odsječka su cGMP, Ca^{2+} te posebni proteini arestin i “protein oporavka” (engl. recoverin), a također i fosfataze tipa 2A. Stanična membrana vanjskog odsječka sadrži Ca^{2+} -crpke i posebne kationske cGMP-kanale (cGMP te kanale otvara, a kroz njih u vanjski odsječak utječu Na^+ i Ca^{2+}). Napokon, stanična membrana unutarnjeg odsječka fotoreceptora sadrži brojne K-kanale (što su konstitucijski otvoreni, pa K^+ kroz njih stalno istječu iz fotoreceptora) i brojne molekule Na^+ / K^+ -ATPaze.

U mraku je transducin (Gt) neaktivan i na njega je vezan GDP (Gt-GDP). Aktivnost cGMP-PDE je vrlo mala jer su na nju vezana dva inhibicijska (I) peptida, a koncentracija cGMP u citoplazmi vanjskog odsječka je velika (oko 2 μM). Napokon, u mraku je citosolna koncentracija Ca^{2+} vrlo velika (oko 300 nM), pa je GC moćno inhibirana. Ključno je da su u mraku cGMP-kanali trajno otvoreni (jer je na njih vezan cGMP), a kroz te kationske kanale u vanjski odsječak fotoreceptora neprekidno utječu Na^+ i Ca^{2+} (Ca^{2+} čine otprilike 15% ukupne struje prema unutra). Po toj posebnoj vrsti kationskih kanala (nazočnih jedino u staničnoj membrani vanjskog odsječka) i posljedičnoj velikoj propusnosti za Na^+ u mirovanju, fotoreceptori se bitno razlikuju od ostalih neurona. To znači da u mraku u vanjski odsječak fotoreceptora utječe velika struja (od ukupno otprilike 50 pA) i membranski potencijal fotoreceptora u mirovanju je djelomično depolariziran na vrijednost od otprilike -40 mV. Ta velika struja što u mraku stalno utječe u vanjski odsječak fotoreceptora je **struja mraka** (engl. dark current) (sl. 27-18).

Naravno, trajno utjecanje Na^+ mora biti električki uravnoteženo istjecanjem drugih kationa iz fotoreceptora. To omogućuju trajno otvoreni K-kanali smješteni u staničnoj membrani unutarnjeg odsječka fotoreceptora, te neprekidno aktivna Na^+ / K^+ -ATPaza (smještena u istoj membrani) (sl. 27-18).

Posljedica trajne djelomične depolarizacije stanične membrane fotoreceptora u mraku je trajna egzocitoza neurotransmitera glutamata (u sinapse što ih fotoreceptori uspostavljaju s bipolarnim i vodoravnim stanicama mrežnice).

Tijekom fotoizomerizacije, molekule vidnog pigmenta se aktiviraju nakon apsorpcije fotona

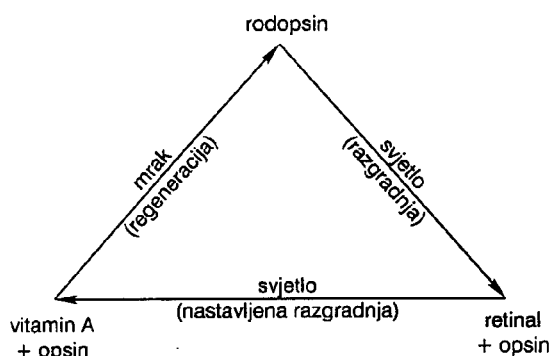
Kad retinal apsorbira foton, njegova se konformacija promijeni iz 11-*cis* u sve-*trans* oblik (sl. 27-18). Tako promijenjeni retinal više ne pristaje u vezno mjesto opsina, pa se odvoji, a konformacija opsina se također promijeni. Za pretvorbu retinala iz 11-*cis* u sve-*trans* oblik potrebna je energija od 125 kJ/mol (a jedan foton tipično sadrži

energiju od 200 kJ/mol). Nakon tog početnog zbivanja, molekula rodopsina prolazi kroz niz nestabilnih stanja i (unutar 1 msec) dosegne polustabilnu konformaciju, tzv. metarodopsin II. Ta je molekula kratkog vijeka i ubrzo se raspada na opsin i sve-*trans* retinal (sl. 27-18).

Metarodopsin II je aktivni oblik rodopsina, što potiče drugi stadij fototransdukcije. Jedina fotokemijska posljedica apsorpcije fotona je izomerizacija kromofore iz 11-*cis* u sve-*trans* oblik retinala.

Djelujući posredstvom trimernog G-proteina transducina i cGMP-PDE, metarodopsin II smanjuje citosolnu koncentraciju cGMP u vanjskom odsječku fotoreceptora i tako zatvara posebne kationske kanale

Koncentraciju cGMP u stanici nadziru dva enzima: GC (što ga sintetizira) i cGMP-PDE (što ga razgrađuje). Aktivacija molekula vidnog pigmenta dovodi do aktivacije cGMP-PDE (što brzo razgrađuje dostupni cGMP) na sljedeći način (sl. 27-18). Metarodopsin II aktivira **transducin**, G_t , pa se sklop G_t /GDP pretvpro u G_t /GTP, od kojeg se odmah odvoji aktivna podjedinica $G_{t\alpha}$. Dvije molekule $G_{t\alpha}$ vežu se na inhibicijske (I) podjedinice cGMP-PDE, nakon čega se te podjedinice odvoje i cGMP-PDE se aktivira, brzo razgrađujući sav dostupni cGMP. Nastali G_t /GTP kompleks se odmah odvoji od metarodopsina II, a metarodopsin putuje tangencijalno kroz membranu pločice i aktivira daljnje molekule G_t . Tako jedna molekula metarodopsina II svake sekunde može aktivirati više od 1000 molekula transducina. Isto tako, aktivne $G_{t\alpha}$ podjedinice aktiviraju brojne molekule cGMP-PDE, pa je



Slika 27-19. Trokut adaptacije na mrak. Osvjetljavanje fotoreceptora uzrokuje razgradnju rodopsina na retinal i opsin; trajnije osvjetljavanje uzrokuje pretvorbu retinala u retinol (= vitamin A), a u mraku dolazi do regeneracije rodopsina. Za pojedinosti vidi tekst.

opisanom procesu svojstveno brzo širenje i veliko pojačavanje (velika amplifikacija) – jedna molekula metarodopsina II može unutar jedne sekunde uzrokovati hidrolizu više od 100.000 molekula cGMP.

Aktivirani vidni pigment djeluje poput aktiviranih metabotropnih receptora: retinal je fotosenzitivni ligand, a opsin je metabotropni transmembranski receptor što aktivira G-protein (taj potom djeluje na ciljni enzim).

Hiperpolarizacija fotoreceptora nakon osvjetljavanja je posljedica zatvaranja kationskih cGMP-kanala

cGMP nadzire aktivnost cGMP-kanala, smještenih jedino u staničnoj membrani vanjskih odsječaka fotoreceptora. Ti

kanali se aktiviraju kad se na njih vežu barem 3 molekule cGMP. Kad se, djelovanjem svjetlosti, cGMP-kanali zatvore, smanji se utjecaj Na^+ i fotoreceptor se hiperpolarizira (jarko svjetlo može zatvoriti sve cGMP-kanale). Zbog toga se smanji ili posve prekine egzocitoza glutamata u sinapse što ih fotoreceptori uspostavljaju s bipolarnim i vodoravnim neuronima mrežnice. Time započinje prijenos vidnih signala prema mozgu.

Ukratko, učinak osvjetljavanja fotoreceptora je stupnjevito smanjenje Na -vodljivost (razmjerno intenzitetu upadnog svjetla), a kako drugi ionski kanali (poglavito K-kanali) fotoreceptora nisu osjetljivi na djelovanje svjetla, smanjenje Na -vodljivosti uzrokuje hiperpolarizaciju fotoreceptora. Tako se energija upadnog svjetla prevodi u promjene membranskog potencijala, a te promjene (kao i u svim drugim neuronima) nadziru sinaptičku egzocitozu neurotransmitera.

Prekidanje fototransdukcije je složen proces ovisan o fosforilaciji molekula vidnog pigmenta i smanjenoj koncentraciji Ca^{2+}

Dovršetak procesa fototransdukcije za vid je jednako značajan kao i njegov početak. No, dovršavanje fototransdukcije nije tek jednostavno isključivanje opisanog biokemijskog puta, nego je riječ o složenom procesu u kojem značajnu ulogu imaju fosforilacija rodopsina i smanjenje citosolne koncentracije Ca^{2+} . Naime, tijekom produljenog osvjetljavanja fotoreceptora, trajnije zatvaranje cGMP-kanala spriječi utjecanje Ca^{2+} u vanjski odsječak fotoreceptora, a istodobno Ca^{2+} -crpke nastave izbacivati Ca^{2+} iz stanice. Stoga se citosolna koncentracija Ca^{2+} brzo smanji na svega 10 nM (s početnih 300 nM u mraku). Tada se aktivira posebni protein oporavka (recoverin), što aktivira gvanilil ciklazu (GC). GC počne sintetizirati cGMP i time se suprotstavlja svjetlom izazvanom djelovanju cGMP-PDE. Stoga se dio cGMP-kanala opet otvori, a hiperpolarizacija fotoreceptora i njegova osjetljivost na vidni podražaj se smanjuju. Štoviše, velika koncentracija aktiviranog transducina (nakon jarkog osvjetljavanja fotoreceptora) može aktivirati posebnu vrstu serin-treonin kinaze, **rodopsin kinazu** (= opsin kinazu u čunjićima). Ta kinaza fosforilira aktivirani (ali ne i neaktivni!) vidni pigment i tako spriječi njegovu daljnju interakciju s transducinom. Tu desenzitizaciju vidnog pigmenta potpomaže posebni inhibicijski protein **arestin**, što pripremi vezanje aktiviranog rodopsina i transducina.

Sposobnost adaptacije omogućuje nam gledanje kroz golemi raspon intenziteta okolnog svjetla

Vidni sustav djeluje učinkovito uz golem raspon intenziteta okolnog svjetla. Primjerice, svjetlo podnevnog sunca je oko milijun puta intenzivnije od svjetla punog mjeseca. Tu sposobnost nazivamo adaptacijom. **Adaptacija na mrak** je proces prilagodbe na gledanje u sumraku ili potpunom mraku. **Adaptacija na svjetlo** je proces prilagodbe na gledanje pri jarkom danjem ili umjetnom svjetlu. Adaptaciji doprinosi već širenje i sužavanje zjenice. No, time se može objasniti tek djelić cijelog adaptacijskog raspona – glavni mehanizam adaptacije temelji se na funkcionalnim razlikama sustava čunjića (prilagođenog za fotopni vid) i sustava štapića (prilagođenog za skotopni vid), a pritom bitnu ulogu ima ciklus razgradnje i obnavljanja vidnog pigmenta (sl. 27-19). Kako ljudska mrežnica ima fotopni sustav čunjića i

skotopni sustav štapića, često se za nju rabi slikovit naziv **dvostruka mrežnica** (*retina duplex*). Time se hoće naglasiti da je golemi raspon adaptacije omogućen odabirnom aktivacijom jednog ili drugog sustava, kao i prilagodbama osjetljivosti fotoreceptora unutar svakog od tih sustava.

Adaptacija na mrak je dvofazni proces brzog povećavanja osjetljivosti čunjića i sporijeg povećavanja osjetljivosti štapića

Adaptaciju na mrak obično ispitujemo ovako. Ispitanik prvo kraće vrijeme gleda u jarko osvijetljenu površinu. Time se smanji osjetljivost fotoreceptora na svjetlo (razgradnja vidnog pigmenta!) i ujedno postigne dobro definirana početna razina mjerenja. Potom se prostorija posve zamrača, a ispitaniku se u određenim razmacima prikazuje (na zaslonu uređaja za provjeru) vidni podražaj (točka svjetla) specifične valne duljine, trajanja i intenziteta, što se projicira na točno određeni dio mrežnice. Rezultate mjerenja prikazemo **krivuljom adaptacije na mrak** (sl. 27-20), a ta krivulja prikazuje minimalnu energiju potrebnu za doseganje praga podražljivosti fotoreceptora kao funkciju vremena provedenog u mraku.

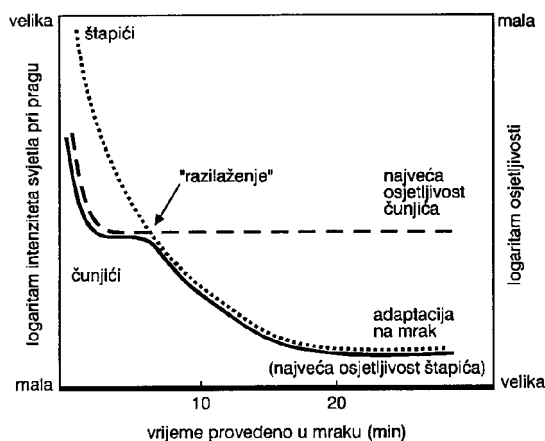
Krivulja ukupne adaptacije na mrak ima dva dijela, od kojih prvi (prvih 5 minuta adaptacije) odgovara dosezanju maksimalne adaptacije čunjića, a drugi dio (još 20-25 minuta) odgovara dosezanju maksimalne adaptacije štapića. Drugim riječima, tijekom boravka u mraku bitno se povećava osjetljivost fotoreceptora na intenzitet svjetla (smanjuje se prag podražljivosti), a u tom procesu glavnu ulogu imaju štapići (sl. 27-20).

Fotokromatski interval omogućuje nam tumačenje pojave Purkinjeovog pomaka

Temeljna razlika fotopnog i skotopnog vida sastoji se u tome da čunjići i štapići nisu jednako osjetljivi na cijeli spektar vidljivog svjetla, tj. na sve valne duljine. Različite vrste monokromatskog svjetla (= svjetla točno određene valne duljine, npr. crveno, modro) odabirno podražuju ili čunjiće ili štapiće. Tu razliku ispitujemo s pomoću **krivulja spektralnog praga** za fotopni i za skotopni vid (sl. 27-16). Fotopni vid je najosjetljiviji na svjetlost valne duljine od oko 550 nm (žutozeleno), dok je skotopni vid najosjetljiviji na svjetlost valne duljine od oko 500 nm (zeleno). Do zapažanja boja dolazi samo kad je intenzitet svjetla dovoljno velik da bi se aktivirao i fotopni vid; svjetlosne podražaje što podražuju jedino štapiće zapažamo tek kao različite tonove sive boje. **Fotokromatski interval** je okomiti razmak između krivulje fotopnog vida (zapažanje boja) i krivulje skotopnog vida (zapažanje svjetla) (sl. 27-16). On je najveći u području vidljivog svjetla kratkih valnih duljina (ljubičasto-modri dio vidljivog spektra), dok je najmanji u području crvenog svjetla (650 nm i više – energija zračenja crvenog svjetla dovoljna je da uspješno podraži i štapiće i čunjiće, ako je crveno svjetlo dovoljnog intenziteta).

Poznajući te činjenice, možemo protumačiti pojavu **Purkinjeovog pomaka**. Riječ je o promjeni relativne jarkosti različitih boja dok se spušta tama, tj. dok se vid pretvara iz fotopnog u skotopni. Šetajući gradom nakon ručka i pred večeru, Purkinje je zapazio da su tijekom dana crvena i modra boja prometnih znakova pokraj puta podjednake jarkosti, ali da u sumrak modra izgleda jarkija od crvene. Drugim riječima, svjetlo kraćih valnih duljina izgleda

jarkije (intenzivnije) u uvjetima skotopnog vida nego u uvjetima fotopnog vida – u sumrak dolazi do pomaka relativne spektralne osjetljivosti oka od razine fotopnog vida (oko 555 nm) na razinu skotopnog vida (oko 500 nm). U prvom sumraku, crvena boja isprva izgleda jarkija od zelene, a u kasnom sutonu izgleda tamnija. Kako uspješno doskočiti sporij adaptaciji na mrak? Ako se tik prije adaptacije na mrak oko osvijetljava



Slika 27-20. Krivulja adaptacije na mrak. Puna crta prikazuje ukupnu adaptaciju na mrak, crtkana crta krivulju adaptacije čunjića, a točkasta crta krivulju adaptacije štapića. Uočite da krivulja ukupne adaptacije na mrak ima dva dijela, od kojih prvi (prvih 5 minuta adaptacije) odgovara dosezanju maksimalne adaptacije čunjića, a drugi dio (daljnjih 20-25 minuta) odgovara dosezanju maksimalne adaptacije štapića. Drugim riječima, tijekom boravka u mraku bitno se povećava osjetljivost fotoreceptora na intenzitet svjetla (smanjuje se prag podražljivosti) a u tom procesu glavnu ulogu imaju štapići. Točka u kojoj je dosegnuta maksimalna adaptacija čunjića, pa daljnja adaptacija počiva jedino na štapićima, slikovito se označava kao »razilaženje čunjića i štapića« (engl. rod-cone break).

monokromatskim crvenim svjetlom, adaptacija se odvija brže, jer je takvo svjetlo optimalan podražaj samo za crvene čunjiće, a vrlo slab podražaj za ostale čunjiće i za štapiće. Kako to postići? Jednostavnim nošenjem naočala crvenih stakala ("crvenih filtera"), čime se štapići ostave u mraku, tj. priječi se prodor do mrežnice svim valnim duljinama svjetla što inače dobro podražuju štapiće. Štoviše, nošenjem naočala se već smanjuje i ukupni intenzitet svjetla što dopire do mrežnice. Stoga štapići postaju maksimalno osjetljivi, adaptirani na mrak. Piloti i padobrancii tijekom noćnih letova, kao i radiolozi, nose crvene naočale, a zbog toga i fotografi u svojim mračnim sobicama imaju crvene svjetiljke.

I bez crvenih naočala možete lako doskočiti sporosti adaptacije na mrak. Prvo provedite 10-15 minuta u zamračenoj sobi, a potom čvrsto zatvorite jedno oko i upalite svjetlo. Nakon nekoliko minuta opet ugastite svjetlo i sad naizmjenice otvarajte jedno pa drugo oko. Okom što je bilo zatvoreno vidjet ćete prilično dobro (jer je u velikoj mjeri ostalo adaptirano na mrak), no okom što je na svjetlu bilo otvoreno vidjet ćete isprva vrlo slabo (jer se adaptiralo na svjetlo). Znajući ovo, mnogo je lakše noću šetati od postelje do hladnjaka ili WC-a i natrag. Čim ustanete iz kreveta, zažmirite na jedno oko i tek potom upalite svjetlo. Kad se nekoliko minuta kasnije (cijelo vrijeme žmireći na dotično oko!) kroz mrak vraćate u krevet, dotad zatvoreno

oko otvorite, a zatvorite ono kojim ste gledali dok je svjetlo bilo upaljeno. Oko mraka pouzdano vas dovodi do postelje.

Promjene unutarstanične koncentracije Ca^{2+} omogućuju čunjićima adaptaciju na svjetlo

Adaptacija na svjetlo je pojava poznata svakom tko je iz mravnog podruma stupio na jarko osunčano dvorište. Isprva nas to jarko svjetlo zaslepljuje, no već nakon nekoliko sekundi oči se prilagode i opet jasno vidimo. Ta prilagodba uključuje brojne promjene i u mrežnici i u oku (npr. suženje zjenice). No, ključna promjena se odvija u čunjićima. Naime, jarko svjetlo odjednom zatvori sve cGMP-kanale i time hiperpolarizira čunjiće, pa oni ne mogu reagirati na daljnje povećanje intenziteta svjetla. No, ako je taj novi intenzitet svjetla relativno postojane vrijednosti, čunjići se postupno depolariziraju i opet se mogu hiperpolarizirati u odgovoru na nova, daljnja povećanja intenziteta svjetla (jarko svjetlo nas više ne zaslepljuje, već nam sad omogućuje oštro razlikovanje pojedinosti vidnog prizora).

Do spore depolarizacije čunjića tijekom adaptacije na svjetlo dolazi zbog promjena koncentracije Ca^{2+} u citoplazmi vanjskog odsječka čunjića. Tu koncentraciju Ca^{2+} određuju dva procesa:

- a) Ca^{2+} trajno utječe u vanjski segment kroz cGMP-kanale (jer su oni propusni i za Na^+ i za Ca^{2+} , a Ca^{2+} pridonose otprilike 1/7 struje što protječe kroz te kanale);
- b) u mraku koncentracija Ca^{2+} ostaje postojana stoga što posebna Ca^{2+} -crpka trajno izbacuje Ca^{2+} iz vanjskog odsječka.
- c) Tijekom jarkog osvjetljavanja, cGMP-kanali se zatvore, pa se utjecanje Ca^{2+} također smanji i koncentracija Ca^{2+} u citoplazmi se polagano smanjuje (jer Ca^{2+} crpka i dalje djeluje). Kako Ca^{2+} inače inhibira gvanilil ciklazu, ona se sad aktivira i sintetizira nove molekule cGMP. To omogućuje ponovno otvaranje cGMP-kanala i postupnu depolarizaciju čunjića.

Mrežnica i primarni vidni put

Vidni sustav je sastavljen od svih neurona i neuronskih putova što sudjeluju u analizi i obradi vidnih informacija. Svi ti putovi polaze iz mrežnice, ali završavaju u različitim područjima mozga i imaju različite funkcije. Stoga razlikujemo nekoliko zasebnih cjelina:

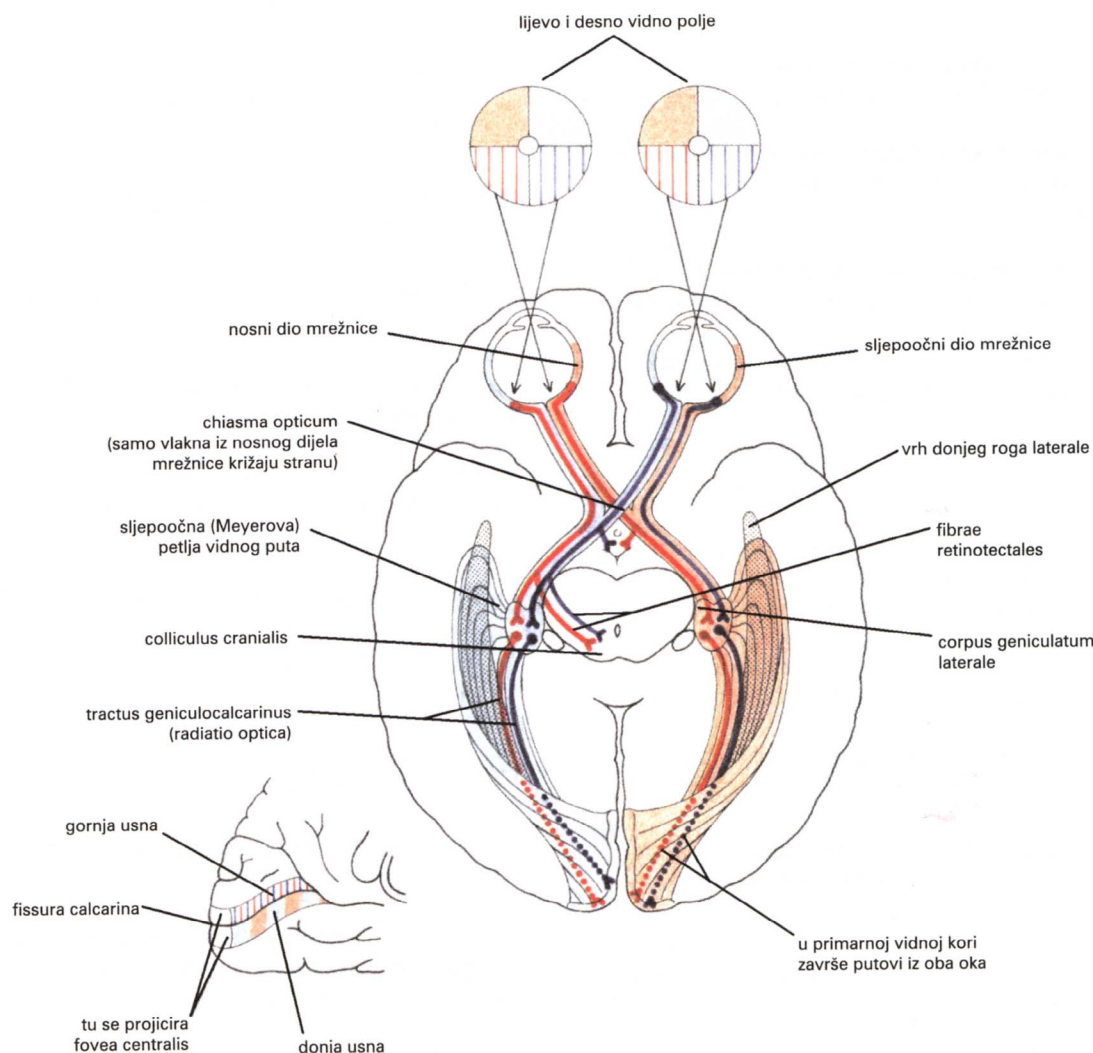
- 1) **Glavni (primarni) vidni put i sustav** (od mrežnice do primarne vidne moždane kore), što nam omogućuje svjesno vidno opažanje;
- 2) **Vidno-motorički put** (od mrežnice do gornjih kolikula), što nam omogućuje da predmet vidnog opažanja pratimo pogledom i pritom stalno jasno uočavamo; taj put također je aferentni krak vidno-motoričkih refleksa;
- 3) **Putovi vidno-autonomnih refleksa** (od mrežnice do pretektalnog područja), što čine aferentni krak zjeničnih refleksa i refleksa akomodacije;

- 4) **Put od mrežnice do hipotalamusa**, što omogućuje utjecaj svjetlosti na neuroendokrine funkcije.

U ovom poglavlju je prikazan primarni vidni put. Na temelju anatomskih svojstava, smještaja u mozgu i neuronskih veza, strukture primarnog vidnog puta dijelimo u tri temeljna odsječka (sl. 28-1):

- 1) **Infranuklearni (periferni) odsječak:** *retina, nervus opticus, chiasma opticum, tractus opticus*;
- 2) **Nuklearni, srednji odsječak (supkortikalne vidne jezgre):** *colliculi superiores* (u srednjem mozgu) te sljedeće jezgre talamusa: *corpus geniculatum laterale, nucleus praegeniculatus i pulvinar*;
- 3) **Supranuklearni (središnji) odsječak:** *radiatio optica* (= *tractus geniculocalcarinus*) i primarna vidna moždana kora (*area striata* = Brodmannovo polje 17).

Na ta tri odsječka se izravno nastavljaju široka područja



Slika 28-1. Dijagram tri temeljna dijela i ustrojstva primarnog vidnog puta. **Infranuklearni dio primarnog vidnog puta čine:** *retina, nervus opticus, chiasma opticum* i *tractus opticus*; **nuklearni dio primarnog vidnog puta čine:** *colliculi superiores, corpus geniculatum laterale, nucleus praegeniculatus* i *pulvinar*; **supranuklearni dio primarnog vidnog puta čine:** *radiatio optica* i *area striata*. Nosni (nazalni) dijelovi mrežnice gledaju sljepoočne (temporalne) dijelove vidnog polja, i obrnuto. Nadalje, vlakna iz sljepoočnog dijela mrežnice završavaju u istostranom CGLd (*corpus geniculatum laterale*), dok vlakna iz nosnog dijela mrežnice kroz hijazmu odlaze u CGLd suprotne strane. Stoga primarna vidna moždana kora (*area striata*, polje 17, polje V1) gleda desnu polovicu vidnog polja (a obrnuto vrijedi za desnu moždanu polutku). Gornja usna fisure kalkarine gleda donji dio vidnog polja, dok donja usna fisure kalkarine gleda gornji dio vidnog polja. Mjesto najoštrijeg vida (*fovea centralis*) projicira se u dio primarne vidne moždane kore što je smješten u vrhu zatiljnog režnja.

vidne asocijacijske moždane kore zatiljnog, tjemenog i sljepoočnog režnja.

Mrežnica je izravni produljak međumozga, a vidni živac oblikuju aksoni trećeg neurona vidnog puta

Mrežnica (*retina*), zbog svojeg razvojnog podrijetla i složenog ustrojstva, ima posebno mjesto među osjetnim organima. Naime, mrežnica se razvija od neuroektoderma, kao izravni produljak međumozga. Zbog toga i vidni živac (*nervus opticus*) zapravo nije periferni živac nego dio pravog moždanog puta (oblikuju ga aksoni trećeg neurona vidnog puta, tj. aksoni ganglijskih stanica mrežnice).

Kad se neuralni žlijeb zatvori u neuralnu cijev, sa svake strane diencefaličkog mjehurića se razvije po jedan bočni mjehurić, očni mjehurić (*vesicula ophthalmica*). Šupljina tog mjehurića još dugo ostaje povezana sa šupljinama embrionalnih moždanih komora. Uskoro se deblja, lateralna stijenka ocnog mjehurića udubi, pa nastane očni vrč (*caliculus ophthalmicus*) sastavljen od dva sloja. Od vanjskog sloja stijenke ocnog vrča razvije se pigmentni epital mrežnice (*stratum pigmenti retinae*), a od unutarnjeg sloja stijenke nastaje složeni neuralni dio mrežnice (*stratum cerebrale retinae*).

Pigmentni epitel oblikuju epitelne stanice ispunjene zrcima melanina i poredane u jedan sloj. Taj epitel od žilnice odvaja tanka bazalna membrana (Bruchova membrana). Pigmentni epitel dobro je učvršćen uz žilnicu, a nešto slabije uz preostali dio mrežnice. Stoga neke ozljede oka (npr. iznenadni snažni udarci) mogu uzrokovati odvajanje pigmentnog sloja od ostatka mrežnice (*ablatio retinae*). Tad mrežnica pluta u tekućini očne jabačice. Iako su fotoreceptori još funkcionalni, onemogućeno je izoštravanje slike na mrežnici i jedini način izbjegavanja nastanka sljepoće je hitno kirurško liječenje.

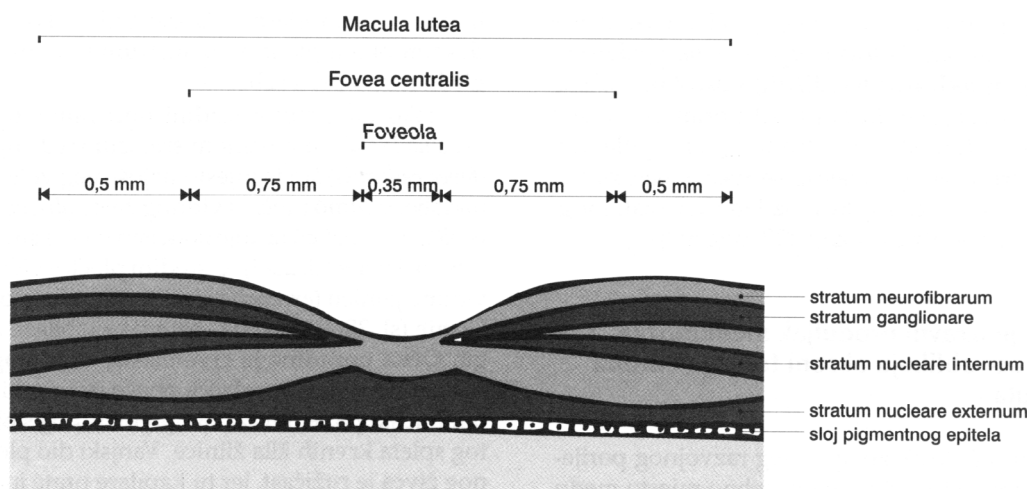
Oftalmoskopom kroz zjenicu možemo promotriti očnu pozadinu (*fundus*) i mnogo doznati o nekim bolestima mozga i krvnih žila

Oftalmoskop je posebna naprava kojom se kroz zjenicu ispitanika može promatrati očna pozadina (očno dno, *fundus*), tj. mrežnica i njezine krvne žile. Oftalmoskop ima

posebnu ležu koja snop svjetlosti usmjerava izravno u oko. Soba mora biti zamračena, a sjedimo točno nasuprot ispitaniku. Da bi pogledali u ispitanikovo desno oko, oftalmoskop držimo desnom rukom i svojim desnim okom gledamo kroz instrument, dok ispitanik gleda ravno pred sebe.

Tako na očnoj pozadini uočavamo žutu pjegu (*macula lutea*) i u njezinom središtu središnju jamicu (*fovea centralis*), mjesto najoštrijeg vida (sl. 28-3). Vidimo i pločicu vidnog živca (*discus opticus = papilla nervi optici*) iz koje zrakasto na sve strane izlaze arterije i vene. U sredini pločice vidnog živca vidimo jamicu (*excavatio papillae*, tzv. "fiziološki vrč"). Vene i arterije zaobilaze žutu pjegu. Očna pozadina je crvenkasta, jer su neuronski slojevi mrežnice posve prozirni i svjetlost oftalmoskopa se odražava s pigmentnog sloja i bogatog spleta krvnih žila žilnice. Vanjski dio pločice vidnog živca je ružičast, jer tu kapilare prate inače prozirne aksone vidnog živca. Fiziološki vrč je bijel, jer na njegovom dnu nema ni aksona ni kapilara, pa iz pozadine prosijava sitasta ploča bjeloočnice (*lamina cribrosa sclerae*).

Pogled kroz oftalmoskop pruža jedinstvenu mogućnost izravnog motrenja živčanog i krvožilnog sustava. Na arterijama i venama mrežnice mogu se jasno uočiti učinci bolesti koje pogađaju krvne žile drugdje u tijelu – npr. povišenog krvnog tlaka (hipertenzije), šećerne bolesti (dijabetesa) i ovapnjenja arterija (arterioskleroze). Prema izgledu i stanju pločice vidnog živca ("glave" vidnog živca) može se zaključiti je li povišen intrakranijski tlak. Naime, mrežnica je izravni izdanak mozga, a vidni živac je dio moždanog puta. Stoga se moždane ovojnice nastavljaju i oko vidnog živca, a subarahnoidni prostor seže duž vidnog živca sve do očne jabačice. Svako povećanje intrakranijskog tlaka stoga pritiskuje i vidni živac, a time i središnju arteriju i venu mrežnice (što prolaze sredinom živca). Vena se splošti i zatvori (kolabira), pa tekućina curi iz oštećenih krvnih žila u okolno tkivo mrežnice. Pločica vidnog živca bubri (to je *papilledema*, tj. *oedema papillae nervi optici*). Oftalmoskopom se tad vidi da je pločica vidnog živca nabubrila, da su njezini rubovi "zamagljeni", a vene nabrekle. Zbog svega toga više se ne vidi fiziološki vrč. Ponekad neke tanašne vene i prsnu, pa nastanu sićušna točkasta krvarenja. *Papilledema* je obično znak povećanog intrakranijskog tlaka kroz dulje vrijeme, jer



Slika 28-3. Shema presjeka kroz područje žute pjege. Označeni su promjeri žute pjege, središnje jamice i foveole. Uočite da su u području najoštrijeg vida (*fovea centralis*) slojevi mrežnice razmaknuti, te da su tu čunjići (*stratum nucleare externum*) također najdulji. Za pojedinosti vidi tekst. Nacrtno, uz izmjene, prema Rauber-Kopsch (1987).

se papilledema ne razvija osobito brzo. Jedan od brojnih i opakih uzroka povećanja intrakranijskog tlaka je tumor moždanog tkiva. Oftalmoskopom se uočavaju i promjene uzrokovane drugim bolestima.

Mrežnicu izgrađuje 5 vrsta neurona poredanih u 3 stanična sloja između kojih su 2 sinaptičke zone

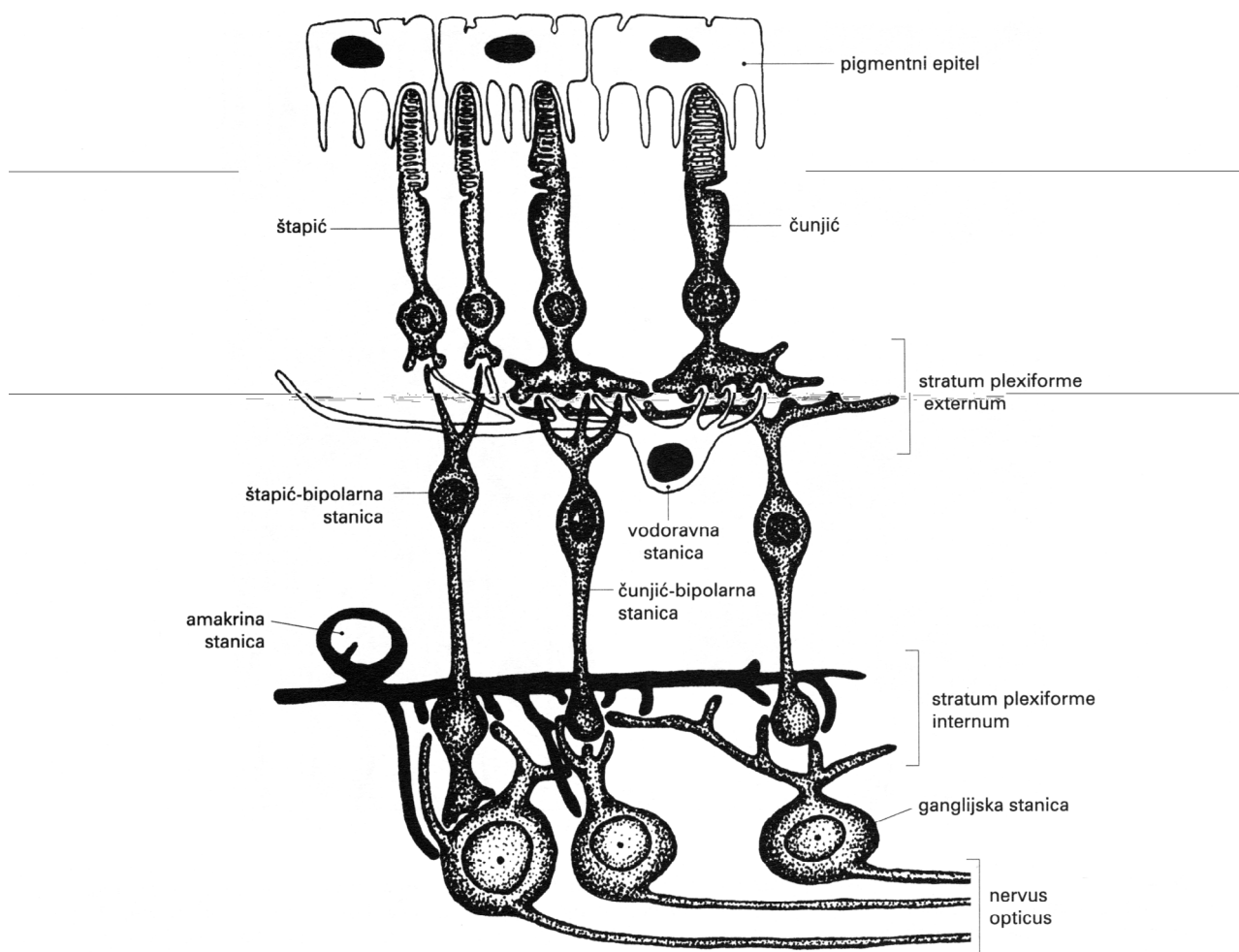
Klasičnim neurohistološkim metodama uočeno je u mrežnici 10 slojeva. No, nama je bitan pojednostavljeni dijagram ustrojstva mrežnice (sl. 28-5) koji pokazuje da su neuroni mrežnice raspoređeni u **tri sloja jezgara**, tj. tijela neurona, između kojih su **dvije zone opsežnih sinaptičkih veza**, tj. dva pleksiformna sloja. Vanjski sloj jezgara (*stratum nucleare externum*) izgrađuju **fotoreceptori** (čunjići i štapići), a srednji stanični sloj, tj. unutarnji sloj jezgara (*stratum nucleare internum*) izgrađuju **bipolarni neuroni**. Između ta dva sloja je vanjski pleksiformni sinaptički sloj (*stratum plexiforme externum*, SPE) u kojem su sinapse između fotoreceptora i bipolarnih stanica te posebna vrsta interneurona – **vodoravne stanice** mrežnice. Treći, unutarnji stanični sloj (*stratum ganglionare*) izgrađuju tijela **ganglijskih stanica**

mrežnice. Između drugog i trećeg staničnog sloja je unutarnji pleksiformni sinaptički sloj (*stratum plexiforme internum*, SPI) u kojem su sinapse bipolarnih i ganglijskih stanica te posebna vrsta interneurona – **amakrine stanice**. Taj sloj ima dva podsloja, vanjski (skleralni – SPEa) i unutarnji (vitrealni – SPEb). Dakle, mrežnica sadrži pet vrsta neurona: fotoreceptore (čunjiće i štapiće), bipolarnu stanicu, ganglijske stanice, vodoravne stanice i amakrine stanice.

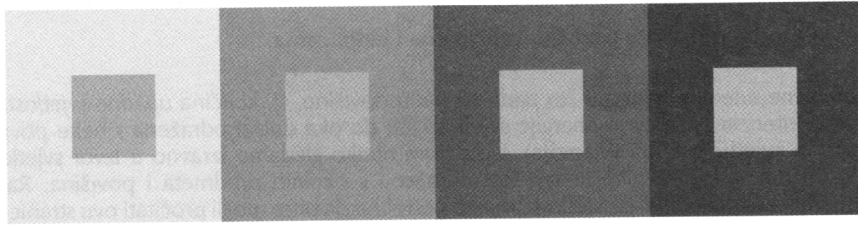
Vidni sustav reagira na kontraste, tj. razlike u stupnju osvijetljenosti različitih dijelova vidnog prizora

Najjednostavniji oblik vidnog opažanja je uočavanje difuznog homogenog svjetla

Zamislite da je netko ping-pong lopticu prerezao napola i svakom polovicom pokrio vam jedno oko. Što se vidi kroz te polulopte? Vidi se posve homogeno polje jednolike jarkosti (tzv. **Ganzfeld**), a opažajni dojam bio bi poput raspršene magle – posve nediferencirani prostor (bez ikakvih kontura i kontrasta) što seže u neograničenu dubinu.



Slika 28-5. Pojednostavljeni dijagram staničnog i sinaptičkog ustrojstva mrežnice. Fotoreceptori su prvi neuron vidnog puta i oblikuju vanjski sloj jezgara; bipolarne stanice su drugi neuron vidnog puta i oblikuju srednji sloj jezgara; ganglijske stanice mrežnice su treći neuron vidnog puta i oblikuju unutarnji sloj jezgara. Između prvog i drugog sloja je sinaptička zona, tj. vanjski pleksiformni sloj (tu su sinapse prvog i drugog neurona, te vodoravne stanice). Između drugog i trećeg sloja je druga sinaptička zona, tj. unutarnji pleksiformni sloj (tu su sinapse drugog i trećeg neurona, te amakrine stanice). Vodoravne i amakrine stanice su interneuroni. Uočite da neke bipolarne stanice (»štapić-bipolarne stanice«) povezuju štapiće s ganglijskim stanicama, dok druge bipolarne stanice (»patuljasta bipolarne stanice«) povezuju čunjiće s ganglijskim stanicama. Nacrtano, uz izmjene, prema Carpenter i Sutin (1983).



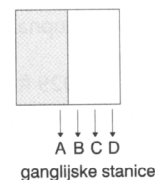
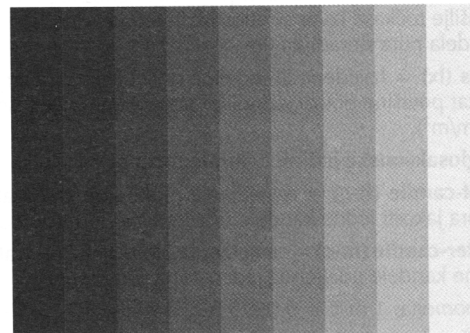
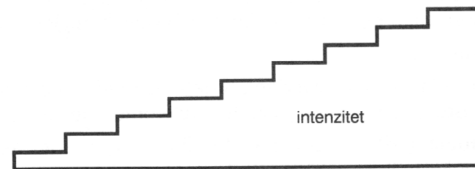
Slika 28-6. Učinak kontrasta jarkosti. Fizički intenzitet svjetla (luminancija) odraženog iz sva četiri unutarnja siva kvadrata je jednak. No, ipak nam se čini da je kvadrat u crnom polju jarkiji (svjetliji – za one koji vole neprecizno govoriti!) od onog u svijetlosivom polju. To nam pokazuje da opažena jarkost promatranog predmeta ovisi o luminanciji podloge (»pozadine«) na kojoj promatrani predmet zapažamo kao lik.

Riječ je o najjednostavnijoj vrsti vidnog podražaja i najjednostavnijem mogućem vidnom opažajnom iskustvu. Ako se Ganzfeld-površina osvijetli monokromatskim (obojenim) svjetlom, ispitanici već nakon nekoliko minuta prestanu zapažati boju. Ako se u takvom homogenom vidnom polju pojavi mala nehomogenost (npr. sjenka ili gradijent intenziteta svjetlosti), pojavljuje se najprimitivniji oblik opažanja razlika u vidnom polju (mutna, neodređena nehomogenost). No, primjenom složenijih podražaja (npr. likova jasno uočljivih kontura), Ganzfeld se »razdvoji« na dva temeljna dijela, **lik i pozadinu**, pa oblici, likovi i površine postaju opažljivi.

Takvo Ganzfeld-iskustvo nam pokazuje da vidni sustav uopće ne može učinkovito reagirati na jednolične podražaje. To nije problem u svakodnevnom životu, jer oči neprekidno pomičemo (mali nevoljni očni pokreti neprekidno se odvijaju čak i kad se dulje vrijeme zagledamo u nepomični predmet!). Stoga se i slika gledanih prizora na mrežnici neprekidno bar malo pomiče. Posebnim postupkom (kad se na rožnicu ispitanika postavi kontaktna leća s ugrađenim majušnim projektorom što na mrežnicu baca izoštrenu sliku predmeta) može se postići da slika gledanog predmeta na mrežnici doista bude nepomična – to je tzv. **stabilizirana slika**. Takva slika ubrzo posve izbledi (nestane) i ispitanik opaža još jedino nestrukturirano sivo polje. No, sliku se može hitro »oporaviti« raznolikim zahvatima – npr. njezinim titranjem, promjenom njezine luminancije. Sve to jasno ukazuje na ključnu ulogu promjenljivih (a ne postojanih) svjetlosnih podražaja u vidnom opažanju. Ključni podražaj za vidni sustav nije apsolutni intenzitet svjetlosti, nego **kontrast luminancije** različitih dijelova vidnog prizora (što se subjektivno opaža kao **kontrast jarkosti**).

Jarkost je psihički korelat svjetline, tj. intenziteta svjetla odraženog s gledanog predmeta, a boja je psihički korelat valne duljine odraženog svjetla

Dva svojstva svjetlosti, značajna za ovu raspravu, su **svjetlosna jakost** (= intenzitet svjetlosti) i **valna duljina**. Subjektivni, psihološki korelat valne duljine svjetlosti je **boja**. Subjektivni, psihološki korelat intenziteta svjetlosti je **jarkost** (engl. brightness). Jarkost nije isto što i **svjetlina** (engl. lightness). Naime, parovi suprotstavljenih naziva su jarkost-zagasitost te svjetlina-tamnoća. Iako je jarkost načelno razmjerna intenzitetu svjetlosti, pojam jarkost rabimo samo za opisivanje subjektivnog opažajnog učinka što ga svjetlost određenog intenziteta uzrokuje djelujući na vidni sustav. Stoga je **kontrast svjetline** odraz stvarne fizičke razlike **svjetljivosti (luminancije)** dva susjedna

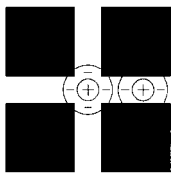
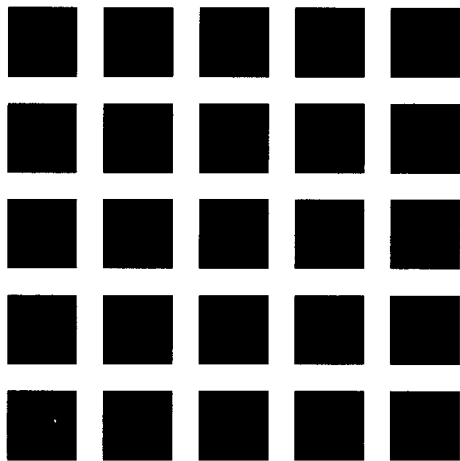


Slika 28-7. Stupnjevani niz sve svjetlijih pruga (od crne prema svjetlosivoj). Svaka je pruga homogeno siva, pa je luminancija svih njezinih dijelova jednaka. Međutim, na granicama dvaju susjednih pruga zapažamo učinke »graničnog kontrasta jarkosti« (lijevi rub svake desne pruge djeluje svjetliji od ostatka pruge, jer je prislonjen uz tamnije područje svake lijeve pruge!). Umetnuti donji dijagram razjašnjava učinak lateralne inhibicije u pojavi graničnog kontrasta jarkosti. Pretpostavimo da svjetlija pruga uzrokuje dvostruko jaču inhibiciju ganglijskih stanica mrežnice, te da se OFF-obrubi tih ganglijskih stanica preklapaju. U tom slučaju, stanica C primila bi »4 jedinične vrijednosti inhibicije« (2 iz B i 2 iz D), no stanica B primila bi svega »3 jedinične vrijednosti inhibicije« (2 iz C ali samo 1 iz A). Stoga je B inhibirana manje od C i mozgu dojavljuje »svjetliju poruku« iz graničnog područja pruge.

područja vidnog prizora, dok je **kontrast jarkosti** subjektivno opaženi kontrast dva susjedna područja vidnog prizora.

Proces lateralne inhibicije ima ključnu ulogu u opažanju graničnog kontrasta

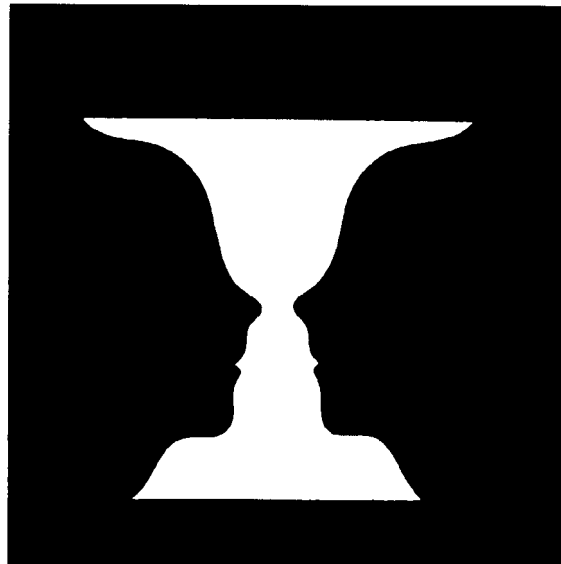
Lateralna inhibicija je proces u kojem ekscitacija neurona u jednom djeliću mrežnice dovodi do inhibicije okolnih neurona što čine izravno okružje podraženog djelića mrežnice. Taj proces omogućuju sinaptički neuronski krugovi u samoj mrežnici, u kojima ključnu ulogu imaju



Slika 28-8. Hermannova rešetka. Na sjecištima bijelih pruga (između svaka četiri crna kvadrata) uočavaju se sivkaste mrlje. Dijagram na dnu slike prikazuje moguću podlogu te pojave: receptivna polja ganglijskih stanica s ON-središtem i OFF-obrubom osvijetljena su (odraženim svjetlom s crnih kocki i bijelih pruga) tako da je veći dio OFF-obruba osvijetljen u području sjecišta nego u području između dva susjedna crna kvadrata. Stoga svjetlo odraženo iz područja sjecišta uzrokuje moćniju inhibiciju, tj. oslabljeni odgovor na svjetlosni podražaj, odgovarajućih ganglijskih stanica, pa taj dio bijelih pruga izgleda »manje bijel«, tj. sivkast.

interneuronu (vodoravne i amakrine stanice mrežnice). Slikovito govoreći, taj proces služi izoštravanju slike na mrežnici, tj. pospešivanju kontrasta između dva susjedna dijela vidnog prizora.

Ako knjigu čitate u sobi, pa je iznesete na podnevno sunce, intenzitet svjetla reflektiranog sa stranica će se dramatično povećati. No, jarkost papira, slova i slika će biti približno ista kao u sobi prije toga. Riječ je o pojavi **konstantnosti jarkosti**. Naime, istodobno se povećava intenzitet svjetlosti reflektirane i s lista i od slova i od slika, pa se omjer intenziteta između njih ne mijenja. To pokazuje da vidni sustav nije tek jednostavna naprava za bilježenje promjena svjetlosti i tame (što dovode do kontrasta jarkosti), nego da reagira i na relativnu veličinu tih promjena. Dok omjer tih promjena ostaje konstantan, opća opažena jarkost također ostaje konstantna. Da nije tako, osunčana stranica knjige bi izgledala bijela, a kad je unesemo u sobu siva ili čak crna! Nadalje, jarkost često ovisi u većoj mjeri o intenzitetu svjetla što je odraženo s okolnih predmeta (pozadine) nego o intenzitetu svjetlosti odražene s promatranog predmeta (lika) (sl. 28-6). Riječ je o pojavi **istodobnog kontrasta jarkosti**, što se osobito dobro uočava na primjeru graničnog kontrasta i Machovih pruga (sl. 28-7). Svaka siva pruga na sl. 28-7 ima homogenu sivu boju; no, zasigurno na lijevom rubu svake pruge (na granici s lijevom, tamnijom prugom) uočavate uske svjetlije prugice – tzv. **Machove pruge**. Riječ je o područjima pospešenog kontrasta jarkosti, što se pojavljuju na mjestima najveće promjene luminancije (granicama, rubovima – stoga granični kontrast), a omogućuje ih proces lateralne inhibicije (sl. 28-7).



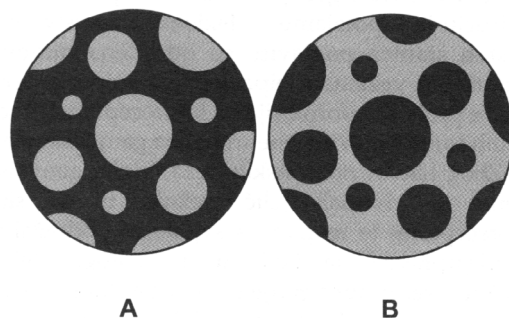
Slika 28-9. Reverzibilni sklop lika i pozadine: zapažamo ili bijelu vazuu ili crne profile dva sučeljena lica.

Drugi poznat primjer pospešenja kontrasta je **Hermannova rešetka** (sl. 28-8). Iako sva područja bijelih pruga (između crnih kvadrata) imaju jednaku luminanciju, na mjestima gdje se susreću uglovi četiri susjedna crna kvadrata zasigurno zapažate sivkaste mrlje.

Razlikovanje lika i pozadine je prvi korak u svjesnom opažanju oblika

Već pri prvom pogledu na neki vidni prizor, neki se dijelovi tog prizora “ističu”. Pritom je riječ o prvom, temeljnom koraku prema svjesnom opažanju oblika – ono što se “ističe” je **lik**, a preostali dijelovi vidnog prizora su **pozadina**. Prvi korak u procesu percepcije oblika je razlikovanje lika od pozadine. U najjednostavnijem slučaju, kad se cijelo vidno polje sastoji od samo dva različita dijela (sl. 28-9), svaki dio možemo naizmjenice opaziti ili kao lik ili kao pozadinu. Između lika i pozadine su tri glavne razlike:

- 1) Lik ima osobinu “stvari” i njegove konture opažamo kao obrise lika; nasuprot tome, pozadina ima osobinu “tvori” i djeluje relativno bezoblično;



Slika 28-10. Wolffov učinak – prikazan je diferencijalni učinak kontrasta jarkosti lika i pozadine. I ukupna površina i ukupna luminancija svjetla odraženog s crnih i sivih površina jednaki su u A i B. No, sivi krugovi (što ih u A zapažamo kao lik) naizgled su jarkiji od iste sive boje u B (što se u ovom slučaju zapaža kao pozadina). *Učinci kontrasta jarkosti su izraženiji za likove nego za pozadine* – to je prvi spoznao Wolff 1935. godine, pa govorimo o Wolffovom učinku.

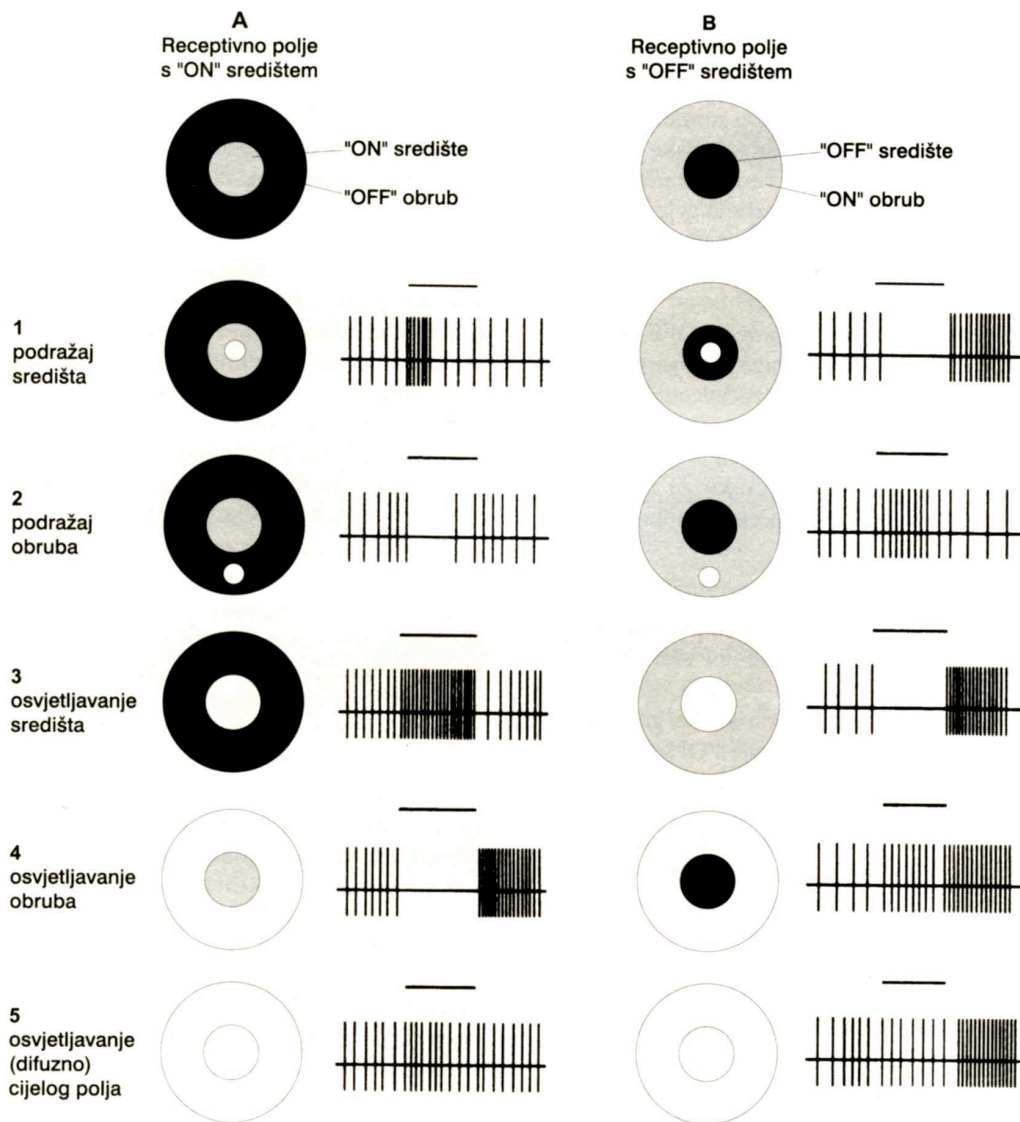
- 2) Lik izgleda bliži, "istaknut" u odnosu na pozadinu, dok se pozadina opaža kao neprekinuto polje iza lika;
- 3) U odnosu na pozadinu, lik djeluje "dominantniji", ostavlja jači dojam i lakše se upamti – mnogo više (i pritom smislenijih) asocijacija pada na pamet u svezi s onim što se opaža kao lik nego u svezi s onim što se opaža kao pozadina.

Sljedeće zanimljivo svojstvo lika je da su učinci kontrasta izraženiji za lik nego za pozadinu – to je **Wolffov učinak** (sl. 28-10). U prilog shvaćanju da je razlikovanje lika i pozadine prvi, najjednostavniji korak u procesu percepcije oblika govore i neki klinički nalazi. Ljudi koji boluju od kongenitalnog oblika sive mrežnice (katarakte) su slijepi od rođenja. No, bolest se može kirurški izliječiti odstranjivanjem zamućene leće. Kad osoba koja je cijelo

djetinjstvo provela slijepa progleda (nakon operacije) tek u zrelim godinama, prvih dana uočava razliku lika i pozadine prije nego što nauči prepoznati i razlikovati različite likove. Dakle, prvo svjesno vidno iskustvo tih osoba je razlikovanje lika od pozadine. Stoga se čini da je razlikovanje lika od pozadine temeljno biološko svojstvo vidnog sustava, a ne sposobnost stečena na temelju iskustva i uvježbavanja.

Fotoreceptori su prvi, bipolarne stanice drugi, a ganglijske stanice treći neuron vidnog puta

Fotoreceptori su prvi, bipolarne stanice su drugi, a ganglijske stanice su treći neuron vidnog puta. Aksoni ganglijskih stanica izlaze iz očne jabučice i oblikuju vidni



Slika 28-11. Ganglijske stanice mrežnice reagiraju najbolje na kontrast intenziteta svjetla u dva dijela svojih kružnih receptivnih polja. Stanice s ON-središtem su ekscitirane kad svjetlo pada u središte, a inhibirane kad svjetlo pada u obruš receptivnog polja. Stanice s OFF-središtem reagiraju upravo suprotno. Mali bijeli kružić na slikama predstavlja svjetlosni podražaj u odgovarajućem dijelu receptivnog polja. Broj okomitih crta označava broj odaslanih akcijskih potencijala uz dani podražaj (vodoravna crta iznad zapisa akcijskih potencijala označava trajanje osvjetljavanja). **A)** Stanice s ON-središtem reagiraju optimalno kad svjetlost podraži cijelo središte receptivnog polja (podražaj 3), a nešto slabije kad svjetlost podraži tek dio središta (podražaj 1). Osvjetljavanje obruba točkom (podražaj 2) ili još bolje prstenom svjetla (podražaj 4) smanji ili potpuno prekine odašiljanje akcijskih potencijala. Difuzno osvjetljavanje cijelog receptivnog polja (podražaj 5) izaziva tek slabi neselektivni odgovor. **B)** Spontano odašiljanje akcijskih potencijala u stanica s OFF-središtem se smanji ili prekine kad se osvijetli središte receptivnog polja (podražaji 1 i 3), ali se odašiljanje akcijskih potencijala nakratko pojača kad taj podražaj nestane (kad na podraživano središte »padne mrak«). Nasuprot tome, osvjetljavanje obruba receptivnog polja (podražaji 2 i 4) ekscitira ganglijsku stanicu. Prema Kandel i sur. (1991), uz manje izmjene.

živac. Vodoravne i amakrine stanice su interneuroni mrežnice, smješteni u dvije sinaptičke zone (vanjskom i unutarnjem pleksiformnom sloju). Glutamat je neurotransmitter fotoreceptora, bipolarnih i ganglijskih stanica mrežnice, genikulokortikalnih neurona te piramidnih (asocijacijsko-komisurnih i projekcijskih) neurona moždane kore. GABA je neurotransmitter vodoravnih stanica i interneurona vidne moždane kore. Različite amakrine stanice imaju različite neurotransmitere, npr. GABA, glicin, acetilkolin, dopamin, te različite neuropeptide. Fotoreceptori, bipolarne, vodoravne i dio amakrinih stanica nemaju naponskih Na⁺-kanala, pa nemaju niti akcijskih potencijala nego samo stupnjevane elektrotoničke potencijale (slične receptornom potencijalu drugih osjetnih receptora). No, te su stanice malene, pa nema velikog gubitka snage signala tijekom elektrotoničkog vođenja. Jedino ganglijske stanice mrežnice (i neke amakrine stanice) imaju prave akcijske potencijale. *Ključnu ulogu u sinaptičkim krugovima mrežnice imaju bipolarne stanice, jer povezuju dvije ključne sinaptičke zone* (vanjski i unutarnji pleksiformni sloj).

Ganglijske stanice mrežnice imaju okrugla receptivna polja s antagonističkim središtem i okružjem

Ganglijske stanice su **projekcijski neuroni** mrežnice. Njihovi aksoni oblikuju vidni živac i sinaptički završavaju u lateralnom koljenastom tijelu (tu je četvrti neuron vidnog puta). Manji dio aksona ganglijskih stanica završava u gornjim kolikulima, pretektalnom području ili hipotalamusu. Fiziološka svojstva ganglijskih stanica poglavito su određena njihovim sinaptičkim vezama s bipolarnim stanicama, jer te stanice prenose informacije od fotoreceptora (i vodoravnih i amakrinih interneurona) na ganglijske stanice. Zbog takvih neuronskih veza, svaka ganglijska stanica motri mali djelić mrežnice, tj. mali skup fotoreceptora, te reagira na svjetlosni podražaj što djeluje upravo na taj djelić mrežnice. Stoga je taj dio mrežnice **receptivno polje** ganglijske stanice. Receptivno polje ganglijske stanice (ili bilo koje druge stanice vidnog puta) je onaj djelić mrežnice u kojem svjetlosno podraživanje fotoreceptora dovodi bilo do povećanja bilo do smanjenja aktivnosti dotične stanice. Receptivna polja ganglijskih stanica imaju 3 bitna obilježja (sl. 28-11):

- 1) **Receptivna polja ganglijskih stanica su okrugla.** Pritom su njihovi promjeri najmanji u mjestu

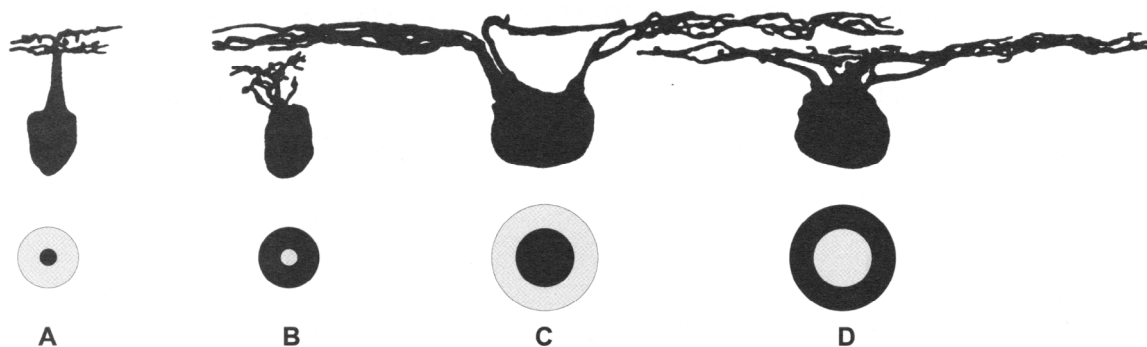
najoštrijeg vida (*fovea centralis*) – svega nekoliko lučnih minuta. No, u perifernim dijelovima mrežnice promjer receptivnih polja je mnogo veći (3° do 5°; 1o na mrežnici odgovara duljini od 0,25 mm).

- 2) Receptivna polja ganglijskih stanica **imaju središte i antagonističko okružje**: dakle, polje nije homogeno nego ima dva dijela, malo okruglo središte i prstenasto okružje.
- 3) Ganglijske stanice **djeluju kroz dva usporedna puta** jer središta njihovih receptivnih polja na svjetlosni podražaj odgovaraju na dva različita načina: kad mala točka svjetla padne na središte receptivnog polja, neke ganglijske stanice to ekscitira, a neke inhibira. ganglijske stanice čija središta receptivnog polja svjetlost ekscitira su **ganglijske stanice s ON-središtem**, a one čija središta svjetlost inhibira su **ganglijske stanice s OFF-središtem** (prema engl. switch on, tj. switch off the light – upaliti, tj. ugasiti svjetlo).

Ganglijske stanice s ON-središtem odašilju svega nekoliko akcijskih potencijala dok su neosvijetljene, a osvijetljavanje središta bitno povećava učestalost odašiljanja njihovih akcijskih potencijala (dakle, pojava ili pojačavanje svjetla te stanice ekscitira). S druge strane, kad osvijetlimo antagonistička okružja njihovih receptivnih polja, inhibira se učinak izazvan ekscitacijom središta – najučinkovitiji inhibicijski podražaj je prsten svjetla što prekriva cijelo okružje receptivnog polja (dakle, te stanice imaju ON-središte i OFF-okružje).

Ganglijske stanice s OFF-središtem inhibira svjetlo što padne na njihovo središte. Te stanice akcijske potencijale odašilju najvećom učestalošću tijekom kratkog razdoblja nakon što se svjetlo ugasi (dakle, njih ekscitira gašenje svjetla, tj. smanjivanje njegovog intenziteta). Nadalje, svjetlo te stanice ekscitira i onda kad pada samo na antagonističko okružje njihovog receptivnog polja (stoga one imaju OFF-središte i ON-okružje).

U obje vrste ganglijskih stanica, difuzno (istodobno) osvijetljavanje i središta i okružja receptivnog polja uzrokuje slab ili nikakav podražaj, jer se međusobno ponište ekscitacija i inhibicija antagonističkog središta i okružja. U mrežnici je podjednak broj ganglijskih stanica s ON-središtima i OFF-središtima, pa te dvije vrste ganglijskih stanica djeluju kao dva usporedna puta za obradu vidnih informacija (usporedna u smislu da svaki fotoreceptor odašilje signale na obje vrste ganglijskih stanica).



Slika 28-12. Ganglijske stanice retine na temelju anatomskih i fizioloških svojstava možemo razvrstati u P-stanice i M-stanice, pri čemu obje vrste mogu imati i ON-središta i OFF-središta. U gornjem redu prikazane su (slijeva na desno): P-stanice s OFF-središtem, P-stanice s ON-središtem, M-stanice s OFF-središtem i M-stanice s ON-središtem. U donjem redu prikazana su odgovarajuća receptivna polja (crno su OFF zone, a sivo su ON zone). Uočite razlike u veličini tijela i dendritičkih razgranjenja M- i P-stanica, ali i činjenicu da su dendritička razgranjenja ON i OFF stanica u različitim podslojevima unutarnje sinaptičke zone (OFF-stanica u SPla, a ON-stanica u SPlb). Nacrtno, uz izmjene, prema Sterling i sur. (1986).

Svojstva receptivnih polja ganglijskih stanica omogućuju uočavanje slabih kontrasta i brzih promjena u vidnom prizoru

Glavna funkcionalna posljedica opisanog ustrojstva receptivnih polja ganglijskih stanica mrežnice je to što na temelju tako obrađenih vidnih informacija više postaje vidnog puta mogu uočiti predmete čiji je kontrast u odnosu na pozadinu na kojoj se nalaze vrlo slab, a također mogu uočiti brze promjene u vidnom prizoru. Ključno svojstvo svih neurona vidnog sustava je da *poglavito reagiraju na kontrast vidnih podražaja, a ne na apsolutni intenzitet osvjetljavanja*. Apsolutna razina svjetla odraženog u oko s promatranih predmeta pruža nam malo informacija o onom što gledamo stoga što je ta razina, tj. intenzitet svjetla uglavnom određen jačinom izvora svjetla. Primjerice, ako se intenzitet izvora svjetla udvostruči, udvostručit će se i količina svjetla odraženog s opažanih predmeta – no, kontrast među njima će ostati isti.

Dakle, bitna informacija o opažanim predmetima je

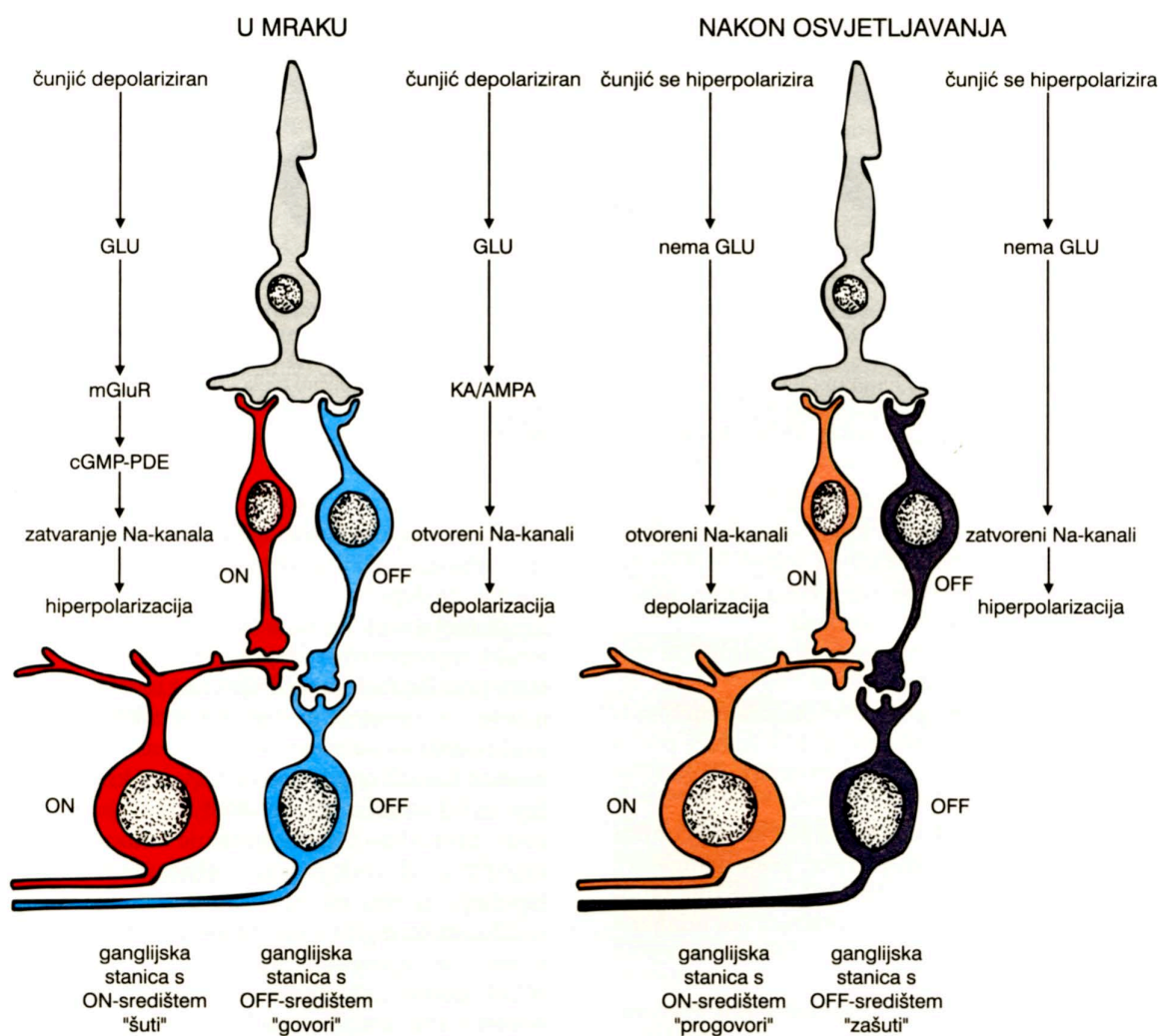
sadržana u varijacijama intenziteta svjetlosti u različitim dijelovima promatranog predmeta ili prizora.

Ganglijske stanice mrežnice zapravo, učestalošću odašiljanja svojih akcijskih potencijala (frekvencijskim kodom), u mozak prenose svojevrsnu “mjeru razlike” intenziteta svjetla što pada na središte i okružje njihovih receptivnih polja. Tako se u mozak izravno prenose kodirane informacije o malim razlikama intenziteta svjetla u susjednim dijelovima vidnog prizora.

Štoviše, aktivnost dvaju vrsta ganglijskih stanica optimalno je prilagođena upravo za signaliziranje naglih povećanja ili naglih smanjenja intenziteta osvjetljavanja. Pri slabom svjetlu (ili u mraku) ganglijske stanice s ON-središtem odašilju akcijske potencijale malom učestalošću, pa stoga ne mogu učinkovito signalizirati brza smanjenja *intenziteta svjetla*. No, te stanice vrlo uspješno (povećavanjem učestalosti akcijskih potencijala) *signaliziraju nagla povećanja intenziteta svjetla*.

Nasuprot tome, ganglijske stanice s OFF-središtima vrlo učinkovito *signaliziraju brza smanjenja intenziteta svjetla*. To je stoga što te stanice, dok su osvijetljene, odašilju akcijske

IZRAVNI PUT ČUNJIC – BIPOLARNA – GANGLIJSKA STANICA



Slika 28-13. Čunjić je povezan s dvije bipolarne stanice (i preko njih s dvije ganglijske stanice). U mraku, spontano aktivni čunjić posredstvom dvije vrste glutamatnih receptora hiperpolarizira ON-bipolarne, a depolarizira OFF-bipolarne stanice. Nakon osvjetljavanja (čunjića u središtu receptivnog polja ganglijske stanice), proces se obrne tako da se ON-ganglijske stanice aktiviraju, a OFF-ganglijske stanice inhibiraju. Za pojedinosti vidi tekst.

potencijale vrlo malom učestalošću (pa stoga ne mogu učinkovito signalizirati brzo povećanje intenziteta svjetla), a kako se intenzitet svjetla smanjuje, tako te stanice sve učestalije odašilju akcijske potencijale.

Ganglijske stanice također, na temelju posebnih svojstava, razvrstavamo u M-stanice i P-stanice

Svaka ganglijska stanica ima okruglo receptivno polje s ON-središtem ili OFF-središtem. No, ganglijske stanice razvrstavamo u dvije skupine i na temelju posebnih anatomskih i funkcionalnih svojstava (tablica 28-1, sl. 28-12).

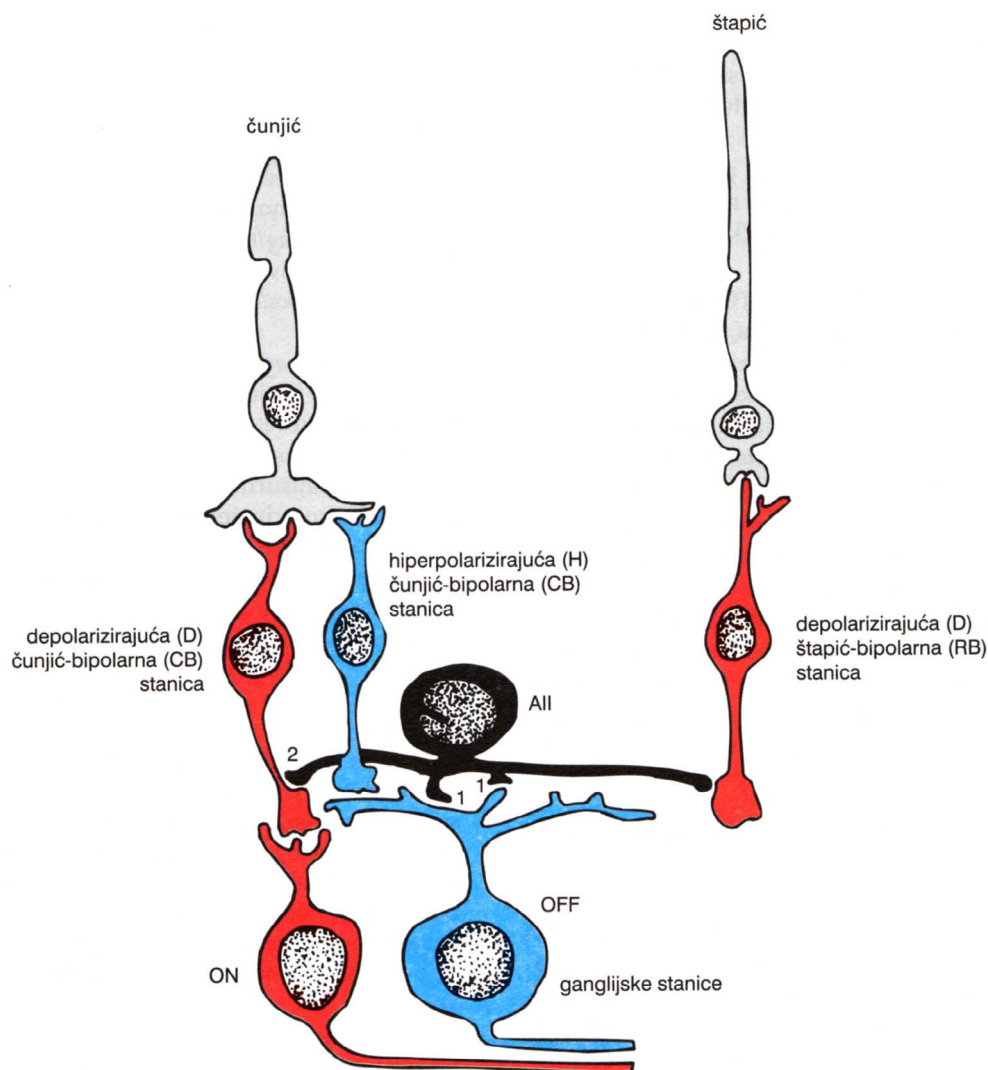
P-stanice su ganglijske stanice sitnih tijela i uskog dendritičkog razgranjenja – patuljaste ganglijske stanice (engl. midget ganglion cells), a čine oko 80% svih ganglijskih stanica mrežnice i svoje aksone šalju u parvocelularne slojeve lateralnog koljenastog tijela. Imaju okrugla receptivna polja i dijelimo ih u P-stanice s ON-središtem i P-stanice s OFF-središtem. Ključno je njihovo svojstvo da različite P-stanice različito reagiraju na svjetlost različite valne duljine (boje) —stoga su to “**spektralno-osjetljive stanice**”, tj. **stanice selektivne za valnu duljinu svjetlosti**

odnosno **stanice uskog spektra**. Nadalje, središte receptivnog polja većine P-stanica je povezano s čunjićima samo jedne vrste, dok je antagonističko okružje njihovog receptivnog polja povezano s bilo kojom od tri vrste čunjića – stoga te stanice nazivamo i **oponentnim za boje** (engl. color-opponent cells).

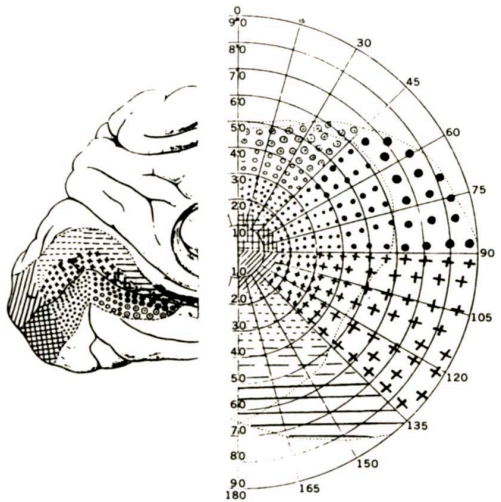
M-stanice su ganglijske stanice krupnih tijela i širokog dendritičkog razgranjenja što nalikuje suncobranu (“parasol” stanice), a čine oko 10% svih ganglijskih stanica mrežnice i svoje aksone šalju u magnocelularne slojeve lateralnog koljenastog tijela. Receptivna polja su im također okrugla i dijelimo ih u M-stanice s ON-središtem i M-stanice s OFF-središtem. M-stanice podjednako dobro reagiraju na sve valne duljine svjetlosti, pa su to **stanice širokog spektra** (engl. broad-band cells).

Dakle, receptivna polja P-stanica su malena, njihovi aksoni akcijske potencijale vode srednjom brzinom, a P-stanice na vidni podražaj odgovaraju *tonički*. Nasuprot tome, receptivna polja M-stanica su mnogo veća, njihovi aksoni vode akcijske potencijale velikom brzinom, M-stanice su osjetljivije na male promjene intenziteta svjetlosti i reakcija na vidni podražaj im je *fazna* (privremena).

P-stanice imaju središnju ulogu u razlikovanju boja i uočavanju



Slika 28-14. U oku posve adaptiranom na mrak, depolarizirajuća štapić-bipolarna stanica posredstvom amakrinog All interneurona signal prenosi na sustav čunjić-bipolarna-ganglijska stanica. Posredstvom kemijskih inhibicijskih sinapsi (1) u kojima je neurotransmiter glicin, All stanica inhibira OFF-ganglijsku stanicu, a posredstvom elektrotoničkih (2) sinapsi na presinaptičkom aksonskom završetku depolarizirajuće (D = ON-bipolarna stanica) čunjić-bipolarne stanice All interneuron vidni signal prenosi na sustav ON-bipolarna–ON-ganglijska stanica. Za pojedinosti vidi tekst.



Slika 28-15. Kortikalna reprezentacija kontralateralne polovice vidnog polja (desne polovice vidnog polja u lijevoj moždanoj polutki). Lijevo je prikazana area striata lijeve moždane polutke, pri čemu je *fissura calcarina* rastvorena tako da se vide njezin krov i dno (gornja i donja usna). Odgovarajuće oznake povezuju dijelove desne polovice vidnog polja s projekcijskim područjem u lijevoj primarnoj vidnoj moždanoj kori. Uočite da fovea centralis zauzima relativno veliko područje. Vodoravni meridijan projicira se duž dna kalkarinog žlijeba, dok se okomiti meridijan projicira duž gornjeg i donje ruba primarne vidne moždane kore, tj. duž granice Brodmannovih polja 17 i 18.

oblika i finih pojedinosti predmeta. M-stanice imaju središnju ulogu u percepciji kretanja, podražaja s niskim kontrastom i tijekom gledanja u sumraku i po mraku. Zahvaljujući specifičnim sinaptičkim vezama, ta se svojstva održavaju i u koljenastom tijelu i moždanoj kori, pa govorimo o P-sustavu i M-sustavu, tj. o sustavu/kanalu za prepoznavanje boja i oblika te o sustavu širokog spektra (kanal luminancije) za percepciju kretanja i akromatski vid.

Bipolarne stanice su drugi neuron vidnog puta i ključni interneuroni mrežnice

Bipolarne stanice su veza između fotoreceptora, interneurona i ganglijskih (projekcijskih) stanica mrežnice. Stoga te stanice imaju središnju ulogu u neuronskim krugovima mrežnice. Vidne informacije od čunjića do ganglijskih stanica dolaze na dva načina:

- Izravni (okomiti) put** ide od čunjića smještenih u središtu receptivnog polja ganglijske stanice preko bipolarne stanice što izravno pravi sinapsu s ganglijskom stanicom.
- Neizravni (bočni, lateralni) put** ide od čunjića smještenih u okružju receptivnog polja ganglijske stanice preko vodoravnih stanica (na obližnje bipolarne stanice) i preko amakrinih stanica (na udaljene bipolarne stanice), a potom od bipolarnih stanica na ganglijske stanice.

Razmotrimo prvo izravni put. I bipolarne stanice imaju okrugla receptivna polja s ON-središtem ili OFF-središtem, a jedan čunjić pravi sinapse s dvije bipolarne stanice. Kad svjetlo podraži čunjić smješten u središtu receptivnog polja bipolarne stanice i taj sinaptički prenese signal na dvije bipolarne stanice, onda se bipolarna stanica s ON-središtem depolarizira, a bipolarna stanica s OFF-središtem se hiperpolarizira (sl. 28-13). U oba slučaja, čunjić izluči

glutamat, ali glutamat ima suprotne učinke na dva tipa bipolarnih stanica stoga što one imaju različite postsinaptičke glutamatne receptore. Kako je čunjić u mraku depolariziran (oko -40 mV), on trajno otpušta glutamat, pa je u mraku bipolarna stanica s ON-središtem hiperpolarizirana (inhibirana), a bipolarna stanica s OFF-središtem depolarizirana (ekscitirana). Stoga, kad svjetlo padne na taj čunjić i tako ga hiperpolarizira, on prestane lučiti glutamat. Zbog toga bipolarna stanica s ON-središtem bude disinhibirana, tj. ta se stanica depolarizira. Obrnuto, bipolarna stanica s OFF-središtem prestaje biti ekscitirana, pa se hiperpolarizira.

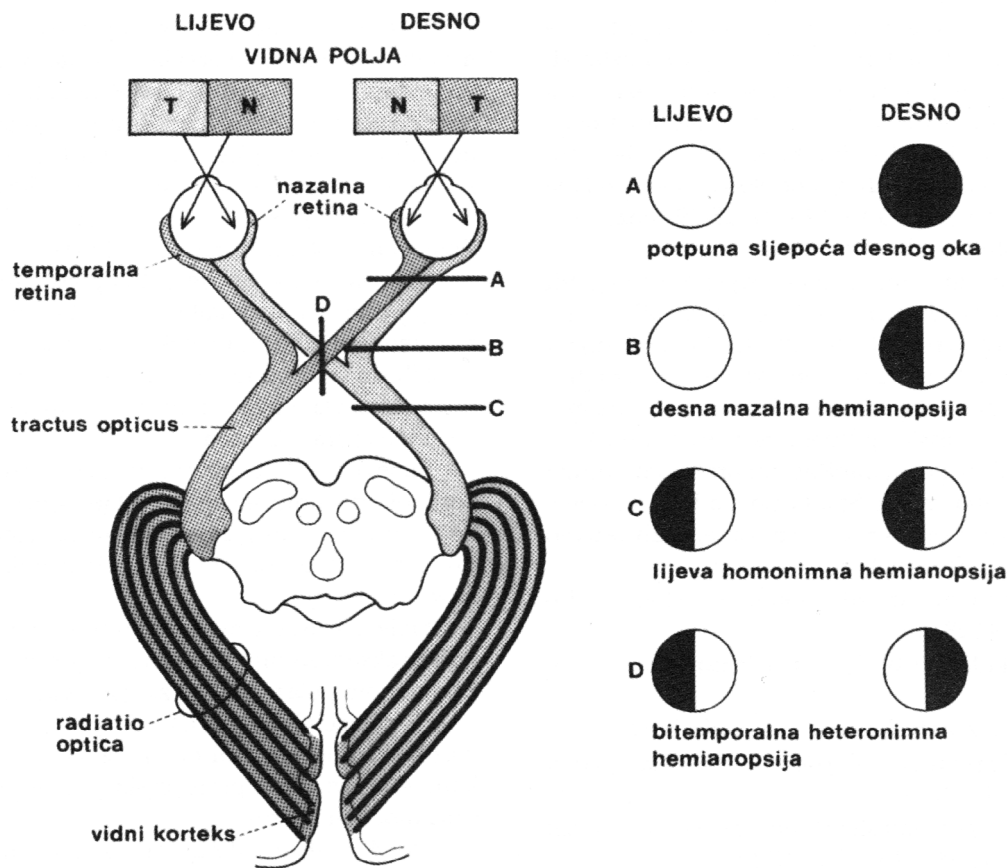
U mraku, glutamat čunjića depolarizira bipolarne stanice s OFF-središtima stoga što otvara Na^+ -kanale (pa depolarizirajuća Na^+ -struja prema unutra utječe u stanicu). S druge strane, glutamat čunjića u mraku hiperpolarizira bipolarne stanice s ON-središtem tako što djeluje na dvije vrste ionskih kanala: a) u nekim sinapsama glutamat otvara K^+ -kanale, b) u nekim sinapsama glutamat zatvara dotad otvorene kationske kanale regulirane cGMP-om, kroz koje su u bipolarnu stanicu utjecali Na^+ dok nije bilo glutamata. Slično kao u slučaju struje mraka fotoreceptora, to trajno utjecanje Na^+ održava bipolarne stanice (u mraku) u depolariziranom stanju. Stoga, kad glutamat zatvori te kanale, bipolarna stanica se hiperpolarizira. Čini se da glutamat te cGMP-kanale zatvara na isti način na koji to čini svjetlo u fotoreceptorima: preko svojih metabotropnih receptora glutamat aktivira unutarstanične druge glasnike što smanjuju koncentraciju cGMP i time zatvaraju cGMP-kanale.

Razmotrimo sada kako se signali prenose kroz neizravni (lateralni) put. Čunjići smješteni u okružju receptivnog polja bipolarne stanice informacije prenose na vodoravne interneurone, a osvijetljavanje tih čunjića uzrokuje suprotan učinak od onog izazvanog osvijetljavanjem čunjića u središtu receptivnog polja bipolarne stanice. Naime, vodoravni interneuroni ne prave sinapse s bipolarnim stanicama, nego sa sinaptičkim završecima čunjića smještenih u središtu receptivnog polja bipolarne stanice. Kad osvijetljeni čunjići smješteni u okružju receptivnog polja aktiviraju vodoravne interneurone, ti interneuroni depolariziraju sinaptički završetak čunjića smještenih u središtu receptivnog polja bipolarne stanice. Taj učinak upravo je suprotan učinku svjetla na te čunjiće, pa se čunjići i bipolarne stanice ponašaju kao da su i dalje u mraku.

Ukratko, opisanim mehanizmima možemo objasniti antagonizam što postoji između središta i okružja receptivnog polja bipolarne stanice. No, još ne znamo jesmo li tako taj antagonizam u potpunosti objasnili. Napokon, svaka bipolarna stanica uspostavlja ekscitacijske sinapse s odgovarajućom vrstom ganglijske stanice. Stoga su svojstva receptivnog polja ganglijske stanice poglavito odraz svojstava receptivnih polja pridruženih bipolarnih stanica. Kad svjetlost (preko čunjića) izazove depolarizaciju bipolarne stanice s ON-središtem, ta stanica ekscitira ganglijsku stanicu koja potom odašilje više akcijskih potencijala.

Signali se od štapića do ganglijskih stanica prenose različitim putovima u sumraku ili u potpunom mraku

Čunjići nam služe za gledanje po danu, a štapići za gledanje u sumraku ili potpunom mraku. U sumraku, kad je oko umjereno adaptirano na mrak, signali se od štapića elektrotoničkim sinapsama prenose na susjedne čunjiće, a



Slika 28-17. Različite ozljede primarnog vidnog puta uzrokuju različite poremećaje (ispade) vidnog polja. Za pojediniosti vidi tekst.

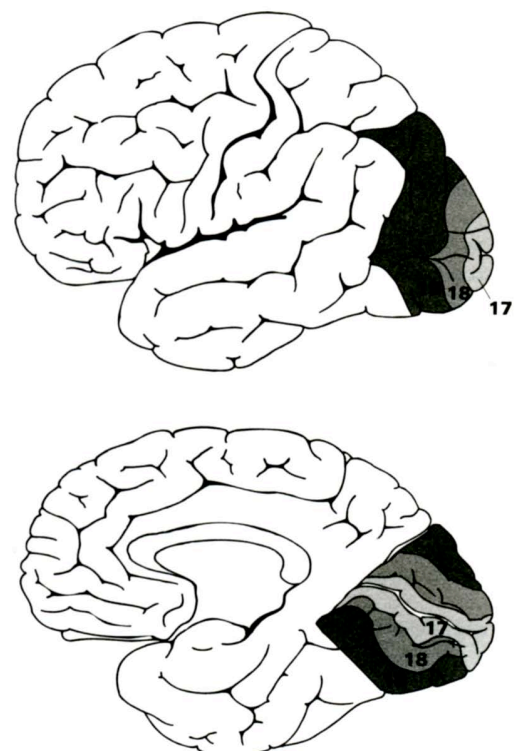
potom preko dva gore opisana puta na bipolarne i ganglijske stanice. Stoga se u sumraku svojstva receptivnih polja ganglijskih stanica bitno ne mijenjaju.

No, u oku posve adaptiranom na mrak, osjetljivost ganglijskih stanica se dramatično povećava, pa one mogu registrirati učinke jednog fotona kojeg apsorbiraju štapići smješteni u središtu receptivnog polja ganglijske stanice. Tome svakako pridonosi činjenica da uz tako slabu rasvjetu ne može doći do inhibicije okružja receptivnog polja ganglijske stanice. *Pod tim uvjetima ganglijske stanice više nisu detektori lokalnog kontrasta, nego postaju detektori svjetla (ima/nema svjetla).*

Vjeruje se da tome pridonosi i promjena puta kojim signal od štapića pristiće do ganglijskih stanica. Naime, u oku posve adaptiranom na mrak, elektrotoničke sinapse između štapića i čunjića *prestaju* djelovati, pa signal od štapića prelazi na tzv. štapić-bipolarne stanice (engl. rod-bipolars, tj. bipolarne stanice što su sinaptički povezane jedino sa štapićima, ali ne i s čunjićima). Te štapić-bipolarne stanice nemaju izravnih sinapsi s ganglijskim stanicama, nego signal šalju na posebne amakrine stanice (podvrste AII), a te pak prave izravne sinapse s ganglijskim stanicama čija receptivna polja imaju OFF-središta, a neizravno (preko bipolarnih stanica) djeluju na ganglijske stanice čija receptivna polja imaju ON-središta (sl. 28-14).

Corpus geniculatum laterale ima dorzalni i ventralni dio

Lateralno koljenasto tijelo (*corpus geniculatum laterale*) je dio metatalamusa. Na temelju citoarhitektonskih svojstava,



Slika 28-18. Tri vidna polja moždane kore zatiljnog režnja: Brodmannova polja 17, 18 i 19. Fiziološki naziv za polje 17 je V1, a za veći dio polja 18 je V2, tj. primarna i sekundarna vidna moždana kora.

razvojnog i filogenetskog podrijetla, dijelimo ga na dorzalni i ventralni dio:

- Nucleus geniculatus lateralis dorsalis* (= *corpus geniculatum laterale dorsale*, CGLd – uobičajena engl. skraćena je LGNd) je dorzalni dio CGL. Ta jezgra vidnog puta čovjeka i majmuna odgovara dorzalnoj genikulatnoj jezgri nižih sisavaca (npr. mačke).
- Nucleus praegeniculatus* (= *corpus geniculatum laterale ventrale*, CGLv, *substantia grisea praegeniculata* – uobičajena engl. skraćena je LGNv) je ventralni dio CGL. Ta jezgra vidnog puta čovjeka i majmuna odgovara ventralnoj genikulatnoj jezgri nižih sisavaca (npr. mačke).

U mozgu rebus majmuna, CGLd nalikuje potkovi čiji je luk usmjeren dorzolateralno, a otvor (*hilus*) ventromedijalno. No, u čovjekolikih majmuna (čimpanza, gorila, orangutan, gibbon i sijamang) i čovjeka hilus je vrlo slabo razvijen, pa CGLd više nalikuje batu sličnog usmjerenja. Lako uočljiva čahura bijele tvari, tzv. cirkumgenikulatna fibrozna čahura, ovija CGLd, a sastoji se poglavito od genikulokortikalnih i kortikogenikulatnih aksona, tj. uzajamnih neuronskih veza CGLd i vidne moždane kore. Naprijed i medijalno uz CGLd smješten je tanki polumjesečasti tračak neurona što čine pregenikulatnu jezgru (*nucleus praegeniculatus*, tj. CGLv). Dorzomedijalno od CGLd je pulvinar, medijalno su medijalno koljenasto tijelo i subthalamus te *crura cerebri*, a lateralno je stražnji krak kapsule interne.

CGLd sastoji se od 6 slojeva neurona (između kojih su slojevi aksona). Te slojeve označavamo brojevima 1 do 6 (od ventralno prema dorzalno). Sloj 1 i 2 sadrže krupne stanice, pa su **magnocelularni (M-slojevi)**, a slojevi 3 do 6 sadrže sitne stanice, pa su **parvocelularni (P-slojevi)**. Između pojedinih slojeva stanica su *interlaminarne fibrozne zone* (interkalirani slojevi) izgrađeni od aksona (i ponekog neurona). Ispod prvog, magnocelularnog sloja CGLd, smještena su još dva tanka tračka neurona – to su **S-slojevi**. Prvi, 4. i 6. sloj CGLd primaju samo ukrižena

(kontralateralna) vlakna, dok 2., 3. i 5. sloj primaju samo neukrižena (ipsilateralna) vlakna. Nasuprot tome, S-slojevi primaju i ukrižena i neukrižena vlakna. U te S-slojeve projiciraju se ganglijske stanice mrežnice što nisu ni M ni P (dakle, tzv. C ili E stanice, kakve se inače projiciraju u gornje kolikule).

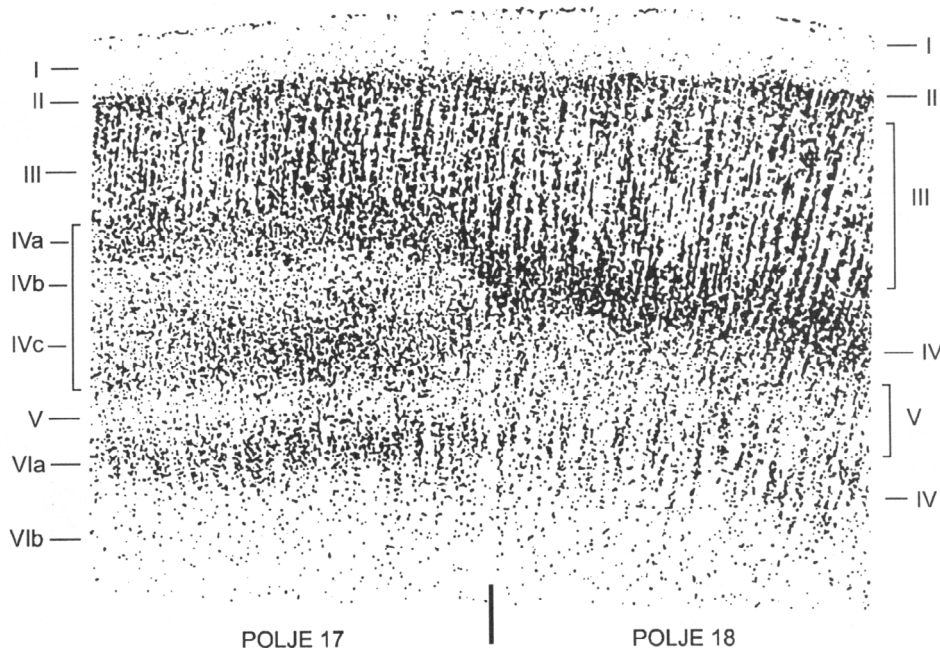
Nadalje, P-stanice mrežnice svoje aksone šalju samo u P-slojeve CGLd, a M-stanice mrežnice svoje aksone šalju samo u M-slojeve CGLd. Ta se razdvojenost M i P sustava zadržava i na razini talamokortikalnog sustava i njegovog završetka u primarnoj vidnoj moždanoj kori. Naime, genikulatni P-slojevi šalju aksone u slojeve 4A i 4C β , a genikulatni M-slojevi šalju aksone u sloj 4C α primarne vidne moždane kore (sl. 28-20).

Neuroni CGLd također imaju okrugla receptivna polja

Receptivna polja neurona CGLd su vrlo slična receptivnim poljima ganglijskih stanica mrežnice: također su okrugla i relativno mala, imaju ili ON ili OFF središte i antagonističko okruženje, a najbolje ih podražuje mala mrlja svjetla što pada na središte receptivnog polja. To je dobrim dijelom posljedica činjenice da na jednom neuronu CGLd sinaptički završavaju aksoni svega nekoliko ganglijskih stanica retine. Nadalje, M-sustav i P-sustav su razdvojeni i na razini CGLd, kako je opisano u prethodnom odlomku.

Pulvinar je povezan s asocijacijskom vidnom moždanom korom

Pulvinar je velika jezgra što zauzima stražnju trećinu talamusa i zajedno s LP jezgrom čini funkcionalnu cjelinu (stražnje područje talamusa). Aksoni neurona pulvinara završavaju u asocijacijskoj vidnoj moždanoj kori, a neki od tih aksona odlaze i u primarnu vidnu moždanu koru, ali u zasebne slojeve, različite od onih u kojima završavaju



Slika 28-19. Brodmannov izvorni crtež Nissl preparata primarne (polje 17, lijevo) i sekundarne (polje 18, desno) vidne moždane kore. Rimski brojevi označavaju citoarhitektonske slojeve i podslojeve. Uočite da se na prijelazu iz polja 18 u polje 17 IV sloj raspada na 3 podsloja (IVa, IVb i IVc). Kasniji istraživači podijelili su sloj IVc na podslojeve alfa i beta. Prema Brodmann (1909).

genikulokortikalni aksoni. Pulvinar također prima različite projekcije iz drugih područja moždane kore, gornjih kolikula i S-slojeva CGLd.

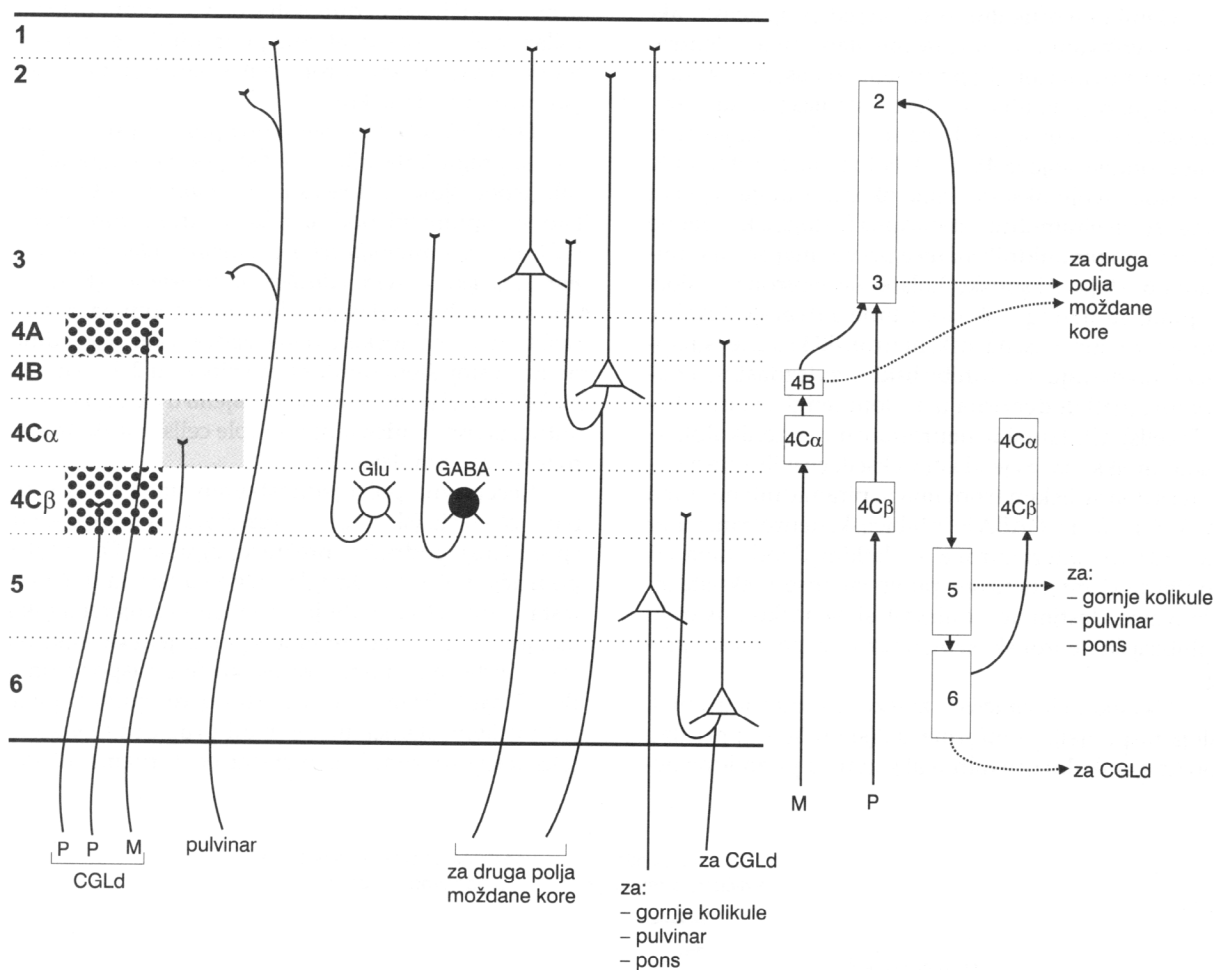
Radiatio optica sastoji se od genikulokortikalnih aksona što završavaju u primarnoj vidnoj moždanoj kori

Bijelu tvar zatiljnog režnja oblikuju projekcijski, asocijacijski i komisurni (kalozalni) aksoni. Većina tih aksona raspoređena je u nekoliko usporednih sagitalnih slojeva, raspoređenih poput potkove (otvorene prema medijalno) uokolo zatiljnog roga lateralne moždane komore i oko kalkarinog žlijeba. Tri su takva sloja (od lateralno prema medijalno):

- 1) *Stratum sagittale externum* (= *radiatio optica*), što sadrži gotovo sve aksonne genikulokalkarinog puta (*tractus geniculocalcarinus* = *fibrae geniculocorticales, radiatio optica*);

- 2) *Stratum sagittale internum*, što sadrži poglavito asocijacijska i projekcijska vlakna iz asocijacijske vidne moždane kore;
- 3) *Stratum sagittale medium* (= *tapetum*), što sadrži poglavito komisurna vlakna, a od zatiljnog roga moždane komore je odvojen tek mikroskopski tankim slojem ependima.

Aksoni što oblikuju *radiatio optica* polaze pretežito s dorzalne strane CGLd, oblikuju perigenikulatnu čahuru i prema kaudalno se prošire u trokutasto **Wernickeovo polje**. Tik kaudalno od mjesta svojeg izlaska iz CGLd, vlakna vidnog puta ulaze u **raskrižje osjetnih putova** (*carrefour sensitif* francuskih autora), tj. u ograničeno područje bijele tvari u kojem su zbijeni aksoni tri glavna osjetna puta: vidnog, slušnog i somatosenzibilnog. To je značajno stoga što izdvojena ozljeda samo tog područja (krvarenje, omekšanje bijele tvari, tj. leukomalacija) može uzrokovati teške poremetnje svih osjetnih funkcija. Nasuprot tome, ozljede smještene bliže moždanoj kori (ako su dovoljno male)



Slika 28-20. Prikaz završetka talamokortikalnih aksona i intrakortikalnih lokalnih neuronskih krugova u primarnoj vidnoj moždanoj kori rezus majmuna. Genikulokortikalni aksoni iz P-slojeva (P) završavaju u slojevima 4Cβ i 4A, a aksoni iz M-slojeva (M) u sloju 4Cα. U četvrtom sloju smješteni su i inhibicijski (GABA) i ekscitacijski (Glu = glutamat) interneuroni. Piramidni neuroni II., III. i IVB sloja se projiciraju u druga polja moždane kore, piramidni neuroni V. sloja se projiciraju u gornje kolikule, pulvinar i pons, a piramidni neuroni VI. sloja se projiciraju u CGLd. **Sredina:** piramidne stanice slojeva 2, 3, 5 i 6 te ekscitacijski zvjezdasti interneuroni sloja 4C imaju dendritičke trnove, dok su inhibicijski zvjezdasti neuroni 4. sloja bez dendritičkih trnova. **Desno:** Dijagram lokalnog intrakortikalnog neuronskog kruga. P i M aksoni sinaptički završavaju na ekscitacijskim zvezdastim neuronima (4Cα, 4Cβ), a aksoni tih interneurona ekscitiraju piramidne neurone 2. i 3. sloja (2 i 3) te piramidne neurone sloja 4B. Aksoni tih supragranularnih piramidnih neurona šalju aksonske kolaterale na piramidne neurone i petog (5) i šestog (6) sloja; aksonske kolaterale piramidnih stanica iz 5. i 6. sloja uzlaze natrag u sloj 4C i sinaptički završavaju na inhibicijskim zvezdastim interneuronima (4C GABA). Stanice slojeva 2, 3 i 4B šalju aksonne u asocijacijska vidna polja moždane kore; piramidni neuroni 5. sloja šalju aksonne u gornje kolikule, pons i pulvinar; neuroni 6. sloja šalju aksonne natrag u CGLd. **Nacrtano prema** temelju podataka u Lund (1988).

izdvojeno pogađaju pojedine osjetne sustave.

U svom daljnjem toku, donji dio vidnog puta prvo zavije prema naprijed i ventralno i tako dopre u sljepoočni režanj (sežući gotovo do vrha sljepoočnog roga lateralne moždane komore!), a potom zavije unazad i nastavlja put do kalkarinog žlijeba. Taj dio vidnog puta, smješten u bijeloj tvari sljepoočnog režnja, je **Flechsigovo temporalno koljeno** ili **Meyerova** i/ili **Arcambaultova temporalna petlja**. To je bitno stoga što i izdvojena ozljeda bijele tvari sljepoočnog režnja može uzrokovati oštećenja vida. Napokon, genikulokortikalni aksoni dosegnu primarnu vidnu moždanu koru, ulaze u nju i završavaju sinaptički poglavito u IV. sloju.

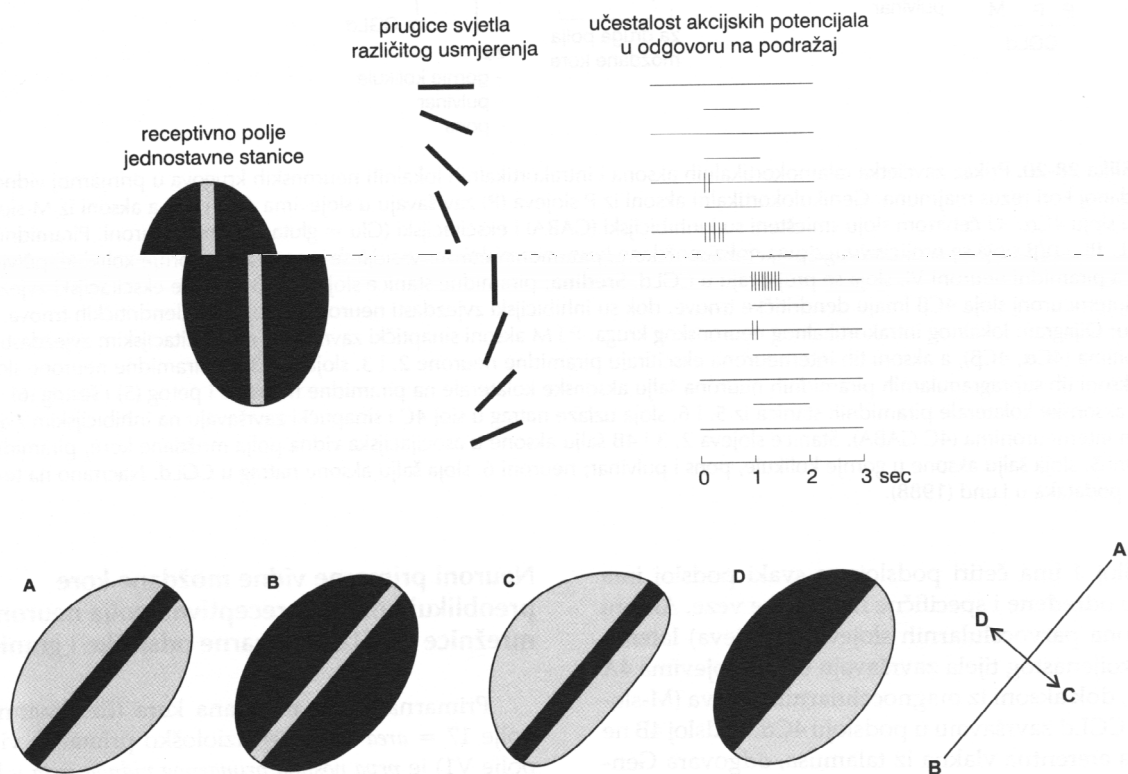
Primarni vidni put je precizno retinotopno ustrojen

Ganglijske stanice mrežnice se precizno, **retinotopno** (= **vizuotopno**) projiciraju u slojeve CGLd. To znači da se vidne informacije prenose od točke na točku, tj. susjedni dijelovi mrežnice projiciraju se u susjedne dijelove CGLd. Takvo retinotopno ustrojstvo očuvano je i u vidnoj radijaciji i završetku vidnog puta u primarnoj vidnoj moždanoj kori. *Fovea centralis* je mjesto najoštrijeg vida, receptivna polja ganglijskih stanica tu su najmanja i (kao što je slučaj s licem i šakom u somatosenzibilnom sustavu) to mjesto najoštrijeg vida ima mnogo veću reprezentaciju u vidnoj moždanoj kori nego periferni dijelovi mrežnice (sl. 28-15). Otprilike pola ukupne mase CGLd (i primarne vidne moždane kore) prima projekcije iz centralne foveje i područja tik oko nje. Jedan sloj CGLd prima projekcije iz samo jednog oka: vlakna iz nosne polovice mrežnice suprotnog oka završe u

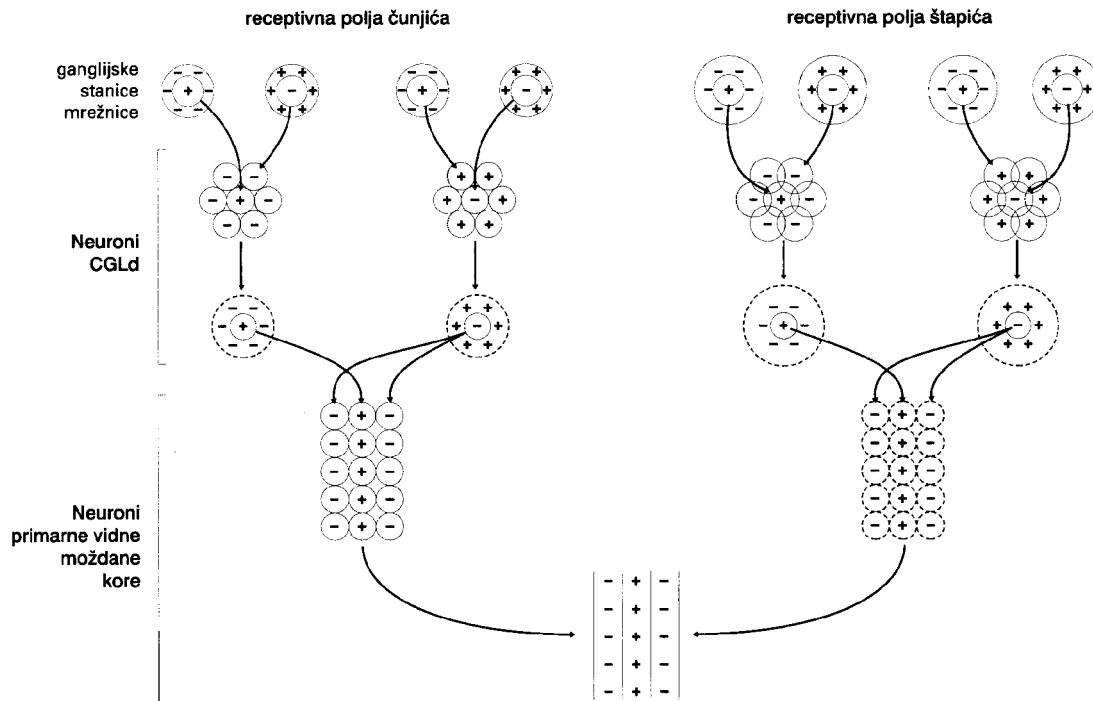
1., 4. i 6. sloju, a vlakna iz sljepoočne polovice mrežnice istostranog oka završe u 2., 3. i 5. sloju. Prema tome, svaki od šest slojeva CGLd sadrži potpunu reprezentaciju suprotne polovice vidnog polja. Tih šest slojeva su naslagani jedan na drugi, pa je i šest mapa suprotne polovice vidnog polja naslagano u preciznom okomitom registru (zamislite ih kao šest polovica šahovske ploče; "u preciznom okomitom registru" znači da bi npr. pletaća igla koju ubodete okomito u polje A1 gornje ploče prošla također kroz polja A1 narednih pet ploča). Stoga i primarna vidna moždana kora lijeve moždane polutke gleda desnu polovicu vidnog polja.

Područja polja zagledanja i vidnog polja odgovaraju područjima mrežnice

Slika gledanog predmeta na mrežnici je realna, oštra, smanjena i obrnuta. Glavna zraka (= crta vida, *linea visus*) je zraka svjetlosti što od predmeta prolazi kroz središta optičkih medija oka i mjesto najoštrijeg vida (*fovea centralis*). Stoga pomoću te crte, tj. središnje zrake određujemo i položaj slike predmeta na mrežnici – crta ide od geometrijskog središta predmeta, kroz središte zjenice do središta slike predmeta na mrežnici. Stoga, kad želimo doznati položaj slike na mrežnici, povučemo pravac od predmeta kroz središte zjenice i vidimo na kojem mjestu taj pravac prolazi kroz mrežnicu. Stoga je dovoljno položaj i dimenzije predmeta izraziti kutom čiji je vrh u središtu zjenice. U tipičnom emetropnom oku, kut od 1o na mrežnici pravi sliku promjera 0,25 mm. Stoga često udaljenosti na mrežnici izražavamo ne u milimetrima, nego



Slika 28-21. Nekoliko primjera receptivnih polja jednostavnih stanica (A-D). Siva područja su ekscitacijske, a crna područja inhibicijske zone. Crta AB označava usmjerenost uzdužne osi receptivnog polja, a strelice DC označavaju smjer kretanja svjetleće prugice što izaziva optimalni učinak. Uočite da će npr. ON-zona receptivnog polja u primjeru B biti maksimalno ekscitirana kad na nju padne svjetleća prugica jednake duljine, širine i usmjerenosti. Gornji dio slike prikazuje da jednostavne stanice (engl. simple cells) imaju svojstvo orijentacijske selektivnosti, tj. da optimalno odgovaraju samo na svjetleću prugicu točno određenog prostornog usmjerenja (u ovom slučaju okomitu). Nacrtao, uz manje izmjene, prema Bindman i Lippold (1981).

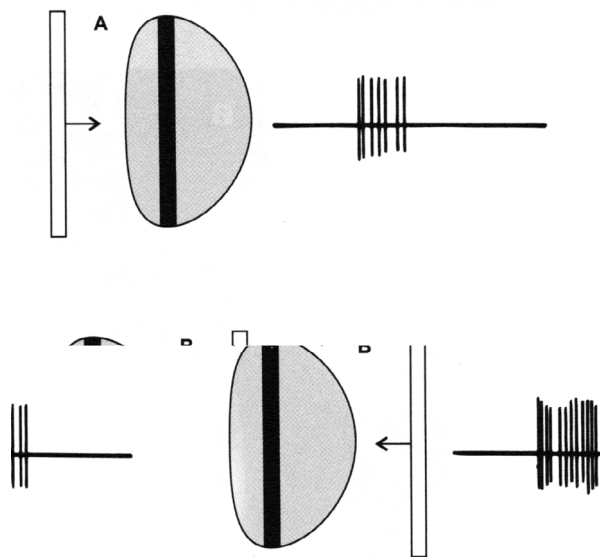


Slika 28-22. Shematski prikaz teorije nastanka izduljenih četvrtastih receptivnih polja jednostavnih stanica moždane kore, stanjanjem okruglih receptivnih polja neurona mrežnice i CGLd (što omogućuju specifične sinaptičke projekcije ganglijskih stanica na neurone CGLd, te genikulokortikalnih neurona u primarnu vidnu moždanu koru). Nacrtno, uz manje izmjene, prema Kandel i sur. (1991).

u *lučnim stupnjevima*.

Najvažniji pravac duž kojeg možemo usmjeriti pogled je pravac što prolazi kroz mjesto najoštrijeg vida na mrežnici, tj. kroz centralnu foveju. Naime, anatomski i funkcionalna građa foveje je takva da omogućuje najbolje razlučivanje finih pojedinosti prizora (najveću rezoluciju). Kad se u neki predmet zagledamo, usklađenim djelovanjem vanjskih očnih mišića oba oka dospiju u takav položaj da slika predmeta pada upravo na foveju. Stoga foveja centralis predstavlja i subjektivno središte vidnog polja. Predmet u koji smo se tako pažljivo i usmjerenom zagledali (kojeg smo fiksirali pogledom) zove se **točka zagledanja** (točka fiksacije), a crta što spaja tu točku i središte zjenice je primarna crta vida. Kad nam je glava nepomična i samo pogledom pratimo mali predmet što se pomiče u raznim smjerovima, moguće je utvrditi opseg **polja zagledanja** (polja fiksacije) odnosno raspon različitih položaja promatranog predmeta, unutar kojeg dotični predmet možemo pratiti jedino pomicanjem očiju (bez pomicanja glave). To je ujedno i mjera sposobnosti očnih mišića da pomiču oko. Stoga je jasno da je glavna zadaća vanjskih očnih mišića i okulomotoričkog sustava trajno održavanje oštre slike predmeta na foveji. Polje zagledanja obično seže otprilike 45° u svim smjerovima (često više prema dolje), a to se polje može smanjiti ako dođe do kljenući vanjskih očnih mišića ili se u očnoj šupljini pojavi neka mehanička zapreka pokretanju očne jabučice.

S druge strane, ako se pažljivo zagledamo u neki nepomični predmet, onda taj predmet predstavlja središte foveje, a sve ostale položaje vidnog podražaja na mrežnici možemo točno odrediti s pomoću točaka na zamišljenoj kugli čije je središte smješteno u sredini prednje površine zjenice. Ukupna površina mrežnice, što pod takvim uvjetima reagira na svjetlosne podražaje, je **vidno polje mrežnice**.



ekcijsku selektivnost na svjetleću reznost što se uz e na lijevu stranu i Lip-

Slika 28-23. Jednostavne stanice imaju i dirktivnost, što znači da odabirno reagiraju samo prugicu odgovarajuće duljine, širine i usmjereno to kreće u određenom smjeru (ovdje s desna). Nacrtno, uz manje izmjene, prema Bippold (1981).

No, vidno polje možemo isto tako odrediti i kao onaj dio okolnog prostora što ga vidimo s oba oka dok je glava nepomična, a pogled usmjeren u točku zagledanja unutar tog dijela okolnog prostora. Dva oka zajedno pokrivaju prilično velik dio tog prostora (sl. 28-16), a pritom svjetlosne zrake iz određenog područja vidnog polja padaju na točno određeno područje mrežnice. Stoga i vidno polje i površinu mrežnice možemo razdijeliti na četiri **četvrtine**

(**kvadranta**), tj. dvije polovice vidnog polja, okomitim i vodoravnim pravcima što se sijeku u točki zagledanja. Opseg tog polja ocrtavamo nizom koncentričnih krugova čije je zajedničko središte također točka zagledanja. Dakle, vidno polje dijelimo u lijevu i desnu polovicu, a svaku mrežnicu također dijelimo u nosnu (nazalnu, medijalnu) i sljepoočnu (temporalnu, lateralnu) polovicu. Mrežnicu također dijelimo u četiri kvadranta: gornji i donji nosni te gornji i donji sljepoočni kvadrant. Kako je slika na mrežnici (zbog loma svjetlosnih zraka tijekom prolaska kroz optičke medije oka) obrnuta, lijeva polovica vidnog polja pada na nosnu polovicu mrežnice lijevog oka i na sljepoočnu polovicu mrežnice desnog oka; za desnu polovicu vidnog polja vrijedi obrnuto (sl. 28-1). Takva obrnuta simetrija vrijedi i za četvrtine vidnog polja i mrežnice (sl. 28-1 i sl. 28-17).

Monokularno vidno polje (dio vidnog polja što ga vidimo samo jednim okom) je nepravilno jajasto i na nosnoj strani suženo (vlastiti nos ometa pogled!), a od točke zagledanja seže oko 60° prema nosu i gore, oko 70° prema dolje i oko 90° prema sljepoočnici. *Discus opticus* uzrokuje fiziološku **sljepu pjegu** u sljepoočnoj polovici vidnog polja. Slijepa pjega je okomito ovalno polje smješteno oko 12° prema sljepoočnici od točke zagledanja i oko 1,5° ispod nje.

Binokularno vidno polje nastaje djelomičnim preklapanjem lijevog i desnog monokularnog vidnog polja. Središnji dio binokularnog vidnog polja je onaj dio prostora što ga istodobno vide oba oka kad su zagledana u istu točku zagledanja. Taj je dio vidnog polja više-manje okrugao, a promjer mu je otprilike 120°. No, sa svake strane tog binokularnog vidnog polja preostane tanki srpasti monokularni dio (tzv. **sljepoočni srp**) što ga promatra najperiferiji dio nosne polovice mrežnice svakog oka (sl. 28-16).

Ozljede različitih odsječaka vidnog puta uzrokuju različite ispade vidnog polja

Na temelju svega opisanog, očigledno je da ozljede različitih dijelova vidnog puta uzrokuju različite poremećaje, tj. ispade vidnog polja (sl. 28-17). Za razumijevanje tih poremećaja ključno je sljedeće načelo: u početnim stadijima obrade vidnih informacija, svaka moždana polutka obrađuje podatke iz suprotne polovice vidnog polja. To započinje razdvajanjem aksona trećeg neurona vidnog puta (ganglijskih stanica) u hijazmi, pri čemu vlakna iz onih dijelova dvaju mrežnica što promatraju identične dijelove vidnog polja dopijevaju u isti *tractus opticus* (pa time, preko CGLd i u primarnu vidnu moždanu koru).

Nakon presijecanja desnog vidnog živca (sl. 28-17A), desno oko posve oslijepi, a za gledanje preostaje monokularno vidno polje lijevog oka. Nakon razaranja hijazme (vlakna iz nosnih polovica dvaju mrežnica, sl. 28-17D) nastaje **bitemporalna (heteronimna) hemianopsija**, tj. vidno polje se suzi na onaj središnji dio što ga gledaju lijeva i desna sljepoočna polovica mrežnice. Takvu ozljedu obično uzrokuje tumor hipofize što pritiskuje i napokon razori hijazmu. No, kad takav tumor isprva u području hijazme razori samo vlakna što dolaze iz desne sljepoočne polovice mrežnice (sl. 28-17B), nastaje **desna nazalna hemianopsija**, tj. gubi se vid u nosnom dijelu vidnog polja što ga promatra desna sljepoočna polovica mrežnice.

Ako je presječen desni *tractus opticus*, nastaje **lijeva homonimna hemianopsija**, tj. gubi se vid u lijevog

polovici vidnog polja (koju gledaju lijeva nosna i desna sljepoočna polovica mrežnice). Do istog poremećaja dovelo bi i potpuno razaranje desnog CGLd ili desne primarne vidne moždane kore. No, moždani infarkti u tom području obično ne razore cijelu vidnu radijaciju ili cijelu primarnu moždanu koru, pa nastaju nepotpuni (**kvadrantni**) ispadi lijevog vidnog polja.

Primarna vidna moždana kora (area striata, polje 17) je heterotipni izokorteks

Primarna vidna moždana kora (*area striata*, area 17) u majmuna poput kape zauzima sve četiri plohe zatiljnog režnja (lateralnu, medijalnu, gornju i donju). No, kod čovjeka je moćno razvijena tjemeno-sljepoočno-zatiljna asocijacijska moždana kora, pa je primarna vidna moždana kora potisnuta samo na medijalnu plohu zatiljnog režnja i ograničena na područje oko kalkarinog žlijeba (*sulcus calcarinus*).

Na presjecima mozga vidi se u sredini primarne vidne moždane kore tanka bijela prugica mijeliniziranih aksona, *stria Gennari*, pa je otud i naziv *area striata* (citoarhitektonski, to je Brodmannovo polje 17), tj. strijati korteks. Sukladno tome, ostala područja asocijacijskog vidnog korteksa zatiljnog režnja (Brodmannova polja 18 i 19 – sl. 28-19) nazivamo **ekstrastrijatnim vidnim arejama**.

Primarna vidna moždana kora je po svojoj građi heterotipni izokorteks (jer je IV. sloj rascijepljen na 3 podsloja: IVA, IVB i IVC) (sl. 28-19). Kao i u drugim primarnim osjetnim poljima moždane kore, i tu prevladavaju u svim slojevima mali neuroni, pa na malom povećanju Nisslov preparat primarne vidne kore izgleda kao da je posut ljubičastom prašinom – otuda naziv *koniocortex* (grč. konios = zrnice prašine). Primarna vidna moždana kora ima sljedeće slojeve (sl. 28-19 i 28-20):

- 1) Molekularni sloj (*lamina molecularis*, *lamina zonalis*),
- 2) Vanjski zrnati sloj (*lamina granularis externa*),
- 3) Vanjski piramidni sloj (*lamina pyramidalis*) s dva podsloja (IIIa i IIIb),
- 4) Unutarnji zrnati sloj (*lamina granularis interna*) s četiri podsloja (IVA, IVB, IVC α i IVC β),
- 5) Unutarnji piramidni sloj (*lamina ganglionaris*) s dva podsloja (Va i Vb),
- 6) Polimorfni sloj (*lamina multiformis*) s dva podsloja (VIa i VIb).

Iako se citoarhitektonski slojevi izokorteksa prema neuroanatomskim pravilima označavaju rimskim brojevima I-VI (sl. 28-19), u svjetskoj literaturi danas je općenito prihvaćeno označavanje slojeva primarne vidne moždane kore arapskim brojevima (sl. 28-20). Na temelju svojih neuronskih veza, navedeni slojevi imaju sljedeća glavna obilježja:

Sloj 1 je poglavito aferentna polisinaptička zona u kojoj završavaju apikalni dendriti većine piramidnih neurona te aksoni nekih zvjezdastih neurona dubljih slojeva, a u tom sloju završe i aferentna monoaminska vlakna te vlakna iz pulvinara i intralaminarnih jezgara talamusa. Slojevi 2 i 3 su glavno polazište asocijacijskih kortikokortikalnih aksona za ostala područja moždane kore (i ujedno glavno mjesto završetka takvih projekcija što u polje 17 dolaze iz drugih područja moždane kore). Slojevi 5 i 6 su glavni projekcijski slojevi iz kojih odlaze aksoni za supkortikalne jezgre. Pritom iz sloja 5 uglavnom

polaze vlakna za gornje kolikule, dok iz sloja 6 polaze vlakna za CGLd i pulvinar.

Sloj 4 je glavni aferentni sloj u kojem završava talamokortikalna projekcija, tj. vidni put, a ima četiri podsloja. Aksoni neurona parvocelularnih slojeva (P-slojeva) lateralnog koljenastog tijela završavaju u podslojevima 4A i 4Cβ, dok aksoni iz magnocelularnih slojeva (M-slojeva) CGLd završavaju u podsloju 4Cα. Podsloj 4B ne prima aferentna vlakna iz talamusa, odgovara Gennarijevoj prugici i sastavljen je od masivnih vodoravnih snopova intrakortikalnih asocijacijskih aksona.

Neuroni primarne vidne moždane kore preoblikuju okrugla receptivna polja neurona mrežnice i CGLd u linearne odsječke i granice

Primarna vidna moždana kora (Brodmannovo polje 17 = *area striata* = fiziološko primarno vidno polje V1) je prva postaja primarnog vidnog puta u kojoj dolazi do promjene svojstava receptivnog polja vidnih neurona. To je zbog toga što su neuroni moždane kore mnogo raznovrsniji, a njihove sinaptičke veze mnogo složenije (sl. 28-20)

Genikulokortikalni ekscitacijski projekcijski aksoni završavaju na zvjezdastim stanicama s dendritičkim trnovima (engl. spiny stellate cells) smještenim u 4. sloju. Aksoni tih zvjezdastih stanica (što su glutamatni ekscitacijski interneuroni – Glu na sl. 28-20) prave sinapse s neuronima slojeva 4B, 2 i 3. Potom aksoni stanica 2. i 3. sloja svoje aksone šalju okomito dolje i prave sinapse na piramidnim stanicama 5. sloja, a kolaterale aksona tih piramidnih stanica prave sinapse na stanicama 6. sloja. Aksonske kolaterale neurona 6. sloja uspinju se natrag u 4. sloj i time zatvaraju lokalni, intrakortikalni ekscitacijski neuronski krug, jer sinaptički završavaju na inhibicijskim zvjezdastim neuronima glatkih dendrita u 4. sloju (engl. aspiny stellate cells). Glutamat je neurotransmiter genikulokortikalnih aksona, zvjezdastih ekscitacijskih interneurona s dendritičkim trnovima te piramidnih neurona 2., 3., 5. i 6. sloja. GABA je inhibicijski neurotransmiter zvjezdastih interneurona s glatkim dendritima. Ti inhibicijski interneuroni prave sinapse s ekscitacijskim zvjezdastim neuronima 4. sloja, i tako zatvaraju inhibicijski neuronski krug negativne povratne sprege.

Ukratko, ekscitacijski zvjezdasti interneuroni 4. sloja raspodjeljuju informacije (što u taj sloj pristižu preko genikulokortikalnih aksona) na piramidne neurone površinskih i dubokih slojeva. Potom uzlazne i silazne aksonske kolaterale piramidnih neurona integriraju aktivnost neurona svih slojeva u tom djeliću (stupiću) moždane kore. Neuroni supragranularnih (iznad sloja 4) i infragranularnih (ispod sloja 4) slojeva ne reagiraju na točke svjetla što su optimalni podražaj za neurone mrežnice i CGLd, nego reagiraju tek na složenije vidne podražaje – npr. svijetleće prugice određene usmjerenosti. Ti neuroni se dijele u **jednostavne stanice** (engl. simple cells) i **složene stanice** (engl. complex cells).

Receptivna polja jednostavnih stanica imaju tri bitna obilježja (sl. 28-21): reagiraju na podražaje iz specifičnog područja mrežnice, imaju ON i OFF područja te nisu okrugla nego su jajasta ili četvrtasta, a uzdužna os im je specifično usmjerena (ako usmjerenost osi usporedimo s položajem kazaljke na satu, onda se usmjerenost osi kreće u rasponu od 6 do 12 sati). Primjerice, četvrtasto receptivno polje jednostavne stanice može imati prugastu ON-zonu

(ekscitacijsku zonu) usmjerenu od 6 prema 12 sati (okomito) i uz lijevi i desni bok te ON-zone dvije četvrtaste izduljene OFF-zone (inhibicijske zone) (sl. 28-21). Učinkovit podražaj za takvo receptivno polje je okomita svijetleća prugica što pada na točno određeni dio mrežnice. Vodoravna svijetleća prugica što pada na isto mjesto mrežnice uopće nije učinkovit podražaj za dotičnu jednostavnu stanicu primarne vidne moždane kore. No, za neke druge jednostavne stanice, upravo vodoravna ili kosa svijetleća prugica je optimalni podražaj. Na taj su način za svako mjesto mrežnice u V1 reprezentirane sve osi rotacije, tj. konture gledanog predmeta svih usmjerenja.

Zahvaljujući preciznim sinaptičkim projekcijama, četvrtasta polja jednostavnih stanica, što reagiraju na svijetleće prugice, nastaju stapanjem okruglih receptivnih polja neurona mrežnice, što reagiraju na svijetleće točke – prema jednostavnom geometrijskom pravilu da je crta skup točaka (sl. 28-22).

Receptivna polja složenih stanica obično su veća od receptivnih polja jednostavnih stanica, a ON i OFF-zone manje su oštro razdvojene. No, takvi neuroni posebno dobro reagiraju na kretanje vidnog podražaja (svijetle prugice) kroz svoje receptivno polje. Osim orijentacijske selektivnosti, jednostavne stanice mogu imati i direkcijsku selektivnost, što znači da reagiraju jedino na ispravno usmjerene prugice što kroz vidno polje putuju u točno određenom smjeru (sl. 28-23).

Primarna vidna moždana kora ima stupićasto (kolumnarno) ustrojstvo

Način završetka talamokortikalnih aksona u sloju 4, obzirom na okomitu dimenziju sloja (okomito, stupićasto, kolumnarno ustrojstvo), posebno je značajan.

Talamokortikalni aksoni u primarnoj vidnoj moždanoj kori završavaju u zasebnim i izmjeničnim stupićima, tj. prugicama podjednake dimenzija, a svaki taj stupić odgovara aferentnom ulazu iz samo jednog oka. Na okomitim presjecima kroz moždanu koru, ta se područja u sloju 4 uočavaju kao izmjenični stupići (kolumnne) široki (u rezus majmuna) oko 0,5 mm, dok se na vodoravnom (tangencijalnom) presjeku kroz sloj 4 vidi da su to zapravo tračci ili pruge. Ti stupići, tj. pruge odgovaraju aferentnom ulazu iz samo jednog oka, teku uglavnom okomito u odnosu na reprezentaciju okomitog meridijana vidnog polja (to je ujedno granica polja 17 i polja 18). Zbog svega toga, te su tvorbe nazvane **okularno-dominantne (OD) kolumne**, tj. pruge.

Drugi bitan oblik okomitog ustrojstva primarne vidne moždane kore su **orijentacijske kolumne**. To su usporedni nizovi neurona što se poput stupića pružaju kroz sve slojeve primarne vidne moždane kore, a široki su oko 50 μm. Njihovo je bitno svojstvo da sve stanice unutar jednog takvog stupića odabirno reagiraju na vidni podražaj iste optimalne orijentacije (npr. za jedan takav stupić neurona optimalni podražaj je svijetleća prugica usmjerena okomito u vidnom polju, pod kutom od 90° +/- 4-5°). Pored toga, takvi su stupići kroz moždanu koru poredani u pravilnom slijedu sukcesivnih orijentacija: raspon orijentacija svijetlećih prugica (vidnih podražaja) od 180° dosegne se kroz niz orijentacijskih kolumni što zauzimaju otprilike 0,5 mm obodne duljine moždane kore (dakle, 0,5 mm duljine korteksa ako mjerimo duž pijalne površine). To odgovara širini jedne OD kolumne. Drugim riječima, sve moguće

orijentacije vidnog podražaja u cijelom vidnom polju (360°) pokriva pravilni slijed od oko 40 orijentacijskih kolumni (= 1 mm), a to ujedno odgovara širini dvije susjedne OD kolumne (jedne iz lijevog i jedne iz desnog oka). Na temelju takvih zapažanja je pretpostavljeno da je temeljna strukturno-funkcionalna jedinica za obradu vidnih informacija (kortikalni modul) u primarnoj vidnoj moždanoj kori **hiperkolumna**, koja se sastoji od dvije susjedne OD kolumne (jedne za lijevo i jedne za desno oko) te 20+20 (= $180^\circ + 180^\circ$) orijentacijskih kolumni, pa tako pokriva cijelo vidno polje i sve orijentacije vidnog podražaja u njemu (360°).

Opazanje boja, oblika, dubine i kretanja i ustrojstvo asocijacijskih vidnih polja moždane kore

Vid je konstruktivni, stvaralački proces

Tijekom “prevođenja” slike predmeta na mrežnici u neuralne signale (= tijekom svjetlosne aktivacije mozaika fotoreceptora), velik dio informacija sadržanih u vidnom prizoru se odmah izgubi. Primjerice, precizni spektralni sastav upadnog svjetla neizbježno se “iskrivi” već zbog jednostavne činjenice da mrežnica sadrži samo tri vrste čunjića, a svaki čunjić ima široku spektralnu osjetljivost iako najbolje reagira na svjetlo točno određene valne duljine. Pa ipak, još uvijek vrlo uspješno razlikujemo i prepoznajemo boje, oblike, usmjerenost, kretanje i prostorne odnose gledanih predmeta. Vid je proces stvaralačkog rekonstruiranja trodimenzionalne strukture i svojstava vanjskog svijeta, što se temelji na tumačenju osjetnih podataka sadržanih u dvodimenzionalnoj slici vidnog prizora na mrežnici.

Povezujući informacije iz različitih vrsta i skupina fotoreceptora na različite načine, neuroni mrežnice i ostalih postaja vidnog sustava postaju odabirno osjetljivi na specifična prostorna, vremenska i/ili kromatska obilježja točno određenog dijela vidnog prizora – neuralna 3D-reprezentacija vidnog prizora bitno se razlikuje od jednostavnog fizičkog opisa 2D-slike vidnog prizora na mrežnici.

U vidnom putu i sustavu postoje usporedni kanali za obradu informacija, a različita područja asocijacijske vidne moždane kore obrađuju različite vrste vidnih informacija. Ovo poglavlje obrađuje ustrojstvo i razdiobu funkcija dva velika usporedna puta, tj. vidna sustava: M-puta (što se u asocijacijskim područjima moždane kore nastavlja u dorzalni parijetalni sustav) i P-puta (što se u asocijacijskim područjima moždane kore nastavlja u ventralni temporalni sustav).

Tri ključna svojstva atributa boje su ton, jarkost i zasićenost, a opazanje boja se temelji na konstantnosti boja, oponentnosti boja i istodobnom kontrastu boja

Fizičkom parametru valne duljine odgovara psihološki atribut tona boje, intenzitetu odgovara atribut jarkosti boje, a spektralnoj čistoći odgovara atribut zasićenosti boje

Ono što opažamo kao boju određeno je s tri fizička parametra: valnom duljinom, spektralnom čistoćom (homogenošću) i intenzitetom upadnog svjetla što dopijeva do mrežnice. Međutim, *osjet boje je subjektivno, psihološko iskustvo* – boje nisu inherentna svojstva prirodnih predmeta i površina. Svjetlost što se od okolnih predmeta reflektira na mrežnicu gotovo uvijek je smjesa valnih duljina, a dominantna reflektirana valna duljina određuje subjektivni atribut tona boje. To također jasno ukazuje da je boja psihološka kategorija – svjetlost reflektirana s dvije obojene površine može imati krajnje različit spektralni sastav, no ako je dominantna valna duljina reflektirane svjetlosti u oba slučaja ista, opažamo dvije jednako obojene površine! Tri

subjektivne psihološke dimenzije atributa boje su: ton, jarkost i zasićenost.

Ton boje je ono što u svakodnevnom govoru zapravo nazivamo bojom (crveno, zeleno, plavo, itd.), pa zbog jednostavnosti tako i dalje pišemo u tekstu. No, u engleskom jeziku se to lijepo razlikuje: boja = color, a hue = ton boje. Općenito, boja se mijenja u ovisnosti o fizičkom parametru valne duljine (spektralnog sastava) upadne svjetlosti.

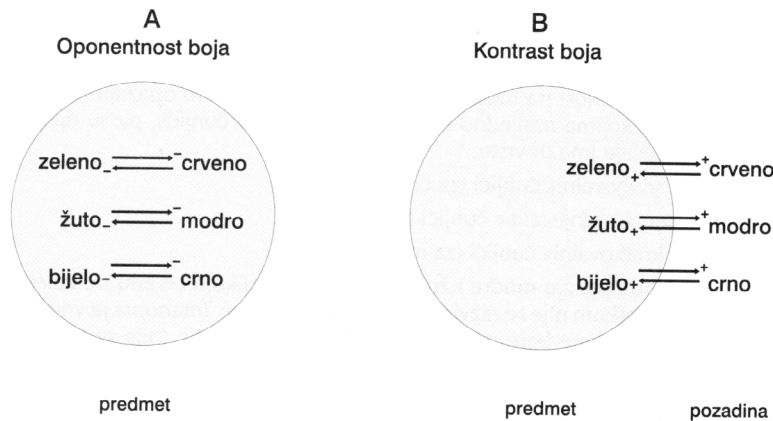
Jarkost boje (u običnom govoru često “svjetlina” ili “žarkost” nasuprot “zagasitosti”) je razmjerna fizičkom parametru intenziteta upadne svjetlosti. No, neke boje (npr. žuta) djeluju jarkije od drugih boja iste luminancije (intenziteta svjetlosti). Točnije, kad se pojača intenzitet svjetla valnih duljina što odgovaraju žuto-crvenom i žutozelenom dijelu vidljivog spektra, odgovarajuće boje neće samo izgledati jarkije nego poprimaju i žučkasti ton. Slično tome, modre i modroljubičaste boje poprimaju plavkast ton kad se poveća intenzitet svjetlosti odgovarajućih valnih duljina. Ta promjena tona boje, što se odvija kao funkcija intenziteta svjetlosti, je **Bezold-Brückeov pomak**.

Zasićenost (= saturacija, “punoća” boje) boje je razmjerna fizičkom parametru spektralne čistoće (spektralne homogenosti – monokromatsko svjetlo) upadne svjetlosti. Primjerice, monokromatska svjetlost valne duljine 510 nm je spektralno čista (homogena) i opažamo je kao vrlo zasićenu zelenu boju. No, ako intenzitet te monokromatske svjetlosti ostaje postojan, a postupno dodajemo druge valne duljine, zasićenost se smanjuje i zelena boja se pretvara u sivkastu. Dakle, dodavanje drugih valnih duljina (ili pak bijele svjetlosti, što sadrži sve valne duljine vidljivog spektra!) smanjuje spektralnu čistoću upadne svjetlosti, pa opažena boja izgleda “izbljedjelo, isprano” – boja postaje manje zasićena. Primjerice, kad monokromatskom crvenom svjetlu primiješamo bijelu svjetlost, opažamo ružičastu boju – a to je jednostavno manje zasićena crvena boja. U praktičnom životu (npr. u tiskarstvu), smanjivanje zasićenosti se obično opisuje kao postupno dodavanje sve veće količine sive boje nekoj drugoj boji, tj. kao “razrjeđivanje” neke boje sivom bojom.

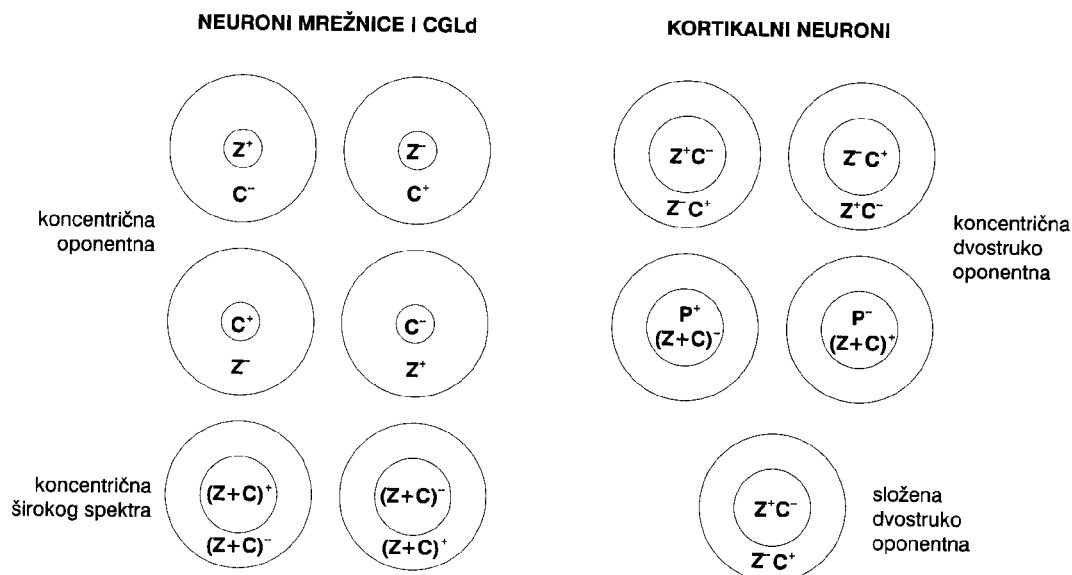
Young-Helmholzova trikromatska teorija i Heringova teorija oponentnih procesa se međusobno nadopunjuju

Dvije podjednako utjecajne teorije objašnjavaju mehanizme opazanja i razlikovanja boja. Prvu teoriju je još 1801. godine postavio Thomas Young, a dopunio i razradio 1866. godine Hermann von Helmholtz. To je **Young-Helmholzova trikromatska teorija**. No, Ewald Hering je 1878. predložio svoju **teoriju oponentnih procesa**.

Prema Young-Helmholzovoj teoriji, opazanje boja je omogućeno relativnom aktivnošću tri vrste čunjića, pri čemu je svaka vrsta čunjića osjetljiva na jednu od 3 primarne boje (modro, zeleno i crveno). Teorija se isprva temeljila na zapažanju da se svaka boja može dobiti miješanjem tri primarne boje u odgovarajućim omjerima. No, 1964.



Slika 29-2. Oponentnost boja i kontrast boja. **A.** Kad dolaze iz iste točke u prostoru, tj. kad predmet zrači svjetlost obaju valnih duljina, tri para boja su antagonistička (jedna drugu potire) i oblikuju tri para oponentnih boja: crveno-zeleno, žuto-modro i bijelo-crno. Takvi oponentni procesi su nazočni u neuronskim sustavima mrežnice i CGLd (gdje neuroni imaju samo kolor-oponentna receptivna polja). **B.** Na razini moždane kore (gdje su dvostruko-oponentne stanice), oponentni parovi boja djeluju sinergistički i tako potpomažu uočavanje granice lika i pozadine. Za pojedinosti vidi tekst.



Slika 29-3. Neuronni mrežnice, CGLd i moždane kore, što odabirno reagiraju na boje, imaju koncentrična receptivna polja s antagonističkim središtem i okružjem. No, dok neuroni mrežnice i CGLd imaju samo koncentrična oponentna receptivna polja, kortikalni neuroni imaju koncentrična dvostruko oponentna i složena dvostruko oponentna receptivna polja. Koncentrična receptivna polja širokog spektra služe akromatskom vidu. Za pojedinosti vidi tekst.

George Wald je konačno izravno dokazao da zbilja postoje tri vrste čunjića s tri vrste ftopigmenta, te da njihovi maksimalni spektri apsorpcije odgovaraju valnim duljinama za modro, zeleno i narančasto-crveno. Dakle, prema toj teoriji osjet crvenog nastaje zbog snažne ekscitacije "crvenih" čunjića uz istodobnu slabu (ili nikakvu) ekscitaciju zelenih i modrih čunjića. Isto vrijedi i za preostale dvije primarne boje, a sve ostale tonove boja objašnjava se proporcionalnom aktivacijom kombinacije sve tri vrste čunjića.

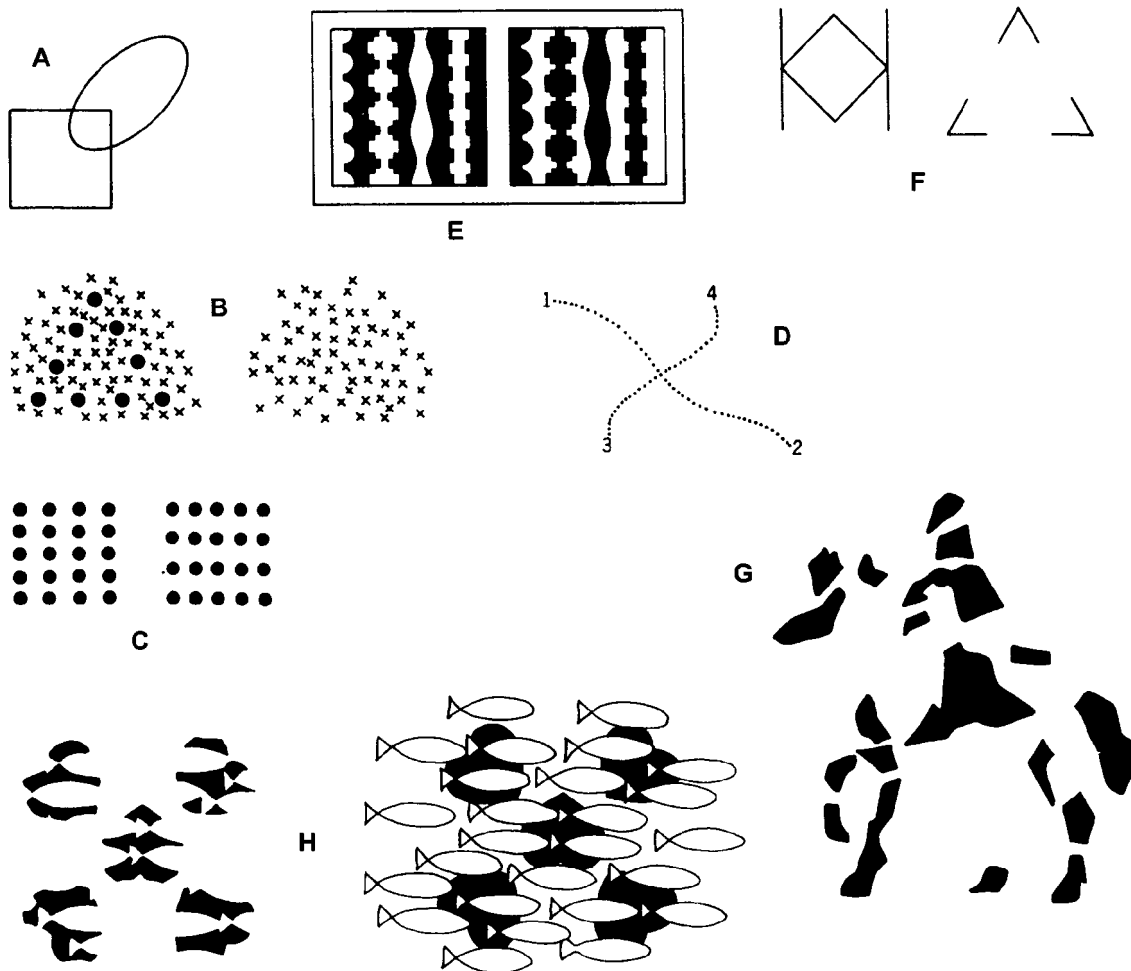
Prema Heringovoj teoriji, opažanje boja se temelji ne samo na postojanju tri vrste čunjića, nego i na tri retinalna procesa, što na suprotstavljene načine (oponentno) odgovaraju na tri para komplementarnih boja: crveno-zeleno, modro-žuto te crno-bijelo. Stoga je to teorija oponentnih procesa. Naime, teorija pretpostavlja da svaki čunjić može na podražaj odgovoriti tek na dva moguća i uzajamno suprotstavljena (oponentna) načina: podraži ga ili

crveno ili zeleno, ili modro ili žuto (ali ga ne mogu podražiti i crveno i zeleno, ili pak i modro i žuto). Kasnijim pokusima na majmunima je pokazano da je i ta teorija točna.

Ganglijske stanice mrežnice dijele se (na temelju osjetljivosti na boju) u dvije skupine:

- Stanice oponentne za crveno-zeleno (ekscitira ih crveno, a inhibira zeleno svjetlo ili obrnuto);
- Stanice oponentne za modro-žuto svjetlo (ekscitira ih modro, a inhibira žuto svjetlo ili obrnuto).

Objе teorije omogućuju bolje razumijevanje mehanizama percepcije i razlikovanja boja, pa se nadopunjuju. Pritom Young-Helmholzova teorija uspješno tumači zbivanja na razini fotoreceptora i mrežnice, a Heringova teorija uspješnije tumači procese na razini moždane kore. Mozak nekako boju predmeta proračunava na temelju usporedbe razlika u stupnju aktivacije tri vrste čunjića u svakom pojedinačnom slučaju.



Slika 29-4. Primjeri za tumačenje Gestalt načela grupiranja. **A.** Načelo jednostavnosti. **B.** Načelo sličnosti. **C.** Načelo blizine. **D.** Načelo dobrog nastavljanja. **E.** Načelo simetrije. **F i G.** Načelo zatvaranja. **H.** Primjer skupnog djelovanja načela zatvaranja i načela dobrog nastavljanja. Za pojedinosti vidi tekst.

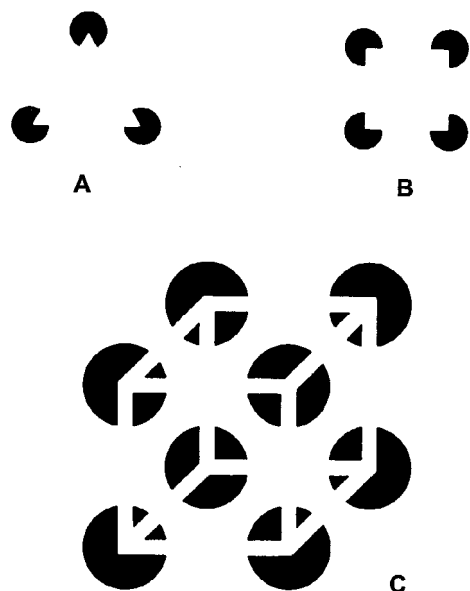
Opažanje boja se temelji na konstantnosti boja, oponentnosti boja i istodobnom kontrastu boja

Trikromatskom teorijom se mogu objasniti mnoge stvari o percepciji boja. Primjerice, smjesu zelenog i crvenog vidimo kao žuto, a smjesu zelenog, crvenog i modrog vidimo kao bijelo. No, neke pojave uspijeva objasniti samo Heringova teorija oponentnih procesa. Na primjer, neke kombinacije boja (crvenkastozelenu, plavkastožutu) jednostavno nikad ne opažamo, dok druge (npr. crvenkastožuta = narančasta; zelenkastožuta; plavocrvena = cijan) opažamo vrlo lako. Riječ je o pojavi **oponentnosti boja**, tj. uzajamnog opažajnog isključivanja nekih boja (sl. 29-2). Upravo na temelju te pojave je Hering postavio teoriju oponentnih procesa, jer je pretpostavio da su tri navedena oponentna para primarnih boja u mrežnici predstavljeni kao tri neuralna sustava oponentna za boje. Primjerice, crveno-zeleni sustav crvena boja ekscitira, a zelena inhibira. Ako ga podražuje jednaka količina crvenog i zelenog svjetla, sustav ne reagira.

U mrežnici majmuna i čovjeka, ganglijske stanice razvrstavamo u nekoliko funkcionalnih skupina na temelju njihovog odnosa s tri vrste čunjića (sl. 29-3). **Koncentrične stanice širokog spektra** imaju koncentrična receptivna polja s ON/OFF središtem i OFF/ON okružjem. No, i središte i okružje primaju informacije i iz zelenih i iz crvenih čunjića. Stoga su to stanice širokog spektra (= akromatske) i

reagiraju na kontrast jarkosti (svjetla što pada na njihovo središte i okružje), a ne na kontrast boja (dakle, te bi stanice odgovarale Heringovom sustavu oponentnosti crno-bijelo, tj. tama-svjetlost). Druga vrsta ganglijskih stanica, **koncentrične kolor-oponentne stanice**, reagiraju na kontrast boja. Njihova receptivna polja su također koncentrična, no pritom vrijedi ovakav antagonizam: ako središte takvih stanica prima podražaj od crvenih čunjića, onda njihovo okružje prima podražaj od zelenih čunjića i obrnuto (sl. 29-3). Dakle, takve stanice odgovaraju Heringovom sustavu oponentnosti crveno-zelenu. Pritom stanice s crvenim ON-središtem i zelenim OFF-okružjem najbolje reagiraju na crvenu boju, dok stanice sa zelenim ON-središtem i crvenim OFF-okružjem najbolje reagiraju na zelenu boju. Te stanice, naravno, dobro reagiraju i na akromatski kontrast jarkosti (jer crveni i zeleni čunjići podjednako dobro reagiraju na bijelo svjetlo). Napokon, informacije od modrih čunjića prenose se na treću vrstu ganglijskih stanica – **koekstenzivne oponentne stanice**, u čijem su koncentričnom receptivnom polju modri čunjići povezani s ON-središtem, dok je OFF-okružje povezano i s crvenim i sa zelenim čunjićima (ili obrnuto). Sve ganglijske stanice mrežnice što reagiraju na boje ubijek su P-stanice. P-stanice su početna postaja P-sustava, što mozgu donosi informacije i o kontrastu jarkosti i o kontrastu boja. M-stanice (i M-sustav) uključene su jedino u akromatski vid.

U primarnoj vidnoj moždanoj kori (ali i u nekim asocijacijskom vidnim poljima) također postoje neuroni što odabirno reagiraju na boje. No, ti kortikalni neuroni primaju konvergentni ulaz iz kolor-oponentnih stanica mrežnice i CGLd, pa stoga poprimaju nova funkcionalna svojstva. To su **dvostruko-oponentne stanice**. I te stanice imaju koncentrična receptivna polja s ON-središtem i OFF-okružjem (ili obrnuto), no pritom i središte i okružje primaju antagonistički ulaz iz po dvije vrste čunjića (sl. 29-3). Primjerice, crveni čunjići ekscitiraju ON-središte i inhibiraju OFF-okružje, dok zeleni čunjići istodobno inhibiraju ON-središte i ekscitiraju OFF-okružje. Takvi neuroni stoga najbolje reagiraju na crvene mrlje (što padaju na crveno ON-središte) smještene na zelenoj pozadini (što osvjetljava zeleno OFF-okružje). Osim dvostruko oponentnih stanica za koje je najbolji podražaj crvena mrlja na zelenoj pozadini (npr. zrela trešnja u krošnji) opisane su još tri vrste takvih stanica: one za koje je najbolji podražaj zelena mrlja na crvenoj pozadini, one za koje je najbolji podražaj modra mrlja na žutoj pozadini te one za koje je najbolji podražaj žuta mrlja na modroj pozadini. Kako se vidi, Heringovi oponentni procesi puno značenje dobivaju tek na razini moždane kore.

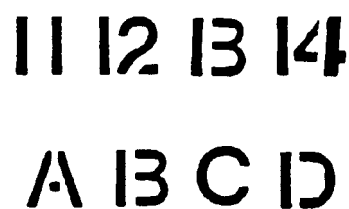


Slika 29-5. Pojava prividnih oblika (A = trokut, B = kvadrat, C = kocka) zbog postojanja subjektivnih kontura. Primjer C je **Neckerova kocka**, a može se opažati na dva načina: prividno cijela kocka čiji vrhovi leže u crnim kolutovima (dominantan oblik zapažanja u većine promatrača!) ili kao osam rupa u umetnutoj bijeloj površini, kroz koje se uočavaju uglovi djelomično skrivene kocke (za to je potreban određeni svjesni napor!).

Poznavanje fiziologije dvostruko oponentnih stanica pomaže u tumačenju oponentnosti boja, kontrasta boja i konstantnosti boja. Podlogu pojave **oponentnosti boja** već se moglo shvatiti iz prethodnih odlomaka. No, jednako tako se može objasniti i pojava **istodobnog kontrasta boja**. Primjerice, dvostruko oponentna stanica s crvenim ON-središtem i zelenim OFF-okružjem jednako dobro reagira i kad zeleno svjetlo padne na središte, a crveno na okružje. Slično se tumači i pojava **konstantnosti boja**. Naime, kad s danjeg svjetla uđemo u neonski osvjetljenu prostoriju, neće nam se učiniti da nam je odjeća promijenila boju iako se valna duljina rasvjetnog svjetla značajno promijenila. To je

po svemu sudeći zbog toga što dvostruko oponentne stanice primaju konvergentni ulaz iz dvije vrste čunjića i u središte i u okružje svojeg receptivnog polja. Stoga, ako promjena osvjetljenja (npr. pomak prema duljim valnim duljinama) jače podraži crvene čunjiće, ona istodobno slabije podraži zelene čunjiće. Kako je središte receptivnog polja npr. C+Z, a okružje CZ+, promjene ekscitacije središta i okružja se uzajamno ponište.

Koliko različitih boja ljudi mogu opaziti? **Ton boje** je određen omjerom stupnjeva aktivacije tri vrste čunjića, svjetlom odraženim s predmeta i njegove pozadine. Ljudi mogu razlikovati oko 200 različitih tonova boje. **Zasićenost boje** određena je stupnjem aktivacije sve tri vrste čunjića u podjednakoj mjeri svjetlom odraženim s predmeta i pozadine. Pri kratkim i dugim valnim duljinama vidljivog spektra, za svaki ton boje možemo razlikovati oko 20 stupnjeva zasićenosti boje. No, pri srednjim valnim duljinama (530-590 nm) možemo razlikovati svega 6 stupnjeva zasićenosti. **Jarkost boje** je izraz ukupnog učinka upadnog svjetla na sve tri vrste čunjića, a možemo razlikovati oko 500 stupnjeva jarkosti. Dakle, vidni sustav čovjeka za uočavanje obrisa likova u vidnom prizoru može uporabiti ukupno oko 2 milijuna stupnjevitih promjena boje (500 za jarkost x 200 za ton boje x 20 za zasićenost)!

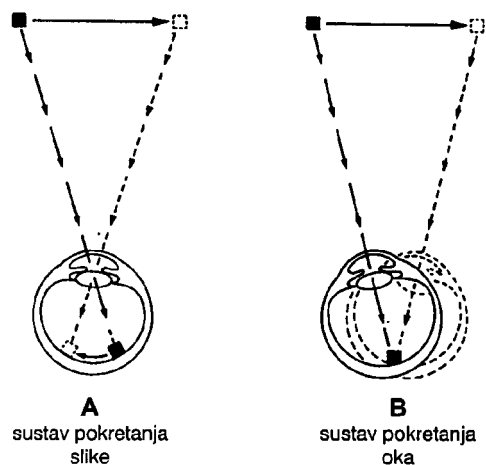


Slika 29-6. Primjer pojave »opažajne podešenosti« (engl. perceptual set). Većina vas gornji red čita kao niz brojeva, a donji red kao niz slova. No, uočite da su broj 13 i slovo B identični likovi i da ih samo zbog prethodnog iskustva i »unaprijed ugrađenih očekivanja« tumačite kao dva različita elementa!

Opažanje oblika temelji se na razlikovanju lika i pozadine

Načela Gestalt psihologije objašnjavaju zbog čega neki specifični raspored elemenata vidnog prizora opažamo kao objedinjenu skupinu ili lik

Razlikovanje lika i pozadine je prvi korak u percepciji oblika. No, zbog čega neki dio vidnog prizora opažamo kao lik, a preostale kao pozadinu? Početkom XX. stoljeća, skupina njemačkih psihologa je utemeljila tzv. Gestalt-psihologiju. Na njemačkom jeziku, Gestalt znači "forma, oblik, cjelovita konfiguracija, cjelovita slika". Središnja ideja Gestalt-psihologije je da je proces vidnog opažanja zapravo proces stvaranja Gestalta – figure ili forme koja nije svojstvo samog opažanog predmeta, nego način na koji mozak ustrojava vidne osjetne informacije u stabilne obrasce, tzv. **opažajne postojanosti**. Pritom se naglašava opća struktura vidnog prizora i uzajamnih odnosa njegovih komponenti. Ideja vodilja Gestalt psihologije je ova: Cjelina nije tek jednostavni zbroj dijelova, nego više od toga. Gestalt psiholozi su naglasili da se percepcija ne može razložiti u elementarne komponente i uvjerljivo su dokazivali pokusima i primjerima da su temeljne jedinice percepcije same percepcije, tj. Gestalti. Razmotrimo



Slika 29-7. Sustavi kretanja slike i kretanja oka. Kretanje u vidnom polju možemo opaziti na dva načina. A) Kad oči miruju, slika pokretnog predmeta se pomiče po mrežnici, a sekvencijalna aktivacija različitih skupina fotoreceptora mozgu dostavlja signal o kretanju opažanog predmeta. B) Kad pogledom pratimo pokretni predmet, njegova slika ostaje na istom dijelu mrežnice; mozak signal o kretanju gledanog predmeta proračunava na temelju usporedbe kretanja glave i kretanja očiju. Za pojedinosti vidi tekst. Prema Kandel i sur. (1991), uz dopuštenje.

jednostavan primjer percepcije glazbene melodije. Ako melodiju prvo čujemo odsviranu u jednom tonalitetu (npr. C duru), a potom u nekom drugom tonalitetu (npr. fis molu), ipak jasno prepoznajemo da je to ista melodija. To pokazuje da je u njezino prepoznavanje uključeno nešto više od jednostavnog zbroja pojedinačnih nota – za percepciju melodije nisu bitne note po sebi, nego njihov uzajamni odnos, raspored i trajanje. Opaženi odnos između nota omogućuje nastanak opažajne tonalne konfiguracije, tj. Gestalta.

Trajan doprinos Gestalt psihologije se sastoji u otkriću i klasifikaciji figuralnih svojstava što omogućuju nastanak percepcije. To su **načela grupiranja** (= zakoni organizacije), koja objašnjavaju zbog čega neki specifični raspored vidnih podražaja opažamo kao objedinjenu skupinu ili oblik (sl. 29-4).

Načelo jednostavnosti (= načelo dobre figure) kaže da skup pojedinačnih vidnih podražaja opažamo tako da oni oblikuju najjednostavniju moguću strukturu (sl. 29-4A – vidimo kvadrat i elipsu, a ne tri nepravilna lika).

Načelo sličnosti (sl. 29-4B) kaže da slične predmete spontano grupiramo u zajednički lik (crne točke vidimo raspoređene u crni trokut).

Načelo blizine (= načelo proksimiteta) kaže da se predmeti što su blizu jedni drugima spontano opažaju kao jedna cjelina (na sl. 29-4C se čini da je lijevi kvadrat sastavljen od okomitih, a desni od vodoravnih nizova crnih točaka).

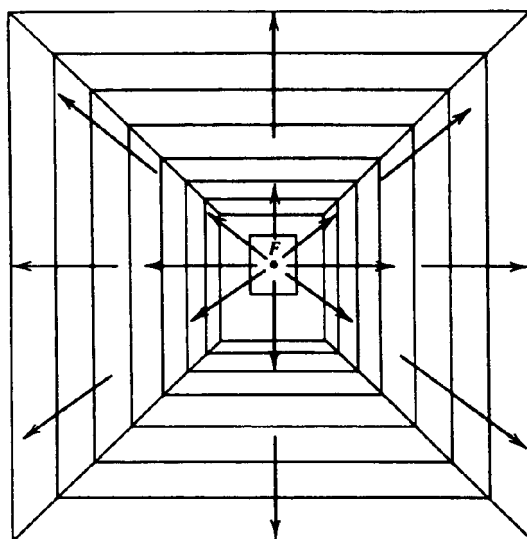
Načelo dobrog nastavljanja kaže da elemente što slijede jedni za drugima u određenom smjeru spontano opažamo kao cjelinu (na sl. 29-4D svatko opaža točkaste crte 1-2 i 3-4, no malo tko misli da je jedna crta 1-4, a druga 3-2!).

Načelo zajedničke sudbine kaže da dijelove vidnog prizora što se kreću zajedno u istom smjeru spontano opažamo kao jednu cjelinu – možda se u cvijeću ne vidi leptir koji miruje, no čim poleti odmah ga lako uočavamo.

Načelo simetrije kaže da simetrično raspoređene dijelove vidnog prizora spontano opažamo kao lik (na sl. 29-4E

lijevo se vide bijeli likovi na crnoj pozadini, a desno crni likovi na bijeloj pozadini).

Načelo zatvaranja kaže da spontano kao lik uočavamo dijelove vidnog prizora što su potpuno ili djelomično “zatvoreni” drugim dijelovima vidnog prizora (na sl. 29-4F svatko vidi desno trokut, a lijevo romb između dvije okomite crte – malo tko na lijevoj strani vidi dva slova M, jedno u normalnom položaju, a drugo naglavce na njemu!). Isto tako, na sl. 29-4G u skupini razlomljenih djelića se



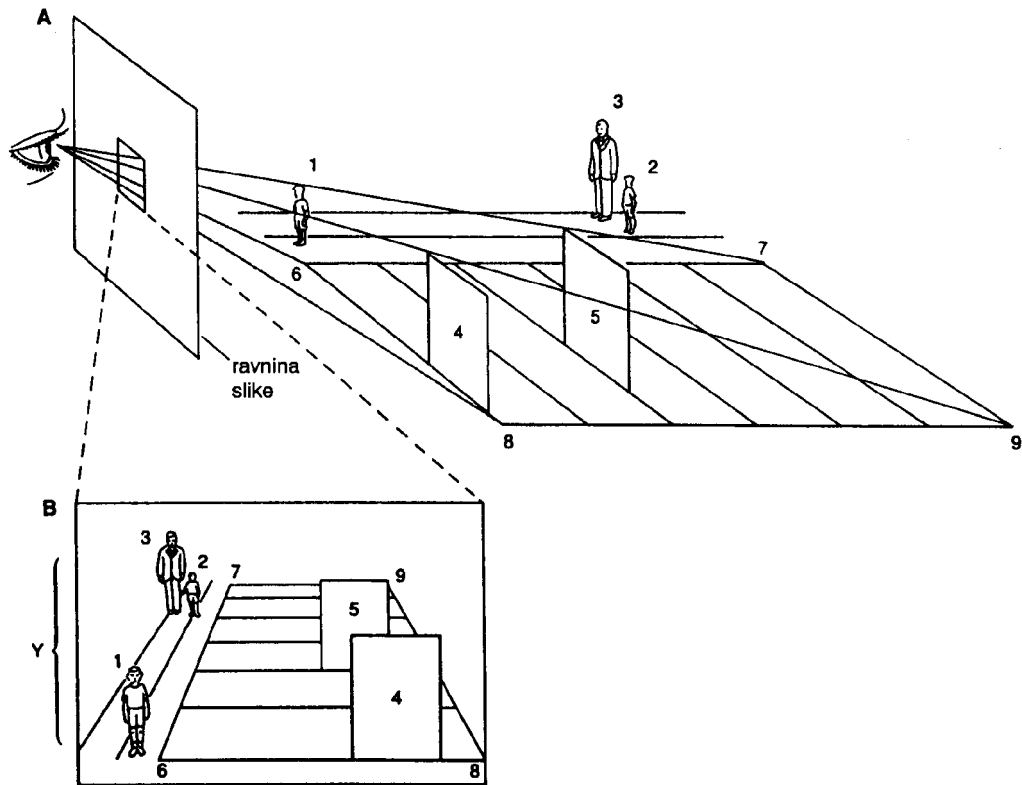
Slika 29-8. J.J. Gibson je predložio da vidne informacije valja razmatrati kao tzv. »optički tok« (engl. optic flow) a ne kao niz »zamrznutih slika«; time su položeni temelji modernog izučavanja vidnog opažanja. Slika prikazuje da približavanje nekoj površini (ili udaljšavanje od nje) stvara »obrasce optičkog toka« što nam daju informacije o usmjerenosti kretanja i relativnoj brzini – strelice pokazuju smjer optičkog toka dok se primičemo točki fiksacije (F), tj. središtu površine smještene ispred nas u frontoparalelnoj ravnini.

odmah lako uočava konjanika na konju.

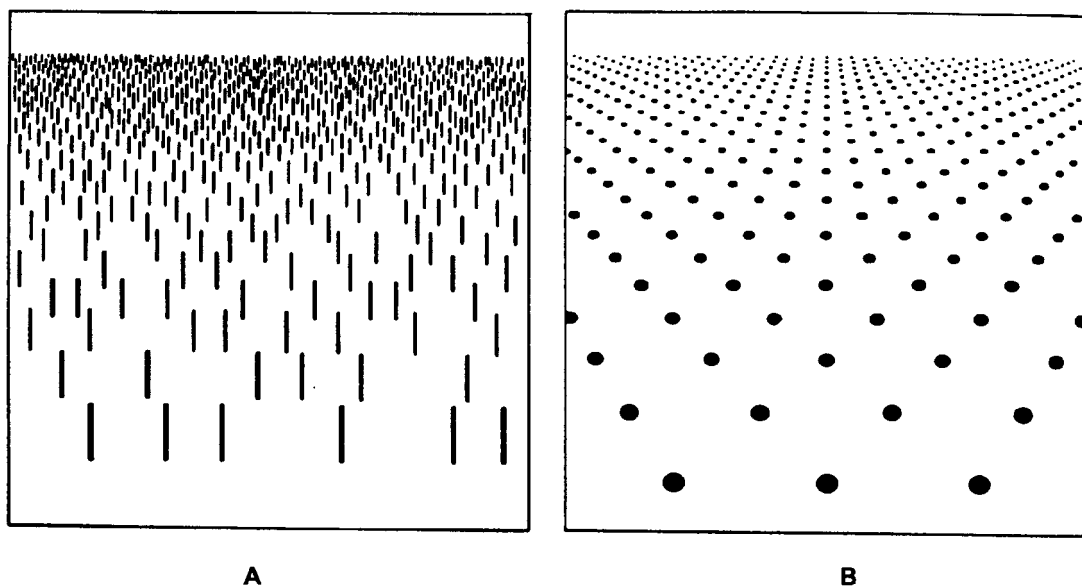
Napokon, načela grupiranja često djeluju zajednički. Na sl. 29-4H, nepravilni i raštrkani crni fragmenti na lijevoj strani odmah se pretvaraju u crna srca čim preko njih zaplove ribice (skupno djelovanje načela dobrog nastavljanja i načela zatvaranja). Većinu spomenutih načela grupiranja objedinjuje opće pravilo, tj. **zakon pregnantnosti** (= **zakon dobre figure**): tijekom percepcije, vidni sustav djeluje tako da od svih mogućih likova prvo i najlakše uočava najjednostavniji i najpostojaniji.

Ta načela grupiranja moćno utječu na percepciju – toliko moćno, da nas navode na opažanje nepostojećih likova! Riječ je o pojavi **subjektivnih (iluzornih, prividnih) kontura** (sl. 29-5). Slavan primjer tako nastalih prividnih oblika je Neckerova kocka (sl. 29-5C).

Na percepciju ne utječu samo fizički svjetlosni podražaji, osjetni procesi u neuronskim krugovima vidnog sustava te Gestalt načela grupiranja. Važnu ulogu imaju i više, spoznajne funkcije, prethodna iskustva, iščekivanja i usmjerenost pozornosti. Stoga se pojavljuje određena “spremnost” za opažanje vidnog prizora na neki određeni (a ne neki drugi, mogući) način. To je pojava **opažajne podešenosti** (engl. perceptual set), koju jednostavno objašnjava primjer na sl. 29-6. Većina gornji red na slici čita kao niz brojeva “11, 12, 13, 14”, a donji red kao niz slova “A,B,C,D”. No, i 13 i B su identični likovi i tumačimo ih



Slika 29-9. Monokularni pokazatelji dubine pružaju nam informacije o relativnoj udaljenosti predmeta. **A)** Pogled sa strane na vidni prizor promatran kroz staklenu ploču. **B)** Projekcija pojedinih vidnog prizora na staklenu ploču (tu su metodu crtanja za prikaz dubinskih odnosa poznavali slikari još u renesansi). **Interpozicija:** činjenica da pravokutnik 4 prekriva obrise pravokutnika 5 ukazuje nam da se 4 nalazi ispred 5, ali ne i koliko su međusobno udaljeni. **Linearna perspektiva:** iako su u stvarnosti crte 6-7 i 8-9 usporedne, one u ravnini slike konvergiraju i tako stvaraju dojam dubine. **Perspektiva veličine:** udaljeniji dječak 2 izgleda manji od bližeg dječaka 1 u ravnini slike. **Poznata veličina:** iako u ravnini slike bliži dječak (1) i udaljeni odrasli čovjek (3) imaju podjednaku visinu, znajući da je odrasli čovjek viši od dječaka zaključujemo da je on od nas udaljeniji. Prema Kandel i sur. (1991), uz dopuštenje.



Slika 29-10. Gradijenti teksture stvaraju dojam dubine ili udaljenosti unutar 2D-površine. Prema Livingstone i Hubel (1987b), uz dopuštenje.

kao različite elemente samo zbog prethodnog iskustva i unaprijed ugrađenih očekivanja!

Dihotomni odnos lika i pozadine otkriva temeljno načelo funkcioniranja vidnog sustava – percepcijsku strategiju “pobjednik nosi sve”. U danom trenutku, tek dio vidnog prizora može dospjeti u žarište pozornosti, dok se preostali dio vidnog prizora “potiskuje” i pretvara u pozadinu. Gestalt psihologija je snažno utjecala na novija istraživanja vidne percepcije i njezine neurobiološke podloge. Danas više nije ključno pitanje “Što su temeljne komponente vidne percepcije?”, nego se pitamo “Koji neuralni procesi omogućuju baš ovakvu vidnu percepciju?”. Taj promijenjeni način sagledavanja problema je omogućio suvremeno uspješno spajanje psiholoških i neurobioloških istraživanja vidnog sustava i percepcije.

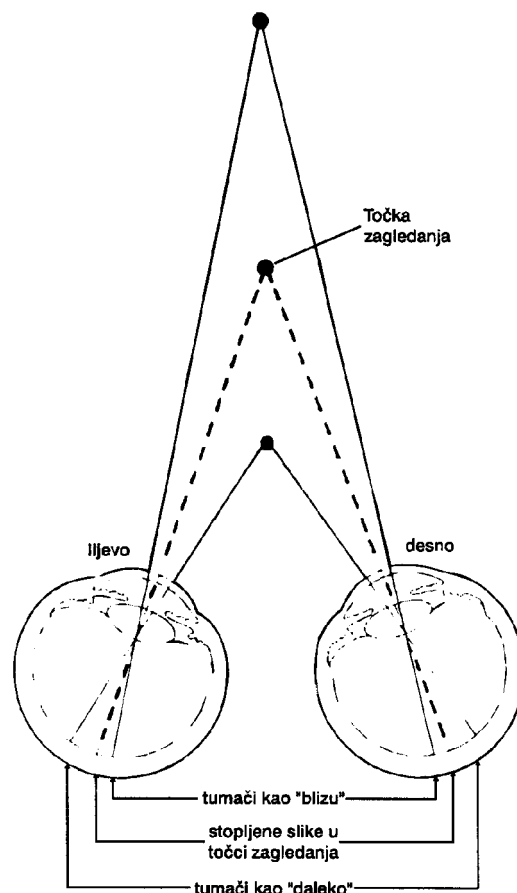
Pri opažanju kretanja u vidnom polju, vidni sustav rabi podatke o kretanju gledanog predmeta, kretanju pozadine te pokretima očiju i glave

Dosad smo prešutno pretpostavljali da nam glava i pogled miruju te da promatramo nepokretne predmete u vidnom prizoru. No, u stvarnosti se glava i oči gotovo neprekidno pokreću, a i većina elemenata vidnog prizora je u stalnom kretanju. Štoviše, opažanje kretanja ima toliko značajnu ulogu u životu svih kralježnjaka, da tek najrazvijeniji sisavci (npr. majmuni i ljudi) uspješno uočavaju i nepokretne objekte. Primjerice, žabe uopće ne opažaju nepokretne mušice, nego samo one koje lete oko njih. To ograničenje uočavamo i u perifernom dijelu vlastitog vidnog polja. Predmete što ih promatramo perifernim dijelom mrežnice nismo u stanju oštro vidjeti i prepoznati, ali lako uočavamo njihovo kretanje — često iz prestanemo zamjećivati kad se prestanu kretati! Najperifernijim dijelom mrežnice ne zamjećujemo čak ni kretanje – umjesto toga, pojava pokretnog predmeta u tom dijelu vidnog polja služi kao poticaj za refleksno usmjeravanje pogleda u tom smjeru, da bi slika dotičnog predmeta pala na foveju centralis. Vidni sustav kretanje u vidnom polju opaža na dva temeljna načina (sl. 29-7): na temelju kretanja slike gledanog predmeta po mrežnici te na temelju neuralnih signala o kretanju vlastitih očiju i glave. Naime, predmeti u okolnom svijetu se kreću na različite načine, u različitim smjerovima, različitim brzinama i ubrzanjima. Osim toga, naša točka motrišta se također kontinuirano mijenja dok se krećemo kroz okolinu. Sva ta dinamička zbivanja uzrokuju odgovarajuće neprekidne promjene slike gledanog predmeta na mrežnici. Stoga vidni sustav pri analizi kretanja u vidnom polju kombinirano rabi informacije o kretanju gledanog predmeta, kretanju pozadine gledanog predmeta, te pokretima očiju i glave.

Ključni podražaji za opažanje kretanja su omjer veličine pokretnog predmeta i vidnog polja, kinetička optička okluzija te obrasci optičkog toka

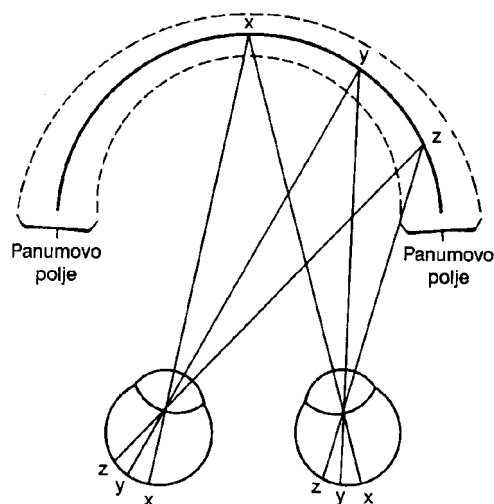
U opažanju kretanja bitnu ulogu ima veličina promatranog predmeta u odnosu na veličinu vidnog polja (pozadine na kojoj se predmet kreće). Što je predmet manji u odnosu na vidno polje, to se njegovo kretanje nasuprot pozadini vidnog prizora lakše opaža. Nadalje, predmet koji se kreže sustavno prekriva, a potom otkriva dijelove pozadine po kojoj se kreće. Taj proces promjenljivog podraživanja sukcesivnih dijelova površine mrežnice je **kinetička**

optička okluzija. Slikovito govoreći, vodeći rub pokretnog predmeta (rub predmeta okrenut u smjeru kretanja) briše teksturu pozadine vidnog prizora koju u tom času prekriva,



Slika 29-11. Binokularni disparitet. Kad pogled usmjerimo na predmet (točka fiksacije) udaljen manje od 30 metara, konvergentni pokreti očiju omogućuju nam da slika gledanog predmeta pada na identične dijelove obje mrežnice. Kao pokazatelji dubine potom nam služe točke fiksacije smještene tik proksimalno ili tik distalno od prethodne točke fiksacije; te točke stvaraju binokularni disparitet podražujući malo različita područja dvaju mrežnica. Kad se te točke dvaju mrežnica ne poklapaju samo u vodoravnom smjeru i kad nesklad nije veći od 2 lučna stupnja (= 0,6 mm), disparitet opažamo kao jedno (trodimenzionalno) čvrsto tijelo. Ta pojava omogućuje stereopsiju, tj. opažanje dubine u vidnom prizoru ili trodimenzionalnosti promatranog predmeta. Prema Kandel i sur. (1991), uz dopuštenje.

a otkriva teksturu onog dijela pozadine iz kojeg se upravo pomaknuo na novi položaj. Dok se krećemo kroz okolinu, slika vidnog prizora na mrežnici se kontinuirano mijenja i imamo dojam da “slike svijeta kraj nas protječu”. Riječ je o pojavi **optičkog toka** (sl. 29-8). Primjerice, kad se nekom predmetu primičemo, njegovi se obrisi naizgled zrakasto šire u svim smjerovima (sl. 29-8) i predmet se naizgled povećava. Prividna brzina “širenja” predmeta razmjerna je brzini primicanja – naglo povećavanje slike predmeta na mrežnici zbilja je moćno upozorenje o prijetjećem sudaru s promatranim predmetom. Tim se učinkom obilno služe režiseri filmova kad žele dočarati iznenadni sudar dva automobila ili sudar aviona s brdom. Obrnuto se zbiva kad se od predmeta udaljavamo. Informacije sadržane u tim promjenljivim **obrascima optičkog toka** (engl. optic flow patterns) služe kao pouzdani pokazatelji za procjenu relativne brzine i usmjerenosti kretanja. Naravno, naglo



Slika 29-12. Horopter i Panumovo polje. Horopter je zamišljena zakrivljena ravnina (pojas) na kojoj su smještene sve točke prostora što se projiciraju na korespondentne dijelove dvaju mrežnica i stoga daju jedinstvenu »stopljenu« sliku predmeta (uz dani stupanj konvergencije oba oka). Stvarni oblik horoptera mijenja se s udaljenošću fiksacije i stupnjem konvergencije. Slike predmeta X, Z i Y padaju na korespondentne točke u obje mrežnice, pa se vide kao jedinstvene, oštre slike. Točke (predmeti) što ne leže u unutar horoptera zapažaju se kao »dvostruke«, tj. kao dvoslike (iznimka su točke smještene unutar uskog vodoravnog pojasa usporednog s horopterom – taj pojas je Panumovo polje fuzije). Za pojedinosti vidi tekst.

povećavanje slike na mrežnici može značiti i da se predmet zbilja povećava (npr. balon koji se naglo napuhuje). Je li riječ o stvarnom ili prividnom povećavanju opažanog predmeta, prosuđujemo na temelju prethodnog iskustva.

Gibson i von Holst su predložili dvije različite teorije o mehanizmu opažanja kretanja

U sustavu pokretanja slike pokretnog predmeta po mrežnici (predmet se kreće, a oko miruje – sl. 29-7A), učinkovit vidni podražaj je sukcesivno podraživanje susjednih područja mrežnice. Mrežnica miruje, a slika predmeta se po njoj pomiče, pa se kretanje mozgu signalizira kao pravilan slijed aktivacije susjednih skupina fotoreceptora. Stoga je J.J. Gibson predložio da su informacije sadržane u samom vidnom prizoru dovoljni i jednoznačni pokazatelji za utvrđivanje što se u vidnom prizoru kreće, a što ne – promatrač jedino razmatra kretanje objekta u odnosu na njegovu pozadinu, a zna da se predmet kreće stoga što sukcesivno prekriva i potom otkriva različite dijelove pozadine. Ako predmet miruje, to znamo zbog toga što ne uočavamo takvo prekrivanje i otkrivanje pozadine. Ta teorija vrlo dobro tumači mnoge, ali ne i sve primjere percepcije kretanja. Primjerice, kad se svijetla točka kreće po jednolično crnoj pozadini, a mi je pogledom pratimo, jasno uočavamo kretanje te točke iako nema nikakvih promjena teksture pozadine (jer je sve jednolično crno). Očigledno, mozak u tom slučaju rabi neke dodatne informacije, što nisu sadržane u samom vidnom prizoru, tj. promjenama teksture pozadine.

Potaknut takvim zapažanjima, von Holst je 1954. predložio **teoriju korolarnog okidanja**, koja opažanje kretanja tumači ovako. Kad poželite preusmjeriti pogled, mozak vanjskim očnim mišićima dostavi odgovarajuće zapovijedi (eferentne signale) za kontrakciju. Pritom motorička polja

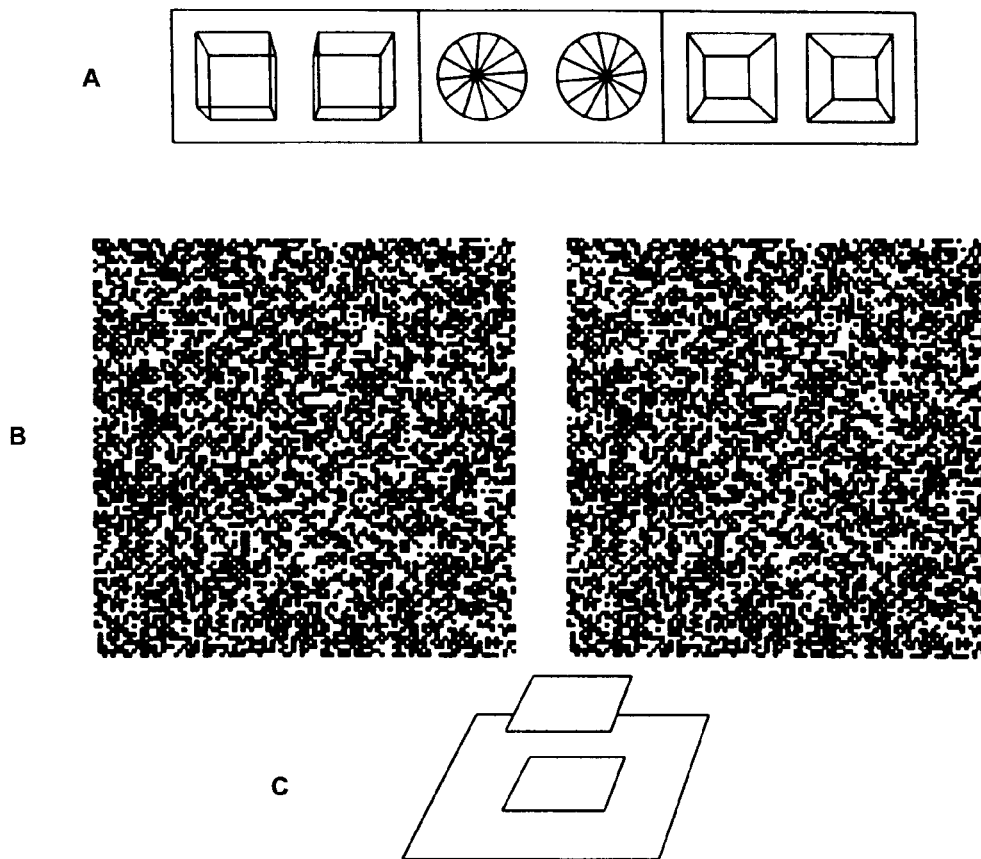
moždane kore istodobno šalju **dodatni (korolarni) signal** u druga moždana područja (npr. u vidna polja moždane kore). To vidnim poljima nagovijesti pojavu očnog pokreta određenog opsega i usmjerenosti, pa ta polja usporede očekivani očni pokret s kretanjem slike gledanog predmeta na mrežnici. Ako su ta dva kretanja sukladna, znamo da su se pomicala oči, a ne predmet u vidnom polju. Ako nisu sukladna, znamo da se pomaknuo predmet u vidnom polju. Tu teoriju podupiru dvije vrste pokusa. Prvu vrstu pokusa možete i sami načiniti. Zatvorite jedno oko, a prst nježno prislonite sa strane na gornju vjeđu drugog (otvorenog) oka. Potom gledajte rub knjige i pritom prstom blago gurajte očnu jabučicu otvorenog oka. Ne čini li vam se da se knjiga pokrenula? Oko je pasivno pomaknuto, a mozak pritom nije odaslao motoričke zapovijedi očnim mišićima – nije bilo korolarnog okidanja i stoga je mozak pomicanje slike knjige po mrežnici protumačio kao stvarno kretanje knjige, a ne kao pasivno pomicanje oka! Druga vrsta pokusa je obrnuta prethodno opisanome. Ako mozak očnim mišićima zapovijedi kontrakciju, ali se oči ipak ne pomaknu, teorija korolarnog okidanja predviđa da će nam se učiniti kako se vidni prizor pomaknuo (jer je mozak signalizirao da se očekuje očni pokret). Izostanak stvarnog očnog pokreta uzrokuje pojavu nesklada između signala korolarnog okidanja i vidnog aferentnog signala iz mrežnice. To mozak tumači kao kretanje vidnog prizora. U takvom pokusu je znanstvenik Stevens 1976. godine samom sebi privremeno paralizirao očne mišiće. Kad je neuspješno pokušao pomaknuti oči, činilo mu se da se vidni prizor pokreće, baš kao što teorija i predviđa. Te dvije teorije se međusobno ne pobijaju, nego se dopunjuju – oba mehanizma djeluju u percepciji kretanja, svaki pod određenim okolnostima.

Glavni primjeri prividnog kretanja su stroboskopsko kretanje i autokineza

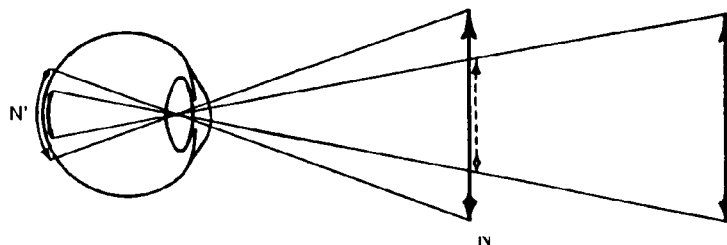
Prividno kretanje je vrsta vidne iluzije – opažamo kretanje, a pritom nema stvarnog pomicanja fizičkog objekta.

Autokineza (samokretanje) je vrsta prividnog kretanja. U posve zamračenoj sobi promatrajte vrh upaljene cigarete, ostavljene u pepeljari na stolu udaljenom oko 1 metar. Nakon nekoliko minuta, čini se da se vrh cigarete polagano okreće, što je iluzija. Vjeruje se da ta iluzija nastaje združenim djelovanjem korolarnog okidanja i polaganog spontanog pomicanja očiju. Naime, dok piljimo u vrh cigarete, oči se spontano i neovisno o volji polagano pomiču (riječ je o vrlo malim pomacima) i bez voljne motoričke zapovijedi za takve pokrete (nema korolarnog okidanja). Stoga mozak malo pomicanje slike gledanog predmeta po mrežnici tumači kao kretanje tog predmeta, a ne kao pomicanje oka.

Mnogo važniji primjer prividnog kretanja je **stroboskopsko kretanje**. Tu pojavu opažamo kad se dva mirujuća izvora svjetla (npr. dvije žarulje), postavljena na određenom razmaku, naizmjenice pale i gase određenom učestalošću. Primjerice, svaka žarulja se pali i gasi istom frekvencijom, ali međusobno nisu u fazi – jedna se upali taman kad se druga ugasi i obrnuto. Tad nam se čini da "prugica svjetla" putuje od žarulje A prema žarulji B, odnosno da jedna upaljena žarulja šeta između mjesta A i mjesta B. To je prividno **stroboskopsko kretanje** (= **beta-kretanje**, **fi-kretanje**). Ako je frekvencija izmjeničnog paljenja i gašenja dviju žarulja preniska, opažamo dva svjetla koja se naizmjenice pale i gase (to se zbiva kad je vremenski razmak između



Slika 29-13. A. Primjeri stereograma; svaki par likova (stereograma) opažamo kao jedinstven trodimenzionalni objekt kad ih na odgovarajući način promatramo kroz stereoskop. B i C. Stereogrami nasumičnih točaka: kad ove uzorke promatramo monokularno (B) izgledaju nam kao uniformno raspoređena masa crnih i bijelih mrlja smještenih u istoj ravnini. No, kad iste uzorke pogledamo kroz stereoskop (C), uočiti ćemo da središnji kvadrat (= lik) »lebdi« iznad ostatka točaka (= pozadina). Ovakve stereograme nasumičnih točaka u proučavanje percepcije dubine i stereoskopskog vida uveo je *Bela Julesz*.



Slika 29-14. Konstantnost veličine. Dijagram prikazuje relativnu veličinu dvije retinalne slike, N' i F' , što ih na mrežnici prave jednako veliki ali različito udaljeni predmeti N i F . Predmet F je dvostruko udaljeniji od oka nego predmet N ; stoga je njegova slika na mrežnici upola manja (slika predmeta na mrežnici je obrnuto proporcionalna udaljenosti predmeta od oka). Uočite da jednako veliku sliku na mrežnici (kao F') može proizvesti i upola manji predmet S ukoliko je smješten na udaljenosti na kojoj je i predmet N . Za pojedinosti vidi tekst.

paljenja žarulja dulji od 200 milisekundi). Ako je frekvencija previsoka, čini se da dva odvojena svjetla istodobno i postojano svijetle (kad je vremenski razmak između paljenja žarulja kraći od 30 milisekundi). Stroboskopsko kretanje vrlo dobro opažamo kad se žarulje pale u razmaku od oko 60 milisekundi.

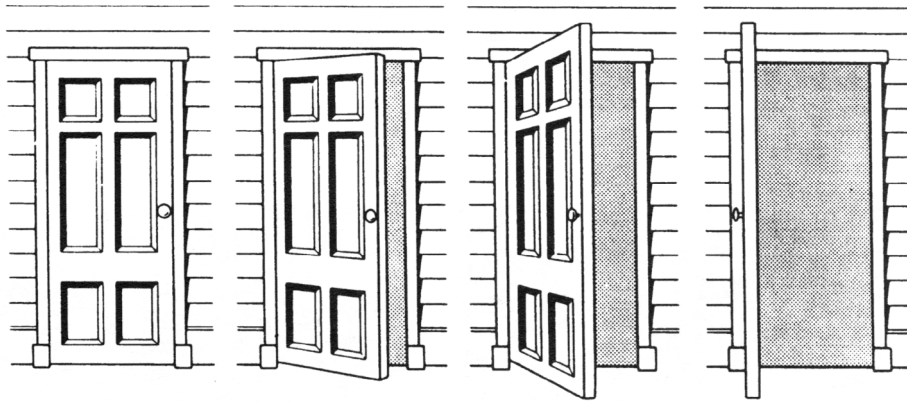
Stroboskopsko kretanje se rabi u reklamama u kojima slova naizgled putuju slijeva na desno po zaslonu. No, na toj pojavi se temelje i kinu ili TV-filmovi. Film je niz fotografija, pri čemu svaka sljedeća prikazuje prizor vrlo sličan prethodnom, ali su pokretni predmeti na svakoj sljedećoj fotografiji blago pomaknuti. Kad se na zaslon svake sekunde projiciraju 24 uzastopne slike (s kratkim razdobljem mraka između svake!), imamo dojam glatkog prividnog kretanja predmeta i osoba. Zapravo, u jednoj

sekundi se prikazuju 24 različite uzastopne fotografije, no kako se svaka fotografija prikaže tri puta zaredom, konačna frekvencija prikazanih slika je 72 u sekundi.

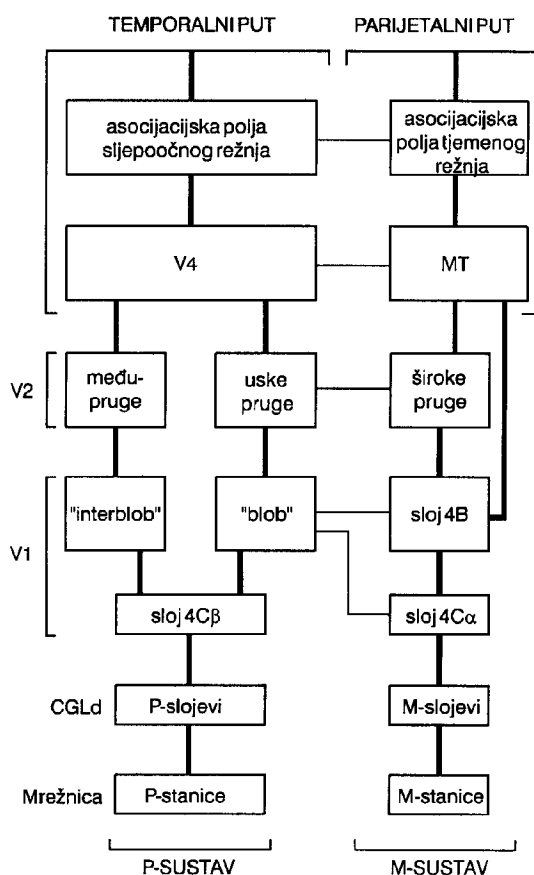
Opazanje dubine se temelji na tri vrste osjetnih pokazatelja: statičkim i dinamičkim monokularnim te binokularnim

Opazanje dubine je sposobnost uočavanja uzajamnog položaja predmeta u gledanom prostoru i njihove udaljenosti od nas. To je proces pretvaranja 2D-slike predmeta na mrežnici u 3D-opažajni dojam, a temelji se na tri vrste osjetnih pokazatelja:

- a) statičkim monokularnim pokazateljima,
- b) dinamičkim monokularnim pokazateljima,



Slika 29-15. Konstantnost oblika. Projicirane slike vratiju u različitim fazama otvaranja se znatno razlikuju, a mi ipak cijelo vrijeme opažamo pravokutna vrata. Za pojedinosti vidi tekst.



Slika 29-16. Strukturno-funkcionalni elementi P-sustava i M-sustava nazočni su na svim hijerarhijskim razinama vidnog sustava. **P-sustav:** P-stanice u mrežnici, P-slojevi u CGLd, podsloj 4Cβ te »blobs« i »interblobs« u polju V1, uske pruge i međupruge u polju V2, te nastavak (preko polja V4) u asocijacijska polja sljepoočnog režnja (temporalni put). **M-sustav:** M-stanice u mrežnici, M-slojevi u CGLd, podslojevi 4Cα i 4B u polju V1, široke pruge u polju V2 te nastavak (preko polja MT = V5) u asocijacijska polja tjemnog režnja (parijetalni put). Za pojedinosti vidi tekst i sl. 29-17. Nacrtno prema DeVoe i Van Essen (1988) i Merrigan i Maunsell

c) binokularnim pokazateljima, tj. stereoskopskim pokazateljima binokularnog dispariteta.

Monokularni pokazatelji omogućuju percepciju dubinskih odnosa na većim udaljenostima (obično više od 30 m u prostoru od nas). Na takvim udaljenostima su slike vidnog prizora na obje mrežnice gotovo identične, pa je percepcija ciklopska (kao da gledamo jednim okom). Ipak, na takvoj

udaljenosti (ili pak gledajući samo jednim okom!) prilično dobro uočavamo prostorne odnose predmeta, oslanjajući se na monokularne osjetne pokazatelje. Četiri takva pokazatelja su statička i poznavali su ih već renesansni slikari; stoga su to tzv. slikarski pokazatelji dubine (sl. 29-9). Peti monokularni pokazatelj, paralaksa kretanja, je dinamički. Statički monokularni pokazatelji su ovi:

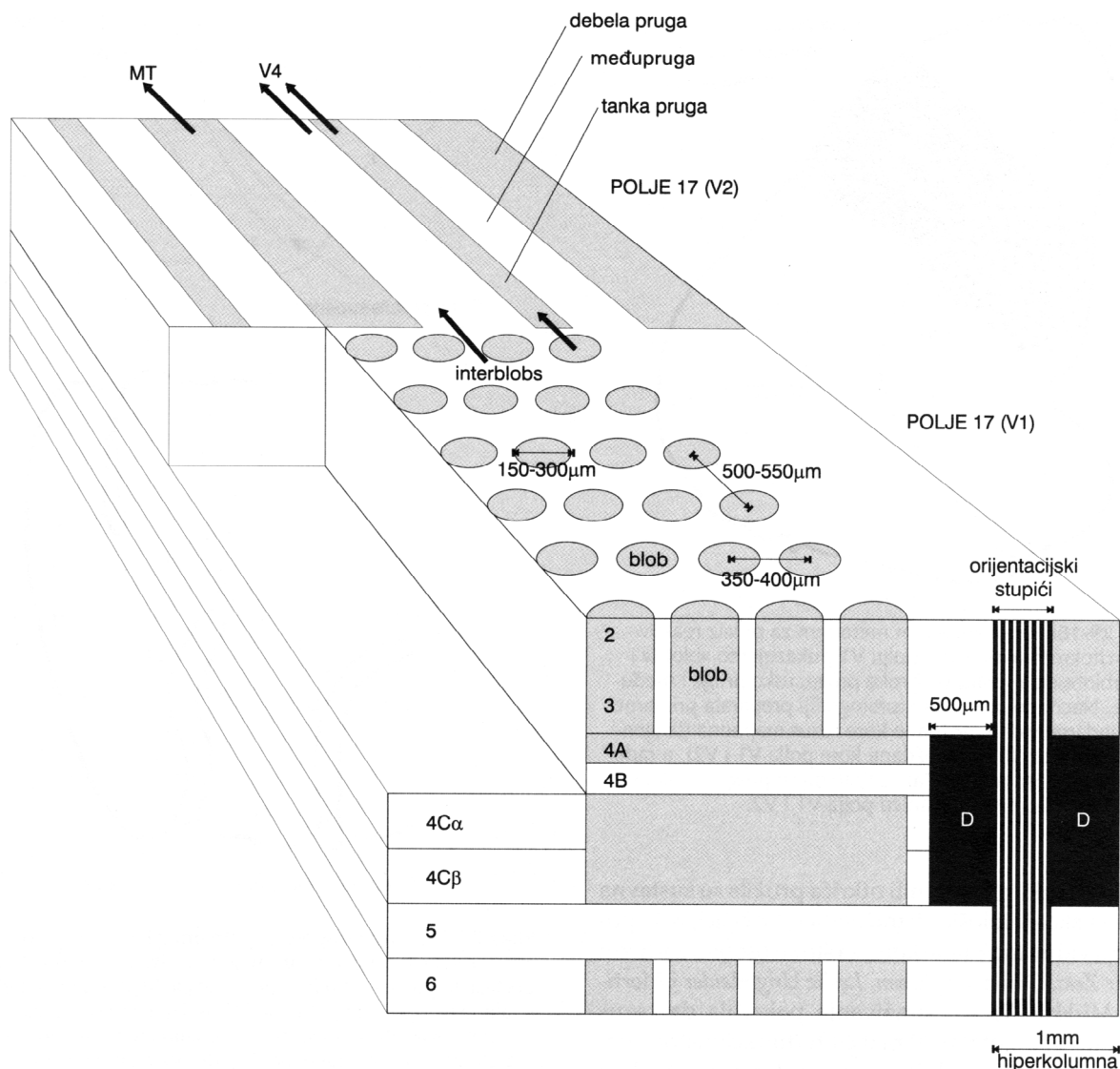
- 1) **Prethodno poznata veličina:** ako iz prethodnog iskustva nešto znamo o veličini osobe i predmeta, možemo procijeniti koliko su osoba ili predmet od nas udaljeni (sl. 29-9, primjer dječaka 1 i odrasle osobe 3).
- 2) **Interpozicija** (umetnutost, djelomično prekrivanje): kad predmet djelomice prekriva obrise drugog predmeta, zaključujemo da nam je bliži (sl. 29-9, predmet 4).
- 3) **Linearna perspektiva i perspektiva veličine:** usporedne crte (npr. tračnice) prividno konvergiraju u daljini, a što je veća konvergencija, to se udaljenost čini većom. Vidni sustav konvergenciju tumači kao dubinu pretpostavljajući da usporedne crte ostaju usporedne.
- 4) **Raspodjela sjenki i osvjetljenja** (*chiaro-scuro*, kao na Rembrandtovim slikama): specifična raspodjela osvjetljenih dijelova i sjenki u vidnom prizoru daje upečatljiv dojam trodimenzionalnosti.

Dinamički monokularni pokazatelj je **paralaksa kretanja**. Dok glavu i/ili glavu i tijelo okrećemo slijeva nadesno, ili se brzo krećemo kroz okolinu, slike predmeta se pomiču po mrežnici, a pritom se čini da se bliski predmeti pokreću brzo i u smjeru suprotnom od smjera našeg kretanja, dok se udaljeni predmeti pokreću sporije. Pri vožnji vlakom, daleko brdo miruje na svom mjestu, a telegrafski stupovi i stabla drvoreda "prolijeću" pokraj nas.

Napokon, dojam dubine u 2D-slikama uspješno nam pružaju i **gradijenti teksture** (sl. 29-10), tj. relativna gustoća rasporeda istovrsnih elemenata vidnog prizora. Što su ti elementi u određenom smjeru zgusnutiji, a pritom i manji, to je dojam dubine i udaljenosti izraženiji (sl. 29-10).

Slikari odavno poznaju još jedan vrlo učinkovit monokularni pokazatelj dubine – **zračnu perspektivu**.

Naime, predmete gledamo kroz zrak u kojem je suspendirano mnogo raznovrsnih čestica i određena količina vodene pare (izmaglica). Što je predmet udaljeniji, vidimo ga kroz veću količinu takvih čestica, pa izgleda "zamagljeniji". Najslavniji primjer uporabe zračne perspektive je *sfumato* (Leonardo da Vinci – Mona Lisa).

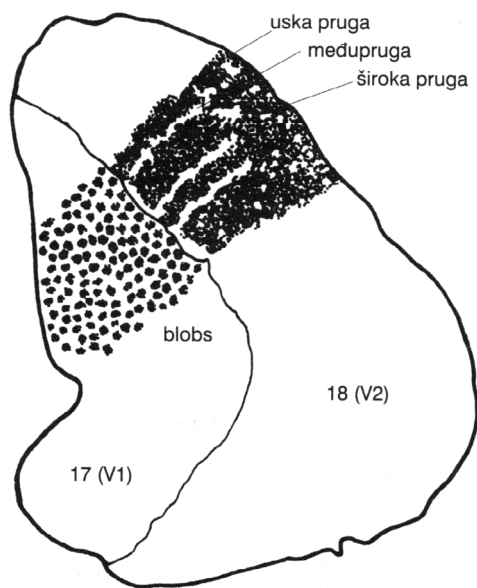


Slika 29-17. Modularno ustrojstvo elemenata M- i P-sustava u poljima 17 (= V1) i 18 (= V2). Polje V1 sadrži okularno-dominantne stupiće u IV. sloju (crni stupići na frontalnom, a crno-bijele zebaste pruge na tangencijalnom presjeku kroz IV. sloj) i orijentacijske stupiće (uske crno-bijele pruge kroz svih šest slojeva); jedan lijevi (L), jedan desni (D) okularno-dominantni stupić i oko 20 orijentacijskih stupića zajedno čine hiperkolumnu Hubela i Wiesela (za pojedinosti vidi 28. poglavlje!). Vidne informacije obrađene u tim stupićima rabe i M- i P-sustav. Asocijacijski slojevi (2+3) polja V1 i polja V2 također sadrže posebne kortikalne module što imaju pojačanu histokemijsku reaktivnost na mitohondrijski enzim citokrom-oksidadazu. U polju V1 to su »blobs« (»interblobs« su nereaktivna međupodručja), a u polju V2 to su debele i tanke pruge (međupruge su nereaktivna područja). Sloj 4B u polju V1 i debele pruge u polju V2 su dio M-sustava; »blobs«, »interblobs«, tanke pruge i međupruge su dio P-sustava. Za pojedinosti vidi tekst. Nacrtno, uz izmjene, prema Hendrickson (1985).

Stereoskopski pokazatelji binokularnog dispariteta omogućuju opažanje dubinskih odnosa na malim udaljenostima

Percepcija dubinskih (prostornih) odnosa oku bliskih predmeta (udaljenih najviše 30 metara) temelji se na monokularnim, ali i na posebnoj vrsti binokularnih osjetnih pokazatelja dubine. Riječ je o **stereoskopskom vidu**, tj. o stereoskopskim pokazateljima binokularnog dispariteta. **Stereopsija** (*stereopsis*) je sposobnost uočavanja dubine u vidnom prizoru na temelju binokularnog (retinalnog) dispariteta slike gledanog predmeta na mrežnici lijevog i desnog oka. Oči su razmaknute nekoliko centimetara, pa svako oko predmet gleda pod nešto drugačijim kutom i zbog toga u nekim slučajevima slika predmeta pada na ponešto različita područja lijeve i desne mrežnice (sl. 29-11). Kad pogled pozorno usmjerimo (fiksiramo) na bliski predmet, konvergentni očni pokreti omogućće konvergenciju lijeve i desne crte zagledanja u istu **točku fiksacije**. Točka

fiksacije se projicira u korespondentne centralne dijelove obje mrežnice. Kad gledamo udaljene predmete, crte zagledanja ne konvergiraju, nego su usporedne. Ravnina što prolazi okomito kroz točku fiksacije je **ravnina fiksacije**, a sve točke smještene u njoj su izoštrene i jasno uočljive. Zapravo, riječ je o zakrivljenoj ravnini, sastavljenoj od svih točaka vidnog prizora što se projiciraju na korespondentne dijelove dvaju mrežnica i stoga se stapaju u jedinstvenu sliku (uz dani stupanj konvergencije). Ta zamišljena zakrivljena ravnina je **horopter** (sl. 29-12). Oko nije idealni geometrijski optički sustav, pa postoji uski pojas prostora tik ispred i tik iza horoptera, sastavljen od točki što se također stapaju u jedinstvenu sliku predmeta, tj. padaju također na korespondentne točke dvaju mrežnica. To je **Panumovo polje fuzije** (sl. 29-12). No, za razliku od malih točaka, trodimenzionalni vidni prizor (ili pojedinačni gledani predmet) na mrežnici lijevog i desnog oka ostavlja ponešto različitu sliku. U to se lako



Slika 29-18. Histokemijskom metodom za prikaz reaktivnosti citokrom-oksidadaze u polju V1 prikazujemo »blobs« i »interblobs«, a u polju V2 široke pruge, uske pruge i među-pruge. Nacrtno prema mikrofotografiji preparata primarne i sekundarne vidne moždane kore rezus majmuna (tangencijalni rez kroz III. sloj moždane kore polja V1 i V2), u radu Livingstone i Hubel (1987a). Uočite da su pruge u polju V2 usmjerene okomito na granicu polja V1 i V2.

uvjeriti kad zažmirimo prvo na jedno, pa onda na drugo oko, dok gledamo neki predmet. Pritom se bliski predmet prividno pomiče u stranu. Na taj disparitet se prilagođavamo procesom **osjetne fuzije**, tj. konvergencijom obje crte zagledanja u istu točku fiksacije (da bi slika predmeta pala na korespondentna područja mrežnica i predmet se vidio kao jedan, a ne udvostručen). No, osjetna fuzija pri motrenju 3D-tijela i prizora nije savršena; stoga i nastaje **retinalni (binokularni) disparitet**. Što je dio vidnog prizora udaljeniji od ravnine fiksacije, to je veći binokularni disparitet.

Naime, udaljenost slike predmeta od središta obje retine omogućuje vidnom sustavu da proračuna udaljenost predmeta u odnosu na točku fiksacije. Svaka točka gledanog predmeta, što je bliža ili udaljenija od točke fiksacije, projicira se na mrežnicu na određenoj udaljenosti od središta. Pritom su bliži dijelovi predmeta projicirani na većem vodoravnom razmaku na mrežnici, dok su udaljeniji dijelovi predmeta projicirani na mrežnicu manje razmaknuto (sl. 29-11). Dakle, točke gledanog predmeta koje su dalje ili bliže od ravnine fiksacije se projiciraju na ponešto različite dijelove lijeve i desne mrežnice, a tako nastali disparitet služi kao osjetni pokazatelj za **stereopsiju**, tj. opažanje trodimenzionalnosti čvrstih tijela i odnosa u vidnom prizoru.

Stereoskopski vid je otkriven tek 1838. godine, kad je engleski fizičar Charles Wheatstone izumio posebnu optičku napravu, **stereoskop**. U tu se napravu postavila dva **stereograma**, tj. slike istog predmeta nacrtane ili fotografirane pod različitim kutom, koji odgovara kutu gledanja lijevog odnosno desnog oka (sl. 29-13A), tako da svako oko (kad pogledamo u stereoskop) vidi samo jednu sliku. Međutim, učinak stereoskopa je takav da umjesto dvije različite plošne slike vidimo istodobno s oba oka jednu stopljenu trodimenzionalnu sliku dotičnog predmeta.

Očigledno, mozak nekako proračuna disparitet slika s lijeve i desne mrežnice i na temelju toga procjenjuje udaljenost. Do 1960. općenito se vjerovalo da mozak mora prvo prepoznati gledane predmete da bi mogao usporediti korespondentne ili disparatne točke slike predmeta na lijevoj i desnoj mrežnici. Dakle, vjerovalo se da je stereopsija kasni (kortikalni) stadij obrade vidnih informacija. No, tada je Bela Julesz dokazao da je takvo shvaćanje pogrešno. Naime, Julesz je rabio u pokusima **stereograme nasumičnih točaka** (engl. random dot stereograms, sl. 29-13B) i tako je uspio dokazati da za opažanje dubine nije potrebno prethodno monokularno prepoznavanje oblika gledanog predmeta – jedini prijeko potrebni osjetni pokazatelj za stereopsiju je retinalni disparitet! Ti su pokusi također pokazali da do stereopsije ne dolazi na razini mrežnice ili CGLd, nego tek na razini primarnog vidnog polja moždane kore, gdje po prvi put dolazi do konvergencije signala iz oba oka na jedan kortikalni neuron. Takvu vrstu stereoskopskog opažanja Julesz je slikovito nazvao ciklopskom percepcijom.

Pojava opažajnih konstantnosti pokazuje da se vidno opažanje oslanja na postojana svojstva okolnih objekata, a ne na varljive i neprekidne promjene obrazaca vidnih podražaja

Kad god se promijeni prostorni odnos promatrača i gledanog predmeta (zbog kretanja predmeta i/ili promatrača, promjene kuta gledanja, itd.) ili intenzitet osvjetljenosti vidnog prizora, obrazac vidnih podražaja na mrežnici se bitno promijeni. Pritom se ne mijenja samo intenzitet osvjetljenja, nego i veličina i oblik slike projiciranog predmeta na mrežnici. Takve se promjene odvijaju gotovo neprekidno, a ipak boje, veličinu i oblike opažamo kao postojana svojstva predmeta. Riječ je o pojavi **opažajnih konstantnosti**, što jasno pokazuje da se vidna percepcija ne temelji samo na fizičkim parametrima 2D-slike na mrežnici. Vidna percepcija se očigledno bitno oslanja na postojana fizička svojstva stvarnih predmeta (npr. oblik, veličinu), a ne tek njihovih retinalnih slika. To ima znatnu prilagodbenu vrijednost, jer se onda opaženi svijet sastoji od uglavnom postojanih objekata s trajnim fizičkim svojstvima. Dva jednostavna primjera su **konstantnost veličine** (sl. 29-14) i **konstantnost oblika** (sl. 29-15).

P-sustav i inferotemporalni vidni korteks imaju ključnu ulogu u percepciji boja i oblika, a M-sustav i parijetalni vidni korteks omogućuju percepciju kretanja

Elementi M-sustava i P-sustava su nazočni na svim hijerarhijskim razinama vidnog sustava

U suvremenim istraživanjima vida i vidnog sustava ključnu ulogu ima teorija o postojanju dva velika usporedna sustava (informacijska kanala) za prijenos vidnih informacija od mrežnice do asocijacijskih područja moždane kore. To su **P-sustav** (= sustav/kanal za opažanje boja i oblika, kolor-oponentni sustav) i **M-sustav** (= sustav za opažanje kretanja i akromatski vid; sustav širokog spektra, kanal luminancije).

Građevni i funkcionalni elementi oba sustava su nazočni na svim hijerarhijskim razinama vidnog sustava (sl. 29-16, 29-17). Ganglijske P-stanice mrežnice se projiciraju u P-slojeve CGLd, a ganglijske M-stanice mrežnice se projiciraju u M-slojeve CGLd. Razdvojenost M i P-sustava je očuvana i na

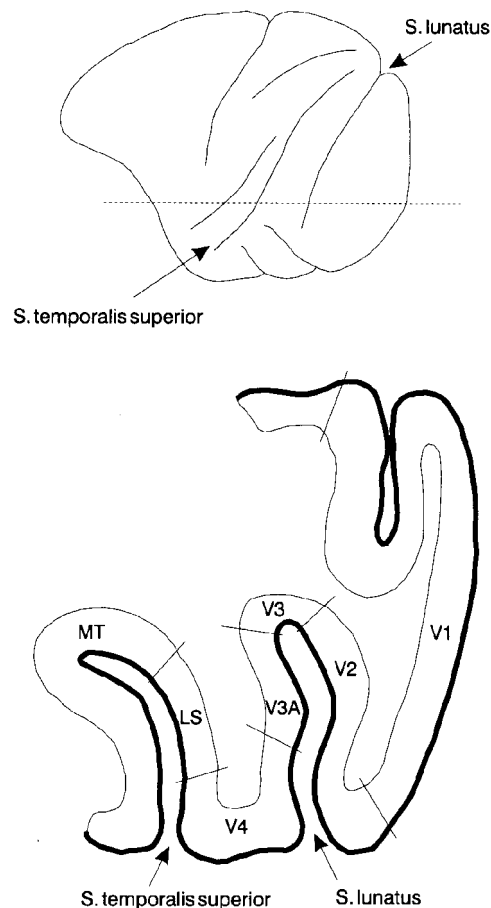
razini završetka genikulokortikalne projekcije u IV. sloju primarne vidne moždane kore (polje V1 = polje 17), jer se M-slojevi CGLd projiciraju u podsloj 4C α , a P-slojevi CGLd u podslojeve 4A i 4C β . No, oba su sustava velikim dijelom jasno razdvojena i u mnogim kortikalnim vidnim poljima, što se temelji na tri vrste anatomskih odnosa (sl. 29-16 i 29-17):

- interlaminarnim neuronskim vezama unutar polja V1,
- asocijacijskim neuronskim vezama što odabirno povezuju pojedine odjeljke polja V1 s funkcionalno srodnim odjeljcima polja V2,
- zasebnim asocijacijskim vezama što se jedne strane povezuju polje V2 s polje V4 i asocijacijskim vidnim poljima sljepoočnog režnja (= **temporalni put**, povezan s P-sustavom), a s druge strane povezuju polja V1 i V2 s poljem MT i asocijacijskim poljima tjemennog režnja (= **parijetalni put**, povezan s M-sustavom).

Vidne informacije obrađene u OD kolumnama i orijentacijskim kolumnama polja V1 se dostavljaju na uporabu i M-sustavu i P-sustavu. No, primjenom histokemijske metode za prikaz reaktivnosti posebnog mitohondrijskog enzima, citokrom-oksidadze, otkriveno je da u asocijacijskim slojevima (2+3) polja V1 i polja V2 postoje dodatni kortikalni moduli (sl. 29-18). U polju V1 to su periodične i pravilno raspoređene “mrlje” pojačane aktivnosti citokrom oksidadze, a različiti autori isprva su ih različito nazivali (dots, patches, puffs, spots, splotches), dok se nije uvriježio izraz Davida Hubela i Margaret Livingstone – “**blobs**”. Jedan blob je okrugao ili ovalan, promjera 150-200 μm (u rezus majmuna), a blobovi su poredani u usporedne nizove. Pritom je razmak između pojedinih blobova u nizu 500-550 μm , a razmak između nizova 350-400 μm (sl. 29-17). Područja između blobova, slabo reaktivna na citokrom-oksidadzu, su “**interblobs**”. Slični moduli pojačane reaktivnosti na citokrom-oksidadzu su pronađeni i u polju V2. To su **široke i uske pruge** pojačane reaktivnosti te slabo reaktivne **međupruge** što ih razdvajaju (sl. 29-18).

Otkriće tih kortikalnih modula je postalo iznimno značajno kad je nizom elektrofizioloških i psihofizičkih pokusa na rezus majmunima jasno pokazano da su neuroni smješteni unutar blobova (u V1) i uskih pruga (u V2) dio P-sustava za opažanje boja i oblika, dok su npr. neuroni smješteni unutar širokih pruga (u V2) dio M-sustava za opažanje kretanja. Štoviše, nizovi blobova u polju V1 su raspoređeni tako da se pokalopaju s uzdužnom osi okularno-dominantnih kolumni, pa i to ukazuje na njihovu važnost za razumijevanje funkcionalnog modularnog ustrojstva vidne moždane kore. Drugi skup značajnih otkrića pružila su sustavna anatomsko-fiziološka istraživanja asocijacijskih područja vidne moždane kore, koja su pokazala da rezus majmun ima gotovo 30 različitih (funkcionalno specijaliziranih) kortikalnih polja unutar asocijacijskog područja vidne moždane kore okcipitalnog, parijetalnog i temporalnog režnja. Ta vidna polja čine oko 60% čitavog neokorteksa rezus majmuna, a njihove uzajamne asocijacijske i komisurne veze su vrlo brojne i složene (dosad je opisano više od 300 zasebnih putova!). Istaknimo sljedeće spoznaje (sl. 29-16):

- Jedna od ključnih uloga primarnog vidnog polja V1 je razdvajanje različitih vrsta vidnih informacija vezanih uz opažanje boja, oblika, kretanja i stereoskopske dubine, te usmjeravanje tako razdvojenih informacija u odgovarajuća funkcionalna područja polja V2.



Slika 29-19. Prikaz rasporeda primarnog i asocijacijskih vidnih kortikalnih polja u rezus majmuna. Polje V4 je ključna postaja za povezivanje P-puta s asocijacijskim poljima parijetalnog režnja, a polje MT (= V5) je ključna postaja za povezivanje M-puta s asocijacijskim poljima temporalnog režnja. Za pojedinosti vidi tekst. Pojednostavljeni crtež prema Zeki (1993).

- Polje V2 tako razdvojene vidne informacije dalje usmjerava u dvije velike skupine asocijacijskih vidnih polja – parijetalnu i temporalnu.
- Asocijacijska vidna polja temporalnog režnja poglavito su uključena u opažanje boja i oblika, dok su asocijacijska vidna polja parijetalnog režnja ključna za opažanje kretanja u vidnom polju.
- Asocijacijska vidna polja V4 i V5 (= MT) su ključne postaje pri preusmjeravanju vidnih informacija iz polja V1/V2 u parijetalna ili temporalna vidna polja. Pritom je polje V4 ključni posrednik u prijenosu informacija iz P-puta (oblici i boje) u sljepoočni režanj, dok je polje V5 (= MT) ključni posrednik u prijenosu informacija iz M-puta (kretanje) u parijetalni režanj.

Na temelju navedenih otkrića, do 1991. se općenito vjerovalo da P-sustav ima glavnu ulogu u opažanju boja i elemenata vidnog prizora s velikom prostornom učestalošću (tj. finih pojedinosti), dok M-sustav ima glavnu ulogu u opažanju kretanja, skotopnom (akromatskom) vidu i uočavanju vidnih podražaja slabog kontrasta (stoga je M-sustav slikovito nazvan kanalom luminancije). No, kasniji pokusi na majmunima su potaknuli “popravljeno” tumačenje navedene teorije o funkcijama M i P-sustava. Riječ je o psihofizičkim pokusima sprovedenim u izoliranim uvjetima (kad se granica dva dijela vidnog prizora uočava jedino na temelju kontrasta boje, ali je eliminiran kontrast luminancije, tj. jarkosti – takvi uvjeti bi prema klasičnom shvaćanju trebali selektivno onesposobiti

M-sustav) te o pokusima u kojima su načinjene selektivne lezije (mehaničke ili neurofarmakološke) struktura P-sustava ili M-sustava, pa je psihofizički i fiziološki ispitana funkcija preostalog, "zdravog" sustava. Ti su pokusi ukazali na barem dvije važne novosti:

- M-sustav nije jedinstveni kanal luminancije – i P-sustav reagira na kontrast luminancije ako vidni podražaj ima malu prostornu učestalost.
- M-sustav nije jedini nositelj sposobnosti stereoskopskog vida, nego bar neke vidove te funkcije obavlja i P-sustav.

Iz tih nalaza je zaključeno sljedeće: P-sustav proširuje raspon vida u domeni većih prostornih učestalosti vidnih podražaja (razlikovanje finijih pojedinosti, npr. guste mrežice uskih pruga) i u domeni valne duljine (razlikovanje boja), dok M-sustav proširuje raspon vida u vremenskoj domeni (uočavanje učestalijeg titranja izvora svjetlosti) i u domeni skotopnog vida (gledanje u sumraku i po noći). P-sustav je ključan za razlikovanje boja, te za opažanje oblika i stereoskopske dubine kad su u pitanju vidni podražaji velike (ali ne i male!) prostorne učestalosti. M-sustav ima bitnu ulogu u opažanju kretanja i treperenja svjetlosti. No, i P-sustav može opažati kretanje i treperenje ako je riječ o vidnim podražajima velikog kontrasta i male vremenske učestalosti. Štoviše, oba sustava podjednako dobro reagiraju na kontrast jarkosti, pokazatelje stereoskopske dubine i oblika, ako vidni podražaj ima malu prostornu učestalost.

Po svemu sudeći, evolucija M i P- sustava u majmuna i čovjeka je proširila raspon vidnih funkcija. Naime, za vidni sustav s velikom moći razlučivanja (P-sustav) i preciznim razlikovanjem pojedinosti (oblika i boja) potrebni su:

- mali prozor u svijet (*fovea centralis*),
- toničko odgovor P-neurona (za optimalnu ekstrakciju statičkih prostornih informacija tijekom svakog kratkog razdoblja pažljivo usmjerenog pogleda – to u majmuna i čovjeka tipično traje svega 200-500 msec!)
- zasebni projekcijski putovi od svake vrste čunjića..

Međutim, slabo izražena konvergencija (u sustavu čunjići – P-stanice mrežnice) i tonički odgovor P-neurona ograničuju njihovu osjetljivost i sposobnost vremenskog razlučivanja vidnih podražaja. (Tipična svojstva neurona M-sustava su: veliko receptivno polje, velika osjetljivost i fazni odgovor). Slikovito govoreći, čini se da se tijekom evolucije primata i čovjeka M-sustav (kojeg imaju svi sisavci) u korist novostvorenog P-sustava odrekao obrade boja i oblika kad su u pitanju vidni podražaji velike prostorne učestalosti. Ponovimo ukratko anatomske ustrojstvo M-sustava i P-sustava.

M-sustav započinje ganglijskim M-stanicama mrežnice, što se projiciraju u M-slojeve CGLd. M-slojevi se projiciraju u podsloj 4C α polja V1. Interneuroni podsloja 4C α signale prenose do asocijacijskih neurona podsloja 4B, a dugi aksoni tih neurona se projiciraju u dva područja: a) izravno u polje MT (= V5) i b) prvo u široke pruge polja V2, a potom se neuroni širokih pruga projiciraju u polje MT. Napokon, polje MT je glavna postaja na putu prijenosa informacija M-puta u asocijacijska područja sljepoočnog režnja (inferotemporalni korteks).

P-sustav započinje ganglijskim P-stanicama mrežnice, što se projiciraju u P-slojeve CGLd. P-slojevi se projiciraju u podslojeve 4A i 4C β polja V1. Interneuroni tih podslojeva signale prenose do asocijacijskih piramidnih neurona 2. i 3. sloja polja V1 (onih u blobovima za informacije o boji, a

onih u interblobovima za informacije o obliku). Dugi aksoni tih asocijacijskih neurona se projiciraju u uske pruge i međupruge polja V2, a asocijacijski piramidni neuroni polja V2 se projiciraju u polje V4. Polje V4 je glavna postaja na putu prijenosa informacija P-puta u asocijacijska područja parijetalnog režnja.

Naravno, na razini asocijacijskih područja moždane kore M i P-sustav nisu posve razdvojeni. Postoje brojne dvosmjerne veze asocijacijskih polja parijetalnog i temporalnog režnja. No, glavna poruka ovog poglavlja je bila da su M i P-sustav praktički posve razdvojeni sve do razine polja V2. Klinički, neurološki i neuropsihološki nalazi na ljudima također pokazuju da parijetalni i temporalni korteks imaju različite vidne funkcije.

Postojanje M i P sustava je izravno dokazano i u ljudskom mozgu

Ako rezus majmun (mozak težine 150 grama) ima čak 30 kortikalnih polja uključenih u vidni sustav, razumno je očekivati da ih ljudski mozak ima barem toliko, ako ne i više. Pored toga, vidni sustav majmuna i čovjeka imaju vrlo slično anatomske i fiziološke ustrojstvo. Primjerice, blobovi i interblobovi postoje u ljudskom polju V1, a izravno je dokazano i postojanje OD kolumni u ljudskom polju V1. No, postoje i neke zanimljive razlike: u ljudskom polju V2 ne mogu se histokemijski prikazati naizmjenične široke i uske pruge te međupruge reaktivnosti na citokrom-oksidadu (umjesto toga se vidi nepravilna mreža reaktivnih mrlja). No, vrlo pravilni slijed takvih pruga i u ljudskom polju V2 se može prikazati nekim mijelohistokemskim metodama, te imunocitokemijskim bojanjem s posebnim antitijelima (Cat-301). Nadalje, jasne funkcionalne razlike parijetalnog i temporalnog korteksa (u smislu razdvojenosti M i P sustava) izravno su pokazane posebnim "neuroimaging" metodama u mozgu živih i zdravih dragovoljaca. Riječ je o metodama pozitrone emisije tomografije (PET) i funkcionalne magnetske rezonancije (fMRI = functional Magnetic Resonance Imaging). Tijekom takvih pokusa u dragovoljaca su jasno lokalizirana dva ključna polja dotad opisana u majmuna – polja V4 i V5 (= MT). Naravno, takvim pristupom jednako uspješno lokalizirana i ljudska polja V1 i V2, ali i niz drugih asocijacijskih vidnih polja (dosada već više od 10 polja). Napokon, i klasični i noviji neurološki i neuropsihološki nalazi jasno ukazuju da su uz ozljede sljepoočnog režnja i ventralne površine okcipitalnog režnja (P-sustava) jasno povezana dva karakteristična sindroma:

- Achromatopsia**, tj. gubitak sposobnosti prepoznavanja boja (uzrokovan ozljedom moždane kore ili supkortikalne bijele tvari, a ne ozljedom nižih razina vidnog puta).
- Prosopagnosia**, tj. gubitak sposobnosti prepoznavanja lica i sličnih složenih vidnih podražaja (npr. mrtve prirode).

S druge strane, ozljede parijetalnog režnja uzrokuju pojavu sindroma **cerebralne akinetopsije**, tj. specifične nesposobnosti opažanja kretanja podražaja u vidnom polju. Ključni nalaz novijih istraživanja je sljedeći: achromatopsia se javlja nakon ozljeda ljudskog polja V4 (i njegove okoline), prosopagnosia se javlja nakon ozljeda inferotemporalnog korteksa, a cerebralna akinetopsija se javlja nakon ozljeda ljudskog polja V5 (= MT) i njegove okoline. Prema tome, anatomske, funkcionalne i kliničke nalazi jasno ukazuju na postojanje zasebnog M i P sustava i u ljudskom mozgu.

Mirisi i okusi – kemijski osjeti

Kemijski osjeti (njih i okus) su filogenetski vrlo stari osjeti – mnoge niže životinje oslanjaju se jedino na ta dva osjeta u obavljanju niza vitalnih funkcija, npr. hranjenju, parenju, izbjegavanju grabežljivaca. No, njušni i okusni sustav imaju zapravo vrlo malo zajedničkih svojstava – osim činjenice da oba sustava započinju kemoreceptorima.

Njušni sustav

U njušni sustav ubrajamo njušni dio nosne sluznice, njušne živce i njušna područja središnjeg živčanog sustava. Njušni sustav ima 4 jedinstvena svojstva:

- Tijela primarnih aferentnih neurona nisu smještena u osjetnom gangliju, nego u osjetnom epitelu posebnog dijela nosne sluznice;
- Aksoni primarnih aferentnih neurona izravno ulaze u primitivnu moždanu koru njušne lukovice (dakle, u tom sustavu nema supkortikalnih sekundarnih osjetnih neurona);
- Primarni aferentni neuroni neprekidno umiru, a nadomještaju ih novi primarni neuroni;
- Cijeli njušni put (sve do asocijacijskih njušnih područja čeone moždane kore) je potpuno ipsilateralan.

Osjet njuha je vrlo različito razvijen u različitim životinja.

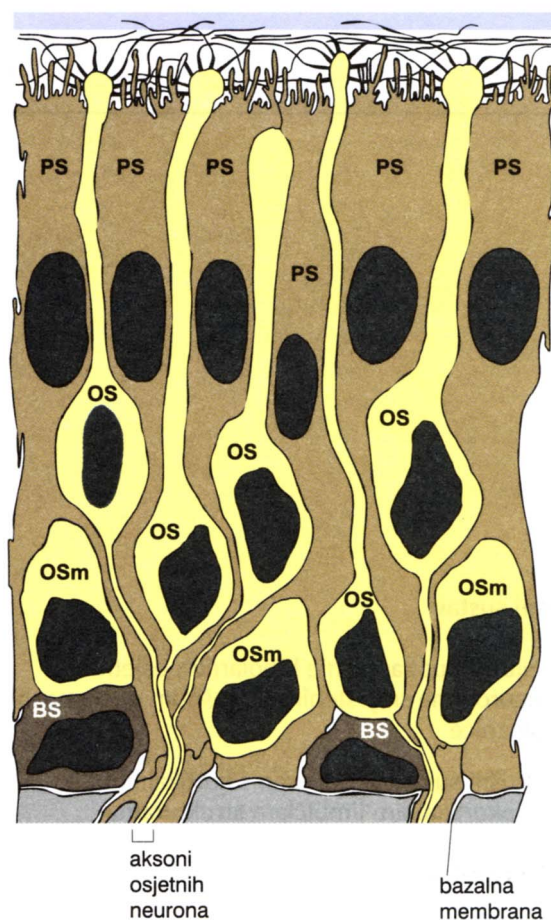
Makrozmatске su one životinje koje imaju moćno razvijen njuh (pas, mačka, glodavci). **Mikrozmatске** su životinje sa slabije razvijenim njuhom (delfini, kitovi, ljudi).

Njušni put započinje bipolarnim osjetnim neuronima smještenim u njušnom dijelu nosne sluznice

Njušni epitel zauzima gornju petinu lateralne i septalne stijenke nosne šupljine, a sastoji se od tri vrste stanica (sl. 30-1): osjetnih stanica, tj. primarnih aferentnih njušnih neurona, potpornih stanica i bazalnih stanica. Površina njušne sluznice u čovjeka je svega 2-5 cm², dok je u psa čak 100 cm² – jer, čovjek je mikrozmatско, a pas je makrozmatско biće.

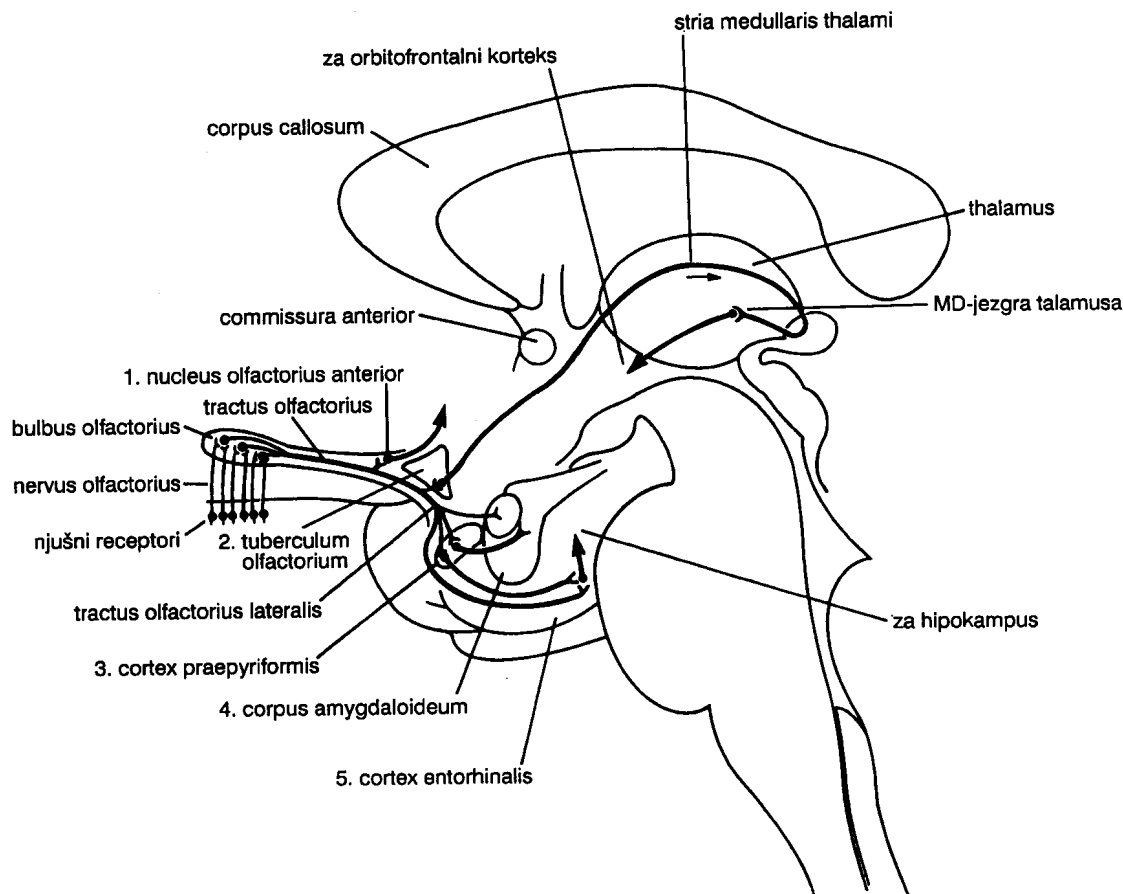
Primarni aferentni njušni neuroni su bipolarni, smješteni u sluznici, a ne u gangliju. Ima ih oko 6 milijuna (po 3 milijuna na svakoj strani). Njihovi aksoni oblikuju 100 ili više snopića njušnog živca (*fila olfactoria*), što kroz otvore na rešetastoj ploči etmoidne kosti ulaze u lubanjsku šupljinu i sinaptički završavaju u njušnoj lukovici. Sva *fila olfactoria* zajedno čine *nervus olfactorius*. To je jedini periferni živac izravno povezan s telencefalonom. Dendriti primarnih njušnih neurona sežu do površine njušne sluznice, a na vrhu svakog dendrita je lukovičasto proširenje i na njemu skup od 10 do 20 nepokretnih i dugih trepetljika (*cilia*). Te cilije sadrže njušne receptorne molekule, a međusobno se isprepleću kroz cijeli površinski sloj njušne sluznice. U tom sloju sluzi ima vrlo mnogo posebnog njušnog proteina, što visokim afinitetom veže molekule mirisnih tvari. Mirisne tvari su odoransi, pa su njihove molekule odorantne molekule. Stoga se i dotični protein naziva OBP (engl. odorant binding protein = protein što veže odorantne molekule). taj OBP luče posebne, Bowmanove žlijezde njušne sluznice, što proizvode vodenastu sluz za vlaženje i ispiranje njušne sluznice. No, njegova funkcija zapravo nije dobro upoznata;

možda pomaže koncentriranju odorantnih molekula u blizini receptora, možda služi kao nosač odorantnih molekula što same po sebi nisu topljive u vodenastoj sluzi, a možda služi odstranjivanju odorantnih molekula iz sluzi. Potporne stanice su razmještene između osjetnih bipolarnih neurona i s njima izgrađuju njušnu sluznicu. bazalne stanice služe kao preteče za stvaranje novih osjetnih neurona (u majmuna, pa stoga vjerojatno i u čovjeka, osjetni bipolarni neuroni žive svega mjesec dana i potom umiru, a nadomještaju ih nove osjetne stanice što se razvijaju iz bazalnih stanica).



Slika 30-1. Njušni dio nosne sluznice sastoji se od tri vrste stanica: osjetnih bipolarnih neurona (OS), potpornih stanica (PS) i bazalnih stanica (BS). Za pojedinosti vidi tekst.

Što se tiče samog procesa njušne osjetne transdukcije, bolje poznajemo sustave unutarstaničnih drugih glasnika nego sam receptorni mehanizam. U svakom slučaju, njušni receptori djeluju poput metabotropnih receptora, a pritom ključnu ulogu ima posebni trimerni G-protein, G_{olf}. Posredstvom metabotropnih receptora i G_{olf}, niz različitih odorantnih molekula potiče aktivaciju adenilil ciklaze (AC) i pojačanu sintezu cAMP u cilijama osjetnih neurona. No, neke odorantne molekule aktiviraju sustav inozitolnih fosfata (IP₃ i DAG). Posljedica vezanja odorantnih molekula za njušne receptore na cilijama je depolarizacija bipolarnog njušnog neurona i nastanak akcijskog potencijala



Slika 30-2. Ključne neuronske veze njušnog sustava. Za pojedinosti vidi tekst. Prema Kandel i sur. (1991), uz dopuštenje.

što kroz njušni živac putuje sve do njušne lukovice – tu je prva sinapsa njušnog puta.

Njušni sustav je povezan s kortikalnim i supkortikalnim limbičkim strukturama

Središnji dio njušnog sustava, njušni mozak (*rhinencephalon*), smješten je isključivo u telencefalonu. Sastoji se od sljedećih struktura: *bulbus olfactorius*, *tractus olfactorius*, *area olfactoria basalis*.

Njušna lukovica (*bulbus olfactorius*) je jajasta i počiva na rešetastoj ploči (*lamina cribiformis*) etmoidne kosti, a u nju kroz koštane otvore iz njušne šupljine ulaze centralni nastavci (*fila olfactoria*) njušnih osjetnih neurona smještenih u sluznici nosa.

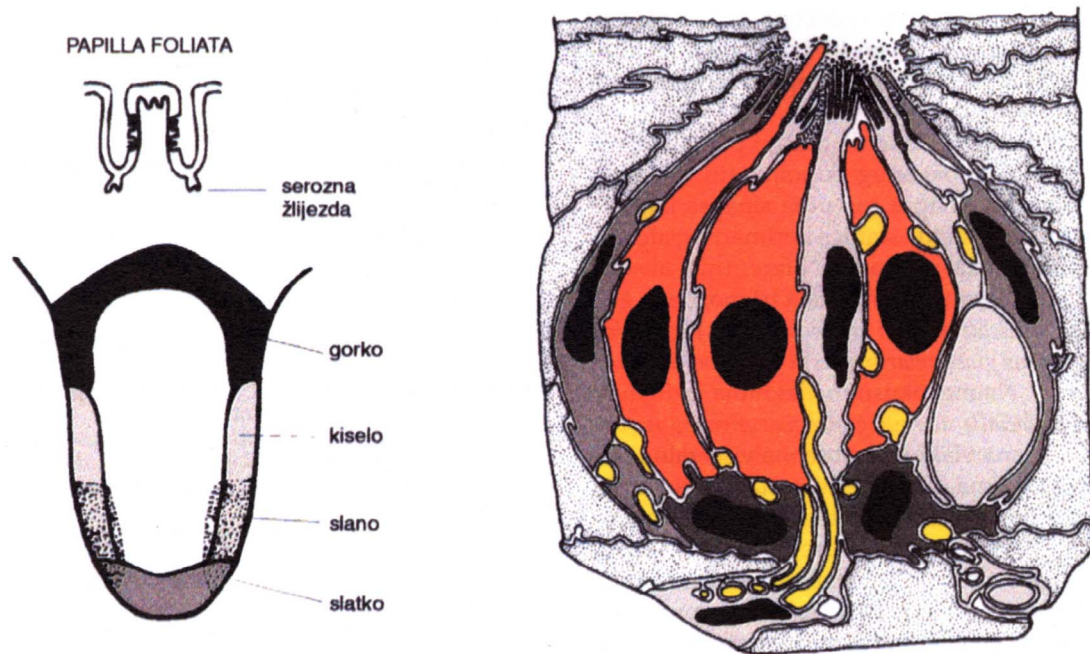
Njušna lukovica je posebna vrsta primitivne (paleokortikalne) moždane kore, no ima posebnu slojevitú građu (stoga je neki autori radije označuju kao kortikoidnu, a ne kortikalnu strukturu). Njušna lukovica sadrži dvije vrste ekscitacijskih projekcijskih neurona, što služe kao drugi neuron njušnog puta. To su **mitralne i kitičaste stanice** (engl. mitral cells, tufted cells). Aksoni tih projekcijskih neurona oblikuju njušni tračak, *tractus olfactorius*, što njušnu lukovicu povezuje s ostatkom mozga i kaudalno urasta u bazalnu površinu čeonog režnja. Na tom spojnóm mjestu se tračak podijeli u dva manja snopića, medijalni (*stria olfactoria medialis*) i lateralni (*stria olfactoria lateralis*).

Između ta dva snopića nastaje trokutasto njušno polje (*trigonum olfactorium*) u kojem se vidi mala njušna kvržica (*tuberculum olfactorium*). Izravno iza toga, bazalni dio površine moždanih polutki sadrži veći broj malih otvora, kroz koje u

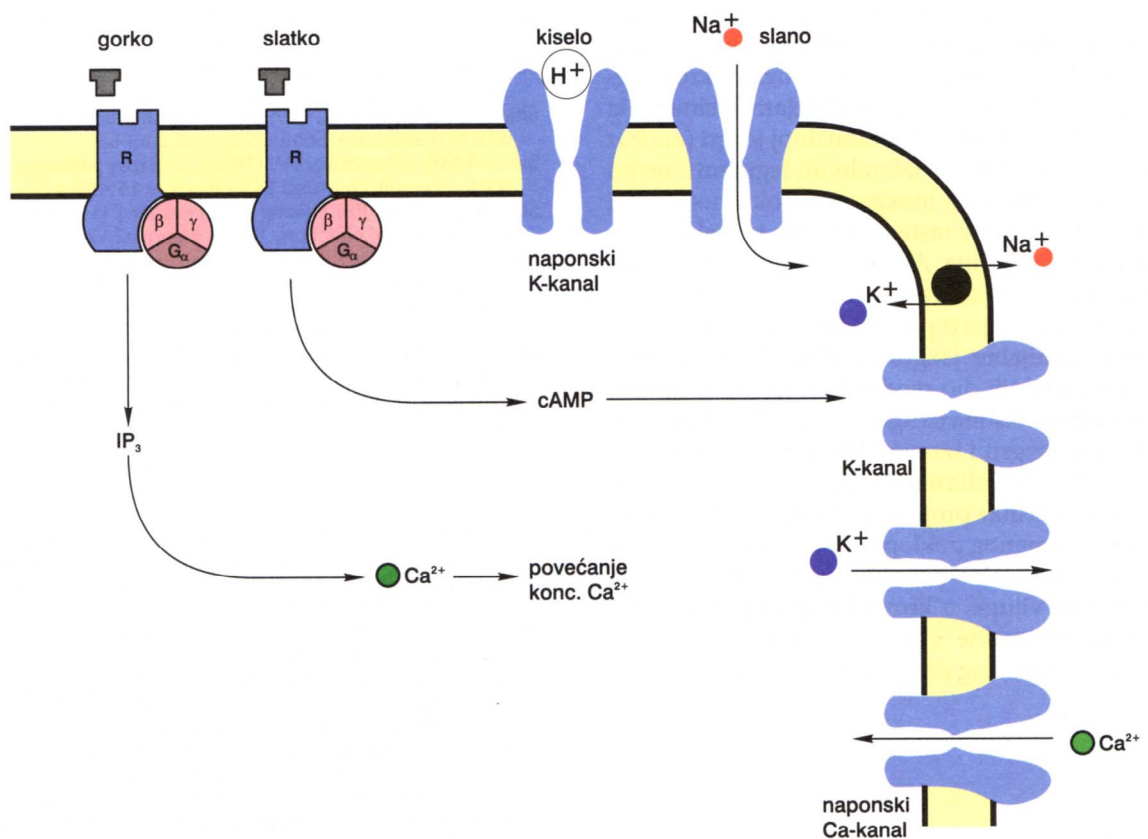
moždano tkivo ulaze krvne žile, pa je to područje nazvano *substantia perforata anterior*. Kaudalnu granicu tog polja čini vidni tračak (*tractus opticus*), a kad ga podignemo, ispod njega se vidi mala vijugica (*gyrus diagonalis Broca*). Na površini te vijugice je uski snopić bijele tvari, *tractus diagonalis*. Kad tu vijugicu i tračak pratimo do medijalnog ruba moždane polutke, vidimo da se na medijalnoj površini hemisfere oni izravno nastavljaju u *gyrus paraterminalis*. *Substantia perforata anterior*, *gyrus diagonalis* i *gyrus paraterminalis* su dijelovi **mediobazalnog telencefalona**. Mnogi tome pribrajaju i njušni trokut i njušnu kvržicu.

S druge strane, lateralna njušna prugica smještena je na površini druge male vijugice (*gyrus olfactorius lateralis*) što označuje kaudalni rub bazalne površine čeonog režnja. Ta vijugica ima tri dijela: prednji, tj. čeoní dio (*pars anterior*), ugao u kojem naglo zavije prema kaudalno (*angulus gyri olfactorii lateralis*) i stražnji, tj. sljepoočni dio (*pars posterior*). Naime, ugao vijugice je zapravo onaj dio što spaja čeoní s vrhom sljepoočnog režnja. U tom području *a. cerebri media* iz dubine Silvijeve pukotine izlazi na bazu mozga, a istim putem pristupamo prednjem ventralnom dijelu inzule. Stoga su stariji anatomi spomenuti ugao često označavali kao prag inzule (*limen insulae*). No, to nije pogodan izraz, jer moždana kora u tom području nije inzularna, nego je riječ o istoj vrsti moždane kore kao što je ona u prednjem i stražnjem dijelu lateralne njušne vijugice. To je **njušna moždana kora, cortex praepyramidalis**, što ima jednostavnu dvoslojnu građu (*palaocortex*).

Stražnji dio lateralne njušne vijugice se na medijalnom dijelu vrha sljepoočnog režnja izravno nastavlja u dvije male vijugice što su dio kuke parahipokampalne vijuge (*uncus gyri*



Slika 30-3. Okusni pupoljci smješteni su u stijenjkama jezičnih papila (na slici je kao primjer *papilla foliata*), a okusni pupoljak sastoji se od svijetlih osjetnih stanica te potpornih i bazalnih stanica (tamno). Uočite da završeci primarnih aferentnih neurona (svijetle uske prugice) uspostavljaju sinapse s bazalnom površinom osjetnih stanica. Za pojedinosti vidi test.



Slika 30-4. Apikalne površine okusnih osjetnih stanica sadrže metabotropne receptore (za gorko i slatko) i ionotropne receptore (za kiselo i slano), te raznovrsne ionske kanale. No, točni mehanizmi okusne osjetne transdukcije još uvijek nisu dobro poznati. Nacrtno, uz izmjene, prema Kandel i sur. (1991).

parahippocampalis). To su polumjesečasta vijuga (*gyrus semilunaris*) i poluprstenasta vijuga (*gyrus semiannularis*). Ta posljednja u luku obuhvaća prvu, a razdvaja ih plitki poluprstenasti žlijeb (*sulcus semiannularis*). Taj dio moždane kore prirastao je uz kortikomedijalni dio amigdala, pa je to stoga **cortex periamygdaloideus**.

Bazalno njušno polje (*area olfactoria basalis*) su sva područja što primaju izravne projekcije iz njušne lukovice. To su sljedeće strukture: *nucleus olfactorius anterior*, *tuberculum olfactorium*, *cortex praepyriiformis* i *cortex periamygdaloideus* (i uz njega priraslu *nucleus corticalis amygdalae*).

Nucleus olfactorius anterior je mala skupina neurona smještenih u tri područja: u kaudalnom dijelu njušne lukovice, raštrkanih duž njušnog tračka, te smještenih u rostralnom dijelu njušnog trokuta. Njušna kvržica (*tuberculum olfactorium*) – tako nazvana jer je u sisavaca s odlično razvijenim njuhom to zbilja uočljiva izbočina, *tuber olfactorium*), zapravo je najrostralniji dio *substantiae perforatae anterioris*.

Cortex praepyriiformis obuhvaća sva tri dijela lateralne njušne vijugice, a nastavlja se u *cortex periamygdaloideus* (*gyrus semilunaris* i *nucleus corticalis amygdalae*). No, osim u tom području, sekundarna njušna vlakna završavaju i u rostralnom dijelu entorinalnog polja.

Od tih područja nadalje, njušne informacije mogu polisinaptičkim putovima dospjeti i u druga moždana područja, kako slijedi. Orbitofrontalna moždana kora ima dva polja vezana uz njušni sustav: centroposteriorni orbitofrontalni korteks (CPOF = polje 13) i lateroposteriorni orbitofrontalni korteks (LPOF = stražnji dio polja 12). Njušne projekcije do CPOF dolaze preko talamusa – naime, *cortex praepyriiformis* i medijalni dio amigdala se projiciraju u magnocelularni dio mediodorzalne jezgre talamusa (MDmc), a ta jezgra šalje talamokortikalne aksone u CPOF. Fiziološkim pokusima je pokazano da CPOF ima ključnu ulogu u njušnoj diskriminaciji (razlikovanju dva njušna podražaja).

S druge strane, njušne projekcije za LPOF mimoilaze talamus. Čini se da se medijalni dio amigdala i prepiriformna moždana kora projiciraju u lateralni dio bazalnog telencefalona, a prepiriformna kora se također projicira i u prorinalno polje (polje 36). I bazalni telencefalon i polje 36 projiciraju se u LPOF.

Nadalje, dio njušnog puta izravno preko septuma i *nucleus accumbens septi* odlazi u lateralni dio hipotalamusa. No, glavni polisinaptički put kojim njušne informacije dopijevaju do septuma i potom do moždanog debla je projekcija iz amigdala i hipokampalne formacije u septum, a potom projekcija iz septuma u moždano deblo.

Napokon, njušna lukovica također prima brojna aferentna vlakna iz drugih moždanih područja: *nucleus olfactorius anterior* (obje strane), *tuberculum olfactorium*, *cortex praepyriiformis*, *nucleus diagonalis horizontalis*, *nucleus basalis Meynert*, preoptička areja, lateralni dio hipotalamusa, rostralni dio zone incerte, *locus coeruleus* i *nucleus raphe dorsalis*. Ključne strukture i neuronske veze njušnog sustava sažeto prikazuje sl. 30-2.

Okusni sustav

Četiri temeljne vrste okusa su slatko, gorko, kiselo i slano. Okusni organi (okusni pupoljci) smješteni su na tri vrste jezičnih papila, u četiri karakteristična područja jezika (sl. 30-3). No, kad ljudi u svakodnevnom životu govore o "okusu" hrane ili pića, često pritom misle na kombinaciju okusa i mirisa, tj. na aromu hrane i pića.

Okusni put započinje osjetnim pupoljcima smještenim u tri vrste jezičnih papila, a završava u frontoparijetalnom operkulumu i inzularnoj moždanoj kori

Na dorzalnoj površini jezika, te u području korijena, vrha i rubova jezika, mogu se uočiti četiri vrste jezičnih papila. To su:

- 1) *Papillae filiformes* (vlaknate papile), male resice što prekrivaju cijelu dorzalnu površinu jezika, ali ne sadrže okusne pupoljke i stoga nisu dio okusnog sustava.
- 2) *Papillae circumvallatae* (opkopane papile), što su u obliku slova V poredane na granici prednje 2/3 i stražnje 1/3 jezika. Ima ih 10 do 12, a svaka je okružena dubokim žlijebom i uronjena pod površinu jezika. Lateralne rubove tih divovskih papila oblažu brojni okusni pupoljci.
- 3) *Papillae fungiformes* (gljivaste papile) su manje, raštrkane između filiformnih papila, a smještene uglavnom uz rubove jezika i najbrojnije na vrhu jezika. Svaka fungiformna papila ima 2 do 5 okusnih pupoljaka.
- 4) *Papillae foliatae* (listaste papile), smještene uglavnom dorzalno na stražnjem kraju jezika, a okusne pupoljke imaju u pukotinama što se pružaju između susjednih listastih papila.

Prema tome, okusni osjetni organi (okusni pupoljci) smješteni su u stijenama tri vrste jezičnih papila – opkopanim, gljivastim i listastim (sl. 30-3). Okusni pupoljci su, na histološkim preparatima, svijetla ovalna tjelešca uronjena u tamnije obojeni epitel. Mali otvor u epitelu, tik iznad pupoljka, je *porus gustatorius* (sl. 30-3). Kroz taj otvor slina, s otopljenim komadićima hrane, doprije do apikalne površine receptornih stanica okusnog pupoljka. Okusni pupoljak sastoji se od tri vrste stanica (osjetnih, potpornih, bazalnih) i perifernih završetaka primarnih aferentnih aksona. Bazalne stanice su proliferacijske stanice-preteče, njihove stanice-kćeri su potporne stanice, a one se dalje diferenciraju u osjetne stanice. Svaki okusni pupoljak sadrži oko 50 osjetnih stanica, a te stanice žive svega 10 do 14 dana (potom umiru, a zamjenjuju ih nove, nastale od bazalnih i potpornih stanica preteča). Osjetne stanice na apikalnoj površini imaju mikrovile koje oplahuje slina s otopljenim tvarima (sl. 30-3). Vežanje tvari za receptore smještene u membrani mikrovila dovodi do depolarizacije osjetne stanice i pojačane egzocitoze neurotransmitera osjetne stanice u sinaptičku pukotinu. Naime, završeci primarnih aferentnih aksona uspostavljaju sinapse s bazalnim dijelovima osjetnih stanica (sl. 30-3). Osjetne stanice (na apikalnoj površini s mikrovilima) imaju i metabotropne i ionotropne receptore i raznolike ionske kanale (sl. 30-4). Vjeruje se da tvari što izazivaju osjet gorko i slatko djeluju preko metabotropnih, a tvari što izazivaju osjet kiselog i slanog djeluju preko ionotropnih receptora (sl. 30-4).

Iz navedenog je jasno da okusni put započinje osjetnom stanicom okusnog pupoljka (to nije neuron!) i da je prva sinapsa tog puta sinapsa između bazalne površine osjetne stanice i primarnog aferentnog aksona. Tijela primarnih aferentnih aksona smještena su u osjetnim ganglijima tri moždana živca: *ganglion geniculi externi n. facialis*, *ganglion petrosus n. glossopharyngei* te *ganglion nodosum n. vagi*. Naime, okusnim vlaknima jezik inerviraju sva tri živca. Sva okusna vlakna su posebna visceralna aferentna (PVA) vlakna, tj.

periferni nastavci primarnih osjetnih neurona smještenih u tri navedena ganglija.

Pritom *n. facialis* inervira prednje 2/3 jezika, *n.*

glossopharyngeus stražnju 1/3 jezika, a *n. vagus* malobrojne okusne pupoljke smještene na epiglotisu. Centralni nastavci svih primarnih aferentnih okusnih neurona kroz odgovarajuće živce ulaze u moždano deblo i završavaju u rostralnom "gustatornom" polu solitarne jezgre (*nucleus solitarius, polus gustatorius*). U okusnom polu solitarne jezgre je smješteno tijelo drugog neurona okusnog puta. Pobočni ogranci aksona tih neurona završavaju u salivatornim jezgrama (za refleksno lučenje sline) i u dorzalnoj jezgri vagusa (za refleksno lučenje želučanih sokova). Glavno deblo aksona drugog neurona uzlazi kroz tegmentum moždanog debla i najvjerojatnije sinaptički završava u medijalnoj parabrahijalnoj jezgri (*nucleus parabrachialis medialis* – u lateralnom tegmentumu na spoju mosta i srednjeg mozga, tj. u okusnom polju mosta, engl. pontine taste area), gdje je tijelo trećeg neurona okusnog puta. Aksoni trećeg neurona uzlaze i ipsilateralno i kontralateralno prema talamusu i sinaptički završavaju u parvocelularnom dijelu ventroposteromedijalne jezgre (VPMpc), a tu dospiju kroz najmedijalniji dio medijalnog lemniskusa. No, manja skupina aksona drugog neurona zaobilazi parabrahijalnu jezgru i izravno (kroz *tractus trigeminothalamicus dorsalis*) odlazi u VPMpc talamusa. talamokortikalna okusna projekcija završava u moždanoj kori čeonno-tjemenog poklopca (*operculum frontoparietale*, tj. kora ventralne površine spoja precentralne i postcentralne vijuge, u krovu Silvijeve pukotine i u ravnini postcentralne vijuge), te u moždanoj kori prednjeg i ventralnog dijela inzule.

Opće ustrojstvo motoričkih sustava

Kontrakcije skeletnih poprečnoprugastih mišića omogućuju nam izvođenje različitih vrsta pokreta:

- a) **Održavanje ravnoteže i stava tijela** (stajanje, sjedenje, ležanje).
- b) Promjene položaja u mjestu, tj. **pokrete dijelova tijela**:
 - pokrete glave i očiju;
 - pokrete trupa (saginjanje, uspravljanje, okretanje);
 - pokrete udova u odnosu na tijelo ili na vlastite osi, npr. primicanje (*adductio*) i odmicanje (*abductio*), ispružanje (*extensio*), pregibanje (*flexio*);
 - okretanje (*rotatio*) te okreti podlaktice u odnosu na nadlakticu (*pronatio* i *supinatio*);
 - pokrete šake i prstiju kao funkcionalne cjeline, npr. hvatanje (*apprehensio*), opipavanje (*palpatio*) i istražujući pokreti (*exploratio*) te pokreti rukovanja (*manipulatio*);
 - pojedinačne (frakcionirane) pokrete prstiju, npr. sviranje, tipkanje, podizanje sitnog predmeta palcem i kažiprstom;
 - pokrete verbalne komunikacije (govor i pjevanje);
 - pokrete neverbalne komunikacije: izrazi emocija na licu (mimika), gestikulacija, zauzimanje karakterističnog stava i držanja tijela;
 - pokrete vezane uz probavu: žvakanje, gutanje, pijenje, sisanje, puhanje, povraćanje;
 - pokrete vezane uz disanje: udisanje, izdisanje, zadržavanje daha, kihanje, kašljanje, štucanje;
- c) Promjene mjesta u prostoru (**lokomociju**), kao npr. hodanje, trčanje, skakanje, plivanje, puzanje, penjanje.

Uočite da kontrakcije skeletnih mišića vrlo često *ne dovode* do pokreta, tj. do promjene položaja oko jednog ili više

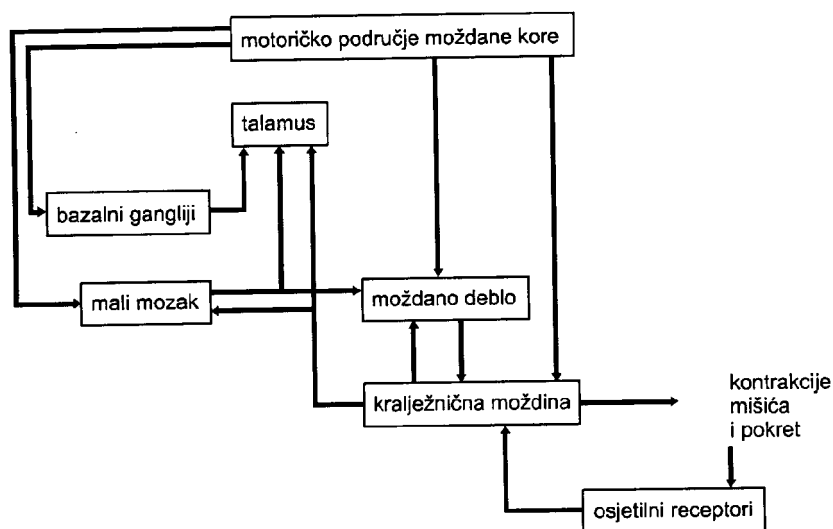
zglobova, nego se upravo rabe da spriječe pokret.

Primjerice, mišići održavaju ravnotežu i stav tijela (recimo, u stavu mirno) suprotstavljajući se djelovanju sile teže. U takvom slučaju kažemo da mišići stabiliziraju zglob (nasuprot djelovanju vanjskih sila) i da imaju **posturalnu funkciju** (funkciju održavanja stava tijela – lat. *postura* = položaj, posebice položaj dijelova u odnosu na cjelinu, pa odatle i stav tijela). Nadalje, kad ispružimo ruku, poremeti se ravnoteža (pomakne se težište tijela), pa se neki drugi mišići moraju kontrahirati da povrate tijelu ravnotežu. Dakle, isti mišić u pravilu u jednoj situaciji djeluje kao pokretač, a u drugoj kao stabilizator zgloba.

Pojava pokreta je posljedica omjera sile proizvedene kontrakcijom mišića i vanjskih sila što djeluju na zglob. Kad je vanjska sila manja od sile mišićne kontrakcije, mišić se skрати i pokret se pojavi (to je **izotonička kontrakcija**). Kad je vanjska sila jednaka sili mišićne kontrakcije, nema pokreta (to je **izometrička kontrakcija**). Kad je vanjska sila veća od sile mišićne kontrakcije, mišić se izdulji, tj. istegne (to se npr. zbiva s bedrenim mišićima dok hodamo niz stubu, a ima ključnu ulogu u nekim refleksima).

Nadalje, gore navedeni pokreti se jako razlikuju i po svojoj složenosti i po stupnju voljnog nadzora nad njima. Stoga razlikujemo tri glavne vrste pokreta:

- 1) **Voljni pokreti** imaju nekoliko bitnih svojstava. Oni su svrhoviti (cilju usmjereni) i započinju ili spontanom odlukom volje ili kao voljni odgovor na neki specifični vanjski podražaj. Pored toga, ti su pokreti velikim dijelom naučeni i uvježbani (engl. *skilled movements*). No, kad su jako dobro naučeni i uvježbani, zahtijevaju sve manje sudjelovanje svijesti.
- 2) **Refleksi** su najjednostavniji oblik motoričkog



Slika 31-1. Motorički sustavi sastoje se od moždanih struktura raspoređenih na tri hijerarhijske razine (kralježnična moždina, moždano deblo i moždana kora) te od dva modulacijska sustava (mali mozak i bazalni gangliji) što nadziru aktivnost supraspinalnih struktura (moždano deblo i moždane kore). Motorički dio talamusa glavni je posrednik između moždane kore i dva modulacijska sustava. Moždana kora spinalne motoneurone nadzire izravno ili preko posrednika u moždanom deblu, a α -motoneuroni su »zajednički završni put« motoričkih sustava stoga što su jedino oni u izravnoj vezi s mišićima. Nadalje, za normalno odvijanje pokreta potreban je stalan dotok povratnih osjetnih informacija.

ponašanja i najmanje podložni utjecaju volje (no, volja na većinu njih ipak može bitno utjecati!). Ti su pokreti vrlo brzi, prilično stereotipni i obično stupnjevito nadzirani intenzitetom podražaja što ih izaziva.

- 3) **Ritmčki motorički obrasci** (npr. hodanje, trčanje, žvakanje) su svojevrsni spoj refleksa i voljnih pokreta. U tipičnom slučaju, voljni su samo započinjanje i prekidanje tih pokreta, dok je slijed njihovog odvijanja relativno stereotipan, pa se ponavljanje pokreta nastavlja gotovo automatski, nalik refleksu.

Nadziranje aktivnosti skeletnih mišića je zadaća brojnih skupina neurona i moždanih putova, povezanih u **motoričke sustave**. Tim skraćenim nazivom zapravo označavamo somatomotoričke sustave. Naime, eferentne simpatičke i parasimpatičke neurone i moždana područja što izravno upravljaju njihovom aktivnošću označavamo kao autonomne motoričke sustave. Ti sustavi nadziru aktivnost glatkih mišića unutarnjih organa i krvnih žila, srčanog mišića i egzokrinih žlijezda. Aktivnost endokrinih žlijezda nadzire neuroendokrini sustav.

Aktivnošću skeletnih mišića izravno upravljaju jedino α -motoneuroni prednjeg roga kraljeznične moždine (odnosno motoričkih jezgara moždanih živaca). Stoga je **motorička jedinica** (α -motoneuron + sva mišićna vlakna što ih taj neuron inervira) temeljna strukturno-funkcionalna jedinica motoričkih sustava. Različita moždana područja mišićnu aktivnost mijenjaju tako što mijenjaju aktivnost α -motoneurona. Stoga je Charles Sherrington α -motoneurone slikovito nazvao **zajedničkim završnim putem** motoričkih sustava (engl. final common pathway).

Za potrebe nastave, motoričke i osjetne sustave uglavnom tumačimo kao neovisne cjeline. S obzirom na stvarni život to je, naravno, posve pogrešno. Motorički sustavi trajno i tijesno surađuju s osjetnim sustavima, a osjetne informacije imaju ključnu ulogu u svim pokretima – pokret je moguće započeti proizvoljnom odlukom svjesnog bića, no niti takav pokret neće učinkovito polučiti namjerenu svrhu bez trajnog doprinosa osjetnih sustava tijekom njegovog izvođenja. Kožni, zglobni i mišićni osjetni receptori mozgu dojavljuju odvijanje li se pokret sukladno planu (i kako ga “popraviti”), a često sličnu ulogu imaju i vid i sluh. Gotovo je nemoguće žmireći uvesti konac u ušicu igle, a gluhi Beethoven je još mogao uspješno skladati, ali ne i uspješno svirati glasovir.

Isto tako, mnogih osjeta ne bi bilo bez pokreta. Vrela peč nas bolno oprži tek ako je dotaknemo, a čavao ubode tek kad na njega stanemo. Tvrdoću, mekoću, elastičnost, glatkoću, hrapavost potpuno precipiramo tek kad predmete opipamo, a ne samo dotaknemo. Slijepci Brailleovo pismo mogu čitati tek kad prst brzo pomiču preko sitnih kvržica što služe kao slova. Štoviše, bez precizno usklađenih pokreta oba oka nema jasnog i oštrog vida.

Napokon, pokreti (ili izostanak pokreta!) su tek prikladni odgovori na vanjske poticaje (podražaje iz okoline) ili svrhoviti (cilju usmjereni) izvršitelji unutarnjih poticaja (htijenja, nakana i motivacijskih stanja). Stoga je razumljivo da su motorički sustavi opsežno i dvosmjerno povezani s brojnim asocijacijskim područjima moždane kore.

Iz navedenog je jasno da aktivnost α -motoneurona (pa time i mišićnu aktivnost) izravno mogu mijenjati dvije temeljne vrste signala: **osjetni signali** iz perifernih receptora te **zapovjedni signali** silaznih moždanih putova. Taj se

izravni nadzor nad aktivnošću α -motoneurona odvija na tri hijerarhijske razine (sl. 31-1):

- 1) U **kraljezničnoj moždini** (segmentalna, spinalna razina);
- 2) U **moždanom deblu** (motoričke strukture i silazni motorički putovi iz moždanog debla);
- 3) U **motoričkim područjima moždane kore** (usporedni silazni motorički putovi za moždano deblo i kraljezničnu moždinu).

Dva važna motorička sustava (mali mozak i bazalni gangliji tenelcefalona) ne djeluju izravno na α -motoneuron, nego nadziru (moduliraju) aktivnost supraspinalnih motoričkih struktura, tj. moždanog debla i moždane kore (sl. 31-1). Motorički sustavi se ne bave samo nadziranjem mišićnih kontrakcija i relaksacija, nego obavljaju još tri značajne zadaće:

- 1) Motorički sustavi vremenski točno usklađene zapovijedi dostavljaju ne samo jednom mišiću, nego brojnim skupinama mišića. Čak i jednostavni pokret (npr. podizanje ruke) uključuje brojne zglobove.
- 2) Motorički sustavi moraju neprekidno “razmatrati” raspodjelu tjelesne mase i stav tijela trajno podešavati sukladno potrebama specifičnog pokreta. Ako stojimo, mišići nogu moraju se kontrahirati prije no što počnemo podizati ruku – inače gubimo ravnotežu i padamo.
- 3) Motorički sustavi moraju neprekidno “razmatrati” i stanje samog stroja za pokretanje, tj. mehanički raspored mišića, kostiju i zglobova. Tijekom svakog pokreta, silazne motoričke zapovijedi valja tako prilagoditi da kompenziraju inerciju udova i mehaničkog sklopa pokretanih mišića, kostiju i zglobova.

Te tri zadaće motorički sustavi objedinjuju u cjelovit voljni (ili refleksni) čin oslanjajući se na dva ključna i uzajamno povezana svojstva svog ustrojstva:

- a) Motoričkim sustavima trajno su dostupne osjetne informacije o zbivanjima u okolini, položaju i orijentaciji tijela i udova, te stupnju mišićne kontrakcije. Na temelju tih podataka, motorički sustavi odabiru najpogodnije pokrete, a još ih dotjeruju tijekom samog izvođenja.
- b) Motorički sustavi su ustrojeni kao tri hijerarhijski uređene skupa struktura na koje djeluju dva modulacijska sustava. to omogućuje jasnu podjelu zadaća, pa se npr. moždana kora bavi “strateškim pitanjima” (odabir najpogodnijeg pokreta za namjeravanu svrhu), dok se niže motoričke strukture bave točnom provedbom cijelog pokreta.

Motorička jedinica se sastoji od α -motoneurona i mišićnih vlakana što ih taj motoneuron inervira

Neuroni kraljeznične moždine i jezgara moždanih živaca, koji inerviraju skeletne mišiće, su motoneuroni (periferni motoneuroni, donji motoneuroni), a ima ih dvije vrste: α -motoneuroni za inervaciju **ekstrafuzalnih mišićnih vlakana** te γ -motoneuroni za inervaciju **intrafuzalnih mišićnih vlakana** mišićnih vretena. Aksoni motoneurona za mišiće trupa i udova iz kraljeznične moždine izlaze kroz ventralne korjenove, a potom kroz ventralne i dorzalne grane spinalnih živaca pristupaju odgovarajućim mišićima. Ventralne grane spinalnih živaca oblikuju spletove (pleksuse), pa motorički aksoni iz jednog spinalnog

segmenta često dospijevaju u nekoliko perifernih živaca. Aksoni motoneurona smještenih u motoričkim jezgrama moždanih živaca izlaze iz moždanog debla kroz odgovarajuće živce i potom inerviraju mišiće jezika, ždrijela, nepca, grkljana, lica, žvačne mišiće i vanjske mišiće oka.

Aksoni α -motoneurona završavaju **neuromišićnom sinapsom** i jedino akcijski potencijali tih aksona mogu izazvati mišićnu kontrakciju. Stoga, ako su ti aksoni prekinuti, mišići postaju paralizirani. Upravo zbog toga je Charles Sherrington α -motoneurone nazvao zajedničkim završnim putom, a Per Brodal ih slikovito uspoređuje s dirkama glasovira na kojem mozak svira mišićnu sonatu. Na svakom α -motoneuronu smješteno je oko 10.000 sinapsi, što ih oblikuju raznoliki ekscitacijski ili inhibicijski aksoni. Stoga su svojstva prostorne i vremenske sumacije vrlo dobro izražena na motoneuronima, a zbroj tih utjecaja određuje kada će i kojom frekvencijom motoneuroni odaslati akcijske potencijale prema mišiću. Varijacije raspona, snage i vrste pokreta određene su frekvencijom okidanja i obrascem novačenja različitih motoričkih jedinica. Stoga je motorička jedinica elementarna funkcionalna jedinica motoričkih sustava.

Motorička jedinica ima četiri funkcionalne komponente: tijelo motoneurona, akson motoneurona u perifernom živcu, neuromišićnu sinapsu i inervirana mišićna vlakna. Broj inerviranih vlakana (u jednoj motoričkoj jedinici) je vrlo raznolik, ovisno o funkciji danog mišića. Motoričke jedinice mišića što sudjeluju u finim pokretima (npr. vanjski mišići oka, unutarnji mišići šake i prstiju) imaju svega 3 do 6 mišićnih vlakana. Nasuprot tome, svaka motorička jedinica u *m. gastrocnemius* ima oko 2.000 mišićnih vlakana.

Aksijski potencijal aksona ili mišićnog vlakna je kratkotrajan (1-3 msec). Međutim, kontrakcija (ili relaksacija) mišićnog vlakna traju znatno dulje – od 10 do 100 msec. Stoga sljedeći akcijski potencijal može aktivirati mišićno vlakno prije no što se ono posve relaksira. Tad dolazi do zbrajanja sila proizvedenih svakim pojedinačnim trzajem (kontrakcijom), sve dok se ne dosegne strop (plateau), tj. maksimalna kontrakcija ili **tetanus**. Kad je frekvencija podraživanja mala, novi akcijski potencijal aktivira vlakno nakon što je ono prošlo kroz razdoblje maksimalne kontrakcije, pa zapis te kontrakcije ima karakterističan zubičast izgled (sl. 31-2). To je nepotpuni ili **nefuzionirani tetanus** (jer još uvijek zapažamo pojedinačne trzaje). No, kako se povećava učestalost podraživanja, tako se progresivno (do maksimalne vrijednosti) povećava i prosječna sila, a zapis postaje gladak, tj. ravna crta. To je potpuni ili **fuzionirani tetanus**, jer više ne zapažamo pojedinačne trzaje (sl. 31-2). Mišićna vlakna međusobno se razlikuju obzirom na stupanj i vremenski tijek kontrakcije, a

i frekvencije podraživanja potrebne za nastanak fuzioniranog tetanusa.

Na temelju svojstava mišićnih vlakana razlikujemo tri vrste motoričkih jedinica

Neki su skeletni mišići blijedi, tj. bijeli, a drugi su tamno crveni. Svaki organizam ima obje vrste mišića (sl. 31-3). Bijeli mišići kontrahiraju se brže od crvenih, pa ih stoga nazivamo “brzim mišićima”, a onda crvene nazivamo “sporim mišićima”. Te su razlike u brzini kontrakcije uzrokovane različitim kontraktilnim i biokemijskim svojstvima njihovih mišićnih vlakana. Sva mišićna vlakna jedne motoričke jedinice imaju slična fiziološka i uvijek jednaka biokemijska svojstva. Stoga i motoričke jedinice razvrstavamo u tri vrste, na temelju dva mjerila: a) vremena potrebnog da se dosegne maksimalna snaga tijekom kontrakcije i b) brzine zamaranja mišića. Riječ je o sljedeće tri skupine motoričkih jedinica:

- 1) **FF motoričke jedinice** (od engl. fast fatigable = brze i zamorljive): njima su svojstvene brze kontrakcije i relaksacije, ali i brzo zamaranje tijekom ponavljano podraživanja. Te motoričke jedinice stvaraju najveću silu tijekom mišićnog trzaja ili tetaničke kontrakcije. Njihova mišićna vlakna imaju malo mitohondrija i energetski se oslanjaju na anaerobnu glikolizu (stoga sadrže mnogo glikogena i glikolitičkih enzima – npr. fosforilazu). Zbog toga ta vlakna tijekom kontrakcije stvaraju dug kisika što im se isplaćuje tijekom relaksacije. Ta se vlakna brzo kontrahiraju i relaksiraju i stoga što sadrže mnogo miozin ATPaze i fosforilaze.
- 2) **SF motoričke jedinice** (od engl. slow fatigable = spore i zamorljive): njima su svojstvene mnogo sporije kontrakcije, tj. dulji interval od početka do maksimuma kontrakcije, ali i mnogo veća otpornost na zamaranje. No, te motoričke jedinice mogu razviti tek 1-10% sile u usporedbi s onom što je razviju FF jedinice. Ta vlakna jače ovise o oksidativnom metabolizmu, imaju više mitohondrija i mnoštvo oksidativnih enzima (npr. sukcinat dehidrogenazu), sporije troše ATP, pa se stoga i sporije zamaraju. Ta vlakna također sadrže mnogo mioglobina (što na sebe veže kisik i tako ga pohranjuje) – zbog toga su to crvena mišićna vlakna, tj. crveni mišići (a FF jedinice izgrađuju bijele mišiće).
- 3) **FFR motoričke jedinice** (od engl. fast fatigue resistant = brze i na zamor otporne): to je prijelazna vrsta između FF i SF jedinica. Maksimalnu kontrakciju postižu tek malo sporije of FF jedinica, ali su na zamaranje podjednako otporne kao SF jedinice. Ta vlakna imaju mnogo miozin ATPaze i fosforilaze, ali i znatnu količinu mitohondrija i oksidativnih enzima.

Tablica 31-1. Funkcionalna svojstva velikih i malih alfa-motoneurona.

| Mali alfa-motoneuroni | Veliki alfa-motoneuroni |
|---|---|
| male motoričke jedinice | velike motoričke jedinice |
| spora, crvena vlakna | brza, bijela vlakna |
| manja tijela, tanji aksoni | krupnija tijela, deblji aksoni |
| manji akcijski potencijali | veći akcijski potencijali |
| sporije vođenje akcijskih potencijala | brže vođenje akcijskih potencijala |
| manja frekvencija akcijskih potencijala | veća frekvencija akcijskih potencijala |
| ekscitabilniji | manje ekscitabilni |
| tonički motoneuroni | fazni motoneuroni |
| bitni za održavanje stava tijela | bitni za brze, snažne pokrete (npr. skakanje) |

Tablica 31-2. Usporedba svojstava spinalnih interneurona i alfa-motoneurona.

| Interneuroni | Alfa-motoneuroni |
|---|--|
| male stanice | velike stanice |
| spontana aktivnost | nema spontane aktivnosti |
| visokofrekventno i repetitivno okidanje (do 500 Hz) | niskofrekventno okidanje (do 60 Hz) s dugim naknadnim hiperpolarizirajućim potencijalima |
| izražena konvergencija ulaznih signala | slaba konvergencija ulaznih signala |
| izražena divergencija sinaptičkih veza | mala divergencija sinaptičkih veza |

Te tri vrste motoričkih jedinica jako se razlikuju po sposobnosti stvaranja mišićne sile. FF jedinice stvaraju 100 puta jaču silu nego SF jedinice, zbog dva glavna razloga: a) imaju najveći omjer inervacije, tj. najmanje vlakana po jednom aksonu i b) FF vlakna su najdeblja, a SF vlakna su najtanja.

Pojedinačni mišići sadrže opisane motoričke jedinice u različitim omjerima; štoviše, vlakna jedne motoričke jedinice su raspršena kroz mišić i izmiješana s vlaknima drugih motoričkih jedinica (sl. 31-3). U tipičnom slučaju, SF jedinice su najbrojnije, trebaju najveću metaboličku podršku, a smještene su dublje u mišiću. FF jedinice, što se oslanjaju na glikolizu, često su smještene bliže površini mišića (a tu je slabija prokrvljenost mišića). Nadalje, neki mišići se sastoje uglavnom od SF jedinica (npr. *musculus soleus*), a neki drugi uglavnom od FF jedinica (npr. vanjski očni mišići). Te su razlike dobro usklađene s funkcionalnim zadaćama dotičnih mišića.

Štoviše, svojstva α -motoneurona su usklađena sa svojstvima inerviranih mišićnih vlakana (tablica 31-1). Veliki α -motoneuroni imaju deblje aksone što brže vode akcijske potencijale, mnogo veću maksimalnu frekvenciju odašiljanja akcijskih potencijala, a inerviraju FF mišićna vlakna. Takve motoričke jedinice aktiviraju se tijekom snažnih, brzih i kratkotrajnih pokreta, pa kažemo da su to **fazni α -motoneuroni**. Mali α -motoneuroni imaju tanje aksone što sporije vode akcijske potencijale, nižu maksimalnu frekvenciju odašiljanja akcijskih potencijala, a inerviraju SF vlakna. No, takve motoričke jedinice mogu održavati umjerenu kontrakciju mišića dugo vremena, pa kažemo da su to **tonički α -motoneuroni**.

Mozak stupnjevito povećava snagu mišićne kontrakcije na dva načina: učestalijom aktivacijom okidanja jedne motoričke jedinice i novačenjem sve većeg broja motoričkih jedinica

Snaga mišićne kontrakcije stupnjevana je u širokom rasponu, od jedva opažljivih kontrakcija do silovitih kontrakcija što ponekad čak otrgnu hvatište mišića s kostiju ili uzrokuju prsnuće (rupturu) mišića (npr. u natjecateljskim sportovima). Mozak može mišićnu kontrakciju stupnjevano pojačavati na dva načina:

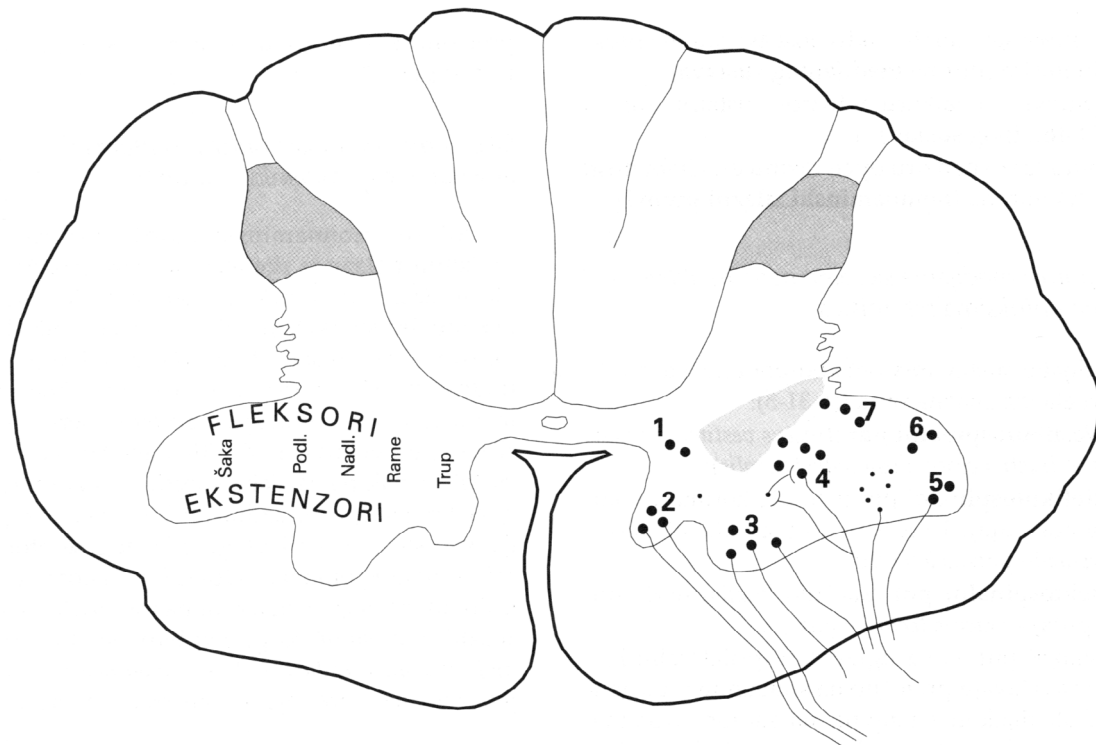
- aktiviranjem sve većeg broja α -motoneurona, tj. motoričkih jedinica; to je **proces novačenja**;
- poticanjem učestalijeg odašiljanja akcijskih potencijala u jednom α -motoneuronu (snažnija ekscitacija mišićnih vlakana što zbrajanjem dovodi do fuzioniranog tetanusa).

Do novačenja motoneurona dolazi točno određenim slijedom, što ovisi o brzini vođenja, tj. o promjeru aksona. Kad silazni putovi aktiviraju neku populaciju motoneurona, prvo se novače mali α -motoneuroni, već pri slabom silaznom signalu, jer imaju najniži prag sinaptičke aktivacije.

Ako silazni signal postaje snažniji, novači se progresivno sve krupnije α -motoneurone. Taj poredak novačenja je nazvan **Hennemanovim načelom veličine**. To se zbiva i tijekom voljnih i tijekom refleksnih pokreta. Slabi podražaji aktiviraju prvo SF jedinice, što stvaraju najmanju mišićnu silu i najotpornije su na zamaranje. Potom se novače FFR jedinice, a posljednje (uz najsnažnije podražaje) se unovače i FF jedinice. Takav stereotipni slijed novačenja motoneurona ima tri značajne posljedice:

- Pravilni poredak novačenja pojednostavljuje mozgu zadaću moduliranja mišićne sile – mozak određuje tek opću razinu sinaptičke ekscitacije motoneurona i ne treba odabirati specifične kombinacije motoričkih jedinica da bi proizveo željenu količinu mišićne sile.
- Pravilni poredak novačenja osigurava povećanje sinaptičke ekscitacije razmjerno pragu potrebne sile pri kojem do novačenja dolazi. Naime, tijekom slijeda pokreta može doći do malih fluktuacija intenziteta silazne sinaptičke ekscitacije, ali će pri svim stupnjevima sile (zbog Hennemanovog načela) točnost pokreta ostati jednakom.
- Najviše se rabe najbrojnije SF jedinice, pa je njima potrebna i najveća metabolička podrška. Na primjer, oko 50% motoričkih jedinica nogu su SF jedinice, aktivne pri stajanju i hodanju, a za tu djelatnost je potrebno tek 20% maksimalne sile što ju mišići mogu razviti. Dakle, iako se gotovo polovica mišićne mase tijela aktivira samo ponekad (pri brzim, snažnim i kratkotrajnim pokretima – skočiti, potrčati), metabolička cijena te zalihosne sposobnosti je relativno niska, jer FF jedinice se poglavito oslanjaju na anaerobni metabolizam.

Osim novačenjem novih motoričkih jedinica, mozak snagu mišićne kontrakcije može podešavati i mijenjanjem frekvencije okidanja akcijskih potencijala motoneurona (to je **načelo moduliranja frekvencije**). Mišićna sila se pri uzastopnom podraživanju povećava stoga što dolazi do zbrajanja pojedinačnih trzaja – razvija se fuzionirani tetanus (sl. 31-2). Ipak, pod normalnim okolnostima, frekvencija okidanja se kreće u dosta uskom rasponu: pri postojanim voljnim kontrakcijama od oko 8 Hz do 25 Hz. Takve frekvencije dovode do nepotpunih (nefuzioniranih) tetaničkih kontrakcija, ali se pokreti ipak izvode glatko stoga što se različite motoričke jedinice aktiviraju u različito vrijeme (pa se njihove međusobne razlike u fazama maksimalne kontrakcije uzajamno “izglade”). Potpuni tetanus nastaje samo nakratko, tijekom rane faze brzih kontrakcija.



Slika 31-4. Motoneuroni prednjeg roga kraljeznične moždine somatotopno su raspoređeni. Krupne točke označavaju α -motoneurone, sitne točke γ -motoneurone, a točkasto polje interneurone (točkasto polje u dorzalnom rogu je *substantia gelatinosa Rolandi*). Skupine α -motoneurona (1 do 7) raspoređene su tako da su motoneuroni za aksijalne mišiće smješteni najmedijalnije (1), a oni za mišiće šake i prstiju najlateralnije (7) - pravilo proksimalno-distalno. Nadalje, motoneuroni fleksora smješteni su dorzalnije od motoneurona ekstenzora (pravilo fleksora i ekstenzora). Nacrtno, uz manje izmjene, prema Carpenter i Sutin (1983).

Tri hijerarhijske razine motoričkih sustava su kraljeznična moždina, moždano deblo i moždana kora

Motoneuroni i interneuroni kraljeznične moždine su somatotopno ustrojeni

Tijela α -motoneurona okupljena su u nekoliko skupina u prednjem rogu, a sve skupine oblikuju Rexedov IX. sloj. No, dendriti motoneurona sežu mnogo dalje, u VII. i VIII. sloj (gdje su smješteni i odgovarajući interneuroni). Zapravo, skupine motoneurona su uzdužno usmjereni stupići što se pružaju kroz nekoliko spinalnih segmenata, a sadrže i α - i γ -motoneurone za inervaciju jednog (ili nekoliko funkcionalno srodnih) mišića. Stoga svaki mišić prima motoričke aksone kroz nekoliko ventralnih korjenova i spinalnih živaca. Zbog istog razloga, presijecanje ili ozljeda samo jednog spinalnog ventralnog korijena ne dovodi do **kljenuti** (*paralysis*) mišića, nego samo do jače ili slabije izražene **mišićne slabosti** (*paresis*).

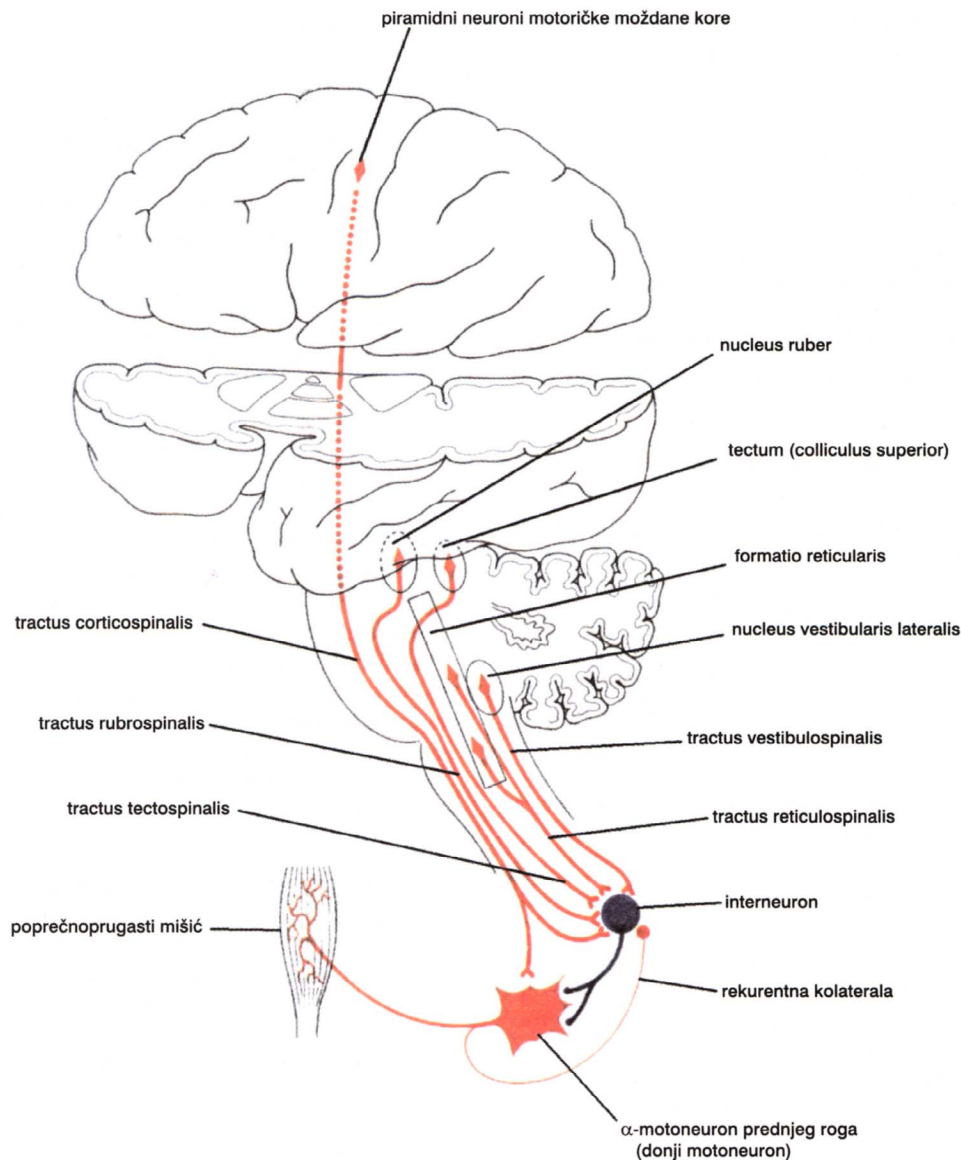
Motoneuroni su u prednjem rogu precizno somatotopno raspoređeni (sl. 31-4). Motoneuroni za inervaciju **aksijalnih mišića** (mišića leđa, vrata, abdomena i zdjelice) su smješteni najmedijalnije, a oni za inervaciju mišića šake i prstiju najlateralnije. Zbog toga je i prednji rog širi u spinalnim segmentima za inervaciju udova (C5-T1 i L1-S2). Štoviše, somatotopno ustrojstvo je izraženo i u ventrodorzalnom smjeru: motoneuroni za inervaciju **proksimalnih mišića udova** (rame, kuk) smješteni su ventralnije od onih što inerviraju distalne mišiće udova. Treći oblik somatotopnog ustrojstva je izražen u rostrokaudalnom smjeru: npr. mišiće ramena poglavito inerviraju gornji dijelovi ručnog spleta

(plexus brachialis – C5-C6), dok unutarnje mišiće šake inerviraju kaudalniji segmenti (C8-T1). Ukratko, dva temeljna svojstva prostornog ustrojstva motoneurona su:

- Pravilo proksimalno-distalno:** medijalne skupine motoneurona inerviraju proksimalne i aksijalne mišiće, a lateralne skupine motoneurona inerviraju distalne mišiće;
- Pravilo fleksora i ekstenzora:** motoneuroni ekstenzora su smješteni ventralnije od motoneurona fleksora.

Takav somatotopni raspored ima i značajnu funkcionalnu posljedicu: proksimalni mišići (a posebice ekstenzorni mišići nogu) poglavito služe održavanju ravnoteže i stava tijela, dok su distalni mišići šake i prstiju uključeni u fine manipulativne pokrete. Takvo somatotopno ustrojstvo je jasno izraženo i u razdiobi struktura što nadziru aktivnost medijalnih i lateralnih skupina motoneurona:

interneuronima prednjeg roga, propriospinalnim neuronima i silaznim motoričkim putovima. Najmedijalnije smješteni interneuroni sinaptički nadziru medijalne motoneurone (za aksijalne mišiće), a njihovi aksoni završavaju i na ipsilateralnim i na kontralateralnim motoneuronima – dakle, ti interneuroni imaju bilateralne projekcije. Lateralnije smješteni interneuroni sinaptički nadziru samo ipsilateralne motoneurone za mišiće ramenog i zdjeliceg obruča. Najlateralnije smješteni interneuroni su povezani samo s ipsilateralnim motoneuronima za distalne mišiće. Aksoni propriospinalnih neurona uzlaze ili silaze kroz nekoliko spinalnih segmenata i sinaptički završavaju i na interneuronima i na motoneuronima. Pritom su aksoni medijalnih propriospinalnih neurona dulji (ponekad sežu kroz cijelu kraljezničnu moždinu), a uzlaze i silaze kroz



Slika 31-5. Kralježnična moždina (motoneuroni i interneuroni), moždano deblo i moždana kora oblikuju tri hijerarhijske razine motoričkih sustava, što izravno nadziru mišićnu aktivnost. Silazni putovi što iz moždanog debla odlaze do spinalnih interneurona raspoređeni su u tri medijalna puta (*tractus vestibulospinalis*, *tractus reticulospinalis* i *tractus tectospinalis*) i jedan lateralni put (*tractus rubrospinalis*). Moždana kora motoneurone nadzire izravno (*tractus corticospinalis*) ili neizravno, djelujući na jezgre u moždanom deblu.

medijalnu i ventralnu kolumnu motoneurona. Lateralnije smješteni propriospinalni neuroni povezuju manji broj segmenata i te su veze topografski preciznije ustrojene. Takav način inervacije omogućuje usklađene kontrakcije aksijalnih mišića tijekom održavanja ravnoteže i stava tijela; te mišiće inerviraju brojni segmenti povezani dugim medijalnim propriospinalnim i bilateralnim interneuronskim sustavom. S druge strane, manje opsežni propriospinalni i isključivo ipsilateralni interneuronski sustavi nadziru aktivnost motoneurona distalnih mišića, što se često pokreću neovisno jedni od drugih (frakcionirani pokreti).

Silazni motorički putovi iz moždanog debla moduliraju aktivnost interneurona i motoneurona kralježnične moždine

Silazni putovi za spinalne motoneurone i interneurone polaze iz brojnih struktura moždanog debla (sl. 31-5), a dijelimo ih u tri skupine:

- Putove što nadziru aktivnost aksijalnih i proksimalnih mišića (putovi **medijalnog sustava**);
- Putove što nadziru aktivnost distalnih mišića (putovi **lateralnog sustava**) i
- Putove što nadziru opću razinu ekscitabilnosti spinalnih neurona (**monoaminski silazni putovi**).

Silazni putovi medijalne skupine nadziru aktivnost aksijalnih i proksimalnih mišića

Medijalni sustav ima pet komponenti, koje su dijelovi tri glavna silazna puta (sl. 31-5):

- Vestibulospinalni put** (*tractus vestibulospinalis medialis* + *tractus vestibulospinalis lateralis*);
- Retikulospinalni put** (kao dio kortiko-retikulospinalnog puta), tj. *tractus reticulospinalis medialis* + *tractus reticulospinalis lateralis*;
- Tektospinalni put** (kao dio kortiko-tektospinalnog puta) – *tractus tectospinalis*.

Ti silazni putovi su uglavnom ipsilateralni i sinaptički završavaju pretežno na spinalnim interneuronima, ali dijelom i izravno na motoneuronima. Vestibulospinalni putovi polaze iz vestibularnih jezgara i sudjeluju u refleksnom održavanju ravnoteže i stava tijela.

Retikulospinalni putovi polaze iz nekoliko područja retikularne formacije produljene moždine i mosta, a bitni su za održavanje stava tijela. Ti putovi mogu spinalne neurone i ekscitirati i inhibirati, a dio su kortikoretikulospinalnog sustava preko kojeg motorička područja moždane kore mogu inhibirati spinalne reflekse. Tektospinalni putovi polaze iz dubokih slojeva gornjih kolikula i križaju stranu, a sudjeluju u usklađivanju pokreta glave s pokretima očiju i dio su kortikotektospinalnog sustava.

Ukratko, medijalni sustav silaznih motoričkih putova je filogenetski najstariji dio motoričkih sustava, uključen u održavanje ravnoteže i stava tijela (što se temelji na aktivnosti aksijalnih i proksimalnih mišića). Na podlozi djelovanja tog sustava, motorička područja moždane kore ustrojavaju složenije i diferenciranije pokrete.

Silazni putovi lateralne skupine nadziru aktivnost distalnih mišića

Glavni put lateralne skupine je *tractus rubrospinalis*, što polazi iz magnocelularnog dijela nukleus rubera, a do spinalnih neurona dopijeva silazeći kroz dorzalni dio lateralnog funikula (u tijesnoj vezi s lateralnim kortikospinalnim putom). Taj put završava u lateralnom dijelu intermedijalne zone (VII. Rexedov sloj) i u području dorzolateralnih skupina motoneurona. Dakle, inervira motoneurone distalnih mišića šake i prstiju. Lateralni sustav silaznih motoričkih putova sudjeluje u finim pokretima šake i prstiju. No, taj je sustav u čovjekolikih majmuna i čovjeka slabo razvijen, jer te funkcije uglavnom preuzima kortikospinalni sustav, tj. svjesni voljni motorički put.

Silazni monoaminski putovi moduliraju ekscitabilnost spinalnih neurona

Silazni monoaminski putovi za kralježničnu moždinu polaze iz sljedećih jezgara moždanog debla: *nucleus locus coerulei* (noradrenalinški put – **ceruleospinalni sustav**), *nuclei raphe* (serotoninški put – **rafespinalni sustav**). Ti aksoni završavaju u svim područjima sive tvari kralježnične moždine, pa stoga imaju raznolike funkcije. Zapravo, ti putovi imaju opći facilitacijski ili inhibicijski učinak na različite specifične neuronske krugove kralježnične moždine. Primjerice, serotoninški rafespinalni put je uključen u modulaciju prijenosa nocicepcijskih informacija. Ti putovi također mijenjaju razinu ekscitabilnosti motoneurona i pridruženih interneurona u prednjem rogu kralježnične moždine.

Moždana kora na spinalne neurone djeluje i izravno i posredno, preko struktura moždanog debla

Motorička moždana kora šalje izravne projekcije na α -motoneurone, ali na njih djeluje i neizravno, nadzirući aktivnost motoričkih struktura moždanog debla od kojih polaze silazni motorički putovi za kralježničnu moždinu (sl. 31-5). *Tractus corticospinalis* je izravna projekcija moždane kore na spinalne α -motoneurone (to je tzv. piramidni put, svjesni voljni motorički put). *Tractus corticobulbaris* (= *tractus corticonuclearis*) je odgovarajuća izravna projekcija moždane

kore na α -motoneurone smještene u motoričkim jezgrama moždanih živaca u moždanom deblu. Primjeri neizravnih putova za nadzor spinalnih neurona su: *tractus corticoreticulospinalis* (iz moždane kore u retikularnu formaciju moždanog debla, a potom silazna retikulospinalna projekcija) ili *tractus corticorubrospinalis* (iz moždane kore na *nucleus ruber*, a potom silazni rubrospinalni put za motoneurone).

Mali mozak i bazalni gangliji su dva motorička susava što moduliraju aktivnost moždanog debla i moždane kore

Dosad smo opisivali motoričke strukture što su međusobno hijerarhijski ustrojene na tri razine (moždana kora, moždano deblo, kralježnična moždina) i aktivnost α -motoneurona nadziru izravno ili neizravno (preko spinalnih interneurona). No, još dva značajna moždana područja imaju ključnu ulogu u motoričkom ponašanju – mali mozak i bazalni gangliji telencefalona. Bitno obilježje ta dva sustava je da nemaju izravnog utjecaja na α -motoneurone, nego moduliraju aktivnost hijerarhijskog sustava motoričkih struktura moždane kore i moždanog debla.

Mali mozak, zahvaljujući svojim neuronskim vezama, uspoređuje motoričke zapovijedi (što polaze iz moždane kore, a do malog mozga dolaze preko posrednika u moždanom deblu) sa stvarnim stanjem tijekom izvođenja samog pokreta (što mu spinocerebelarnim putovima dojavljaju osjetni receptori) i na temelju te usporebe dojavljuje mozgu kako da motoričke zapovijedi promijeni da bi pokret bio što točniji i učinkovitiji. Sve se to zgodi prije i tijekom samog pokreta.

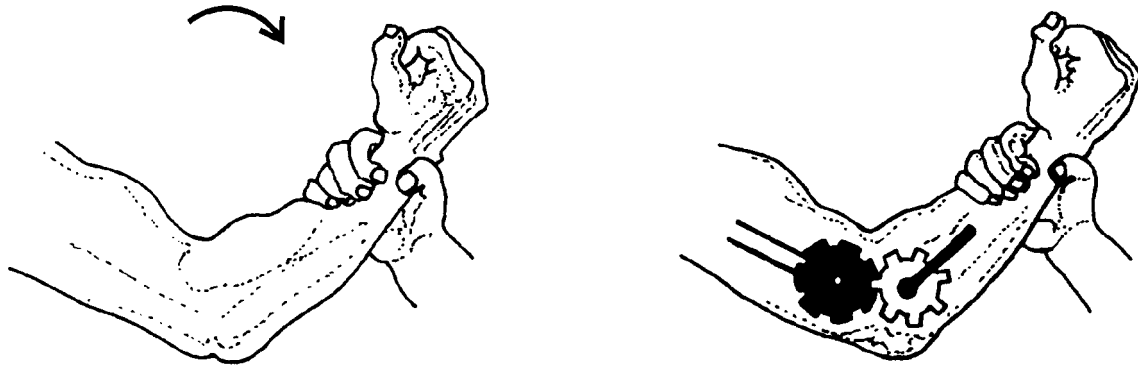
Bazalni gangliji obilno su povezani s moždanom korom i motoričkim dijelom talamusa, ali i s nekim drugim motoričkim strukturama (npr. *subthalamus*, *nucleus niger*), a svojom aktivnošću poglavito moduliraju djelovanje premotoričkih područja moždane kore, tj. onih kortikalnih područja u kojima se pokreti programiraju. Bolesti bazalnih ganglija (npr. Parkinsonova i Huntingtonova bolest) dovode do pojave abnormalnih nevoljnih pokreta te do poremećaja stava tijela.

Bolesti i ozljede pojedinih dijelova motoričkih sustava imaju prepoznatljive simptome i znakove

Četiri velike skupine bolesti selektivno pogađaju četiri dijela motoričke jedinice

Većina bolesti motoričke jedinice dovodi do mišićne slabosti i atrofije skeletnih mišića. Specifična obilježja tih bolesti ovise o tome koja je funkcionalna komponenta motoričke jedinice primarno pogođena. Kako je rečeno, motorička jedinica ima četiri funkcionalne komponente, pa na nju djeluju i četiri velike skupine bolesti:

- 1) **Neuropatije** su bolesti u kojima dolazi do znatnih promjena tijela neurona ili aksona u perifernim živcima, ali ne i mišićnim vlaknima; dijelimo ih u dvije skupine:
 - a) **bolesti α -motoneurona** što pogađaju tijelo motoneurona (npr. dječja paraliza, amiotrofna lateralna skleroza – ALS) i b) **periferne neuropatije** što pogađaju akson motoneurona u perifernom živcu (npr. u šećernoj bolesti, kroničnom alkoholizmu, nedostatku vitamina B12, tj. beri-beri bolesti, itd.).



Slika 31-6. Lijevo: provjera mišićnog tonusa pasivnim istezanjem mišića. Ako je otpor mišića takvom istezanju pretjeran, govorimo o spastičnosti (do koje dolazi zbog refleksne kontrakcije istegnutih mišića) – to je pojava tipična za bolesnika s ozljedom kortikospinalnog puta. Desno: »Pojava zupčanika« (engl. cogwheel phenomenon) tipična je za rigidnost u Parkinsonovoj bolesti. Ako se ne osjete jasno izmjenični jači i slabiji otpor istezanju, pojavu često opisujemo kao »povijanje olovne cijevi«. Za pojedinosti vidi tekst.

- 2) **Miopatije** su nasljedne (npr. Duchenneova distrofija) ili stečene (npr. dermatomiozitis) bolesti mišićnih vlakana, tj. mišića.
- 3) **Bolesti neuromišićne sinapse** (myasthenia gravis). Ta podjela jasno ukazuje na dva važna obilježja neuroloških bolesti. Prvo, bolest može biti **funkcionalno selektivna**: neke bolesti pogađaju samo osjetne, a neke samo motoričke sustave. Drugo, bolest može biti **regionalno selektivna** i djelovati samo na jedan dio neurona, npr. na akson a ne na tijelo.

Bolesti donjeg i gornjeg motoneurona su slikoviti nazivi za poremećaje funkcija spinalnih motoneurona i neurona kortikospinalnog puta

Za kliničke i dijagnostičke svrhe, pogodno je govoriti o donjim i gornjim motoneuronima. **Donji motoneuroni** su α -motoneuroni što izravno inerviraju skeletni mišić. **Gornji motoneuroni** su neuroni smješteni u višim područjima mozga, npr. u motoričkoj moždanoj kori, a izravno nadziru aktivnost α -motoneurona. Točnije bi bilo umjesto gornji motoneuron kazati premotorički neuron. No, pod gornjim motoneuronom zapravo uglavnom mislimo na neurone moždane kore čiji aksoni oblikuju kortikospinalni put. Bolesti i ozljede gornjeg i donjeg motoneurona uzrokuju specifične ali i različite poremećaje, pa je to razlikovanje u klinici vrlo korisno. Naime, bolesti donjeg motoneurona dovode do mišićne atrofije, pojave fascikulacija i fibrilacija, smanjenja mišićnog tonusa i gubitka tetivnih refleksa. Bolesti gornjeg motoneurona i njegovog aksona dovode do spastičnosti, pojačanih tetivnih refleksa i pojave abnormalnih refleksa ekstenzora (znak Babinskog). **Fascikulacije** su vidljivi potkožni trzaji mišića, uzrokovani nevoljnom, ali istodobnom kontrakcijom svih mišićnih vlakana što ih inervira jedan motoneuron – dakle, uzrokovani aktivacijom jedne motoričke jedinice. Fascikulacije su znak spore i progresivne bolesti samog motoneurona i rijetko se opažaju u perifernim neuropatijama.

Fibrilacije su posljedica spontane aktivnosti jednog mišićnog vlakna i mogu se prepoznati samo na elektromiografskom zapisu. Slabi, atrofični i trzavi mišići, tj. fascikulacije, znak su bolesti donjeg motoneurona, a pojačani tetivni refleksi znak su bolesti gornjeg motoneurona. Kad se ti znakovi javljaju skupa u jednom udu, gotovo je sigurno da je riječ o

amiotrofnoj lateralnoj sklerozi (kronična, progresivna degenerativna bolest što pogađa tijela i gornjeg i donjeg motoneurona). Kad je jedini znak bolesti mišićna slabost, uglavnom je nemoguće razlikovati neuropatije od miopatija samo na temelju kliničkih opažanja. Tad liječnik poseže za dodatnim, laboratorijskim pretragama: mjerenjem aktivnosti nekih serumskih enzima (npr. kreatin kinaze, laktat dehidrogenaze), elektromiografijom (EMG), mjerenjem brzine vođenja akcijskih potencijala u živcu, biopsijom mišića.

Tri glavna poremećaja mišićnog tonusa su spastičnost, rigidnost i mlohavost

Mišićni tonus je sila kojom se mišić odupire istezanju, odnosno blaga napetost opuštenog mišića (stoga bi točniji naziv bio tonus mirujućeg mišića). U patološkim stanjima, tonus može biti pojačan ili oslabljen. Mišićni tonus obično utvrdimo opipavanjem mišića (blagim stiskanjem trbuha mišića pod prstima osjetimo njegovu konzistenciju i čvrstoću, nepodatljivost, jedrinu) ili istezanjem (ispitujemo koliki otpor mišić pruža pasivnom istezanju). Opipavanjem i istezanjem ne provjeravamo ista svojstva mišića. Primjerice, nakon moždanog infarkta (lezija gornjeg motoneurona) opipavanje nam ukazuje da je mišićni tonus smanjen (konzistencija mišića je smanjena, tj. mišić je omekšan), ali takav mišić ipak pruža pojačan otpor pasivnom istezanju. Pri kliničkoj prosudbi mišićnog tonusa, što je bitno za dijagnozu bolesti motoričkog sustava, često se javi nejasnoće stoga što različiti ljudi različito tumače pojmove poput: čvrstoća, napetost, elastičnost, krutost, jedrina. Stoga je korisno kratko razmotriti činitelje što pridonose nastanku mišićnog tonusa. Svatko se opipavanjem vlastitih mišića može lako uvjeriti da je kontrakcija (napinjanje, tj. aktivno skraćivanje mišića) činitelj što izrazito mijenja mišićni tonus. Svrha kontrakcije je, naravno, da poveća napetost (*tensio*) mišića. No, u normalnim uvjetima, mali doprinos napetosti mišića daju i pasivna viskoelastična svojstva mišićnih stanica i vezivnog tkiva mišića i tetiva. Upravo elastičnim svojstvima objašnjavamo sljedeću pojavu: kad opušteni (relaksirani) mišić pasivno istežemo, pa pritom mišić istegnemo više od neke kritične duljine, odjednom napetost mišića počne naglo rasti, mišić postaje tvrđi na opip i sve se više odupire istezanju u smjeru ekstremnog položaja zgloba (stoga se takvi krajnji položaji zgloba tijekom kliničkog

ispitivanja mišićnog tonusa i izbjegavaju). Nadalje, postoji i neuralna komponenta mišićnog tonusa – refleks istežanja, koji se također suprotstavlja istežanju mišića, pa time pospješuje opružna svojstva mišića.

Sad je pitanje: što više pridonosi tonusu mirujućeg mišića – aktivna kontrakcija ili viskoelastična svojstva mišićnog tkiva? Novije elektromiografske (EMG) studije na ljudima su jasno pokazale da u zdravom opuštenom mišiću nema električne aktivnosti, pa stoga niti aktivne kontrakcije. U opuštenim mišićima ne postoji refleksni tonus, tj. tonički refleks istežanja o kojem su pisali stariji autori; napetost mirujućeg mišića je posljedica viskoelastičnih svojstava mišićnog tkiva. No, druga je stvar da većina normalnih ljudi tijekom pregleda zapravo nije posve opuštena, pa EMG vrlo često pokazuje blagu električnu aktivnost ispitivanih mišića.

Ukratko, mišićni tonus je svojstvo mišića što se temelji na dvije komponente: viskoelastičnim svojstvima samog mišićnog tkiva i neuralnoj komponenti što određuje stupanj kontrakcije mišića u danom času. Opipavanjem mišića subjektivno spoznajemo njegovu konzistenciju (čvrstoću, elastičnost – viskoelastična svojstva), dok pasivnim istežanjem utvrđujemo istegljivost mišića, odnosno stupanj napetosti (tenzije, kontrakcije) kojom se mišić istežanju odupire. Normalni mišićni tonus ima nekoliko važnih funkcija:

- 1) Tonus mišića pripomaže održavanju stava tijela.
- 2) Mišić, kao i opruga, pohranjuje dio energije koju kasnije može osloboditi – to je posebno važno za hodaње i trčanje: kad noga prihvati težinu tijela, mišići se istegnu i pohrane mehaničku energiju, a kad se pri novom koraku noga ponovno otišne od tla dio te energije se oslobodi i pripomaže djelatnoj kontrakciji mišića. Za iskorak prema naprijed potrebna je manje snažna kontrakcija mišića.
- 3) Opružno-elastična svojstva mišića pripomažu izgladivanju pokreta: mišići nisu obični motori što trzavo pokreću ud (kao u robota), nego njihova elastičnost zagladi takve sitne trzaje (poput opruge, mišić ravnotežnu duljinu ne poprima odjednom, nego postupno).

Mišićni tonus može biti patološki promijenjen na dva načina – ili je smanjen (to je *hypotonia*, tj. *hypotonus*) ili je povećan (to je *hypertonia*, tj. *hypertonus*). Te dvije abnormalnosti klinički opisujemo s tri pojma (jedan za smanjeni, a dva za povećani tonus):

- 1) **Hypotonia** – mišić je slab, mekan i mlitav; stoga često rabimo izraz *flacciditas*, tj. **mlohavost** mišića.
- 2) **Hypertonia**, koja poprima dva oblika: **spastičnost** (zgrčenost) i **rigidnost** (ukočenost).

Spastičnost je izraz što ga rabimo za opis pretjeranog otpora mišića pasivnom istežanju, a uzrokovana je ozljedama i bolestima kortikospinalnog sustava (gornjeg motoneurona) – spastičnost je povećani otpor pasivnom istežanju mišića, nakon kojeg uslijedi naglo (ili postupno) slabljenje tog otpora. Stoga kliničari često govore o **fenomenu džepnog nožića** – naime, subjektivni dojam liječnika koji nastoji pasivno ispružiti povijenu ruku pacijenta (pasivno istegnuti biceps) nalik je onom kad otvaramo džepni nožić: prvo to ide teško (velik je otpor), no kad prijedemo “prag potezanja”, otpor se naglo smanji i nožić se otvori. Takvi poremećaji tonusa (ovisno o uzroku) uzrokuju karakteristične stavove tijela (stav dekortikacije i stav decerebracije). Spastičnost je često združena s pojavom koju

nazivamo *clonus*, a to su brze oscilacije kontrakcija i relaksacija u odgovoru na istežanje mišića.

Rigidnost je izraz što ga rabimo za opis pojačanog tonusa mišića u bolestima bazalnih ganglija (poglavito Parkinsonovoj bolesti). Kad mišić pasivno istežemo, osjetimo niz malih i pravilnih trzaja, tj. izmjeničnih jačanja i slabljenja otpora. Stoga kliničari često govore o **fenomenu zupčanika** (sl. 31-6) ili pak o **rigidnosti olovne cijevi**. Naime, ponekad opisane male trzaje ne osjetimo, nego imamo dojam kao da polagano, uz napor i postojano, povijamo olovnu cijev. Kad takve bolesti dulje traju, pa rigidnost postane postojano svojstvo mišića, rabimo izraz **dystonia**.

I **mlohavost** (*flacciditas*) i **spastičnost** su obilježja mišićne kljenuti (*paralysis*) ili mišićne slabosti (*paresis*). Naime, mlohavost je znak bolesti donjeg motoneurona (npr. presječenog živca), pa govorimo o **mlohavoj kljenuti** (*paralysis flaccida*) ili **mišićnoj slabosti s mlohavošću mišića** (*paresis flaccida*). S druge strane, spastičnost je znak bolesti kortikospinalnog puta (gornjeg motoneurona), pa govorimo o **zgrčenoj kljenuti** (*paralysis spastica*) ili **mišićnoj slabosti sa zgrčenošću mišića** (*paresis spastica*).

Bolesti malog mozga i bazalnih ganglija dovode do pojave nevoljnih i abnormalnih pokreta

Ozljede mozga uzrokuju dvije vrste poremećaja motoričkih funkcija: negativne i pozitivne. **Negativni znakovi** su izraz gubitka neke funkcije što ju je normalno obavljao razoreni dio mozga. Npr., mišićna slabost ili kljenut nakon bolesti ili uništenja a-motoneurona. Ono što je postojalo u normalnom stanju, sada je nestalo. S druge strane, **pozitivni znakovi** su stereotipni abnormalni pokreti što se javе nakon moždane ozljede ili bolesti. Ono što je u normalno stanju bilo “prikriveno i pod nadzorom”, sada se javi u punom sjaju i ravna se prema vlastitim pravilima. Te **pojave oslobađanja** (engl. release phenomena) objašnjavamo disinhibicijom (nestankom inhibicije) inače normalnih mreža interneurona što su posredovale dotadašnju normalnu motoričku funkciju – bolest viših moždanih struktura smanji ili posve prekine njihovo nadziranje nižih struktura, pa se te “oslobode kočničara” i odjednom se vidi što je zapravo glavna, spontana zadaća tih neuronskih krugova (što ih više moždane strukture inače neprekidno “rabe za svoje svrhe”).

Tipičan primjer takvih pozitivnih znakova su **patološki refleksi** što se pojave nakon ozljeda i bolesti silaznih motoričkih putova, ili pak **nevoljni automatski pokreti** što se pojave nakon bolesti i poremećaja bazalnih ganglija ili malog mozga. Bolesti i ozljede različitih motoričkih struktura također dovode i do specifičnih **poremećaja hoda i stava tijela**.

Spinalni motorički mehanizmi i refleksi

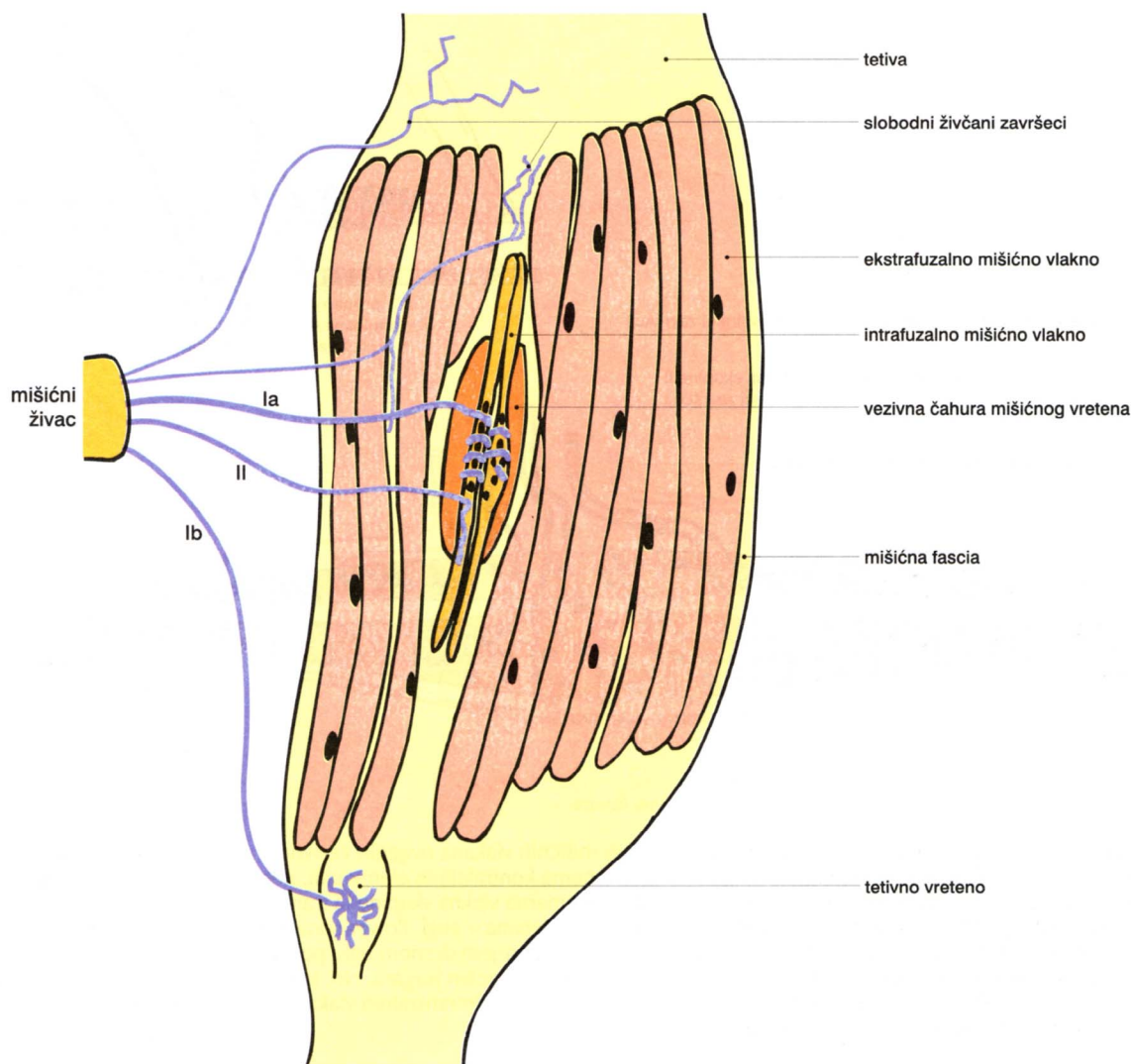
Alfa-motoneuroni su zajednički završni put preko kojeg druga moždana područja nadziru i podešavaju mišićne kontrakcije, tj. pokretanje tijela i dijelova tijela. Tijekom mišićne kontrakcije, tri činitelja određuju stupanj promjene duljine mišića i nastalu silu: početna duljina mišića, brzina promjene duljine mišića i stupanj izvanjskog opterećenja što se odupire pokretu.

To znači da mozak mišiće i pokrete nadzire učinkovito samo ako trajno prima proprioceptijske informacije o duljini mišića i silama što ih ti mišići proizvode. Dvije vrste osjetnih receptora bilježe takve informacije o trenutnom mehaničkom stanju mišića: **mišićna vretena** (smještena u mišićima) signaliziraju promjene duljine, a **tetivna vretena** (smještena u tetivama) signaliziraju promjene stupnja napetosti, tj. snage kontrakcije mišića. Informacije iz tih receptora dopijevaju i do moždane kore, gdje se rabe za svjesni osjet položaja udova i za planiranje pokreta. No, na

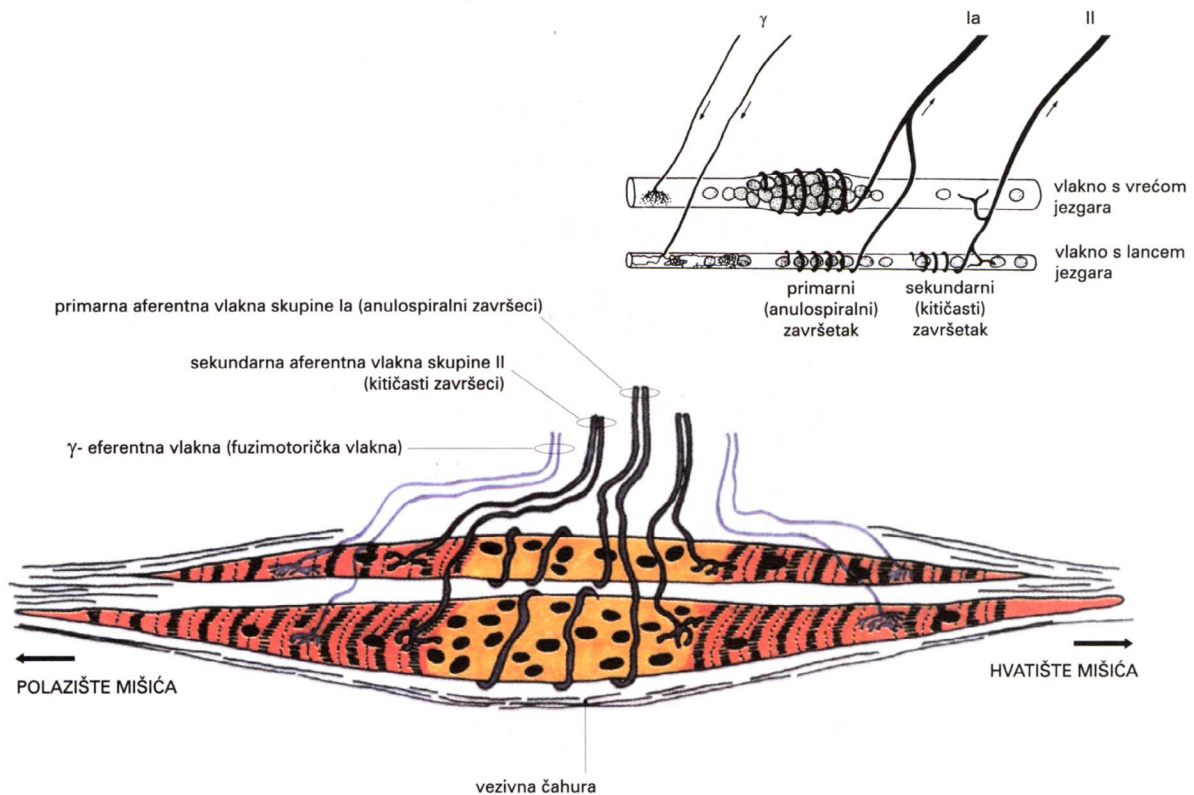
najnižoj hijerarhijskoj razini motoričkih sustava, tzv. segmentnoj razini (razini spinalnog segmenta), informacije što u kralježničnu moždinu dopijevaju preko tri vrste primarnih aferentnih vlakana (Ia, Ib i II) omogućuju najjednostavniji oblik motoričkog ponašanja: spinalne reflekse.

Navedena aferentna vlakna su podjednako brojna kao i aksoni a-motoneurona što uzrokuju kontrakciju odgovarajućih mišića. Štoviše, posebni g-motoneuroni motorički inerviraju i sama mišićna vretena. Stoga je protok informacija vezanih uz nadziranje mišićne kontrakcije zapravo veći od protoka informacija što izravno dovode do same kontrakcije mišića.

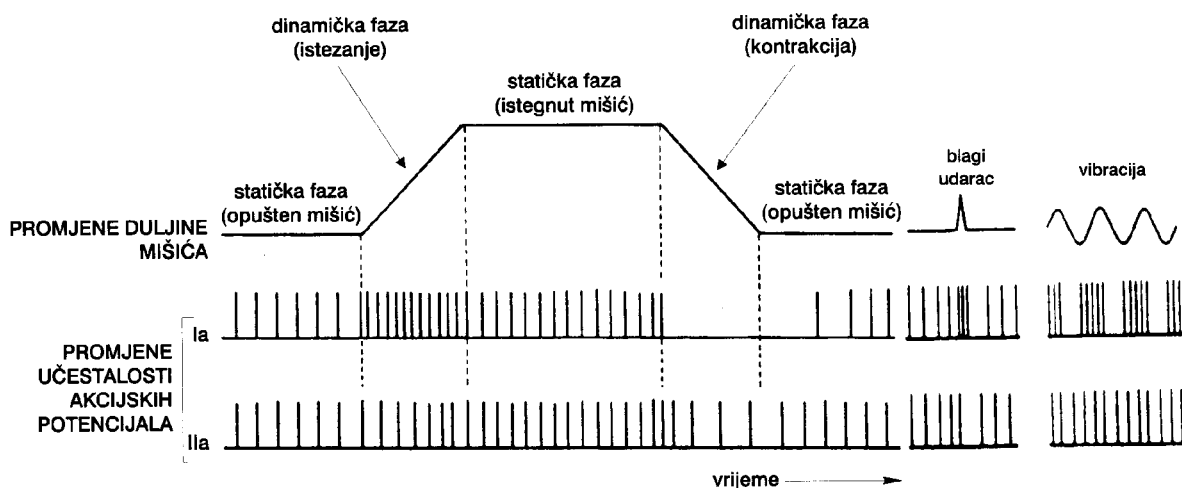
Refleksi su nevoljni, relativno stereotipni i stupnjevani motorički odgovori na specifične osjetne podražaje; amplituda refleksnog odgovora razmjerna je intenzitetu podražaja, a pritom mjesto podraživanja ima ključnu ulogu



Slika 32-1. Osjetna inervacija skeletnog mišića. Uočite da je mišićno vreteno vezivnim tkivom (žuto) povezano s tetivama, pa se isteže svaki put kad se isteže i preostali dio mišića. Osim primarnih (Ia) i sekundarnih (II) aferentnih vlakana mišićnog vretena, te Ib vlakna tetivnih vretena, mišić inerviraju i tanka mijelinizirana vlakna što završavaju kao slobodni živčani završeci. Vlakna unutar mišićnog vretena su intrafuzalna, a sva ostala mišićna vlakna su ekstrafuzalna. Nacrtno, uz izmjene, prema Brodal (1992).



Slika 32-2. Mišićno vreteno sastoji se od tankih intrafuzalnih mišićnih vlakana ovijenih vezivnom čahurom i smještenih usporodno s ektrafuzalnim vlaknima. U sredini intrafuzalnih vlakana nema kontraktilnih elemenata, nego su tu nagomilane jezgre. Na mišićnim vretenima završavaju dvije vrste aferentnih vlakana (primarna vlakna skupine Ia s anulospiralnim završecima – engl. anulospiral endings; sekundarna vlakna skupine II s kitičastim završecima – engl. flower-spray endings), te γ -eferentna vlakna (za motoričku inervaciju intrafuzalnih mišićnih vlakana). Umetak u gornjem desnom uglu pokazuje da intrafuzalna vlakna dijelimo u dvije morfološke skupine: vlakna s vrećom jezgara i vlakna s lancem jezgara. No, kako postoje dvije fiziološki različite vrste vlakana s vrećom jezgara, razlikujemo ukupno tri fiziološke skupine intrafuzalnih vlakana. Za pojedinosti vidi tekst. Nacrtano, uz izmjene, prema DeMyer (1988) i Kandel i sur. (1991).



Slika 32-3. Funkcionalna svojstva mišićnog vretena. Dijagram prikazuje akcijske potencijale snimljene u dorzalnim korjenovima anestezirane mačke, a promjene učestalosti akcijskih potencijala u primarnim (Ia) i sekundarnim (II) vlaknima naznačene su različitim gustoćom okomitih crta s obzirom na statičku fazu podraživanja (nema promjene duljine mišića) i dinamičku fazu podraživanja (istezanje ili kontrakcija mišića). U takvom pokusu, mišićno vreteno nije pod utjecajem γ -eferentnih aksona. I primarna i sekundarna vlakna signaliziraju statičku duljinu mišića (statička osjetljivost), ali jedino primarna (Ia) vlakna signaliziraju promjene duljine (pokrete) i brzinu tih promjena, tj. pokreta (dinamička osjetljivost); naime, primarna (Ia) vlakna povećavaju učestalost odašiljanja akcijskih potencijala tijekom dinamičke faze (istezanja mišića), a nakratko »zanijeme« tijekom kontrakcije mišića. Uočite također da su primarna (Ia) vlakna vrlo osjetljiva na kratkotrajne ili promjenjive podražaje, npr. blage udarce po mišiću ili vibraciju. Prema Brodal (1992), uz manje izmjene i pojednostavljenje.

u odabiru točno određenih mišića što se kontrahiraju tijekom refleksnog odgovora. **Spinalni refleksi** su refleksi što se odvijaju unutar neuronskih krugova kralježnične moždine, a izazvani su podraživanjem receptora u mišićima, zglobovima i koži. Neuronski krugovi tih refleksa su jednostavno ustrojeni, a (posredstvom silaznih motoričkih putova) viša moždana područja ih rabe kao elementarne jedinice za izgradnju složenijih obrazaca motoričkog ponašanja. Stoga je razumijevanje načela ustrojstva spinalnih refleksa ključno za razumijevanje složenih oblika motoričkog ponašanja. Pored toga, provjera spinalnih refleksa je važan dio kliničkog pregleda bolesnika, što omogućuje procjenu stanja i osjetnih i motoričkih sustava, kao i opće razine ekscitabilnosti kralježnične moždine.

Mišićna i tetivna vretena trajno bilježe različita svojstva mehaničkog stanja mišića

Kao i u drugim dubokim tkivima, u mišićima završava nekoliko vrsta primarnih aferentnih vlakana (sl. 32-1). Ta vlakna imaju vrlo specifične i precizne sinaptičke veze u kralježničnoj moždini, pa stoga imaju i specifične funkcionalne uloge u spinalnim refleksima i drugim oblicima motoričkog ponašanja. Zapravo, primarna aferentna vlakna što inerviraju mišićna vretena (Ia i II vlakna) i tetivna vretena (Ib vlakna), klasični su primjeri funkcionalno specijaliziranih osjetnih vlakana (tablica 32-1). Mišićna i tetivna vretena su receptori što trajno bilježe promjene duljine i opterećenja mišića te brzinu mišićne kontrakcije (srodne informacije o položaju i kretanju udova bilježe aferentna vlakna zglobnih čahura i ligamenata te neki kožni mehanoreceptori).

Mišićna vretena bilježe istezanje mišića

Mišićno vreteno (*fusus neuromuscularis*) je posebna vrsta učahurenog osjetnog receptora, smještenog u mišiću i usporedno sa skeletnim mišićnim vlaknima što čine glavnu kontraktilnu masu mišića. Mišićna vretena su tanka (promjera do 1 mm), ali duga (4-10 mm), a izgrađuje ih snopić od 2 do 10 tanašnih i posebno građenih mišićnih vlaknaca, što su ovijena vezivnom čahurom oko koje je širok limfni prostor (sl. 32-2). Nadalje, središnji dio tog snopića je blago proširen, pa receptor nalikuje vretenu (lat. *fusus*). Stoga mišićna vlaknaca smještena unutar vretena nazivamo **intrafuzalnim vlaknima**, a sva preostala, okolna mišićna vlakna nazivamo **ekstrafuzalnim vlaknima** (sl. 32-1).

Intrafuzalna vlakna su znatno manja i tanja od ekstrafuzalnih, pa ne pridonose bitno mišićnoj kontrakciji.

Pored toga, središnji dio intrafuzalnih vlakana nema poprečnih pruga, tj. kontraktilnih miofibrila, nego su tu nagomilane brojne jezgre (u ekstrafuzalnim vlaknima zrelih mišića su jezgre poredane tik ispod sarkoleme cijelom duljinom vlakna!). Taj dio vlakna je najosjetljiviji na istezanje. Tri su vrste intrafuzalnih vlakana:

- 1) **Vlakna s lancem jezgara** (jezgre su u središnjem području poredane u jedan niz, a vlakna su tanka i kratka);
- 2) **Dinamička vlakna s vrećom jezgra** (jezgre su nagomilane u središnjem području kao u vreći, a vlakna su deblja i dulja i imaju dinamička fiziološka obilježja);
- 3) **Statička vlakna s vrećom jezgra** (jezgre su također nagomilane u središnjem području kao u vreći, no vlakna imaju statička fiziološka obilježja).

Tipično mišićno vreteno sisavaca sadrži jedno statičko i jedno dinamičko vlakno s vrećom jezgara, te nekoliko (obično 5) vlakana s nizom jezgara. Na intrafuzalnim vlaknima završavaju dvije vrste aferentnih (Ia i II) i dvije vrste g-eferentnih aksona (sl. 32-2).

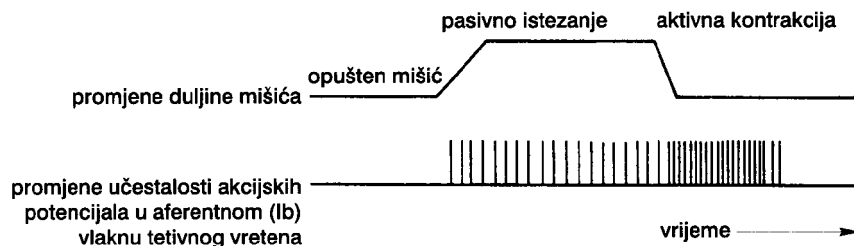
Aferentna vlakna dijelimo u **primarna osjetna vlakna** skupine **Ia** (s anulospiralnim završecima) i **sekundarna osjetna vlakna** skupine **II** (s kitičastim završecima).

Završeci jednog primarnog (Ia) vlakna inerviraju sve tri vrste intrafuzalnih vlakana i spiralno se oviju oko njihovih središnjih područja (ispunjenih jezgrama). S druge strane, nekoliko sekundarnih (II) vlakana inerviraju bočna područja vlakana s nizom jezgara i statička vlakna s vrećom jezgara.

Gama-eferentna vlakna su fuzimotorička vlakna odnosno aksoni γ -motoneurona prednjeg roga kralježnične moždine. Pritom dinamički γ -aksoni inerviraju jedino dinamička vlakna s vrećom jezgara, dok statički γ -aksoni inerviraju različite kombinacije vlakana s nizom i vlakana s vrećom jezgara. Ti fuzimotorički aksoni uspostavljaju neuromišićne sinapse na kontraktilnim krajevima (polarnim područjima) intrafuzalnih vlakana. Skupnim nazivom **fuzimotorički sustav** označavamo γ -eferentne aksone stoga da se naglasi razlika prema **skeletomotoričkom sustavu** što ga čine svi aksoni α -motoneurona što inerviraju ekstrafuzalna mišićna vlakna.

Fuzimotorički γ -aksoni inerviraju polarna, kontraktilna područja intrafuzalnih vlakana i potiču njihove kontrakcije. Time se intrafuzalno vlakno skрати, a njegovo središnje (nekontraktilno) područje s jezgrama se istegne. To potiče učestalije odašiljanje akcijskih potencijala aferentnih (Ia i II) aksona, ali također povećava osjetljivost mišićnog vretena na istezanje mišića.

Svako mišićno vreteno ima tri komponente: intrafuzalna vlakna, aferentne aksone (što bilježe promjene istegnutosti



Slika 32-4. Funkcionalna svojstva tetivnih vretena. Akcijski potencijali snimani su u izdvojenim aferentnim (Ib) vlaknima tetivnog vretena u dorzalnim korjenima anestetizirane mačke (gustoća okomitih crta označava učestalost akcijskih potencijala). Uočite da i pasivno istezanje i aktivna kontrakcija mišića povećavaju učestalost akcijskih potencijala u Ib vlaknu, ali da je aktivna kontrakcija mišića mnogo moćniji podražaj. Pojednostavljeno prema Brodal (1992).

intrafuzalnih vlakana) i eferentne aksone (što reguliraju osjetljivost receptora). Istezanje intrafuzalnih vlakana često opisujemo kao “opterećivanje” mišićnog vretena (što ekscitira aferentne aksone ovijene oko središnjeg područja s jezgroma – naime, istezanje tog dijela vlakana je mehanički podražaj za aferentne aksone). Ponovno opuštanje (prestanak istezanja) intrafuzalnih vlakana opisujemo kao “rasterećivanje” mišićnog vretena (što smanjuje učestalost pojavljivanja akcijskih potencijala u aferentnim aksonima). Kontrakcije mišića nisu primjeren podražaj za mišićna vretena stoga što su vretena postavljena usporedno s ektrafuzalnim mišićnim vlaknima, pa se pri kontrakciji mišića vlakna mišićnog vretena ne istežu, nego se skraćuju (time popusti pritisak središnjih područja intrafuzalnih vlakana na osjetne završetke ovijene oko njih) (sl. 32-5). U različitim mišićima, mišićna vretena su i različito brojna i različito raspoređena. Najviše mišićnih vretena imaju oni mišići što sudjeluju u finim, precizno odmjerenim i nadziranim pokretima, npr. mali mišići šake i prstiju (*musculi lumbricales et interossei*) i vanjski očni mišići.

Tetivna vretena bilježe promjene stupnja napetosti (kontrakcije) mišića

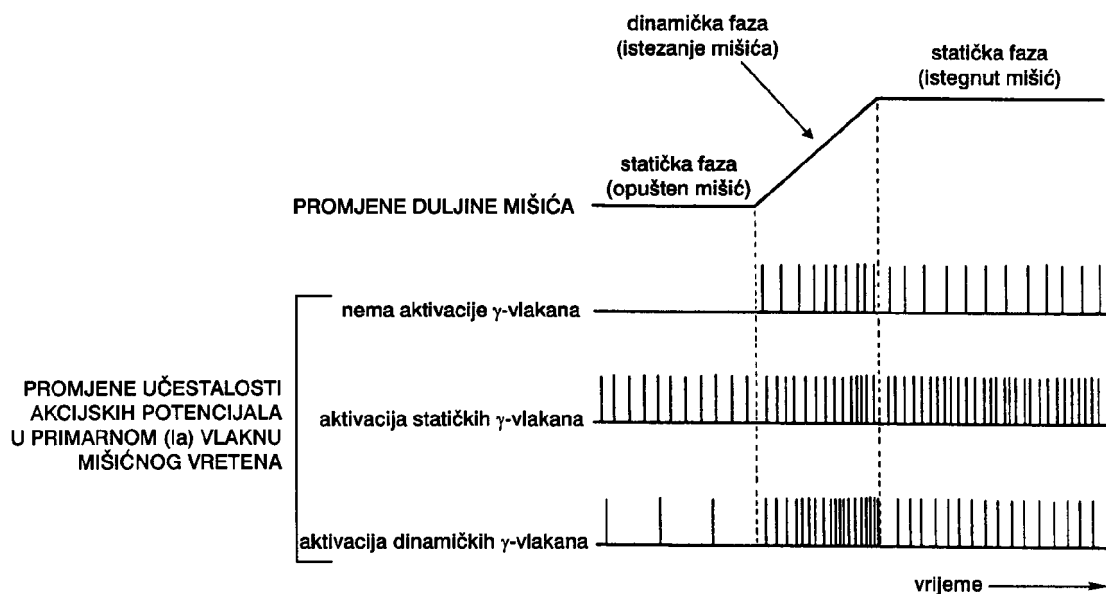
Tetivno vreteno (*fusus neurotendineus*, Golgijev tetivni organ) je građeno slično mišićnom vretenu, ali su unutar vretenaste čahure smještena tetivna, a ne mišićna vlakna. Tetivno vreteno je i tanje (0,1 mm) i kraće (do 1 mm) od mišićnog, a inervira ga samo jedna vrsta primarnih aferentnih aksona (vlakna skupine **Ib**). Ključna funkcionalna razlika proizlazi iz činjenice da su tetivna vretena smještena tamo gdje mišić prelazi u tetivu – spojena su serijski (u niz) s ektrafuzalnim mišićnim vlaknima (a mišićna vretena su smještena usporedno s ektrafuzalnim vlaknima!). Jedno ili nekoliko primarnih aferentnih Ib vlakana ovija se oko intrafuzalnih tetivnih vlakana. Napinjanje (istezanje) tetive pritišće i time ekscitira ta osjetna vlakna, što (preko spinalnih interneurona) dovodi do inhibicije odgovarajućih α -

motoneurona, relaksacije dotičnog mišića i popuštanja napetosti njegove tetive.

Dakle, tetivna vretena su receptori što trajno bilježe promjene mišićne napetosti (i time istegnutosti tetiva), pa svojom inhibicijskom ulogom mišiće i tetive zaštićuju od pretjerano snažnih kontrakcija što bi mogle uzrokovati prsnuće mišića ili otrgnuće tetivnog hvatišta mišića od kostiju. Tetivna vretena su receptori niskog praga, a odgovarajući podražaj za njih je kontrakcija mišića (sl. 32-4). Ti receptori su tako osjetljivi da ih ekscitira već napetost uzrokovana kontrakcijom tek nekoliko (ili i samo jednog!) mišićnih vlakana. Stoga jedno jedino aferentno Ib vlakno pruža malo informacija o ukupnoj sili nastaloj tijekom kontrakcije mišića. Međutim, istodobna aktivacija cijele populacije Ib vlakana iz dotičnog mišića pruža kontinuiran i monoton signal o nastaloj mišićnoj sili. Novaćenje dodatnih motoričkih jedinica aktivira dodatna tetivna vretena, a uz to i povećava učestalost akcijskih potencijala u već aktivnim tetivnim vretenima. S druge strane, pasivno istezanje mišića (bez mišićne kontrakcije) uglavnom nije učinkovit podražaj za tetivna vretena, jer nastaje preslaba sila.

Primarna (Ia) i sekundarna (II) aferentna vlakna mišićnih vretena različito odgovaraju na fazne promjene duljine mišića

Tijekom istezanja (ili prekida istezanja) mišića, promjene duljine mišića odvijaju se u dvije faze. **Dinamička faza** je razdoblje tijekom kojeg se duljina mišića mijenja, a **statička faza** (faza postojanog stanja) je ono razdoblje u kojem se postojano održava novouspostavljena duljina mišića. Tijekom dinamičke faze istezanja mišića, povećava se učestalost akcijskih potencijala i u primarnim i u sekundarnim aferentnim vlaknima. Obrnuto, tijekom dinamičke faze skraćivanja mišića (ili prekida istezanja, tj. tijekom rasterećivanja mišićnih vretena), smanji se učestalost akcijskih potencijala i u primarnim i u sekundarnim vlaknima. Međutim, učestalost akcijskih potencijala u



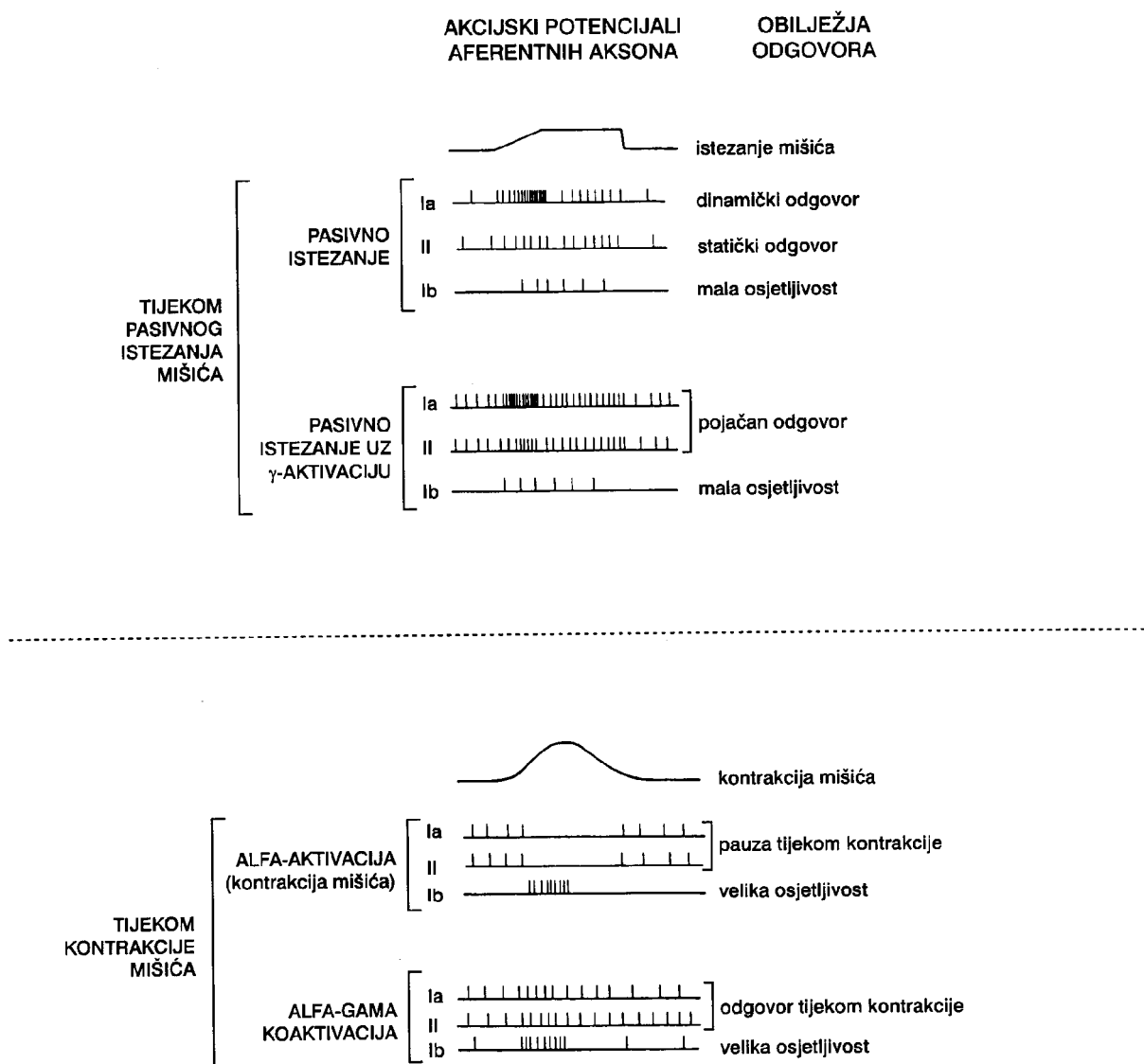
Slika 32-5. Učinci aktivacije γ -eferentnih vlakana na osjetljivost primarnih (Ia) vlakana mišićnog vretena. U pokusima nalik onim opisanim na sl. 32-6 i 32-7, još se električki podražuje izdvojene γ -eferentne aksone u ventralnim korjenovima. Uočite da su Ia vlakna u mirujućem mišiću »nijema« ukoliko nisu aktivna, tj. podražena i γ -vlakna. Podraživanje statičkih γ -vlakana (u istom mišićnom vretenu iz kojeg signale prenose dotična Ia vlakna) uzrokuje okidanje akcijskih potencijala u Ia vlaknu čak i kad se duljina mišića ne mijenja, a istezanje mišića na novu postojanu duljinu povisi frekvenciju okidanja Ia vlakana na novu postojanu razinu. Podraživanje dinamičkih γ -vlakana uzrokuje povećanu frekvenciju okidanja akcijskih potencijala Ia vlakna poglavito tijekom dinamičke faze, tj. istezanja mišića. Prema Brodal (1992), uz manje izmjene.

primarnim (Ia) vlaknima je mnogo veća tijekom dinamičke faze istežanja nego tijekom statičke faze postojanog stanja. S druge strane, učestalost akcijskih potencijala sekundarnih (II) vlakana povećava se tek postupno i tijekom dinamičke faze nije mnogo veća nego tijekom statičke faze (sl. 32-3). Primarna (Ia) vlakna vrlo su osjetljiva na brzinu promjene duljine mišića (to njihovo svojstvo nazivamo osjetljivost na brzinu, engl. velocity sensitivity). Što se brže mišić isteže, to se više povećava učestalost akcijskih potencijala primarnog Ia vlakna tijekom dinamičke faze. Istu pojavu zapažamo i tijekom skraćivanja mišića: tijekom naglih kontrakcija mišića, primarna Ia vlakna nakratko zanieme, a potom (po dovršenju kontrakcije) nastave odašiljati akcijske potencijale učestalošću manjom od početne. Zbog takve velike dinamičke osjetljivosti, primarna Ia vlakna odgovaraju nizom akcijskih potencijala na kratkotrajne podražaje, npr. na vibraciju mišića ili na kratki udar prstom po mišiću (sl. 32-3). Za razliku od toga, sekundarna osjetna vlakna slabo

reagiraju na takve fazne podražaje – promjene duljine mišića zbivaju se prebrzo da bi bitno promijenile okidanje tih vlakana tijekom postojanog stanja (sl. 32-3).

Ukratko, primarna Ia vlakna *signaliziraju i promjene duljine mišića i brzinu te promjene*. Stoga od njih mozak dobiva informacije o brzini pokreta te o statičkom položaju zglobova.

Nadalje, Ia vlakna su najosjetljivija na male promjene duljine mišića (manje od 0,1 mm), pa se stoga na početku istežanja frekvencija njihovog okidanja privremeno povećava. Pri velikim promjenama duljine mišića, dinamička osjetljivost Ia vlakana upadljivo se smanji. Pored toga, kad intrafuzalna vlakna poprimu novu duljinu, Ia vlakna iznova podese svoju osjetljivost na vrlo mala istežanja. Stoga su Ia vlakna u stanju zabilježiti male promjene duljine mišića neovisno o duljini mišića u postojanom stanju. To znači da odnos između frekvencije okidanja Ia vlakana i brzine promjene duljine intrafuzalnih vlakana nije linearan i da ovisi o drugim



Slika 32-6. Skupni i usporedni prikaz aktivnosti mišićnih i tetivnih vretena u različitim oblicima mišićne aktivnosti (pasivno istežanje mišića, mišićna kontrakcija, alfa-gama koaktivacija). **Gore:** Samo pasivno istežanje uzrokuje dinamički odgovor Ia vlakana, uglavnom statički odgovor II vlakana, te vrlo slab odgovor tetivnih Ib vlakana. Aktivacija γ -aksona tijekom pasivnog istežanja povećava »pozadinsku« aktivnost obje vrste aferentnih vlakana mišićnih vretena (Ia i II) i pojača njihove odgovore na istežanje, ali slabo djeluje na tetivna Ib vlakna. **Dolje:** Kad aktivacija α -aksona dovede do kontrakcije mišića, mišićna vretena se omlohave (pauza tijekom kontrakcije) a tetivna vretena se aktiviraju. Alfa-gama koaktivacija dovodi do usporedne kontrakcije i ektrafuzalnih i intrafuzalnih vlakana – aktivirana su i dinamička (γ_D) i statička (γ_S) γ -vlakna – pa se mišićno vreteno ne omlohave nego nastavljaju signalizirati promjene duljine mišića. Pojednostavljeno prema Shepherd (1988).

činiteljima (posebice o početnoj duljini i prethodnim zbivanjima u mišićnom vretenu).

Funkcionalne razlike Ia i II vlakana nastaju zbog toga što te dvije vrste osjetnih vlakana inerviraju različita intrafuzalna vlakna. Ia vlakna završavaju na sve tri vrste intrafuzalnih vlakana, pa stoga i obrazac okidanja njihovih akcijskih potencijala uvjetuju kombinirana svojstva sve tri vrste intrafuzalnih vlakana. No, sekundarni završeci inerviraju samo vlakna s lancem jezgara i statička vlakna s vrećom jezgara (pa je stoga obrazac okidanja njihovih akcijskih potencijala uvjetovan svojstvima samo te dvije vrste intrafuzalnih vlakana).

Velika dinamička osjetljivost Ia vlakana stoga je posljedica posebnih mehaničkih svojstava dinamičkih vlakana s vrećom jezgara. Središnje područje tih intrafuzalnih vlakana djeluje poput opruge, a polarni dijelovi iskazuju viskozni otpor istezanju. Drugim riječima, otpor je nizak kad je istezanje sporo, ali postaje sve veći uz sve brže istezanje intrafuzalnih vlakana. Kad se dinamičko vlakno s vrećom jezgara naglo istegne, njegovo središnje područje se također istegne gotovo trenutno, dok se polarna područja istežu postupno i sporije. No, dok se ta polarna područja polagano istežu, središnje područje se ponovno malo skraćuje.

Završeci Ia vlakana su spiralno ovijeni oko središnjeg područja, pa na naglo istezanje odgovore prvo naglim nizom akcijskih potencijala, a potom se frekvencija okidanja smanji tijekom ponovnog skraćivanja središnjeg područja. S druge strane, statička vlakna s vrećom jezgara i vlakna s nizom jezgara imaju podjednaka mehanička svojstva svih svojih dijelova, pa u njima ne dolazi do gore opisanog učinka.

Viša moždana područja preko fuzimotoričkog sustava nadziru osjetljivost mišićnih vretena tijekom mišićne kontrakcije

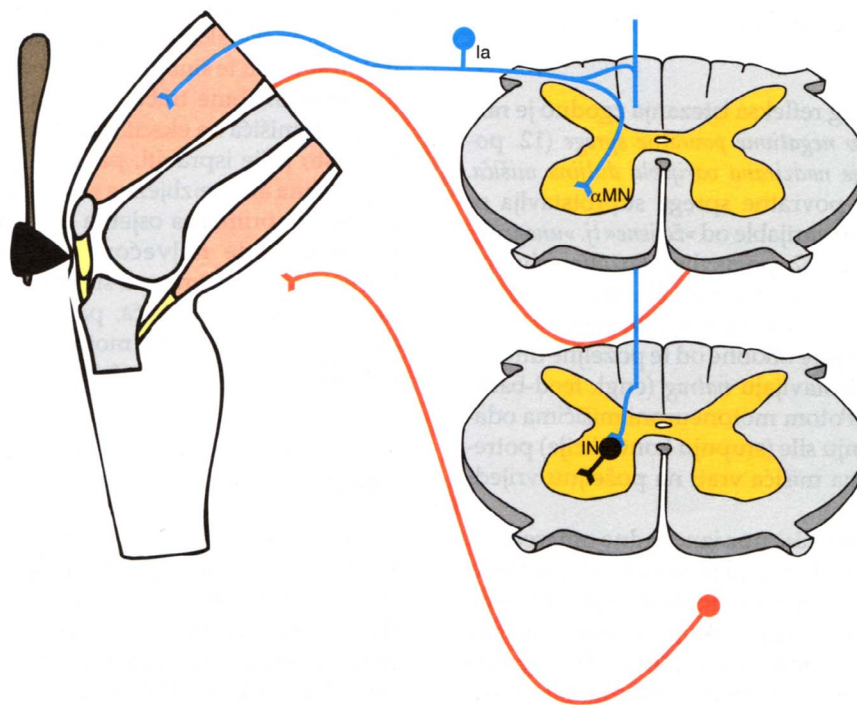
Dinamički γ -motoneuroni inerviraju jedino dinamička vlakna s vrećom jezgara, a statički γ -motoneuroni inerviraju i vlakna s lancem jezgara i statička vlakna s vrećom jezgara. Djelujući na ta vlakna, statički γ -motoneuroni bitno povećaju osjetljivost primarnih Ia vlakana tijekom statičke faze (a slično djeluju i na sekundarna vlakna), ali slabo djeluju na njihov dinamički odgovor tijekom istezanja. No, tijekom dinamičke faze istezanja, osjetljivost primarnih Ia vlakana bitno povećavaju dinamički γ -motoneuroni.

Kad su aktivirani statički γ -motoneuroni, informacije iz mišićnih vretena su poglavito odraz stvarne duljine mišića. No, kad su aktivirani i dinamički γ -motoneuroni, mišićna vretena mozgu dosavljaju informacije i o malim i brzim promjenama duljine mišića (sl. 32-5).

Aktivacija dinamičkih γ -motoneurona prije istezanja mišića uzrokuje maleno stvarno skraćenje polarnih dijelova intrafuzalnog dinamičkog vlakna s vrećom jezgara. Umjesto da se bitno skrate, polarni krajevi intrafuzalnog vlakna se ukrute i poveća se njihov viskozni otpor istezanju.

Posljedica toga je pospješeno istezanje središnjeg područja intrafuzalnog vlakna (a time i povećanje dinamičke osjetljivosti Ia vlakna). S druge strane, vlakna s lancem jezgara i statička vlakna s vrećom jezgara ponašaju se mnogo sličnije ektrafuzalnim vlaknima. Kad su podražena, njihova se kontraktilna polarna područja naglo skraćuju i istežu središnje područje. Stoga aktivacija tih vlakana statičkim γ -eferentima poveća učestalost okidanja i Ia i II vlakana u postojanom stanju, čak i kad nema istezanja mišića (sl. 32-5).

Mozgu je posebno bitno primati informacije o promjenama



Slika 32-7. Monosinaptički refleks istezanja i recipročna inervacija. Klasični primjer monosinaptičkog refleksa istezanja je patelarni refleks: blagim udarcem neurološkog čekića po ligamentu ivera istegnemo *m. quadriceps* i time aktiviramo mišićno vreteno; Ia vlakno (plavo – aferentni krak refleksnog luka) izravno (monosinaptički) ekscitira α -motoneuron (crveno, α -MN – eferentni krak refleksnog luka) i time uzrokuje kratkotrajnu kontrakciju mišića (trzaj potkoljenice koja dotad opušteno visi). No, Ia vlakno također ekscitira i inhibicijske interneurone (crno, IN) susjednih spinalnih segmenata i preko njih inhibira aktivnost antagonističkih mišića. Za pojedinosti vidi tekst. Nacrtno, uz izmjene, prema Kandel i sur. (1991).

duljine mišića baš tijekom mišićne kontrakcije. No, mišićna vretena su usporedna s ekstrafuzalnim vlaknima i tijekom kontrakcije mišića omlohove, pa bi baš u kritičnom trenutku mogla i posve zanimati. Viša moždana područja tu neželjenu pojavu priječe tako što tijekom kontrakcije aktiviraju i γ -motoneurone (uz α -motoneurone) i tako održavaju napetost intrafuzalnih vlakana. Ovu tipičnu istodobnu aktivaciju fuzimotoričkih i skeletomotoričkih vlakana (pod utjecajem silaznih motoričkih putova) nazivamo **alfa-gama koaktivacijom** (sl. 32-5 i 32-6). Ukratko, Ia vlakna trajno odašilju impulse iz postojano istegnutog mišića, a kad je mišićna kontrakcija uzrokovana jedino aktivacijom α -motoneurona, Ia vlakna tijekom kontrakcije prestanu odašiljati impulse, tzv. "pauza aferentnog okidanja", jer tijekom kontrakcije dolazi do rasterećenja mišićnih vretena. No, tijekom alfa-gama koaktivacije, Ia vlakno neprekidno odašilje impulse, tj. nema pauze aferentnog okidanja.

Ia vlakna su vrlo osjetljiva na promjene brzine istežanja mišića, a posebno su osjetljiva na vrlo male promjene duljine mišića. Mozak te informacije rabi za popravljivanje malih nepravilnosti u putanji izvođenog pokreta. Naime, mišićna kontrakcija nije posve ravnomjerna proces (mišić se kontrahira čas jače i brže, čas slabije i sporije, iako stalno u istom smjeru), a osjetljivost Ia vlakana na male promjene brzine kontrakcije izravno ovisi o alfa-gama koaktivaciji.

Kad γ -motoneuroni ne bi bili aktivirani, tijekom kontrakcije bi Ia vlakna odašiljala sve manje impulsa i napokon bi zanimala.

Nadalje, valja naglasiti da je fuzimotorički γ -sustav neovisan sustav, čije djelovanje nije nužno združeno s aktivacijom skeletomotoričkog alfa-sustava. To omogućuje finiju i prilagodljiviju kontrolu aktivnosti mišićnih vretena u različitim vrstama pokreta. Količina i vrsta γ -aktivacije (statička ili dinamička) su "unaprijed podešene" na prilično postojanu vrijednost (engl. naziv za tu pojavu je fusimotor set), ovisnu o specifičnoj motoričkoj zadaći ili kontekstu.

Općenito, i statički i dinamički γ -motoneuroni su podešeni na višu razinu aktivacije u pokretima što su brži i složeniji (npr. hodanje po žici ili sviranje glasovira brzim tempom). Na kraju, na sl. 32-6 usporedno su prikazane aktivnosti mišićnih i tetivnih vretena tijekom različitih faza mišićne aktivnosti (pasivno istežanje mišića, kontrakcija mišića, alfa-gama koaktivacija).

Usklađeno djelovanje mišićnih i tetivnih vretena mozgu omogućuje neprekidnu i točnu procjenu mehaničkog stanja mišića

Mišićna vretena bilježe promjene duljine mišića i brzinu tih promjena. Tetivna vretena bilježe stupanj mišićne napetosti, tj. kontrakcije. Tako mozak trajno dobiva točne informacije o mehaničkom stanju mišića. Štoviše, fuzimotorički sustav mozgu omogućuje fino podešavanje osjetljivosti mišićnih vretena. Slikovito govoreći, mišićno vreteno u motoričkom sustavu djeluje slično zjenici oka u vidnom sustavu. No, to ima i svoju cijenu: stupanj aktivacije mišićnih vretena ovisi i o duljini mišića i o stupnju aktivnosti fuzimotoričkog sustava. Stoga mozak, da bi si protumačio signale iz mišićnih vretena, mora trajno motriti i fuzimotoričku aktivnost. To nam jasno ukazuje na tijesnu vezu obrade osjetnih i motoričkih informacija u središnjem živčanom sustavu. Gotovo u svakom procesu percepcije, mozak točnu

sliku vanjskih zbivanja dobiva tek usporedbom osjetnih informacija i motoričkih zapovijedi.

Tri bitna svojstva omogućuju tetivnim vretenima da signaliziraju mišićnu silu, a mišićnim vretenima da signaliziraju mišićnu duljinu:

- 1) Vrlo dosljedan odgovor na promjene mehaničkog stanja mišića od časa do časa;
- 2) Nizak prag podražaja (istežanje mišića za svega nekoliko um je dovoljan podražaj za mišićna vretena, a opterećenje tijekom kontrakcije od svega nekoliko mg je dovoljan podražaj za tetivna vretena);
- 3) Progresivno povećanje učestalosti odašiljanja akcijskih potencijala (dok se intenzitet podražaja povećava i približava fiziološkoj granici).

Mišićna vretena imaju i tri dodatna svojstva:

- a) Osjetljivost i na male promjene, što su relativno neovisne o duljini mišića;
- b) Dvojnu inervaciju, pri čemu primarna Ia osjetna vlakna bilježe male nepravilnosti pokreta, a sekundarna II vlakna bilježe apsolutne promjene duljine mišića;
- c) Eferentnu (fuzimotoričku) γ -inervaciju.

Refleks istežanja se temelji na osjetnim informacijama iz mišićnih vretena, a pridonosi regulaciji mišićnog tonusa

Refleks istežanja je mišićna kontrakcija uzrokovana prethodnim istežanjem mišića, posredovana monosinaptičkom ekscitacijom motoneurona agonista i sinergista, a praćena polisinaptičkom inhibicijom motoneurona antagonista

Refleks istežanja (= miotatski refleks) je možda najvažniji, a svakako je najbolje proučeni spinalni refleks. To je ujedno i jedini poznati primjer monosinaptičkog refleksa u SZS-u sisavaca. Refleksi istežanja su kontrakcije mišića uzrokovane prethodnim istežanjem mišića. Mišićno vreteno bilježi to istežanje, a primarna osjetna Ia vlakna (= aferentni krak refleksnog luka) izravno (monosinaptički) ekscitiraju odgovarajući motoneuron (= eferentni krak refleksnog luka) i time uzrokuju kontrakciju što mišiću vraća početnu duljinu. Štoviše, primarna Ia vlakna istodobno ekscitiraju i motoneurone sinergističkih mišića, tj. mišića što na sličan način djeluju na isti zglob.

Istodobno, istežanje mišića dovodi i do refleksne relaksacije njegovih antagonista. To dvojno djelovanje mišićnih vretena na motoneurone agonista i antagonista nazivamo **recipročnom inervacijom** (sl. 32-7).

Naime, Ia vlakna također ekscitiraju inhibicijski interneuron što potom inhibira α -motoneuron antagonističkog mišića. Primjerice, u nadlaktici je *musculus biceps brachii* agonist, *musculus brachioradialis* je njegov sinergist, a *musculus triceps brachii* je njihov antagonist. Dakle, primarno Ia vlakno iz istegnutog bicepsa monosinaptički aktivira α -motoneurone bicepsa i brahioradijalnog mišića, a istodobno preko inhibicijskog interneurona inhibira α -motoneurone tricepsa. U tom slučaju, refleks uključuje dvije ili više centralnih sinapsi, pa kažemo da je **polisinaptički**.

Latencija refleksa istežanja je manja od 1 msec (0,5 d 0,9 msec), što jasno ukazuje da je refleks **monosinaptički**.

Prema tome, u cijelom refleksnom krugu sudjeluju tek dva neurona (primarni osjetni neuron, tj. Ia vlakno i α -motoneuron) spojena jednom ekscitacijskom sinapsom. Tome, naravno, valja pridodati neuromišićnu sinapsu i sama ekstrafuzalna mišićna vlakna (na eferentnoj strani refleksa),

te mišićno vreteno kao osjetni organ u kojem cijeli proces i započinje.

Oslabljeni ili pojačani refleksi istezanja upućuju na postojanje bolesti i ozljeda motoričke jedinice ili viših moždanih područja

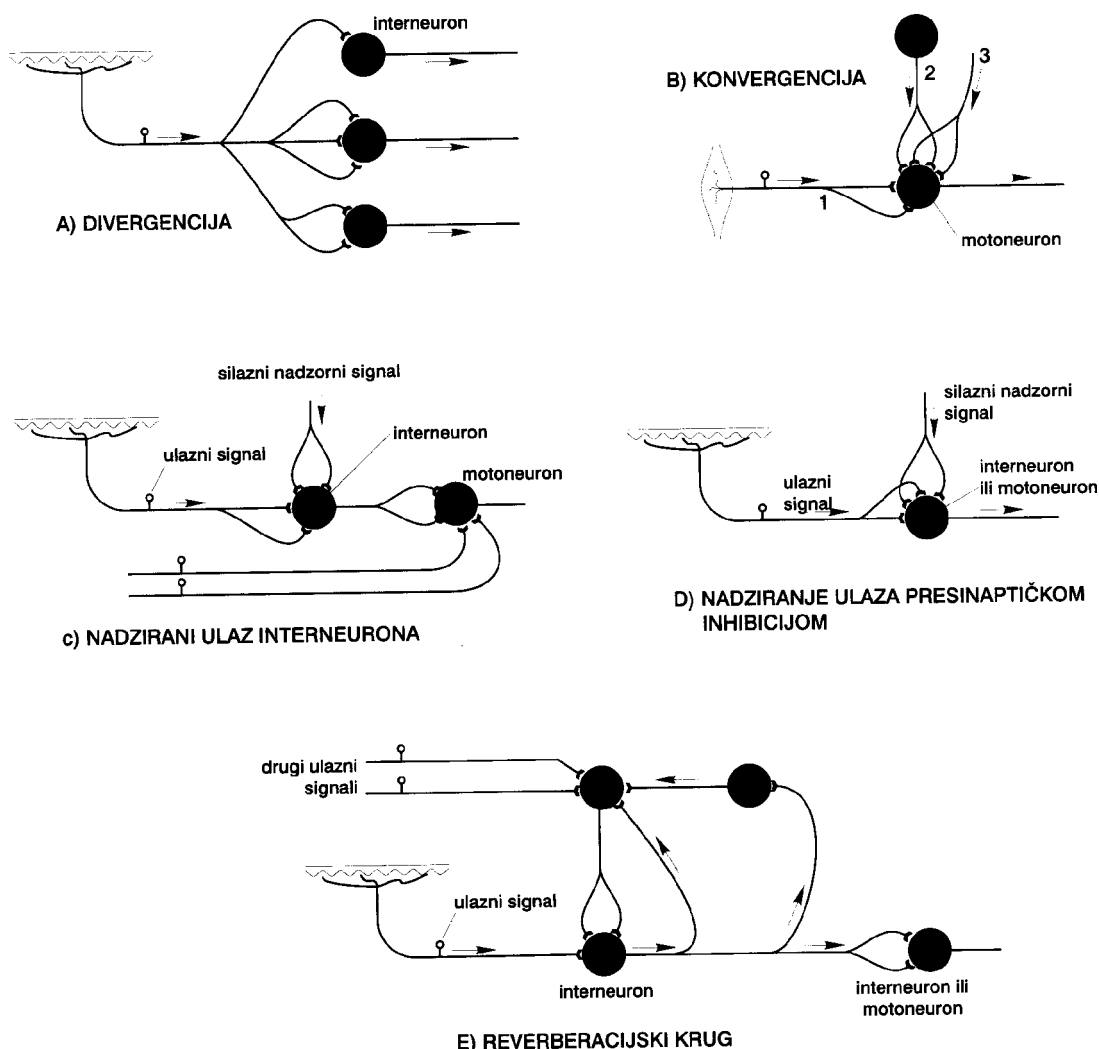
Tipičan i klinički značajan primjer refleksa istezanja je **patelarni refleks** – na klinici običavaju kazati **đuboki tetivni refleks** ili **refleks kvadricepsa** (sl. 32-7). Oslabljen (hipoaktivan) patelarni refleks je znak bolesti ili ozljede neke komponente refleksnog kruga (osjetnog ili motoričkog aksona, npr. periferne neuropatije; tijela motoneurona, npr. dječja paraliza; samih mišićnih vlakana, npr. miopatije i mišićne distrofije). No, refleks može oslabiti i nakon moždane ozljede, jer ekscitabilnost motoneurona ovisi i o ekscitacijskim i o inhibicijskim silaznim putovima. S druge strane, pojačani (hiperaktivni) refleks istezanja je znak moždane ozljede što nalikuje decerebraciji – naime, bitno je pojačan ekscitacijski učinak silaznih motoričkih putova moždanog debla, jer su tada i strukture moždanog debla i sami motoneuroni oslobođeni kortikalnog nadzora. Pojačani

refleksi istezanja su često združeni s poremećajima mišićnog tonusa, npr. spastičnošću i rigidnošću.

Refleksi istezanja nadziru mišićni tonus kroz sustav povratne sprege

Neuronski krug refleksa istezanja zgodno je razmatrati kao sustav negativne povratne sprege, u kojem je nadzirana varijabla duljina mišića. Sustav negativne povratne sprege suprotstavlja se otklonima nadzirane varijable od “željene, unaprijed određene” vrijednosti. Poželjna duljina mišića određena je zbrojem silaznih ekscitacijskih i inhibicijskih signala što se slijevaju na a-motoneuron. Mišićna vretena bilježe otklone od te poželjne duljine i tu informaciju dostavljaju natrag (engl. feed-back) motoneuronima. Potom motoneuroni mišićima odašilju signal o stupnju sile (stupnju kontrakcije) potrebnom da se duljina mišića vrati na poželjnu vrijednost.

Kad vanjski poremećaj (npr. iznenadno opterećenje ruke kad uhvatimo dobačeni predmet) istegne mišić, aktiviraju se osjetna vlakna mišićnih vretena i potaknu motoneurone da svojim akcijskim potencijalima pojačaju kontrakciju mišića.



Slika 32-8. Primjeri spinalnih interneuronskih krugova što nadziru aktivnost motoneurona. **A) Divergencija:** jedan neuron uspostavlja sinapse s nekoliko postsinaptičkih interneurona. **B) Konvergencija:** aktivnost motoneurona posljedica je zbrajanja ulaznih signala iz aferentnih vlakana (1), interneurona (2) i silaznih motoričkih putova (3). **C) Nadzirani ulaz interneurona:** silazni inhibicijski zapovjedni signal priječi aktivaciju motoneurona periferim ekscitacijskim signalom. **D) Nadziranje ulaza presinaptičkom inhibicijom:** silazni zapovjedni signal priječi aktivaciju motoneurona (ili interneurona) izravnom akso-aksonskom inhibicijom primarnih aferentnih vlakana. **E) Reverberacijski krug:** aksonske kolaterale preko ekscitacijskih interneurona ponovno ekscitiraju početni interneuron i time produljuju početni refleksni odgovor. Nacrtao, uz izmjene, prema Kandel i sur. (1991).

Drugim riječima, refleks istežanja djeluje trajno, a svrha mu je održati duljinu mišića što bliže poželjnoj vrijednosti. Dvije ključne odrednice djelovanja sustava povratne sprege su: prinos ili dobit (engl. gain) i odgoda kroz petlju (engl. loop delay).

Prinos ili dobit je mjera učinkovitosti sustava. Veći prinos uzrokuje snažniju kontrakciju mišića (dakle, refleksni krug djeluje snažnije, odnosno učinkovitije). Mozak može podešavati prinos refleksa istežanja na tri načina:

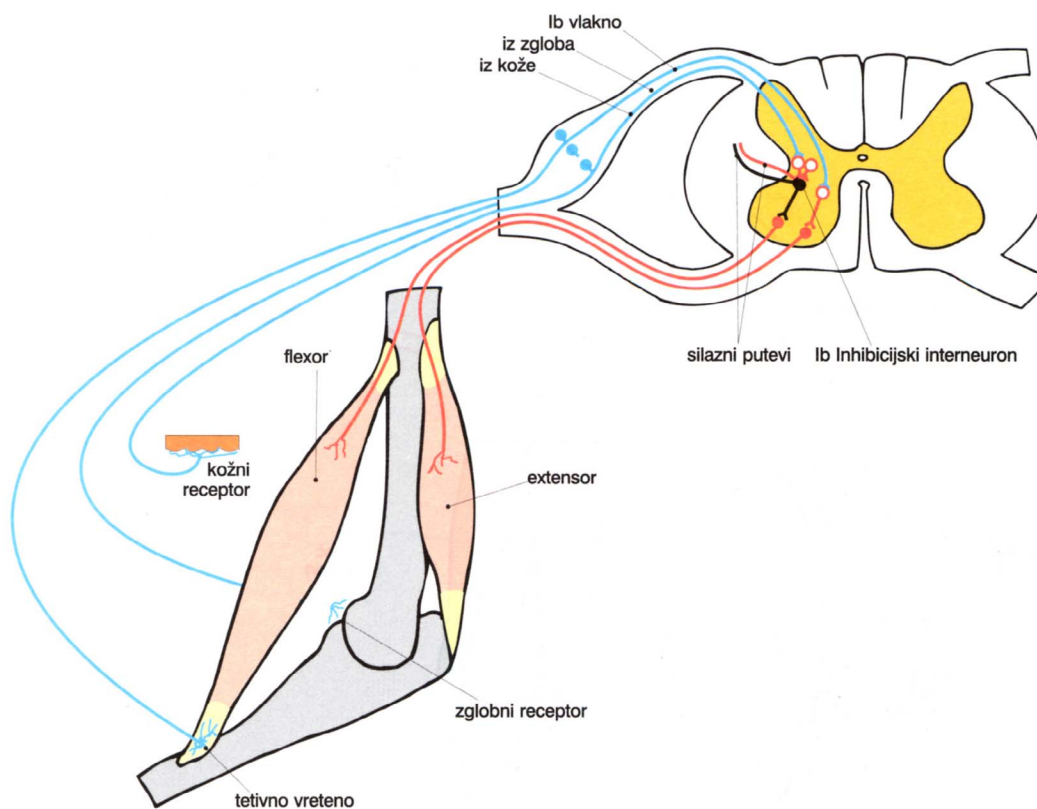
- 1) Podešavanjem razine aktivnosti fuzimotoričkog sustava,
- 2) Presinaptičkom inhibicijom ili facilitacijom i
- 3) Izravnim sinaptičkim djelovanjem na a-motoneurone.

Tako mozak može, djelujući na spinalni refleksni krug, podešavati tonus mišića sukladno potrebama pojedinih motoričkih radnji. Primjerice, prinos refleksa istežanja mišića nogu može se pojačati da nam olakša stajanje u ljuljajućem tramvaju. No, osim u slučaju kratkotrajnih iskušenja (poremećaja), prinos refleksa istežanja se normalno održava na niskoj razini. Kad je prinos refleksa povećan, a u sustavu postoji i odgoda, poremećaj može uzrokovati oscilacije vrijednosti nadzirane varijable. Do tih oscilacija dolazi zbog toga što velik prinos dovodi do velikih korekcija, a te (zbog odgode) ne završavaju dovoljno rano i dolazi do prebačaja (pretjerano snažne kontrakcije). Kako su i sljedeće korekcije i odgođene i pretjerane, dolazi do oscilacija oko željene vrijednosti. Neke moždane ozljede, što prekinu silazne putove, dovode do abnormalno povećanog prinosa refleksa istežanja i time uzrokuju *hypertonus*, npr. spastičnost.

Odgoda kroz petlju je vrijeme što protekne od pojave poremećaja do kompenzacijskog odgovora sustava. U slučaju refleksa istežanja, ukupno odgoda je jednaka zbroju razdoblja u kojima se odvijaju sljedeći procesi: vođenje akcijskih potencijala kroz osjetne i motoričke aksone, sinaptički prijenos kroz centralnu sinapsu te sinaptički prijenos kroz neuromišićnu sinapsu. Tome treba pribrojiti i spori mehanički odgovor mišića na ekscitaciju. Očigledno, poremećaj treba što prije ispraviti, pa je odgoda u tom smislu nepoželjna ali i neizbježna pojava. Odgoda se skraćuje time što primarna osjetna Ia vlakna akcijske potencijale vode najvećom brzinom (120 m/sec). Nadalje, mišićna vretena su vrlo osjetljiva na brzinu promjene duljine mišića, pa je povratni (feedback) signal što ga dostavljaju motoneuronima i veći i učinkovitiji kad se duljina mišića naglo mijenja.

Refleksi istežanja mišiću omogućuju glatke odgovore na istežanje i opuštanje

U refleksu istežanja, stupanj kontrakcije mišića je razmjernan stupnju prethodnog istežanja dotičnog mišića (dakle: intenzitetu podražaja što izaziva refleks!). Štoviše, kad istežanje prekinemo, napetost mišića se postupno vraća na mirujuću vrijednost. Do toga dolazi i kad mišić istežemo sporo i kad ga istegnemo naglo. Tijekom sporog istežanja, prevladava učinak opružno-elastičnih svojstava samog mišića. No, tijekom brzog istežanja, prvo se nakratko poveća napetost, a potom se mišić opet omlohavi, iako se nastavlja istežati. Takve neravnomjernosti istežanja (ili



Slika 32-9. Inhibicijski Ib interneuroni primaju konvergentne signale iz tetivnih vretena (Ib vlakna), zglobnih receptora i kožnih receptora, kao i facilitacijske ili inhibicijske signale silaznih motoričkih putova. Ib vlakna iz tetivnih vretena preko ekscitacijskih interneurona potiču kontrakcije antagonista, a preko inhibicijskih Ib interneurona inhibiraju motoneurone agonista i sinergista (sinergisti nisu nacrtani). Za pojedinosti vidi tekst. Nacrtano, uz izmjene, prema Kandel i sur. (1991).

kontrakcije) izgladuje trajno djelovanje refleksa istezanja. Velika osjetljivost mišićnih vretena na male promjene duljine mišića omogućuje refleksne odgovore što se hitro suprotstavljaju popuštanju mišića nedugo nakon početka istezanja.

Neuronski krugovi i interneuroni kralježnične moždine imaju ključnu ulogu u procesima motoričke koordinacije

Spinalni refleksi su temeljne, elementarne funkcionalne jedinice motoričkog ponašanja i motoričke koordinacije, tj. procesa što kontrakcije mnogih neovisnih mišića tako združuje i usklade da oni djeluju zajedno i mozak ih nadzire kao jedinstvenu cjelinu. Djelatnost tih funkcionalnih jedinica mogu pokrenuti ili promijeniti dvije vrste živčanih signala:

- a) Signali primarnih aferentnih vlakana potaknuti osjetnim podražajima (npr. refleks istezanja) i
- b) Silazni zapovjedni signali što nastaju u motoričkim strukturama moždanog debla i moždane kore.

Neki spinalni refleksi djeluju lokalno, na pojedinačne mišiće. No, većina spinalnih refleksa su složeni, polisinaptički i usklađuju djelatnost skupina mišića. Poticajne osjetne informacije za te refleksne pristizu iz širokih perifernih područja (ponekad i iz nekoliko različitih zglobova), a ključnu ulogu u neuronskim krugovima tih refleksa imaju spinalni interneuroni.

Interneuroni omogućuju odabirno i vremenski usklađeno djelovanje osjetnih i silaznih motoričkih signala na spinalne refleksne krugove

Interneuroni su prilagodljivi posrednici, umetnuti između aferentnog i eferentnog kraka refleksnog luka, pa stoga omogućuju raznoliko, odabirno i vremenski usklađeno djelovanje različitih osjetnih signala s periferije i zapovjednih silaznih signala iz motoričkih moždanih područja na jedan refleksni neuronski krug pod različitim okolnostima, odnosno usklađivanje (koordinaciju) aktivnosti različitih refleksnih neuronskih krugova u danom trenutku.

Interneuroni umetnuti u spinalne refleksne krugove imaju raznolike funkcije, koje upoznajemo razmatrajući:

- a) dvije vrste spinalnih refleksa izazvanih perifernim osjetnim signalima iz mišića i kože,
- b) tri hijerarhijske razine nadzora refleksnih krugova (1. nadzor nad pojedinačnim mišićem, 2. koordinaciju djelovanja mišića oko jednog zgloba i 3. koordinaciju djelovanja mišića oko nekoliko zglobova).

Prvo, bitnu ulogu u aktivnosti refleksnih putova i krugova imaju konvergentne i divergentne sinaptičke veze (sl. 32-8A,B). Primjerice, Ia vlakno iz mišićnog vretena obilno se razgrana u kralježničnoj moždini i uspostavi sinapse s većinom homonimnih motoneurona (što inerviraju mišić iz kojeg Ia vlakno polazi), mnogim motoneuronima sinergista te interneuronima što inhibiraju motoneurone antagonista. Takve divergentne veze imaju ključnu ulogu u refleksima što dovode do usklađenih kontrakcija mnogih mišića. S druge strane, svi motoneuroni i interneuroni također primaju konvergentne sinaptičke veze što polaze iz različitih izvora, npr. na jednom α -motoneuronu izravno sinaptički završavaju i Ia vlakna iz mišićnih vretena i kortikospinalni aksoni svjesnog voljnog motoričkog puta i aksoni brojnih okolnih interneurona. Ta konvergencija omogućuje mozgu da svrhovito nadzire izražajnost refleksnog ponašanja, odnosno da neke refleksne (sukladno trenutnim potrebama

organizma) pospješi, a neke druge priguši ili čak spriječi. Štoviše, slično mehanizmu nadziranog ulaza za prijenos osjeta boli, interneuroni spinalnih refleksa također često djeluju kao nadzirana vrata što perifernim osjetnim informacijama olakšavaju ili otežavaju pristup na motoneurone. Nadzirući ta vrata (interneurone), mozak može unaprijed odrediti da će se na određeni osjetni podražaj odgovoriti baš jednim od nekoliko mogućih refleksnih odgovora. Stoga organizam na neke (obično vitalno važne) podražaje može hitrije odgovoriti, jer je odluka o vrsti odgovora već donesena (naime, za donošenje te odluke nije potrebna prethodna obrada svjesnih osjetnih informacija).

Interneuroni su glavna vrata preko kojih mozak nadzire opisani protok informacija (sl. 32-8C). No, mozak rabi i druga takva vrata – silazni moždani putovi mogu uspostaviti izravne akso-aksonske sinapse na presinaptičkim završecima aksona što pristupaju motoneuronima, pa tako pristup signala na motoneuron nadzire posredstvom procesa presinaptičke inhibicije (sl. 32-8D).

Divergentne i konvergentne sinaptičke veze bitne su za prostorno ustrojavanje refleksnog ponašanja, tj. za rješavanje ovog pitanja: koje osjetne signale treba pospješiti, a koje prigušiti i (sukladno tome) koji se mišići trebaju kontrahirati, a koji relaksirati?

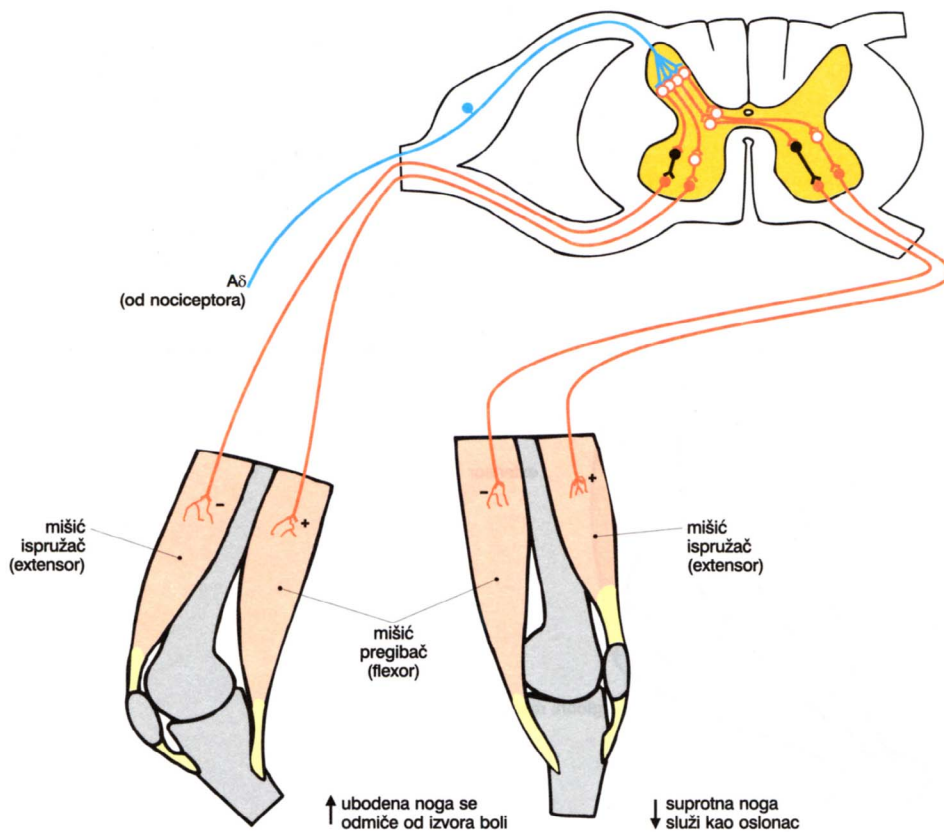
No, za vremensko ustrojavanje refleksnog ponašanja, tj. određivanje slijeda aktivacije refleksnih krugova, bitne su druge vrste sinaptičkih veza, npr. reverberacijski krugovi, tj. zatvoreni krugovi interneurona što sami sebe iznova ekscitiraju (sl. 32-8E). To omogućuje da neki refleksi traju i nakon što prestane osjetno podraživanje.

Inhibicijski interneuroni omogućuju usklađeno djelovanje mišića oko jednog zgloba

Na primjeru refleksa istezanja već smo upoznali najnižu hijerarhijsku razinu nadzora nad refleksnim krugovima – nadzor nad jednim mišićem. No, Ia vlakna imaju divergentne sinaptičke veze, jer ekscitiraju i motoneurone sinergista, a preko inhibicijskih interneurona inhibiraju motoneurone antagonista. Stoga je jasno da takva snažna sinaptička povezanost neurona što nadziru djelovanje nekoliko mišića u području jednog zgloba zapravo omogućuje da ti mišići djeluju združeno, kao funkcionalna cjelina. Ta cjelina je miotatska jedinica (eng. myotatic unit). Posredstvom interneurona, djelovanju te jedinice pridonose i Ib vlakna iz tetivnih vretena, kao i sekundarna II vlakna iz mišićnih vretena. Pritom različiti interneuroni imaju različite uloge u koordiniranju refleksnih učinaka oko jednog zgloba.

Inhibicijski Ia interneuroni usklađuju djelovanje suprotstavljenih mišića

Inhibicijski interneuroni skupine Ia su oni što ih tijekom refleksa istezanja ekscitiraju Ia vlakna, a potom ti interneuroni inhibiraju motoneurone antagonističkog mišića. Dakle, riječ je o recipročnoj inhibiciji. Ti neuroni usklađuju djelovanje funkcionalno suprotstavljenih mišića: kad se biceps kontrahira, triceps se relaksira (i obrnuto). To se zbiva i tijekom refleksa i tijekom voljnih pokreta, a pospješuje i brzinu i učinkovitost pokreta. Naime, tada mišić što djeluje kao prvi pokretač djeluje samo nasuprot vanjskoj sili i ne mora dodatno nadvladavati i silu suprotstavljenog mišića antagonista.



Slika 32-10. Tijekom polisinaptičkog refleksa uklanjanja usklađeno djeluju veće skupine mišića. Nakon bolnog podražaja, noga se odmiče od izvora bolnog podražaja (refleks fleksije), dok se suprotna noga snažnije opruži (ukršeni refleks ekstenzora) da bi služila kao oslonac ostatku tijela. U refleks su uključeni brojni ekscitacijski i inhibicijski neuroni u nekoliko segmenata kralježnične moždine, a projekcije su i ipsilateralne i bilateralne. Ukratko, u podraženoj nozi dolazi do refleksne kontrakcije fleksora i relaksacije ekstenzora, a u drugoj nozi zbiva se upravo suprotno. Za pojedinosti vidi tekst. Nacrtano, uz izmjene, prema Kandel i sur. (1991).

Štoviše, aksoni silaznih motoričkih putova, što sinaptički ekscitiraju motoneurone, također daju ogranke i za inhibicijske Ia interneurone. Stoga mozak ne mora slati zasebne zapovijedi za mišiće suprotstavljenog djelovanja. Nadalje, inhibicijski Ia interneuroni primaju i inhibicijske i ekscitacijske signale od svih glavnih silaznih motoričkih putova, a promjenom ravnoteže tih signala mozak može mijenjati stupanj ukočenosti pojedinog zgloba, sukladno potrebama specifičnih pokreta. Primjerice, pri uvođenju konca u ušicu igle je potrebna i točnost pokreta i svojevrсна ukočenost (stabilizacija) zglobova prstiju i šake. U takvim procesima često je najbolji način koordinacije upravo istodobna kontrakcija i agonista i antagonista, što odgovarajući zglob ukoči u točno određenom položaju.

Renshaw stanice su dio puta povratne inhibicije motoneurona

Renshaw stanice su posebna vrsta inhibicijskih interneurona, koje sinaptički ekscitiraju povratne kolaterale aksona α -motoneurona, a oni potom inhibiraju nekoliko skupina motoneurona (uključujući i onog od kojeg su primili povratnu kolateralu). Tu je zapravo riječ o **povratnoj (rekurentnoj) inhibiciji** – slikovito kazano, α -motoneuron tim putem kao da sam sebi (ali i susjednim motoneuronima!) dojavljuje: “Radi, ali ne previše, nego baš onoliko koliko je potrebno”. Drugim riječima, radi se o sustavu negativne povratne sprege, što nadzire učestalost odašiljanja akcijskih potencijala α -motoneurona. Štoviše, Renshaw stanice također inhibiraju inhibicijske Ia interneurone što djeluju na motoneurone antagonista. Stoga, kad su Renshaw stanice aktivne, one inhibiraju

motoneurone agonista i sinergista, a istodobno disinhibiraju motoneurone antagonista. Dakle, Renshaw stanice djeluju na cijelu miotatsku jedinicu, pa stoga i silazni motorički putovi podešavanjem aktivnosti Renshaw stanica mogu mijenjati razinu ekscitabilnosti cijele miotatske jedinice.

Inhibicijski Ib interneuroni primaju konvergentne signale od nekoliko vrsta receptora

Inhibicijski Ib interneuroni primaju signale od Ib aferentnih vlakana što polaze iz tetivnih vretena, a potom inhibiraju α -motoneurone što su uzrokovali kontrakciju onog mišića u kojem je aktivirano dotično tetivno vreteno. No, učinak inhibicijskog Ib interneurona na ekscitabilnost motoneurona ovisi o zbroju signala primljenih iz različitih centralnih i perifernih izvora. Naime, ti interneuroni primaju sinaptičke signale ne samo od Ib vlakana (iz tetivnih vretena), nego i od Ia vlakana (iz mišićnih vretena), od A β vlakana (kožni i zglobni mehanoreceptori) te od ekscitacijskih i inhibicijskih silaznih motoričkih putova (sl. 32-9). Važnost te skupine interneurona najbolje uočavamo na primjeru opipavanja predmeta. Kad prsti i šaka prvi put dotaknu predmet što ga opipavamo, zbrojeni signali iz tetivnih organa i kožnih receptora moćno će (preko Ib interneurona) inhibirati motoneurone i tako smanjiti mišićnu silu, tj. snagu stiska, odnosno “mekšati” hvatanje predmeta. Silazni motorički putovi (za Ib interneuron) tu inhibiciju mogu dodatno pojačati, npr. kad je u pitanju krhka i skupocjena kineska vazica što bi se presnažnim stiskom mogla lako smrviti, ili tu inhibiciju mogu smanjiti i time osnažiti stisak, npr. kad nam

pri podizanju sa stola naizgled lagani olovni kipić počne kliziti iz ruke, pa ga hitro i refleksno jače stisnemo.

Tijekom refleksa uklanjanja usklađeno djeluju veće skupine mišića

Treću hijerarhijsku razinu nadzora spinalnih refleksnih mehanizama predstavljaju **refleksi uklanjanja** (refleksi fleksora), tijekom kojih se cijela noga ili ruka fleksijom odmiče od izvora bolnog podražaja. To su složeni polisinaptički refleksi, a njihovo bitno svojstvo je recipročna inervacija (slična onoj u refleksu istezanja, ali složenija). Primjerice, kad nagazimo na trn, ubodena noga odmah uklanja stopalo s tla, povijajući se u kuku i koljenu. No, istodobno se suprotna noga još jače ispruži i predstavlja oslonac za održavanje ravnoteže tijela tijekom podizanja ubodene noge. Drugim riječima, u ozlijeđenoj nozi dolazi do refleksne ekscitacije fleksora i inhibicije ekstenzora, dok se upravo suprotno zbiva u drugoj nozi – dolazi do refleksne ekscitacije ekstenzora (**ukriženi refleksi ekstenzora**) i inhibicije fleksora (sl. 32-10).

Refleks uklanjanja je prilično stereotipan odgovor na raznolike bolne podražaje. No i snaga i opseg izazvanih mišićnih kontrakcija razmjerni su intenzitetu bolnog podražaja. Štoviše, izazvane kontrakcije uvijek traju i nakon prestanka bolnog podražaja (i pritom to dulje, što je bolniji bio podražaj). Ukratko, refleks uklanjanja nije tek jednostavni stereotipni pokret, nego se može podešavati na različite načine, ovisno o naravi podražaja. Uostalom, to je obilježje i većine drugih refleksa.

Iz toga slijedi važna pouka za one koji vjeruju da su životinje tek puki biološki refleksni strojevi i da jedino ljudi imaju duh i dušu: refleksi nisu kruti i nepromjenljivi “strojno-robotni” ostaci u nama, nalik slijepim programima djelovanja što se uvijek i na isti način aktiviraju kad se “pritisne točno određeni gumb”. Refleksi su vjerne sluge što

smo ih stekli naslijeđem i rođenjem. Te nam sluge pomažu da učinkovitije djelujemo i uspješnije preživljavamo, a dušu i um svojih gospodara oslobađaju brojnih svakodnevnih zadaća. Mozak reflekse trajno nadzire i (radi svrhovitosti ponašanja) u znatnoj mjeri prema potrebi i mijenja, a ponekad i posve prekida njihovo djelovanje.

Spinalni mehanizmi refleksa uklanjanja i ukriženog refleksa ekstenzije imaju korisnu ulogu tijekom voljnih pokreta udova. Naime, interneuroni tih refleksnih neuronskih krugova ne primaju samo sinaptičke signale od nocicepcijskih vlakana, nego i od drugih perifernih receptora te niza silaznih putova. Tijekom vrlo djelatnih pokreta, uz mišićne receptore su pobuđeni i kožni i zglobovi receptori (samim pokretom, a ne nekim posebnim izvanjskim podražajem!). Tako izazvani proprioceptijski i kožni osjetni signali facilitiraju spinalne neuronske krugove što započinju pokrete, a time pojačaju njihovo djelovanje. Tako već lokalni spinalni mehanizam sudjeluje u regulaciji pokreta – snaga i trajanje pokreta dijelom ovisi i o izravnim signalima iz somatskih receptora.

Spinalni refleksi su zapravo ulomci složenijih obrazaca motoričkog ponašanja. Refleksni neuronski krugovi za viša moždana središta predstavljaju tek skup elementarnih sklopova za koordinaciju pokreta. Neki od tih sklopova su jednostavni (npr. recipročna inervacija mišića što djeluju na isti zglob), a neki su mnogo složeniji (npr. refleksi uklanjanja). Ti su refleksni mehanizmi urođeni i njihovo je djelovanje relativno stereotipno. Ipak, ti se mehanizmi mogu prilagoditi tekućim potrebama i okolnostima, a viša moždana područja mogu ih aktivirati tijekom voljnih pokreta, pa onda moždana kora odredi tek putanju i svrhu pokreta, a spinalni (i drugi) refleksni mehanizmi osiguraju glatko izvođenje pokreta i sve potrebne korekcije tijekom samog izvođenja pokreta, a sukladno kortikalnom planu i programu.

Tablica 32-1. Funkcionalna svojstva primarnih aferentnih aksona mišićnih i tetivnih vretena. Vlakna skupine Ia su primarni (anulospiralni) završeci mišićnih vretena, vlakna skupine II su sekundarni (kitičasti) završeci mišićnih vretena, a vlakna skupine Ib su osjetni završeci u tetivnim vretenima.

| Vlakna | Primjereni podražaj | Brzina vođenja (m/sec) | Receptivno polje | Brzina adaptacije |
|--------|---------------------|------------------------|--|-------------------------------|
| Ia | istezanje mišića | 70 – 120 | dio mišića | vrlo spora |
| Ib | kontrakcija mišića | 70 – 120 | dio hvatišta mišića (na prijelazu mišića u tetivu) | spora, bez prolaznog odgovora |
| II | istezanje mišića | 30 - 70 | dio mišića | spora, bez prolaznog odgovora |

Uloga silaznih putova iz moždanog debla u održavanju stava tijela i mišićnog tonusa

Moždana kora posredstvom kortikospinalnog puta izravno modulira aktivnost motoneurona i refleksnih krugova te omogućuje voljne pokrete. Što je specifični doprinos motoričkom ponašanju preostalih silaznih putova, u usporedbi s utjecajem perifernih osjetnih informacija ili zapovjednih signala iz moždane kore? Na to pitanje nastojimo odgovoriti analizirajući tri važne vrste poremećaja što se u kliničkoj medicini nazivaju spinalni šok, decerebracijska rigidnost i dekortikacijska rigidnost. U pokusnih životinja ta klinička stanja oponašamo ciljanim presijecanjem moždanog debla na različitim razinama, pa prema onom dijelu središnjeg živčanog sustava što je ostao povezan s osjetnim receptorima i skeletnim mišićima iz područja trupa i udova govorimo o *spinalnoj, decerebriranoj (bulbospinalnoj ili mezencefalicičkoj) i dekortikiranoj životinji*, obično mački ili majmunu. Silazni motorički putovi što polaze iz moždanog debla djeluju kao posrednici preko kojih na spinalne mehanizme utječu moždana kora, mali mozak i vestibularni sustav. No, ulogu tih putova je razborito razmotriti tek nakon upoznavanja spinalnog šoka, tj. stanja u kojem spinalne motoričke mehanizme moduliraju jedino periferne osjetne informacije.

Spinalni šok i učinci presijecanja kralježnične moždine

Nakon potpunog presijecanja kralježnične moždine, odmah se uočavaju dvije trajne i jedna privremena posljedica:

- 1) Trajno se gube svi voljni pokreti mišića što ih inerviraju spinalni motoneuroni smješteni kaudalno od mjesta ozljede (u preostalom, izoliranom dijelu kralježnične moždine);
- 2) U istim dijelovima tijela trajno se gubi sav osjet (što se prema mozgu prenosi uzlaznim putovima kralježnične moždine),
- 3) Privremeno zamiru spinalni refleksi – to stanje je *areflexia*, no mnogo češći naziv je spinalni šok.

Spinalni šok je privremeno stanje smanjene sinaptičke ekscitabilnosti neurona smještenih u izoliranom, kaudalnom dijelu kralježnične moždine (u pokusne životinje najčešće moždinu presiječemo na granici produljene moždine i segmenta C1, pa tako izoliramo cijelu kralježničnu moždinu – no, ozljede u ljudi ne biraju mjesto, pa mogu uzrokovati izolaciju različito dugih odsječaka kralježnične moždine). Koliko će to stanje spinalnog šoka biti teško i koliko će dugo trajati, mnogo ovisi o vrsti životinje, tj. o *stupnju encefalizacije* (viši stupanj encefalizacije znači da moždana kora ima veću ulogu u nadzoru nad spinalnim mehanizmima). Primjerice, spinalni šok u žabe traje tek nekoliko minuta (obično samo jednu minutu); u mačke i psa traje satima, u majmuna danima ili tjednima, a u čovjekolikih majmuna i ljudi tijekom postupnog oporavka refleksne ekscitabilnosti može se protegnuti kroz mnoge mjesec. Zbog čega se naglo smanji ekscitabilnost spinalnih neurona i nastupi spinalni šok? Dendriti spinalnih neurona su pokriveni brojnim sinapsama, a velik dio tih sinapsi potječe od aksona što u kralježničnu moždinu silaze iz viših moždanih područja. Većina tih silaznih aksona trajno

subliminalno depolarizira spinalne neurone i tako ih održava u stanju prilično visoke ekscitabilnosti. No, kad se ti aksoni naglo prekinu, preostale sinapse primarnih aferentnih vlakana ne mogu spriječiti nagli pad ekscitabilnosti. Duljina trajanja spinalnog šoka upravo i ovisi o omjeru broja sinapsi što ih prave aferentni aksoni i silazni aksoni. Očigledno, u žabe većinu sinapsi prave aferentni, a manjinu silazni aksoni (stoga je spinalni šok vrlo kratkotrajan), dok je u čovjeka upravo obrnuto, pa je oporavak spinalne ekscitabilnosti vrlo postupan i dugotrajan.

Sve pojavnosti spinalnog šoka su vezane uz izolirani kaudalni dio kralježnične moždine. Jedina promjena vezana uz rostralni dio moždine (što ostaje spojen s mozgom) je blagi porast tonusa ekstenzora prednjih udova nakon presijecanja grudnog ili slabinskog dijela moždine (**Schiff-Sherringtonov fenomen**).

Tijek oporavka refleksne ekscitabilnosti nakon presijecanja kralježnične moždine

SOMATSKI REFLEKSI. U mačke je razdoblje potpune arefleksije toliko kratko, da ga možda nećemo niti uočiti ako je moždina presječena tijekom duboke i dugotrajne anestezije. Već nekoliko minuta nakon presijecanja, može se izazvati blagi patelarni refleks istezanja, a nakon nekoliko sati se javi i normalni refleks uklanjanja. Složeniji polisinaptički refleksi (npr. refleks česanja i ukríženi refleks ekstenzora) mogu se javiti tek nakon nekoliko dana. No, kako vrijeme prolazi, refleksna ekscitabilnost se abnormalno pojačava. Pojačan je tonus ekstenzora nogu, pa mačka može nesigurno stajati 2-3 minute (spinalno stajanje), a potom se skljoka na pod. Kad takvu mačku uhvatimo za trup i podignemo u zrak, ponekad se višeće stražnje noge izmjenično povijaju i opružaju (spinalno hodanje). Kad takvoj mački šapu uronimo u vodu, dobijemo jasan dokaz sposobnosti izolirane kralježnične moždine da jednostavne reflekse objedini u svrhovit pokret. Naime, kad normalnoj mački šapu uronimo u vodu, ona je odmah naglo izvuče i temeljito protrese (da zbaci vodu s krzna). Pritom nije bitno je li voda topla ili hladna, a sam dodir s vodom (dodirni podražaj) je dovoljan za izazivanje refleksa. Međutim, kad šapu kronične spinalne mačke uronimo u vodu temperature jednake tjelesnoj, šapa ostaje u vodi. Ali, ako je uronimo u hladnu ili u vrelu vodu, odmah se javi živahan refleks uklanjanja i šapa se brzo izvlači iz vode i snažno otresa vodu s krzna. Pritom je zanimljivo da hladna voda refleks izaziva preko termoreceptora za hladno, dok topla voda refleks izaziva jedino onda kad je toliko vruća da aktivira nociceptore.

Oporavak od spinalnog šoka u majmuna ima sličan slijed, ali je mnogo dugotrajniji, a početni šok je mnogo dublji. Mišići povezani s izoliranim dijelom moždine su nepokretni i mlohavi. Čak niti najbolniji podražaji kože niti izravno električno podraživanje debelog aferentnog živca ne mogu izazvati motoričku reakciju. U nekih majmuna, prvo se oporavi patelarni refleks istezanja (obično tek nakon tjedan

dana), a u drugih se prvo oporavi plantarni refleks (obično do kraja četvrtog dana).

VISCERALNI REFLEKSI – MOKRAĆNI MJEHUR. Odmah nakon presijecanja moždine, javi se potpuna mlohavost (**atonija**) stijenke mokraćnog mjehura. No, istodobno se pojača tonus sfinktera. Stoga se mokraća nakuplja, a mjehur rasteže sve dok tlak ne nadvlada otpor sfinktera. No i tada tek mala količina mokraće nevoljno isteče iz mjehura (**inkontinencija prepunjenog mjehura**). Usporedno s oporavkom somatskih refleksa, oporavljaju se i refleksne kontrakcije stijenke mokraćnog mjehura (praćene relaksacijom sfinktera), pa dolazi do refleksnog mokrenja. Ali i tada uvijek određena količina mokraće zaostaje u mjehuru, pa je često potrebna kateterizacija mjehura. Refleksne funkcije mokraćnog mjehura u mačke i majmuna se oporave tijekom prvog tjedna, a u čovjeka tek 25 do 30 dana nakon ozljede. Dodirno ili bolno podraživanje kože trbuha, međice ili nogu jako pospješuje (a ponekad čak i izaziva) refleksno pražnjenje mjehura.

CRIJEVNI REFLEKSI. Refleksno pražnjenje crijeva je moguće čak i kad pokusnoj životinji odstranimo cijelu kralježničnu moždinu. To omogućuje enterički živčani sustav, tj. posebni živčani sustav stijenke probavnog trakta. No, tijekom spinalnog šoka to refleksno pražnjenje crijeva nije potpuno (zbog preslabe relaksacije *m. sphincter ani*), a poboljša se nakon oporavka spinalne ekscitabilnosti. tada taj refleks možemo bitno pospješiti dodirnim podraživanjem kože križnog područja ili tako da se prstom proširi analni otvor.

REFLEKSI GLATKIH MIŠIĆA KRVNIH ŽILA. U početnoj fazi spinalnog šoka, bitno se smanji pozadinski tonus mišića stijenke perifernih krvnih žila, pa se smanji krvni tlak (hipotenzija). No, to je stanje privremeno, pa kronična spinalna životinja ima gotovo normalan krvni tlak. Međutim, trajno su prekinute veze između termoregulatorskih središta u mozgu i autonomnih motoneurona kralježnične moždine, pa životinje s presječenim vratnim dijelom kralježnične moždine (simpatički motoneuroni su u grudno-slabinskim segmentima) postaju gotovo potpuno poikilotermne. Dakle, tjelesna temperatura im se mijenja ovisno o temperaturi okoline, kao u guštera.

Nakon presijecanja kralježnične moždine, fazu spinalnog šoka obilježava mlohava kljenut, a fazu oporavka razvoj spastične kljenuti

U mirnodopskim uvjetima, bolesti ili ozljede rijetko potpuno prekinu kralježničnu moždinu. Nažalost, to nije rijetkost u ratnim okolnostima. Svaki rat mnogim mladim ljudima u naslijeđe ostavi **trajnu paraplegiju**, pa je rehabilitacija takvih veterana bitno pitanje i za liječnike i za širu zajednicu. Valja odmah istaknuti da je tijekom oporavka od spinalnog šoka promjenljiv u različitim bolesnika, pa sljedeći opis smatrajte uobičajenim (ali ne i nužnim!) slijedom (za definiciju glavnih pojmova vidjeti Dodatni okvir 33-1).

STADIJ SPINALNOG ŠOKA. Spinalni šok nastaje odmah nakon ozljede, a to se prepoznaje po sljedećim obilježjima (sve se odnosi na dijelove tijela povezane s izoliranom moždinom, tzv. pojave ispod razine ozljede):

- 1) Potpuna mlohava kljenut svih skeletnih mišića;
- 2) Gubitak svih spinalnih refleksa;
- 3) Gubitak osjeta boli, temperature, dodira, pritiska i kinestezije;
- 4) Gubitak visceralnog osjeta;

- 5) Nepostojan i snižen krvni tlak zbog gubitka vazomotoričkog tonusa;
- 6) Gubitak sposobnosti znojenja;
- 7) Poremećena funkcija mokraćnog mjehura i crijeva;
- 8) Moguća pojava prijavizma (abnormalnih, bolnih i trajnih erekcija) u muških pacijenata.

STADIJ OPORAVKA OD SPINALNOG ŠOKA. Spinalni šok obično traje 1 do 6 tjedana nakon ozljede (no može se protegnuti i mjesecima), a oporavak je postupan proces tijekom kojeg se ekscitabilnost spinalnih neurona postupno obnavlja. Kad moždina nije posve presječena, moguć je postupan oporavak motoričkih, osjetnih, refleksnih i autonomnih funkcija. No, kad je moždina potpuno prekinuta, izolirani dio moždine razvije vlastitu refleksnu aktivnost. Ta se autonomna aktivnost izolirane moždine pojavljuje kroz niz faza raznolikog trajanja:

- 1) Faza minimalne refleksne aktivnosti;
- 2) Faza spazma fleksora (površinski refleks);
- 3) Faza izmjeničnih spazama fleksora i ekstenzora,
- 4) Faza u kojoj prevladavaju spazmi ekstenzora (duboki refleks).

HIPERREFLEKSIJA. Prvo se oporave refleksni istežanja, a potom i složeniji fleksorni refleks. Nakon toga se oporave i refleksni ekstenzora. Refleksne funkcije oporavljaju se u smjeru od stopala prema glavi. Isprva je za izazivanje refleksa potrebno vrlo snažno podraživanje, a kasnije već i pasivno povijanje nožnih prstiju ili dodirivanje stopala i noge može izazvati silovitu fleksiju noge.

SPASTIČNOST. Oporavak može biti "pretjeran", pa su hiperaktivne sve (ili gotovo sve) funkcije izolirane moždine – u stadiju spinalnog šoka radilo se o mlohavoj kljenuti (*paralysis flaccida*), a sada se javlja zgrčena kljenut (*paralysis spastica*). Nakon 1 do 2 godine, bolesnika možemo svrstati u jednu od sljedećih skupina (obzirom na vrstu spastičnosti):

- 1) **Paraplegija u ekstenziji** (oko 2/3 bolesnika, a često je posljedica ozljede vratnog dijela moždine) – spazam ekstenzora je izraženiji od spazma fleksora;
- 2) **Paraplegija u fleksiji** (obično nastaje nakon ozljeda srednjeg grudnog dijela moždine) – spazam fleksora je izraženiji od spazma ekstenzora;
- 3) **Trajna mlohava kljenut** – manje od 20% bolesnika.

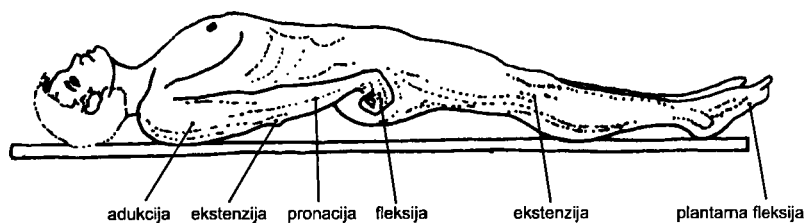
Posljedice presijecanja kralježnične moždine pogadaju brojne fiziološke sustave

Nakon potpunog presijecanja kralježnične moždine i oporavka od spinalnog šoka, javljaju se mnogobrojni trajni (a dijelom i privremeni ili povremeni) poremećaji različitih fizioloških funkcija.

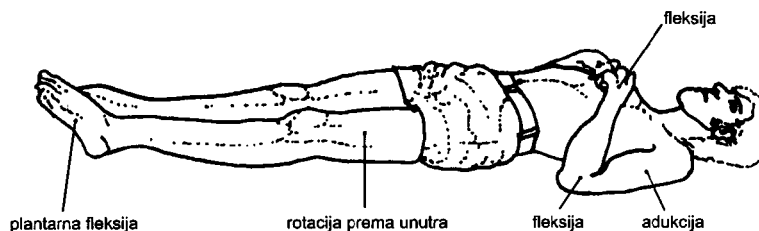
DIŠNI SUSTAV. Stupanj poremećaja funkcija dišnog sustava ovisi o razini ozljede kralježnične moždine. Ozljeda vratnog dijela poremeti funkcije ošita i međubrebnih mišića, pa često izazove zastoj disanja i smrt. Takav bolesnik izložen je velikom riziku plućnih komplikacija nakon anestezije i operacije. Nadalje, mnogi bolesnici s visokim ozljedama moždine ne mogu iskašljati ili ispljunuti nakupljeni sekret, pa su izloženi stalnoj opasnosti od infekcije ili poremećaja disanja.

SRČANO-KRVOŽILNI SUSTAV. Posebice nakon ozljede vratnog dijela moždine, prekinuti su silazni putovi za spinalne simpatičke neurone. Često se javi usporenje srčanog bila (*bradycardia*), paraliza mišića krvnih žila (vazomotorička paraliza) i zbog toga proširenje krvnih žila (vazodilatacija) ispod razine ozljede. Sniži se krvni tlak i

A) DECEREBRACIJSKA RIGIDNOST



B) DEKORTIKACIJSKA RIGIDNOST



Slika 33-1. Decerebracijska (A) i dekortikijska (B) rigidnost u čovjeka. Za pojedinosti vidi odgovarajuće odlomke teksta.

uspori krvni optok (tim više što je bolesnik nepokretan!), krv zaostaje u perifernim venama (*stasis*), pa se mogu javiti srčane aritmije ili srčani zastoj, tromboze i upale vena, plućna embolija i druge komplikacije.

AUTONOMNA HIPERREFLEKSIJA. To je vrlo ozbiljan problem u fazi rehabilitacije bolesnika – dolazi do iznenadnih naglih porasta krvnog tlaka (**paroksizmalna hipertenzija**). Sistolički tlak može dosegnuti vrijednosti od 240-300 mm Hg. To je praćeno jakim glavoboljom, vazodilatacijom, obilnom znojenjem, mučninom, začepljenjem nosa, navalama crvenila i ježenjem dlaka iznad razine ozljede. Taj se poremećaj pojavi samo u bolesnika s ozljedom iznad razine T6 segmenta (naravno, ne u svih takvih bolesnika). Poremećaj se pojavi tek kad prođe stadij spinalnog šoka i oporavi se refleksna aktivnost.

Za razumijevanje te pojave, valja se prisjetiti da su centralni simpatički neuroni smješteni u torako-lumbalnim segmentima moždine, a parasimpatički u moždanom deblu i sakralnom dijelu moždine. Nadalje, većina parasimpatičkih refleksa je vrlo specifična (npr. erekcija), dok često dolazi do istodobne aktivacije velikih dijelova simpatičkog sustava (pojava “masovnog okidanja”). Autonomna hiperrefleksija se javi nakon podraživanja osjetnih receptora u dijelu tijela ispod razine ozljede, pa (obično posredstvom spinotalamičkog puta) dođe do refleksnog podraživanja simpatičkih neurona. Stoga se pojave spazmi zdjeličnih organa i arteriola – vazokonstrukcija ispod razine ozljede. To dovodi do hipertenzije, a na to reagiraju baroreceptori luka aorte i karotidnog sinusa. Posljedice su vazodilatacija površinskih žila, navale crvenila, obilno znojenje i ježenje dlaka iznad razine ozljede. Osjetni receptori (presoreceptori) što bilježe povišen krvni tlak aktiviraju vazomotoričko središte produljene moždine, pa se uspori rad srca (bradikardija – učinak n. vagusa).

Najčešći uzrok autonomne hiperrefleksije su bolni podražaji, obično prekomjerno rastegnut mokraćni mjehur zbog začepljenog katetera ili spazma sfinktera.

MISIĆNA SPASTIČNOST. Spastičnost se razvija tek u fazi oporavka od spinalnog šoka i to je jedna od najnezgodnijih posljedica paraplegije. Spazmi fleksora ili ekstenzora (ispod razine ozljede) ometaju proces rehabilitacije. Spastičnost je stanje pojačanog tonusa oslabljenih mišića, a može biti izazvana (ili bitno pojačana) i naizgled beznačajnim podražajima – pseudospontani spazmi. Primjerice, već mali pomak kreveta (kad ga liječnik nehotice dotakne nogom) može izazvati snažnu spastičnu fleksiju podlaktice. U većine bolesnika, spastičnost se javlja nekoliko mjeseci nakon ozljede, najjače je izražena 18-24 mjeseci nakon ozljede, a potom postupno slabi.

SPOLNOST. Važno pitanje spolnih odnosa često se posve neopravdano zanemaruje u takvih bolesnika. Iako spolni problemi uglavnom bitno opterećuju bolesnika, mnogi bolesnici i mnogi liječnici prave se kao da to više nije važno. Spolne funkcije i reflekse nadziru spinalni segmenti S2-S4. Poremećaje spolnih funkcija u bolesnika s ozljedom kralježnične moždine ili silaznih putova možemo sažeti u tri skupine:

- 1) **Ozljede gornjeg motoneurona u muškaraca:** 70% muških bolesnika s potpunom ozljedom i 80% onih s nepotpunom ozljedom mogu obaviti spolni čin. Većina njih nema ejakulacije niti orgazma, pa nema niti djece.
- 2) **Ozljede donjeg motoneurona u muškaraca:** 75% muških bolesnika s potpunom ozljedom ne mogu imati erekciju bilo koje vrste, dok 25% imaju psihogene erekcije. No, ni jedni ni drugi nisu sposobni obaviti spolni čin, nema ejakulacije, nema orgazma, nema djece. Međutim, 83% bolesnika s nepotpunom ozljedom ima psihogene erekcije, a od njih je 90% sposobno obaviti spolni čin (i u toj skupini 70% ima ejakulaciju, a oko 10% može imati djecu).
- 3) **Žene s bilo kojom vrstom ozljede:** žene s ozljedom kralježnične moždine nemaju nikakvog osjeta tijekom spolnog odnosa, ali mogu ostati trudne. Kod većine takvih žena obnove se menstruacije (a u oko 50% su normalne i redovite). Moguć je i porođaj kroz vaginalni

kanal, a carskim rezom u drugih, npr. onih što pate od autonomne hiperrefleksije. Kako je već spomenuto da su takvi bolesnici izloženi povećanom riziku tromboze i upale vena, oralna kontracepcija ne dolazi u obzir.

Decerebracijska i dekortikacijska rigidnost imaju različite uzroke i različita obilježja

Decerebracijska rigidnost nastaje nakon presijecanja ili razaranja rostralnog dijela moždanog debla: bulbospinalna i mezencefalička mačka

Potpuno presijecanje moždanog debla mačke na različitim razinama ima različite posljedice. Opisat ćemo dva najvažnija primjera što dovode do **decerebracijske rigidnosti**:

- Bulbospinalnu (nisko decerebriranu) mačku:** rez ide kroz rostralni dio ponsa; vestibularne jezgre i medijalna retikularna formacija ostanu povezani s kralježničnom moždinom, ali *nucleus ruber* i moždana kora su odvojeni;
- Mezencefaličku (visoko decerebriranu) mačku:** rez ide kroz rostralni mezencefalon ili uz kaudalni rub nukleus rubera ili uz kaudalni rub mamilarnih tijela (mezodiencefalička granica); posebno nas zanima taj posljednji rez, nakon kojeg *nucleus ruber* ostane povezan s kralježničnom moždinom, ali je moždana kora odvojena.

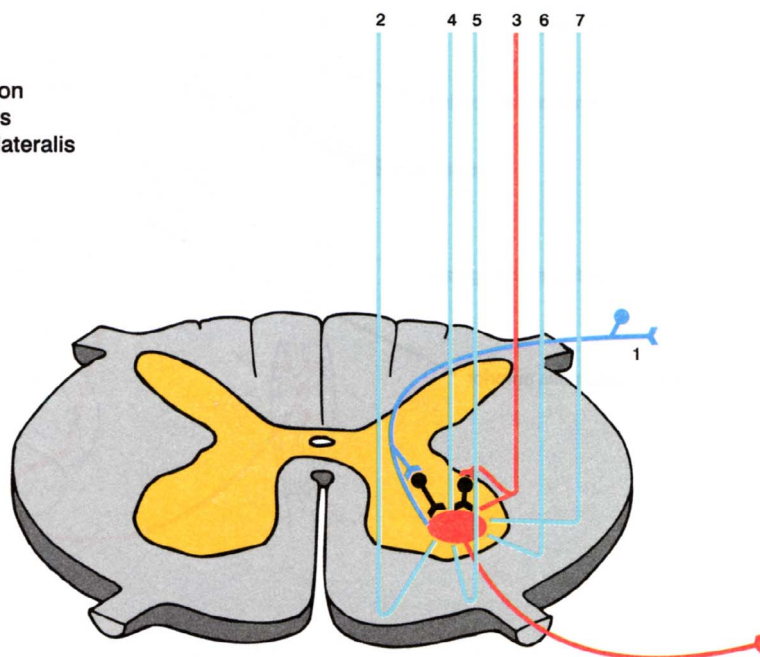
BULBOSPINALNA MAČKA. Za razliku od spinalne mačke (poprečni presjek između segmenta C1 i kaudalnog kraja produljene moždine), nema depresije spinalnih refleksa niti mlohave kljenuti. Odmah nakon operacije (u kunića, mačke, psa, majmuna) mogu se podraživanjem izazvati svi refleksi opisani u prethodnom poglavlju. Štoviše, svi refleksi ekstenzora su pojačani (a prag izazivanja fleksornih refleksa je povišen). Bulbospinalna mačka ima vrlo "živahne" baš one reflekse što su najteže pogođeni u spinalnom šoku! I

kad nema vanjskih podražaja, ekstenzori su trajno kontrahirani. Pažljivim pregledom životinje ustanovit ćemo da je pojačana tonička aktivnost cijelog sustava posturalnih mišića što se odupiru djelovanju sile teže i tako održavaju uspravan stav tijela (antigravitacijski mišići, tj. fiziološki ekstenzori – uočite da je npr. podizanje na prste anatomska plantarna fleksija, ali fiziološka ekstenzija stopala; mišići djeluju nasuprot sile teže). Stav tijela, što je posljedica takve toničke aktivnosti, nazivamo **decerebracijska rigidnost**.

Tonus ekstenzora je postojano pojačan, neovisno o položaju mačjeg tijela. Ako mačku postavimo na noge, ona stoji, osim ako ne izgubi ravnotežu. No, ako je okrenemo na leđa, noge su i dalje kruto ispružene, a glava zabačena unazad! Nadalje, podraživanjem specifičnih dijelova tijela možemo izazvati specifične i stereotipne refleksne odgovore (**refleksne figure** – toga nema u spinalne mačke!), npr. nalik koraćanju. Ipak, bulbospinalna mačka ili pas ne mogu se sami posve uspraviti, sjesti ili stajati, niti mogu trčati, hodati ili skakati. Valja istaknuti da to nije posljedica nekakvog "bulbarnog šoka", jer stanje ostaje nepromijenjeno i u kronične bulbospinalne mačke. Očigledno, strukture zadužene za te oblike motoričkog ponašanja su smještene rostralnije (u velikom mozgu – stoga decerebrirana mačka). Mačke se nikad spontano ne uspravljaju. Kad ih polegnemo na bok, mirno leže ukočeno ispruženih stražnjih nogu i mlitavih ili blago povijenih prednjih nogu.

MEZENCEFALIČKA MAČKA. Nakon presijecanja kroz mezencefalon uz kaudalni rub nukleus rubera, mačka isprva nalikuje bulbospinalnoj. No, nakon desetak dana javljaju se bitne razlike. Mačka se postupno opet može sama uspraviti, stajati i hodati. Štoviše, mačke s presjekom uz kaudalni rub mamilarnih tijela (*nucleus ruber* ostaje povezan s kralježničnom moždinom!) mogu čak i trčati ili se penjati na drvo. Nadalje, iako je decerebracijska rigidnost nazočna dok god mačka živi, javlja se tek ako mačka ne izvodi neke specifične (fazne) pokrete udova – kad mačku okrenemo na

- 1 - primarni aferentni neuron
- 2 - tractus vestibulospinalis
- 3 - tractus corticospinalis lateralis
- 4 - tractus rubrospinalis
- 5 - tractus olivospinalis
- 6 - tractus tectospinalis
- 7 - tractus reticulospinalis



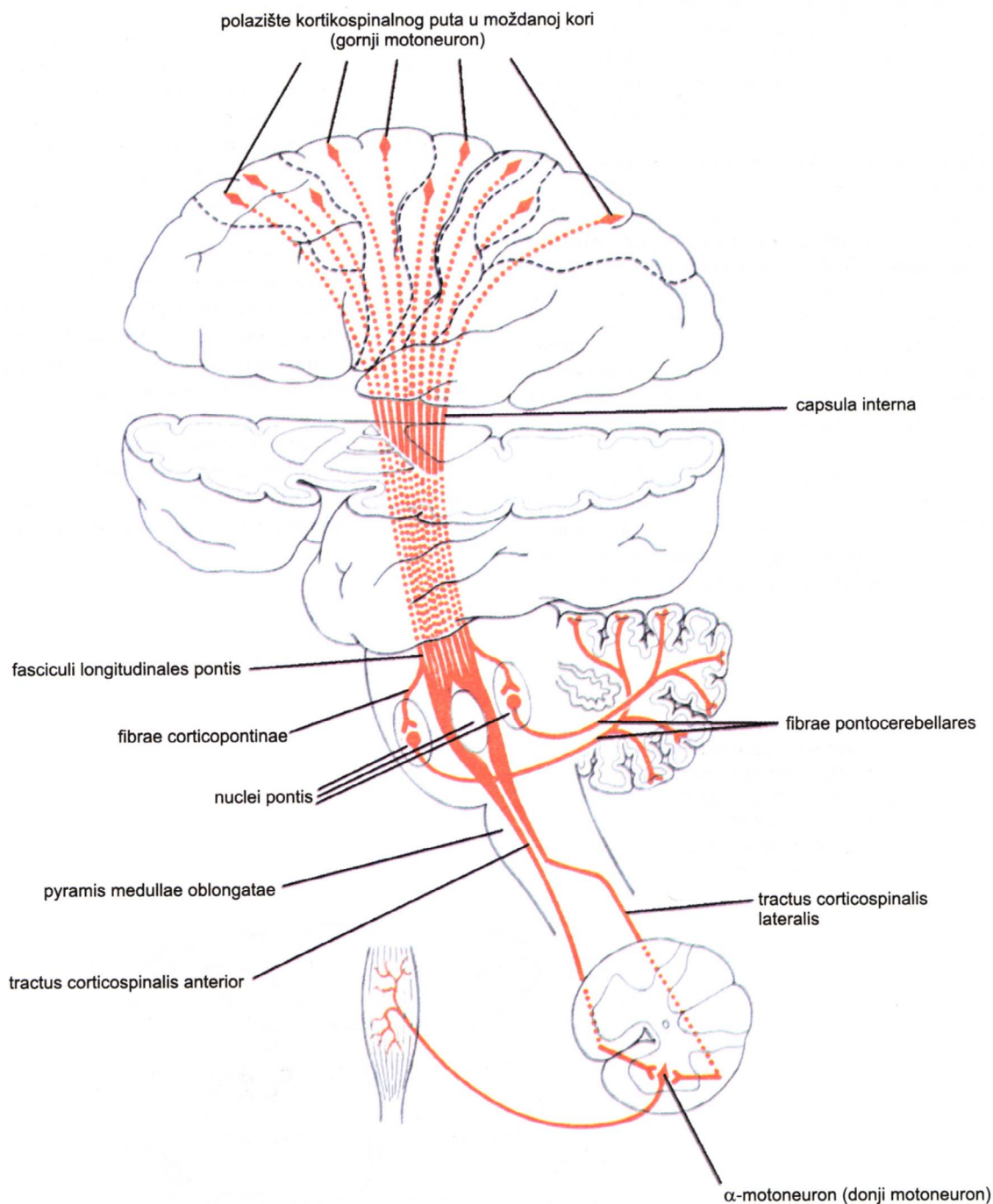
Slika 33-2. Na α -motoneuron djeluju četiri velike skupine sustava aferentnih aksona: a) primarna aferentna vlakna (1), b) izvorni kortikospinalni put (3), c) silazni motorički putovi iz moždanog debla – npr. vestibulospinalni (2), retikulospinalni (7), rubrospinalni (4); d) silazni monoaminski (rafespalni i ceruleospinalni) putovi (nisu prikazani na slici).

leđa (a ona pri tom ne nastoji mlatiti nogama), noge se ukočeno ispruže i odupiru pasivnom povijanju jednako snažno kao i u netom decerebrirane životinje. Takve mačke rijetko leže na boku, a ako ne stoje ili ne hodaju, skutre se i umire i utonu u san. Štoviše, takve mačke su sposobne pri defekaciji ili parenju zauzeti karakteristični položaj kakav opažamo u zdravih mačaka.

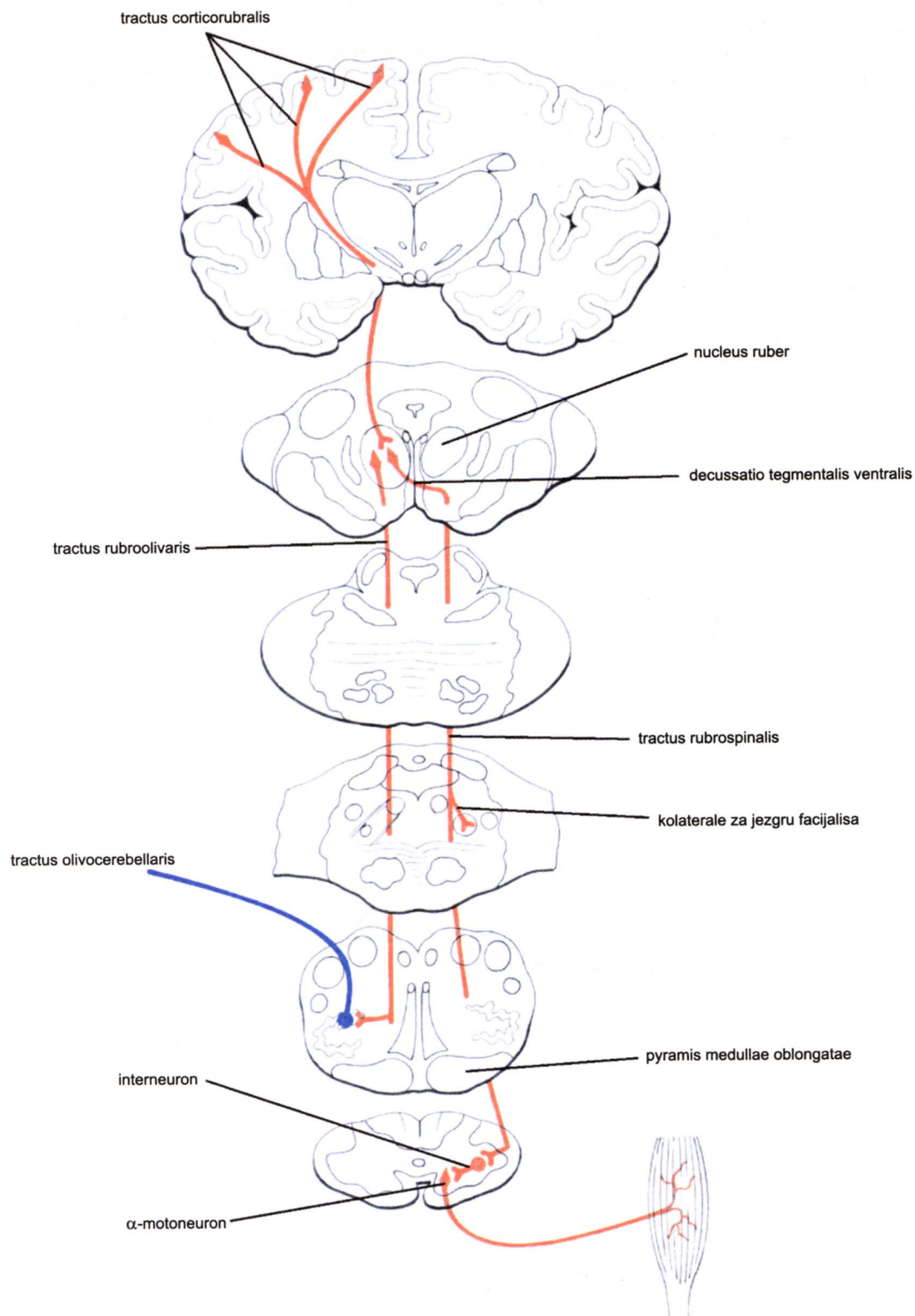
Dekortikacijska rigidnost nastaje nakon ozljeda velikog mozga: dekortikirana mačka

Dekortikirana mačka je ona kojoj smo odstranili samo moždanu koru i bijelu tvar. U takve mačke motorički

poremećaji još su manje izraženi nego u bulbospinalne ili mezencefaličke mačke. Doduše, mačka zaboravi sve uvježbane kretnje, npr. da prednjom šapom pritisne pločicu ako želi dobiti mlijeka, a vrlo teško uči nove stvari. No, poremećaji se poglavito odnose na "mačji duhovni život", a ne na temeljne oblike motoričkog ponašanja. Dekortikirani pas ili mačka mogu se lako i brzo uspraviti, stajati i hodati (mezencefalička mačka to može tek 7 do 30 dana nakon operacije, a bulbospinalna to uopće ne može). Naravno, postoje poremećaji nekih posturalnih refleksa, npr. reakcija postavljanja šape ili reakcija poskakivanja, no to nije značajno za svrhu ovog poglavlja. Bitno je jedino istaknuti da i takve mačke imaju ukočeno ispružene noge i pojačan



Slika 33-3. U ljudskom mozgu, glavni dio lateralnog sustava silaznih motoričkih putova čine kortikospinalni putovi (*tractus corticospinalis ventralis* i *tractus corticospinalis lateralis*). Pored toga, u ljudskom je mozgu posebno dobro razvijen sustav što povezuje koru velikog i malog mozga (*fibrae corticopontinae* – *nuclei pontis* – *fibrae pontocerebellares*). Uloga tog sustava potanko je opisana u zasebnom, 34. poglavlju.



Slika 33-4. Moždana kora modulira aktivnost rubrospinalnog puta. *Tractus corticorubralis* polazi iz primarnog motoričkog polja M1 i sinaptički završava u magnocelularnom dijelu crvene jezgre (Rmc). Odatle polazi *tractus rubrospinalis*, što križa stranu u ventralnom tegmentumu mezencefalona (*decussatio tegmentalis ventralis*), a u ventralnom rogu (preko interneurona) facilitira fleksore i inhibira ekstenzore, djelujući poglavito na distalne mišiće. Parvocelularni dio (Rpc) crvene jezgre prima moćnu projekciju iz premotoričkog polja MII (i drugih područja moždane kore) i iz malog mozga (nije prikazano na slici), a šalje ipsilateralni *tractus rubroolivaris* u donji olivarni sklop; odatle *tractus olivocerebellaris* odlazi u mali mozak i tako se zatvara neuronski krug *cerebellum – nucleus ruber – nucleus olivaris inferior – cerebellum*.

tonus ekstenzora (to se vidi kad ih primimo oko trupa i podignemo u zrak: ako mačka mirno visi u našim rukama, odmah se noge izrazito ukoče i ispruže) – riječ je o pojavi **dekortikacijske rigidnosti**.

U čovjeka su posljedice ozljeda moždanog debla i kortikospinalnog puta mnogo teže, a moždana kora preuzima mnogo veću ulogu u motoričkom ponašanju.

Decerebracijska rigidnost u čovjeka: ukočena ispruženost ruku, nogu i stopala, zabačenost glave, stisnuta čeljust i stisnute šake

Bolesnik s potpuno razvijenom decerebracijskom rigidnošću ima prepoznatljiv stav tijela (sl. 33-1A): *opisthotonus* (tetanički spazam u kom su leđa izvijena u luku, glava zabačena unazad, a stopala ispružena – plantarna fleksija, a učinak fizioloških ekstenzora), adukcija, ekstenzija i prekomjerna pronacija ruku (ruke kruto ispružene, priljubljene uz tijelo, podlaktica prekomjerno okrenuta prema unutra, šake stisnute i okrenute prema van), noge ispružene i ukočene. Obično su i usta čvrst zatvorena (stisnuta čeljust).

Jednostavno rečeno, **decerebracijska rigidnost je hiperekstenzija ruku i nogu**. Takav stav tijela može se javiti spontano ili nakon vanjskih podražaja (svjetla, buke, boli). Uzrokovan je lezijom u području diencefalona, mezencefalona ili ponsa (a ponekad i teškom hipoksijom ili hipoglikemijom). Kad je rigidnost izražena samo na jednoj strani tijela (zbog ozljede suprotne moždane polutke), taj stav tijela nazivamo **kronična spastična hemiplegija**.

Dekortikacijska rigidnost u čovjeka: ukočena ispruženost nogu i stopala, a povijenost ruku u laktu i stisnute šake

Kad je kortikospinalni put prekinut zbog ozljede moždane polutke ili kapsule interne, bolni podražaji mogu izazvati rigidnost i karakterističan abnormalan stav tijela. Dekortikacijska rigidnost ima sljedeća obilježja (sl. 33-1B): nadlaktice su priljubljene uz tijelo, ruke su povijene u laktu, šake su stisnute i pritisnute na grudni koš, a noge su kruto ispružene, stopala ispružena (plantarna fleksija) i okrenuta prema unutra. Jednostavno rečeno, **dekortikacijska rigidnost je hiperfleksija ruku s hiperekstenzijom nogu**.

Decerebracijska rigidnost je posljedica pojačane toničke aktivnosti lateralnog vestibulospinalnog i medijalnog retikulospinalnog puta

Primarna aferenta Ia vlakna iz mišićnih vretena tonički facilitiraju motoneurone

Primarna aferentna Ia vlakna iz mišićnih vretena tonički facilitiraju motoneurone, a refleksi istezanja imaju bitnu ulogu u održavanju mišićnog tonusa. Decerebracijska rigidnost mišića udova mačke nestaje kad presiječemo dorzalne korjenove kralježnične moždine. Time je zapravo onemogućena uloga primarnih aferentnih Ia vlakana, tj. refleksa istezanja u održavanju mišićnog tonusa. Lateralni vestibulospinalni i medijalni retikulospinalni put facilitiraju aktivnost i alfa- i gama-motoneurona što inerviraju ekstenzorne mišiće. U decerebracijskoj rigidnosti pojača se tonička aktivnost ta dva puta, pa se povisi ekscitabilnost motoneurona. Zbog toga se pojača učinak refleksa istezanja i pojača mišićni tonus.

Vestibulospinalni i retikulospinalni putovi nadziru aksijalne i proksimalne mišiće, inhibiraju fleksore, a facilitiraju ekstenzore i refleks istezanja

VESTIBULOSPINALNI PUTOVI. Iz lateralne vestibularne jezgre polazi **lateralni vestibulospinalni put** (*tractus vestibulospinalis lateralis*), kroz cijelu moždinu u ventralnom funikulu, a ekscitira i alfa- i gama-motoneurone i to primarno one za aksijalne mišiće i proksimalne mišiće udova (kao i medijalni retikulospinalni put). Lateralni vestibulospinalni put modulira aktivnost antigravitacijskih mišića – facilitira motoneurone ekstenzora i inhibira motoneurone fleksora i ruku i nogu (naravno, djelujući preko interneurona i propriospinalnih neurona).

Medijalni vestibulospinalni put (*tractus vestibulospinalis medialis*) ide samo u vratne i gornje grudne segmente i poglavito je bitan za refleksne pokrete glave u odgovoru na vestibularne podražaje. Većina tih aksona su inhibicijski (njihov je neurotransmiter vjerojatno glicin). Za razliku od većine drugih jezgara moždanog debla, vestibularne jezgre ne primaju aferentne aksone iz moždane kore. No, moždana kora na njih ipak utječe neizravno, preko retikularne formacije.

RETIKULOSPINALNI PUTOVI. Retikulospinalni sustav usklađuje pokrete sa stavom tijela tako što integrira ulazne osjetne signale (vestibularne i ostale) sa silaznim zapovjednim signalima iz moždane kore. Retikulospinalni putovi su važni za održavanje uspravnog stava tijela, pokrete što tijelo usmjeravaju prema vanjskim događajima, te za prilično grube i stereotipne voljne pokrete udova, npr. ispružanje ruke prema predmetu. Prve dvije vrste pokreta su uglavnom automatski, refleksni pokreti (posturalni refleksi) i na njih kortikoretikularna projekcija nema neki poseban utjecaj.

Električno podraživanje medijalne retikularne formacije ponsa facilitira spinalne reflekse, a električno podraživanje retikularne formacije produljene moždine inhibira spinalne reflekse.

Medijalna retikularna formacija (*formatio reticularis medialis*) ima tri glavne magnocelularne jezgre: *nucleus reticularis gigantocellularis*, *nucleus reticularis pontis caudalis* i *nucleus reticularis pontis oralis*. Njima je funkcionalno srodna *nucleus cuneiformis* u mezencefalonu.

Dvije glavne jezgre **retikularne formacije ponsa** su *nucleus reticularis pontis oralis* i *nucleus reticularis pontis caudalis*. Aksoni neurona tih jezgara silaze u istostranu polovicu kralježnične moždine kao *tractus reticulospinalis medialis* (= *tractus pontospinalis*) kroz medijalni dio prednjeg funikula. Taj silazni put završi uglavnom u Rexedovim slojevima VII i VIII, te dijelu IX. sloja u kojem su motoneuroni mišića trupa, a facilitira motoneurone aksijalnih mišića i mišića ekstenzora udova.

Glavna jezgra **retikularne formacije produljene moždine** je *nucleus reticularis gigantocellularis*. Aksoni neurona te jezgre silaze u obje polovice kralježnične moždine kao *tractus reticulospinalis lateralis* (= *tractus bulbospinalis*). Taj silazni put monosinaptički inhibira motoneurone vratnih i leđnih mišića (dakle, djeluje slično kao i medijalni vestibulospinalni put), a također polisinaptički inhibira motoneurone ekstenzora i facilitira motoneurone fleksora. No, valja naglasiti da manji broj tih aksona ima obrnut učinak: ekscitira motoneurone ekstenzora, a inhibira motoneurone fleksora.

Medijalni retikulospinalni put djeluje na motoneurone mišića udova, a lateralni retikulospinalni put djeluje na aksijalne mišće (vrat, leđa, abdomen). Osobito mnogo aksona tog puta djeluje na motoneurone vratnih mišića, važne za pokrete glave.

Rubrospinalni put nadzire distalne mišće, facilitira fleksore i inhibira ekstenzore

Nucleus ruber je velika motorička jezgra u tegmentumu mezencefalona, sastavljena od dva dijela:

- a) *nucleus ruber, pars parvocellularis* (Rpc) i
- b) *nucleus ruber, pars magnocellularis* (Rmc).

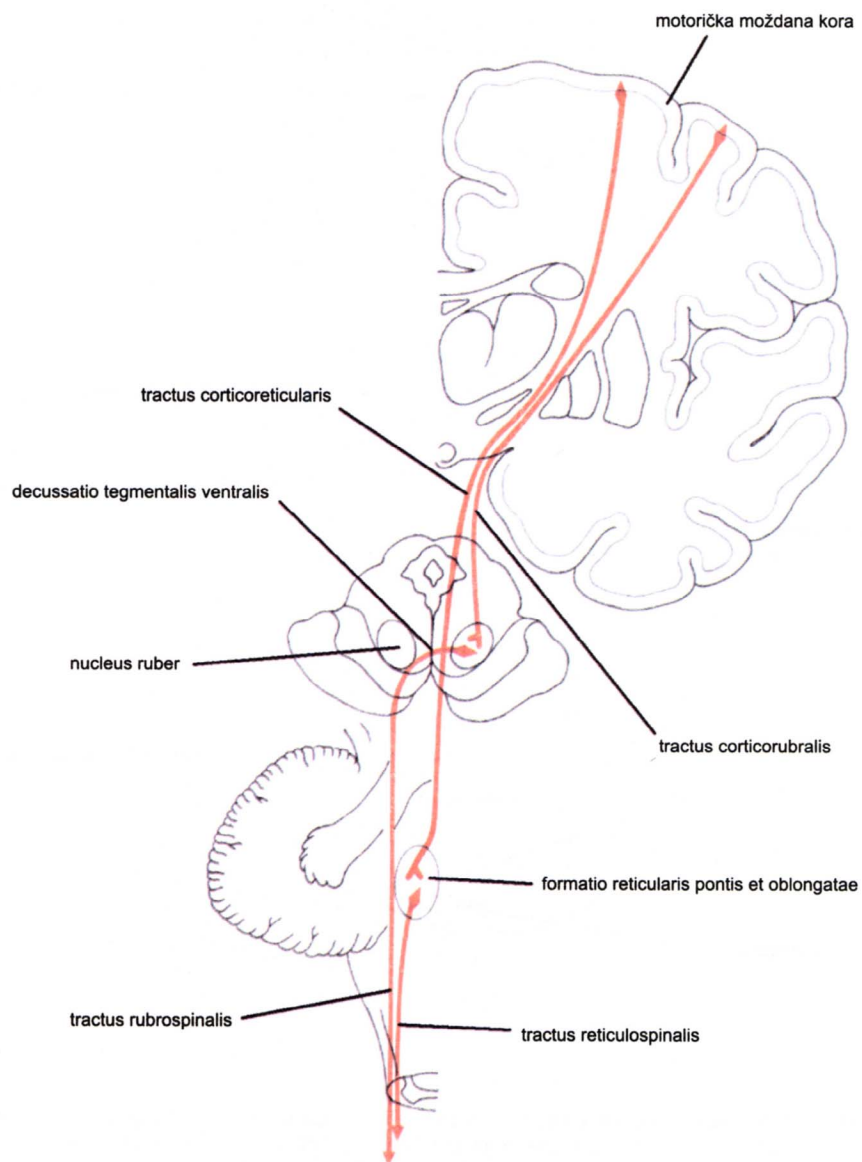
Rubrospinalni put (*tractus rubrospinalis*) polazi iz Rmc, što je u majmuna manja nego u mačke, a u čovjeka još manja nego u majmuna. Stoga se vjeruje da je u ljudi rubrospinalni put slabo razvijen.

Rpc prima moćnu aferentnu projekciju iz malog mozga (*nucleus dentatus cerebelli*), a eferentne aksona šalje u donju olivu (ta opet šalje moćnu projekciju u koru malog mozga

suprotne strane). Stoga se čini da je Rpc vezan uz motoriku neizravno, svojim utjecajem na mali mozak. I obrnuto, projekcijom u Rmc mali mozak može modulirati aktivnost kortikoretikulospinalnog puta.

Tractus rubrospinalis križa stranu tik ispod rubera u ventralnom tegmentumu (*decussatio tegmentalis ventralis*) i potom silazi kroz moždano deblo u lateralni funikul, gdje je smješten uz bočni kortikospinalni put (sl. 33-4). U mačke i majmuna, rubrospinalni aksoni sinaptički završavaju uglavnom u istim Rexedovim slojevima u kojima završava i kortikospinalni put.

Rubrospinalni put djeluje poglavito na motoneurone distalnih mišića (kao i kortikospinalni put), pa nadopunjava kortikospinalne aksona u voljnim pokretima – no, nije sigurno da tu ulogu ima i u ljudi.



Slika 33-5. Moždana kora modulira i aktivnost retikulospinalnih putova. Uz kortikorubrospinalni sustav (vidi sl. 33-4), pokazan je *tractus corticoreticularis*, što sinaptički završava na neuronima medijalne retikularne formacije ponsa i produljene moždine. Iz ponsa polazi *tractus reticulospinalis medialis*, a iz produljene moždine polazi *tractus reticulospinalis lateralis*. Za pojedinosti vidi tekst.

Kora velikog mozga modulira aktivnost rubrospinalnog i retikulospinalnih putova

Aksioni piramidnih neurona V. sloja primarnog motoričkog polja MI sinaptički završavaju i u Rmc i u Rpc. No, aksioni piramidnih neurona V. sloja premotoričkog polja MII sinaptički završavaju samo u Rpc. Kako u Rpc sinaptički završavaju i brojni aksioni neurona duboke jezgre malog mozga (*nucleus dentatus cerebelli*), projekcija iz polja MII djeluje poglavito na protok informacija između rubera i malog mozga, a ne na rubrospinalni put. Na rubrospinalni put, tj. Rmc, djeluju projekcije iz polja MI (sl. 33-5), te iz emboliformne jezgre malog mozga. Pritom je značajno da se u Rmc projiciraju poglavito oni dijelovi polja MI u kojima je predstavljena inervacija ruke i šake te noge i stopala (dakle, za distalne mišiće). U majmuna i posebice u čovjeka, kortikorubrospinalni put je slabo razvijen, jer njegove funkcije velikim dijelom preuzima moćno razvijeni kortikospinalni put (sl. 33-3).

S druge strane, projekcija iz moždane kore u Rpc rezus majmuna je vrlo dobro razvijena. Rmc ima oko 1.000 neurona (pa rubrospinalni put ima oko 1.000 aksiona), dok Rpc ima oko 3.000 neurona. Međutim, u jednoj hemisferi ima 10.000 do 20.000 piramidnih neurona V. sloja što se projiciraju u Rmc, ali čak 250.000 do 300.000 piramidnih neurona V. sloja što se projiciraju u Rpc! No, dok projekcija za Rmc polazi gotovo isključivo iz polja MI (i najkaudalnijeg dijela polja MII), projekcije za Rpc polaze iz sljedećih kortikalnih polja: MI, MII, SMA, 8, 5, 24 (zajedničko obilježje svih tih polja je da su između ostalog uključena u vidno vođeno posezanje ruke prema opaženom predmetu). Kortikalno premotoričko polje MII šalje moćnu eferentnu projekciju u medijalnu retikularnu formaciju (*tractus corticoreticularis* – sl. 33-5). Prema tome, motoneuroni proksimalnih i aksijalnih mišića su zapravo pod nadzorom kortikoretikulospinalnog sustava (sl. 33-5).

Vestibularni sustav i kora malog mozga moduliraju aktivnost vestibulospinalnih putova

Primarna aferentna vlakna iz otolitnih organa tonički ekscitiraju i vestibularne jezgre i retikularnu formaciju, pa time potiču aktivnost vestibulospinalnih i retikulospinalnih putova. S druge strane, Purkinjeove stanice prednjeg režnja malog mozga (preko dubokih jezgara malog mozga) inhibiraju aktivnost vestibularnih neurona, pa time i vestibulospinalnog puta.

Sažetak: za pojavu decerebracijske rigidnosti bitan je poremećaj regulacije toničke aktivnosti lateralnog vestibulospinalnog i medijalnog retikulospinalnog puta

Položaj tijela u decerebracijskog rigidnosti složena je posljedica toničkih učinaka lateralnog vestibulospinalnog i medijalnog retikulospinalnog puta. Ponovimo ukratko dosad iznesene podatke i povežimo ih u funkcionalnu cjelinu.

Primarna aferentna Ia vlakna iz mišićnih vretena (aferentni krak monosinaptičkog refleksa istežanja) tonički facilitiraju aktivnost spinalnih motoneurona. Decerebracijska rigidnost nestaje nakon presijecanja dorzalnih korjenova. Lateralni vestibulospinalni i medijalni retikulospinalni put tonički facilitiraju motoneurone ekstenzora udova te

aksijalnih i proksimalnih mišića, a također tonički facilitiraju refleks istežanja.

Osjetni vestibularni signali potiču toničku aktivnost vestibulospinalnog i retikulospinalnog puta – stoga presijecanje vestibularnog živca bitno ublaži decerebracijsku rigidnost.

Prednji režanj malog mozga inhibira aktivnost vestibulospinalnog puta. Električno podraživanje prednjeg režnja ublažava, a razaranje tog režnja pojačava decerebracijsku rigidnost.

Rubrospinalni put poglavito facilitira motoneurone fleksora i inhibira motoneurone ekstenzora. Tonička aktivnost rubrospinalnog puta ima suprotan učinak od toničke aktivnosti vestibulospinalnog i retikulospinalnog puta.

Iz navedenog zaključujemo sljedeće: **lateralni vestibulospinalni i medijalni retikulospinalni put tonički facilitiraju ekstenzore udova i refleks istežanja i stoga mogu pojačati tonus ekstenzora udova.**

Vestibularne osjetne informacije taj učinak pospješuju, a mali mozak taj učinak inhibira. Rubrospinalni put inhibira ekstenzore, pa se suprotstavlja djelovanju vestibulospinalnih i retikulospinalnih putova. Nadalje, moždana kora moćno modulira toničku aktivnost i retikulospinalnih i rubrospinalnih neurona.

Prema tome, sad možemo shvatiti razliku decerebracijske i dekortikacijske rigidnosti, posebice izraženu u ljudi.

Presijecanje moždanog debla na razini rostralnog ponsa (između vestibularnih jezgara i nukleus rubera) prekine kortikospinalne, kortikoretikularne i rubrospinalne aksone.

Stoga se retikulospinalni put oslobodi nadzora moždane kore, a uz to se rubrospinalni put više ne suprotstavlja djelovanju vestibulospinalnog i retikulospinalnog puta.

Posljedica je **decerebracijska rigidnost, tj. pojačana tonička aktivnost lateralnog vestibularnog i medijalnog retikulospinalnog puta, pojačani refleks istežanja i povećan tonus ekstenzornih mišića udova.**

Međutim, presijecanje moždanog debla na razini rostralnog mezencefalona (ili ozljede kortikospinalnih i kortikoretikularnih putova u području telencefalona)

prekine kortikorubralni put, ali sad rubrospinalni put ostaje povezan s kralježničnom moždinom. Stoga se tonička aktivnost rubrospinalnog puta i dalje uspješno suprotstavlja aktivnosti vestibulospinalnog i retikulospinalnog puta.

No, kako u čovjeka rubrospinalni put seže samo u vratne i gornje grudne segmente kralježnične moždine, **stav tijela u dekortikacijskoj rigidnosti je posljedica prevladavanja toničke aktivnosti rubrospinalnog puta u rukama (fleksija ruku), ali toničke aktivnosti vestibulospinalnog i retikulospinalnog puta u nogama (ekstenzija nogu).**

stav tijela u dekortikacijskoj rigidnosti je posljedica prevladavanja toničke aktivnosti rubrospinalnog puta u rukama (fleksija ruku), ali toničke aktivnosti vestibulospinalnog i retikulospinalnog puta u nogama (ekstenzija nogu).

Dodatni okvir 33-1: Spinalni šok i sindromi gornjeg i donjeg motoneurona – glavni pojmovi

Sindrom gornjeg motoneurona: uzrokovan je ozljedama kortikospinalnog ili kortikonuklearnog puta, a tipična klinička slika je ova: početno razdoblje spinalnog šoka s gubitkom motoričkih, osjetnih i autonomnih funkcija ispod razine ozljede; mišićna mlohavost, gubitak osjeta i gubitak refleksa. Nakon oporavka od spinalnog šoka, mogu se javiti simptomi i znaci spastičnosti: pojačan mišićni tonus (spastičnost), posturalna fleksija ruku i ekstenzija nogu,

pojačani tetivni refleksi, pozitivan refleks Babinskog. Mišićna atrofija nije posebno izražena, kao ni fascikulacije.

Sindrom donjeg motoneurona: uzrokovan je lezijama alfa-motoneurona, ventralnih korjenova ili motoričkih živaca. Znaci i simptomi su: slabost ili kljenut specifičnih skupina mišića i mišićna mlohavost; smanjeni ili izgubljeni tetivni refleksi, nema refleksa Babinskog; izražena atrofija mišića, fascikulacije; trofičke promjene suhe i cijanotične kože na kojoj se mogu javiti vrijedovi (ulceracije).

Monoplegia je kljenut jednog uda (ruke ili noge), a **diplegia** je kljenut obje ruke ili obje noge; no, kljenut donje polovice tijela i obje noge običnog se naziva **paraplegia**.

Hemiplegia je kljenut jedne strane tijela, npr. lijeve ruke i lijeve noge.

Tetraplegia (= *quadriplegia*) je kljenut obje ruke i obje noge.

Potpunu tetraplegiju uzrokuju ozljede iznad šestog vratnog (C6) segmenta, a takav pacijent posve ovisi o drugima. *C6 označuje granicu između trajne potpune ovisnosti i mogućnosti oporavka djelomične samostalnosti bolesnika.* Očuvanost prvih šest vratnih segmenata (C1-C6) prepoznajemo po normalnoj funkciji mišića ramenog pojasa i nadlaktice (humeroskapularni mišići, *m. deltoideus*, *m. biceps brachii*, *m. brachioradialis*), lakatne skupine ekstenzora ručnog zgloba, te djelomično očuvanoj snazi gornjeg pektoralnog mišića. *M. triceps* i mišići šake nemaju snage, ali je pokretnost ruke ipak dovoljna da takvim bolesnicima omogući određen stupanj samostalnosti. Dakle, **nepotpuna tetraplegija** je ona što se javlja nakon ozljeda ispod razine C6.

Uloga motoričke moždane kore u voljnim pokretima

Za razliku od refleksnih pokreta, voljni pokreti imaju tri važna svojstva:

- 1) Svrhovitost i usmjerenost svjesno odabranom cilju, te velika prilagodljivost – motorički sustavi pod različitim oolnostima prilagodljivo odabiru različite motoričke strategije da ostvare isti cilj (npr. pisanje olovkom po papiru ili kredom po ploči);
- 2) Učenjem i uvježbavanjem se i točnost i učinkovitost voljnih pokreta bitno povećaju (npr. glazbenici, gimnastičari);
- 3) Dok se refleksi javljaju jedino u odgovoru na vanjski podražaj, voljni pokreti se javljaju i spontano, na temelju unutarnjih poriva, htijenja, pamćenja, emocija i mišljenja.

Izvedba svakog voljnog pokreta temelji se na tri složena procesa, a u svaki od tih procesa je uključeno različito područje moždane kore:

- 1) Određivanju cilja i utvrđivanju svrhovitosti i opravdanosti pokreta: odgovoriti na pitanja “što?” i “gdje?” i “vrijedi li to uložnog napora?”. To je zadaća asocijacijskih, limbičkih i paralimbičkih područja moždane kore.
- 2) Planiranje i programiranje pokreta: usporedbom početnog položaja i konačnog cilja, odrediti slijed aktivacije skupina mišića te smjer i putanju pokreta. To je zadaća premotoričkih (motoričkih asocijacijskih) područja moždane kore.
- 3) Izvedba samog pokreta: prijenos silaznih motoričkih zapovijedi iz moždane kore na alfa-motoneurone odgovarajućih mišića (kortikospinalni put). Te zapovijedi pobliže određuju slijed aktivacije mišića, potrebnu snagu kontrakcije i promjene kuta zglobova, tj. opseg i brzinu pokreta. To je zadaća primarne motoričke moždane kore.

U ovom poglavlju razmatramo ulogu premotoričke i motoričke moždane kore u planiranju, programiranju i izvedbi voljnih pokreta. Taj dio moždane kore u ljudi ima posebno važnu ulogu u **frakcioniranim pokretima prstiju i šake** – nakon ozljeda piramidnog puta i ljudi i majmuni trajno izgube sposobnost izvođenja točnih i usklađenih frakcioniranih pokreta (npr. da palcem i kažiprstom pakupe zrno kikirikija iz zdjelice), a pokreti udova izgube normalnu brzinu i spretnost.

Motorička područja moždane kore su smještena u čeonom režnju

Fiziološka polja MI, MII i SMA odgovaraju Brodmannovim poljima 4 i 6

Primarno motoričko polje moždane kore (**polje MI**) fiziolozi definiraju kao dio moždane kore što izravno upravlja aktivnošću alfa-motoneurona, pa time i pokretima. Anatomske to polje definiraju kao dio moždane kore što uspostavlja izravne sinaptičke veze s alfa-motoneuronima i pridruženim interneuronima, posredstvom aksona kortikospinalnog puta (*tractus corticospinalis*). I anatomska i fiziološka istraživanja su pokazala da je polje MI smješteno u precentralnoj vijuzi (*gyrus praecentralis*) čeonog režnja, te da

obuhvaća najveći dio Brodmannovog citoarhitektonskog **polja 4** (sl. 34-1). Međutim, fiziolozi su također jasno pokazali da se tik ispred polja 4 (u području Brodmannovog polja 6) nalazi još nekoliko ne-primarnih motoričkih polja: **polje MII** (= **premotoričko polje**) i **polje SMA** (= dodatno motoričko polje; međunarodno prihvaćena skraćenica je SMA od engl. supplementary motor area). SMA je dio polja 6 koji zauzima medijalnu površinu hemisfere, a MII je dio polja 6 na dorzolateralnoj površini hemisfere. Polja MII i SMA su dijelovi unimodalne asocijacijske motoričke moždane kore – vezana su uz motoričko ponašanje, ali im zadaća nije izravno započinjanje pokreta nego njihovo planiranje i programiranje. Pored toga, u čeonom režnju (u području Brodmannovog polja 8) su smještena i dva polja što **upravljaju voljnim pokretima očiju** (polja FEF i SEF).

Svako motoričko polje definiramo na temelju skupa specifičnih obilježja

Pojedina motorička polja definiramo skupom obilježja: elektrofiziološkom naravljju neurona, citoarhitektonskim izgledom, specifičnim kortikokortikalnim i projekcijskim aferentno-eferentnim neuronskim vezama te specifičnim poremećajima motoričkog ponašanja nakon ozljeda dotičnog polja.

CITOARHITEKTONSKA SVOJSTVA: Od ostalih područja čeonog moždane kore polja 4 (= MI) i 6 (= MII i SMA) se razlikuju po dva temeljna citoarhitektonska obilježja:

- a) Nemaju II. i IV. zrnatog sloja (**agranularnost**) ili su ti slojevi (u prednjem dijelu polja 6) vrlo slabo razvijeni (**disgranularnost**) – preostala, asocijacijska čeonna kora je granularna, jer ima dobro razvijene zrnate slojeve.
- b) Sastoje se pretežno od velikih piramidnih stanica (**magnocelularnost**), a pritom V. sloj polja 4 sadrži divovske **Betzove piramidne neurone** (to je glavna razlika polja 4 i polja 6).

NEUROFIZIOLOŠKA SVOJSTVA: Električno podraživanje polja MI izaziva pokretanje, ili barem kontrakcije mišića, različitih dijelova suprotne strane tijela, ovisno o tome koji smo dio polja MI podražili. Do pojave pokreta može doći i nakon električnog podraživanja polja MII i SMA – no, za to je potreban mnogo snažniji električni podražaj, a izazvani pokreti su znatno složeniji. Tipično su to usklađene kontrakcije mišića oko nekoliko zglobova, a u slučaju polja SMA i na obje strane tijela. Pritom valja istaknuti da sva tri polja imaju **somatotopni ustroj**. Postoje i druge specifične razlike (elektrofiziološka svojstva pojedinačnih neurona), a ozljede različitih motoričkih polja dovode do različitih posljedica (vidi niže).

EFERENTNE VEZE: Eferentni aksoni piramidnih neurona V. sloja polja MI i SMA odlaze izravno u kraljezničnu muždinu (*tractus corticospinalis*), a projekcije iz polja MII na spinalne neurone djeluju neizravno – preko retikularne formacije moždanog debla (*tractus corticoreticulospinalis*). Polje MI eferentne aksone šalje u cijeli nukleus ruber, dok se polje MII projicira samo u njegov parvocelularni dio. Slične razlike su opisane i u slučaju asocijacijsko-komisurnih kortikalnih veza, koje su vrlo brojne i složene.

AFERENTNE VEZE: Na aktivnost motoričkih kortikalnih polja bitno utječu aferentne projekcije iz tri druge skupine motoričkih struktura: bazalnih ganglija, malog mozga i supstancije nigre. No, sva tri sustava na motorička polja djeluju isključivo neizravno – preko motoričkog područja talamusa (VA-VL jezgra).

Sva motorička polja eferentne aksone šalju i u niz drugih područja, od kojih ističemo tri sustava aksona:

- 1) *Fibrae corticostriatales*, što poglavito inerviraju putamen (moćna projekcija u bazalne ganglije),
- 2) *Fibrae corticopontinae*, što inerviraju *nuclei pontis* (moćna projekcija za mali mozak),
- 3) *Fibrae corticotectales*, što inerviraju *colliculus superior* (važan sustav veza uključen u kontrolu očnih pokreta i procese usmjerene pozornosti).

Motoričko polje MI također prima projekcije iz primarnog somatosenzibilnog polja 2, a polja MII i SMA primaju projekcije iz asocijacijskih somatosenzibilnih polja 5 i 7. Polja MII i SMA također primaju brojna kortikokortikalna vlakna iz različitih asocijacijskih i paralimbičkih polja moždane kore, a moćne i topografski ustrojene projekcije šalju u polje MI.

Sva motorička polja primaju i ekstratalamička aferentna vlakna: acetilkolininske aksone iz jezgara bazalnog telencefalona (skupine Ch3 i Ch4), noradrenalininske aksone iz *locus coeruleus*, serotonininske aksone iz oralnih rafe-jezgara, te dopaminske aksone iz VTA. Motorička polja primaju najgušću dopaminsku inervaciju u cijelom neokorteksu, a motoričko-somatosenzibilna polja najgušću noradrenalininsku inervaciju.

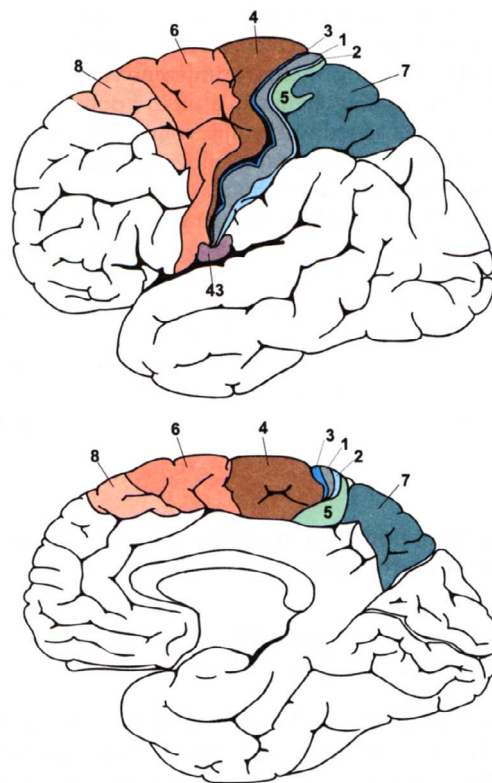
Tractus corticospinalis polazi iz motoričkih i somatosenzibilnih polja moždane kore

Tractus corticospinalis je veliki skup aksona piramidnih neurona V. sloja moždane kore, što kroz bijelu tvar velikog mozga i moždano deblo dopijevaju u kralježničnu moždinu (sl. 34-2). Ti aksoni polaze iz motoričkih (polja 4 i 6) i somatosenzibilnih (polja 3,1,2 te 5 i 7) područja moždane kore, a nakon ulaska u bijelu tvar imaju sljedeću putanju: *capsula interna – crus cerebri – basis pontis – pyramis medullae oblongatae*. Jedna piramida sastoji se od oko 1 milijun aksona. Na toj razini velik broj aksona (oko 80%) križa stranu (*decussatio pyramidum*) i u dorzolateralnom dijelu bijele tvari (*funiculus lateralis*) oblikuje **lateralni kortikospinalni put** (*tractus corticospinalis lateralis*). Preostalih 20% aksona nastavlja put kroz istostranu ventralnu bijelu tvar kralježnične moždine (*funiculus ventralis*) i oblikuje **ventralni kortikospinalni put** (*tractus corticospinalis ventralis*). Svi ti aksoni završavaju u različitim dijelovima sive tvari kralježnične moždine i nemaju jednake funkcije.

Aksoni iz sva tri motorička polja oblikuju kortikomotoneuronsku (CM) komponentu kortikospinalnog puta, tj. voljni motorički put

Aksoni iz polja MI, MII i SMA ulaze u sastav kortikospinalnog puta. Međutim, aksoni iz polja MII većinom završavaju u retikulanoj formaciji moždanog debla, a potom retikulospinalni aksoni odlaze do medijalnih skupina alfa-motoneurona i interneurona u kralježničnoj moždini (*tractus corticoreticulospinalis*). Preostali aksoni iz polja MI i SMA odlaze izravno u kralježničnu moždinu kao lateralni i ventralni kortikospinalni put. Svi ti aksoni inerviraju spinalne neurone na suprotnoj strani. Naime,

lateralni kortikospinalni put križa stranu već na razini piramida, a ventralni kortikospinalni put križa stranu tek u samoj kralježničnoj moždini, na razini odgovarajućeg segmenta. Ti aksoni završavaju i izravno na alfa-motoneuronima i na interneuronima. U majmuna i čovjeka, većina tih sinapsi se uspostavlja tek nakon rođenja.



Slika 34-1. Motorička i somatosenzibilna kortikalna polja odgovaraju Brodmanovim citoarhitektonskim poljima. **Motorička polja:** primarno motoričko polje MI = Brodmanovo polje 4; premotorička polja MII + SMA = Brodmanovo polje 6; frontalno polje za očne pokrete (FEF) = Brodmanovo polje 8. **Somatosenzibilna polja:** primarno somatosenzibilno polje SI = polja 3,1,2; sekundarno somatosenzibilno polje SII = polje 43; unimodalna asocijacijska somatosenzibilna kora gornjeg tjemenog režnja = polja 5 i 7. SMA (od engl. supplementary motor area) je međunarodno prihvaćena skraćenica za »dodatno motoričko polje« – to je onaj dio polja 6 što je smješten samo na medijalnoj plohi hemisfere (polje MII je onaj dio polja 6 što zauzima dorzolateralnu površinu hemisfere).

Kortikomotoneuronski (CM) neuroni se dijele u fazne i toničke

Aksoni što monosinaptički završavaju na alfa-motoneuronima akcijske potencijale vode brzinom od oko 70 m/sec, a motoneurone ekscitiraju s latencijom od oko 0,7 msec. Amplituda izazvanog EPSP strmo raste i potom eksponencijalno opada unutar sljedećih 15 msec (dakle, ima praktički isti oblik i vremenski tijek kao i EPSP monosinaptičkog refleksa istežanja). Sve takve aksone, što monosinaptički ekscitiraju alfa-motoneurone, nazivamo **kortikomotoneuronskom komponentom** kortikospinalnog puta, tj. **CM neuronima**. U ljudi i majmuna, CM neuroni počnu odašiljati nizove akcijskih potencijala 50-100 msec prije početka voljnog pokreta, a postoje dvije fiziološke vrste CM neurona:

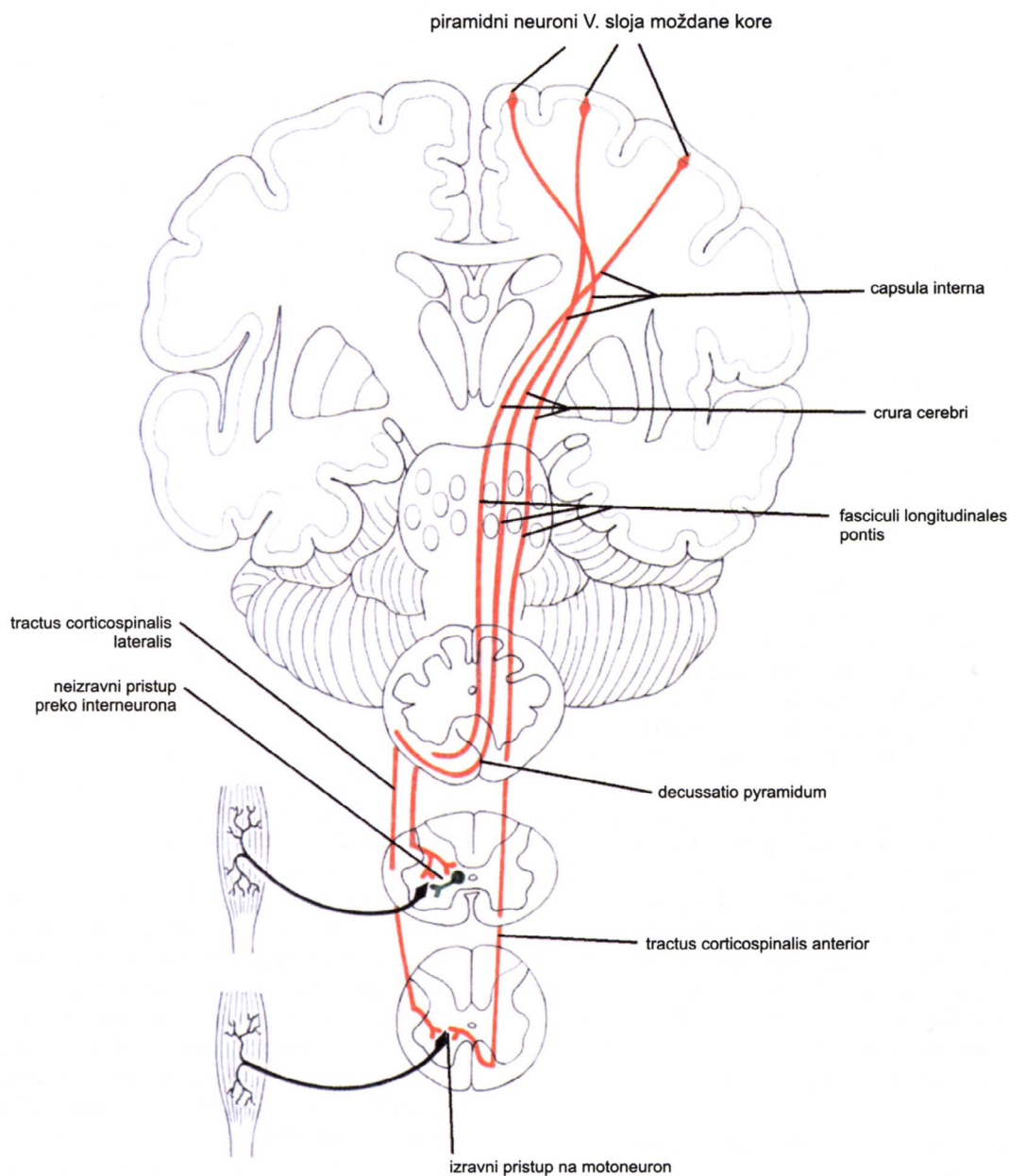
- 1) **Fazni CM neuroni** s latencijom manjom od 1 msec (i brzinom vođenja većom od 45-50 m/sec) i vrlo slabom spontanom aktivnošću. Ti neuroni tijekom

pojedinačnih pokreta odašilju nagle nizove akcijskih potencijala (u prosjeku 20-80 Hz, a ponekad čak i 80-100 Hz uz odgovarajuće pokrete ruke, npr. češanje, rukovanje hranom). Tada je razmak između susljednih akcijskih potencijala svega 1,5 msec (a gotovo uvijek manje od 5 msec), a to je razmak upravo u rasponu što najbolje pogoduje vremenskom zbrajanju EPSP (facilitaciji) postsinaptičke membrane a-motoneurona.

- 2) **Tonički CM neuroni** s duljom latencijom, što su tonički aktivni čak i kad majmun mirno sjedi.

Najveći broj CM neurona je aktivan tijekom svih faza pokreta. No, dok su manji CM neuroni (a to je većina) podjednako aktivni i tijekom običnih i tijekom najsnažnijih i najbržih pokreta (a uz to su vrlo podložni utjecaju osjetnih informacija), najkrupniji CM neuroni (divovske Betzove stanice, kojih u ljudskom polju MI ima svega 35.000) obično

se aktiviraju tek tijekom najsnažnijih i najbržih pokreta (pokreta u kojima su i snaga i brzina mišićne kontrakcije maksimalni) i uz to nisu posebno podložni utjecajima osjetnih informacija. Stoga se vjeruje da su najkrupniji CM neuroni uključeni u sustav otvorene petlje, tj. u balističke pokrete. **Balistički pokreti** (npr. nagli udarci u borilačkim sportovima), po načelu "pogodi ili promaši", su najbrži izvedivi pokreti što se odvijaju toliko brzo da jednostavno nema vremena za njihovo popravljavanje tijekom izvedbe, a na temelju povratnih osjetnih informacija. Ti su pokreti unaprijed proračunati (stoga sustav otvorene petlje – engl. feed-forward loop), pa ili cilj pogode ili ga promaše i pokret moramo ponoviti. S druge strane, manji CM neuroni sudjeluju u mnogo češćim i sporijim pokretima osrednje snage, što se odvijaju dovoljno sporo da bi se uočenu pogrešku u putanji pokreta moglo ispraviti tijekom samog



Slika 34-2. Kortikospinalni putovi su aksoni piramidnih neurona V. sloja moždane kore, što na spinalne motoneurone djeluju izravno i neizravno (preko interneurona). Uočite da i lateralni (*tractus corticospinalis lateralis*) i ventralni »neukriženi« (*tractus corticospinalis ventralis*) kortikospinalni put inerviraju motoneurone suprotne strane. No, pritom ventralni kortikospinalni put križa stranu tek na razini odgovarajućeg spinalnog segmenta. Za pojedinosti vidi tekst.

pokreta, a na temelju povratnih osjetnih informacija. Stoga kažemo da su manji CM neuroni dio sustava zatvorene petlje (engl. feed-back loop).

Različite skupine alfa-motoneurona primaju različit broj presinaptičkih CM aksona

Ako je suditi po amplitudama maksimalnih EPSP (izazvanih jednokratnim električkim podraživanjem polja MI), različite skupine alfa-motoneurona primaju različit broj presinaptičkih CM aksona. Najveće amplitude EPSP su na motoneuronima malih mišića šake i prstiju. Dakle, ti motoneuroni primaju najveći broj izravnih CM aksona, a upravo su mišići prstiju i šake najteže pogođeni ozljedama piramidnog puta i prvi se počnu grčiti tijekom Jacksonovske epilepsije. Presinaptički CM aksoni sinapse uspostavljaju pretežno na distalnom dijelu dendrita alfa-motoneurona (distalnije od sinapsi što ih uspostavljaju primarna aferentna Ia vlakna monosinaptičkog refleksa istezanja). Najveći EPSP izazvani akcijskim potencijalom jednog presinaptičkog CM aksona imaju amplitude od 100-200 μ V. To su relativno slabi EPSP, pa je jasno da do aktivacije jednog postsinaptičkog alfa-motoneurona može dovesti tek prostorno i vremenski zbrajanje EPSP izazvanih gotovo istodobnom aktivnošću većeg broja presinaptičkih CM aksona (što konvergiraju na taj motoneuron).

Motoneuroni što inerviraju pojedini mišić prostiru se u obliku stupića kroz 1 do 3 segmenta kralježnične moždine (a za mnoge duge mišiće ruku ili nogu i kroz 4 ili više segmenata). Pojedinačni CM aksoni imaju brojne ogranke i obično inerviraju motoneurone za nekoliko različitih mišića. No, posebno je značajno da je ta divergencija mnogo slabije izražena kod CM aksona što inerviraju motoneurone distalnih mišića. Svaki CM akson uspostavlja tek malobrojne sinapse s pojedinačnim motoneuronima mišića šake. No, zato dotični motoneuron prima sinapse od velikog broja CM aksona. Za pojavu voljnog pokreta prstiju ili šake, potrebna je konvergencija učinaka velikog broja CM neurona (vremenski i prostorno zbrajanje EPSP u odgovarajućem motoneuronu). Osim izravnog ekscitiranja a-motoneurona, CM aksoni imaju i druge učinke u kralježničnoj moždini:

- moduliraju subkortikalne refleksne krugove,
- koaktiviraju a i g-motoneurone,
- nadziru složene obrasce mišićne aktivacije čije pojedinosti nadziru ili kralježnična moždina ili moždano deblo.

Tractus corticonuclearis je voljni motorički put za mišiće lica, jezika, grkljana i ždrijela

Aksoni piramidnih neurona motoričkih polja moždane kore, što nadziru aktivnost motoneurona smještenih u motoričkim jezgrama moždanih živaca (u moždanom deblu) oblikuju zasebni voljni motorički put, *tractus corticonuclearis*. Ti aksoni silaze istom putanjom kao i ostali kortikospinalni aksoni, no na odgovarajućim razinama moždanog debla se od tog glavnog snopa odvoje i inerviraju motoneurone moždanih živaca ili izravno ili preko interneurona retikularne formacije. Izravni, monosinaptički završetak na motoneuronima je karakterističan za čovjeka i čovjekolike majmune, a zapaža se u motoričkim jezgrama trigeminusa (žvačni mišići), facijalisa (mimični mišići) i hipoglosusa (mišići jezika). Iako monosinaptičke projekcije za *nucleus*

ambiguus teško možemo dokazati u ljudskom mozgu, razumno je očekivati da postoje, jer ti motoneuroni inerviraju mišić glasnice, a govor je jedna od najstroženijih i najznačajnijih voljnih motoričkih aktivnosti čovjeka. Istaknimo da nema monosinaptičkih kortikonuklearnih projekcija za motoneurone vanjskih mišića oka (*nucleus n. oculomotorii*, *nucleus n. trochlearis* i *nucleus n. abducentis*). Naime, voljnim pokretima očiju upravlja zasebni složeni sustav neuronskih veza.

Za razliku od kortikospinalnih aksona, kortikonuklearni aksoni završavaju i kontralateralno i ipsilateralno. Izuzetak je donji dio jezgre facijalisa, što inervira mimične mišiće donjeg dijela lica; te su projekcije isključivo kontralateralne (sl. 34-3). S druge strane, *musculus frontalis* i *musculus orbicularis oculi* primaju bilateralnu inervaciju.

Kortikospinalni aksoni što polaze iz somatosenzibilnih polja moždane kore završavaju u dorzalnom rogu i sudjeluju u silaznoj modulaciji prijensa osjetnih informacija

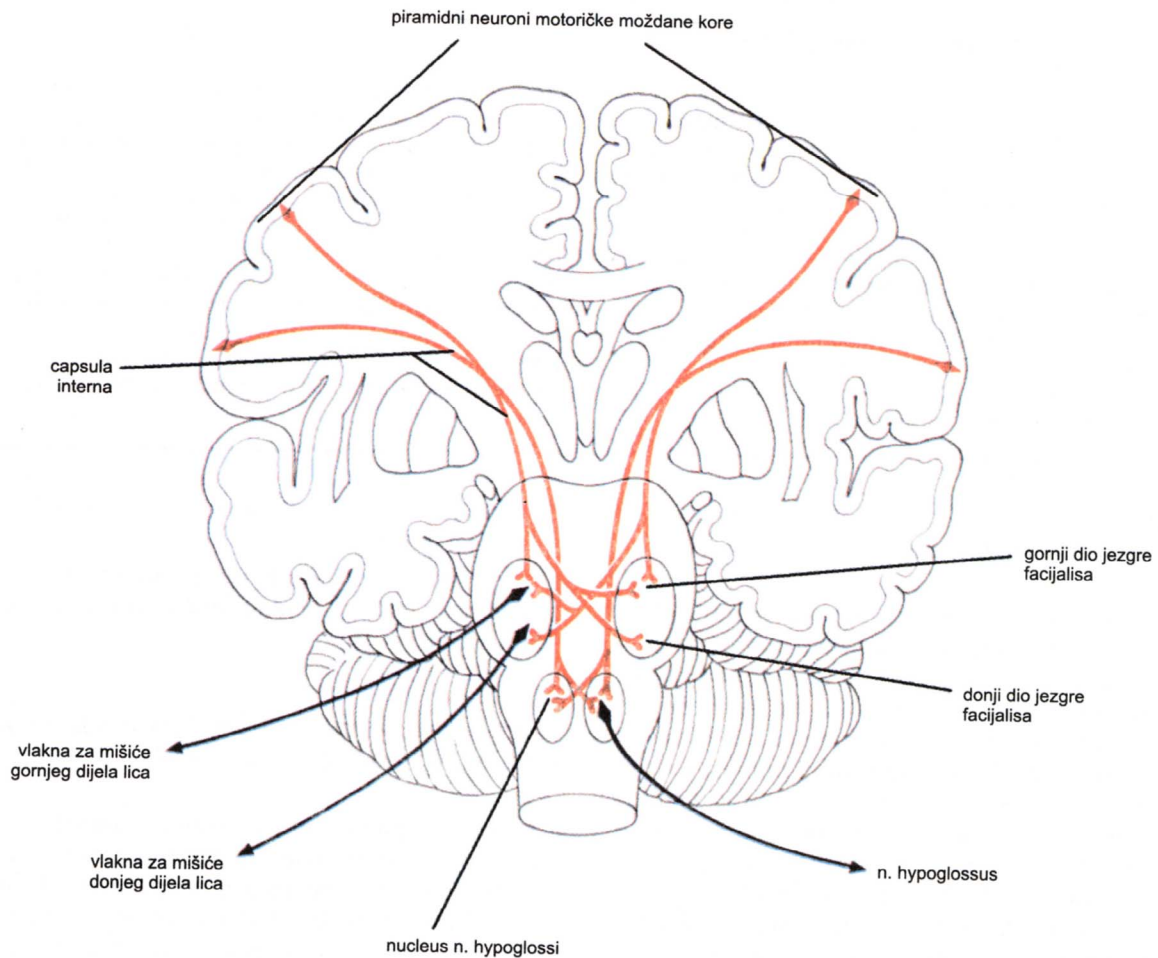
Dio kortikospinalnih aksona polazi iz somatosenzibilnih kortikalnih polja tjemnog reznja: polja SI (Brodmannova polja 3, 1 i 2), polja SII (Brodmannovo polje 43) i gornjeg tjemnog reznjica (polja 5 i 7). Aksoni što polaze iz polja SI sinaptički završavaju poglavito u dorzalnom rogu kralježnične moždine (Rexedovi slojevi I-VI). Pritom projekcije iz polja 3b (što prima osjetne informacije od kožnih mehanoreceptora) završavaju u Rexedovim slojevima III i IV (u kojima sinaptički završavaju upravo primarna aferentna vlakna kožnih mehanoreceptora). Aksoni iz polja 3a (što prima osjetne informacije o kinesteziji) završavaju u dubljim slojevima dorzalnog roga, a tu upravo završavaju i primarna proprioceptijska vlakna. Ti silazni putovi uglavnom inhibiraju osjetne neurone dorzalnog roga (što ih odgovarajuća primarna vlakna ekscitiraju), pa se vjeruje da služe silaznom nadzoru prijensa mehanoreceptivnih informacija prema moždanoj kori. Naime, u nekim situacijama, npr. tijekom određenih pokreta, funkcionalno je povoljno potisnuti prijenos određenih osjetnih informacija.

Kortikospinalni aksoni na alfa-motoneurone djeluju i izravno i neizravno (preko interneurona)

Kortikospinalni neuroni prave moćne i izravne ekscitacijske sinapse s alfa-motoneuronima. No, kortikospinalni aksoni također ekscitiraju gama-motoneurone preko polisinaptičkih putova. Ta koaktivacija alfa- i gama-motoneurona omogućuje mišićnim vretenima da prate promjene duljine mišića i tijekom kontrakcije.

Osim izravnih veza, kortikospinalni neuroni utječu na motoneurone i neizravno, a dosad su u majmuna opisana dva takva puta: a) neizravni put za motoneurone mišića ruke ide preko propriospinalnih neurona u gornjim cervikalnim segmentima spinalne moždine što se projiciraju na motoneurone smještene 1-2 segmenta kaudalnije i b) indirektni put preko Ia inhibicijskog interneurona što posreduje disinaptičku kortikospinalnu inhibiciju motoneurona.

Kortikospinalni put se projicira na motoneurone što nadziru i proksimalne i distalne mišiće. No, najvažnija je uloga kortikospinalnog puta u izravnoj kontroli distalnih mišića prstiju i šake. Tako razaranje primarnog motoričkog korteksa ne samo da dokine sve učinke na distalne mišiće,



Slika 34-3. *Tractus corticonuclearis* je voljni motorički put za mišiće lica, jezika, grkljana i ždrijela. Ova slika prikazuje da su te projekcije uglavnom bilateralne – no, uočite važnu iznimku: donji dio facijalne jezgre (što inervira mišiće donjeg dijela lica) prima isključivo kontralateralne projekcije.

što bi normalno uslijedili nakon stimulacije MI, nego dokine i sve distalne učinke stimulacije MII i SMA. To znači da i SMA i MII djeluju na distalne mišiće poglavito preko svojih projekcija u MI. Inače, izravna projekcija na motoneurone distalnih mišića je specifičnost majmuna i posebice čovjeka, a omogućuje voljnu kontrolu izdvojenih pokreta prstiju i šake, tzv. frakcioniranih pokreta, ključnih za niz tipično ljudskih djelatnosti (sviranje, tipkanje, uporaba raznih alata itd.).

Motorička područja moždane kore također neizravno djeluju na spinalne motoneurone preko usporednih projekcija na neurone moždanog debla (npr. kortikoretikulospinalni, kortikorubrospinalni put). Te raznolike polisinaptičke veze omogućuju motoričkim područjima moždane kore da nadziru složene obrasce mišićne aktivacije čije detalje organiziraju bilo spinalna moždina bilo moždano deblo.

Jedan kortikospinalni neuron nadzire aktivnost male skupine mišića, a funkcionalno srodni kortikospinalni neuroni su raspoređeni u motoričke kolumne

Jesu li u polju MI somatotopno predstavljeni pojedinačni mišići, ili pak polje MI sadrži neku topografsku mapu različitih vrsta pokreta vezanih uz pojedine dijelove tijela? Što je posljedica električnog podraživanja malog djelića polja MI – izdvojena kontrakcija pojedinačnih mišića, ili pak

specifične vrste pokreta što mogu obuhvaćati nekoliko mišića?

Neurofiziolog Hiroshi Asanuma je razvio metodu intrakortikalne mikrostimulacije, tj. blagog električnog podraživanja vrlo male skupine CM neurona u polju MI budnog majmuna. Primjerice, jedan mali električni udar snage 10 μ A, što traje svega 0,2 msec, aktivira oko 28 neurona u kugli polumjera 90 μ m (središte kugle je vrh metalne mikroelektrode). Kako u takvoj kugli ima i interneurona, metodom mikrostimulacije moguće je aktivirati svega desetak CM neurona. takvim vrlo blagim električnim podražajima Asanuma je u budnog majmuna često uspio izazvati izdvojene pokrete pojedinih mišića. Štoviše, Asanuma je otkrio da su neuroni što pokreću jedan mišić raspoređeni u okomiti stupić (nalik stupićima opisanim u vidnoj i somatosenzibilnoj kori), pa je takav stupić nazvan **motorička kolumna** (= **mikrozona**). Na temelju tih pokusa je Asanuma zaključio da je u polju MI svaki mišić predstavljen malim skupom CM neurona što oblikuju motoričku kolumnu te da “motorička kora razmišlja u okvirima mišića, a ne vrsta pokreta”. Nasuprot tome, neurofiziolog Phillips je 1981. utvrdio da tzv. **CM kolonija** (= skup svih CM neurona što monosinaptički utječu na jedan alfa-motoneuron) zauzima područje polja MI veće nego što su Asanumine mikrozone, te da se područja dvaju različitih CM kolonija vrlo često preklapaju. Nadalje, Phillips je otkrio da dvije susjedne

mikrozona često sadrže Betzove stanice što se projiciraju ne samo u različite motoričke jedinice kralježnične moždine, nego često inerviraju i različite mišiće. S druge strane, nekoliko međusobno udaljenih mikrozona često sadrže Betzove stanice što konvergentno inerviraju isti a-motoneuron. Drugim riječima, neki mišići (a posebice distalni mišići šake i prstiju) su predstavljeni na nekoliko različitih mjesta u polju MI. I obrnuto, podraživanje jedne mikrozona često aktivira nekoliko različitih mišića. To je stoga što aksoni svakog CM neurona imaju brojne kolaterale i monosinaptički inerviraju alfa-motoneurone nekoliko različitih mišića.

Dakle, ni danas nemamo jasne odgovore na gore postavljena pitanja. No, većina fiziologa ipak vjeruje da su u polju MI predstavljeni pokreti, a ne pojedinačni mišići, te da specifični dijelovi polja MI nadziru pokrete specifičnih skupina mišića na suprotnoj strani tijela.

Kortikospinalni neuroni polja MI kodiraju snagu mišićne kontrakcije

Neurofiziolog Edvard Evarts je majmune uvježbao da fleksijom ili ekstenzijom ručnog zgloba zakreću ručku pokusnog uređaja u različitim smjerovima i nasuprot različitim opterećenjima, a potom je mikroelektrodama pratio kako se mijenja aktivnost pojedinačnih CM neurona tijekom samog izvođenja uvježbanog pokreta. Tako je otkriveno da su različite skupine CM neurona aktivne tijekom fleksije ili ekstenzije ručnog zgloba, te da se njihova aktivnost promijeni tik prije kontrakcije odgovarajućih mišića. Drugim riječima, polje MI doista sudjeluje u započinjanju pokreta. No, što je točna uloga CM neurona u pokretu? Upravlja li oni snagom mišićne kontrakcije, amplitudom pokreta ili usmjerenošću pokreta? Rezultati pokusa su jasno pokazali da CM neuroni kodiraju stupanj mišićne kontrakcije potreban da se šaka pokrene nasuprot opterećenju, ali da ne upravljaju samom promjenom položaja šake, tj. amplitudom pokreta. Primjerice, učestalost okidanja akcijskih potencijala CM neurona uključenog u fleksiju ručnog zgloba povećava se sukladno rastućem opterećenju fleksornih mišića. No, kad utege (povezane s ručkom koju majmun zakreće) razmjestimo tako da fleksiju olakšaju (da potežu ručku u smjeru pokreta, a ne da ručku potežu u suprotnom smjeru kao u prethodnom pokusu), fleksija se odvija pasivno – opuštanjem antagonističkih ekstenzornih mišića – a CM neuron što je tijekom aktivne fleksije pojačao svoju aktivnost sad prestane odašiljati akcijske potencijale. Ti pokusi opet govore u prilog shvaćanju da polje MI sadrži mapu pojedinačnih mišića, a ne pojedinačnih pokreta. Međutim, anatomskim i fiziološkim metodama je jasno dokazano da jedan CM neuron često inervira nekoliko mišića. Stoga je pitanje: Kako jedan CM neuron može upravljati usmjerenošću tipičnog pokreta ruke, u koji je uključeno nekoliko zglobova i skupina mišića?

Veće skupine kortikospinalnih neurona kodiraju usmjerenje pokreta

Pojedini CM neuron aktivnost mijenja ovisno o usmjerenosti pokreta. Tijekom pokreta u određenom smjeru, CM neuron je najaktivniji, tijekom pokreta u drugim smjerovima se njegova aktivnost bitno smanji, a tijekom pokreta u suprotnom smjeru dotično CM neuron često zanjem. Štoviše, vrlo često svi neuroni unutar jedne motoričke kolumne jednako reaguju na usmjerenost

pokreta. Stoga je očito da jedan CM neuron ne može točno upravljati pokretom cijele ruke u jednom smjeru, zbog dva razloga:

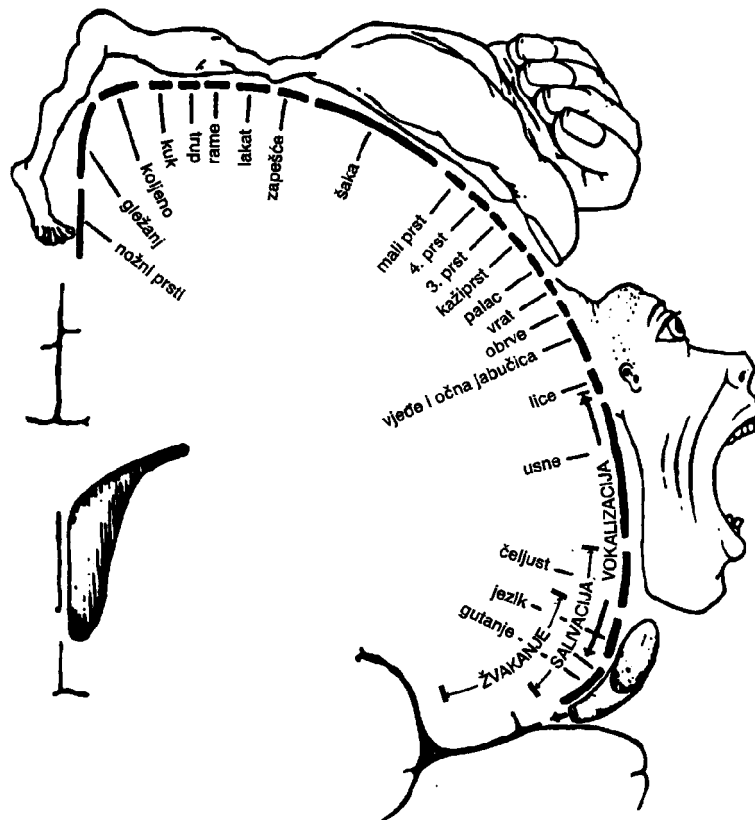
- Jedan CM ne inervira sve potrebne mišiće od ramenog pojasa do prstiju, iako ima brojne kolaterale, a svi ti mišići usklađeno omogućuju npr. ispružanje ruke i uzimanje čaše sa stola.
- Za razliku od neurona vidnih orijentacijskih kolumni (što reaguju samo na podražaj točno određenog usmjerenja), neuroni motoričke kolumne na pokret određenog usmjerenja reaguju najbolje, ali se isto tako (slabije) aktiviraju i pri pokretima drugih usmjerenja.

Stoga je usmjerenost pokreta posljedica usklađene aktivnosti cijele populacije CM neurona. Doprinos svakog pojedinog CM neurona pokretu određenog usmjerenja može se predstaviti kao vektor čija duljina ovisi o stupnju aktivnosti tijekom pokreta u danom smjeru. Doprinosi pojedinačnih neurona se zbrajaju i nastaje **populacijski vektor** – usmjerenost populacijskog vektora određuje smjer pokreta. Doista, kad se tijekom pokusa snima aktivnost CM neurona u majmuna koji rukom poseže u različitim smjerovima, vidi se da se usmjerenost izračunatih populacijskih vektora vrlo dobro poklapa s usmjerenošću pokreta. Voljni pokreti su posljedica aktivnosti većih populacija neurona i ne mogu se predvidjeti na temelju obrasca aktivnosti jednog CM neurona. To je upravo obrnuto od zbivanja u vidnoj percepciji, gdje je dokazano da su u detekciju smjera kretanja uključene vrlo male skupine neurona!

Napokon, doprinos CM neurona kodiranju usmjerenosti i snage pokreta je promjenljiv i ovisi o naravi pokreta. Kad majmun palcem i kažiprstom pritišće mali pretvarač električnih signala, tako se stupanj mišićne kontrakcije prevodi u električni zapis na osciloskopu, intrakortikalnim mikroelektrodama se može zabilježiti da su neki CM neuroni prilično aktivni. No, isti ti neuroni ostaju nijemi kad majmun jednakom snagom obuhvati štap svim prstima istodobno! Nadalje, CM neuroni, što se možemo aktivirati tijekom posezanja ruke za određenim predmetom, mogu isto tako ostati posve nijemi tijekom jednakog takvog spontanog pokreta ruke u bijesu ili uzbuđenju.

Motorička polja primaju povratne obavijesti o posljedicama izvedenih pokreta i tijekom izvođenja tekućih pokreta

Motorička polja trajno primaju osjetne informacije o trenutnom položaju udova i tijela te brzini i snazi izvođenja pokreta. To omogućuju tijesne veze motoričke kore sa susjednom somatosenzibilnom korom tjemnog reznja. Pritom neuroni motoričke moždane kore iskazuju i određen stupanj selektivnosti – neki najbolje odgovaraju na dodirne podražaje, drugi na proprioceptijske informacije iz inerviranih skupina mišića, npr. samo iz šake, ili iz odgovarajućih zglobova, npr. samo lakatnog zgloba. Neki neuroni moždane kore majmuna primaju proprioceptijske informacije iz mišića na koje djeluju, dok drugi primaju osjetne informacije iz onih područja kože što prekrivaju odgovarajuće skupine mišića. Dio tih osjetnih informacija ne dolazi samo preko somatosenzibilne moždane kore, nego i izravno iz talamusa. Vjeruje se da ta projekcije služe kao dodatni transkortikalni put za refleksno usklađivanje zapovjednih signala što polaze iz motoričke moždane kore i signala neuronskog kruga refleksa istezanja. To bi, primjerice, bilo bitno tijekom malih odstupanja planiranih



Slika 34-4. Homunculus primarnog motoričkog polja MI u ljudskom mozgu (*gyrus praecentralis*). Uočite da je najveći dio polja MI vezan uz inervaciju područja lica i usta, prstiju i šake, te jezika i ždrijela. Prema Penfield i Rasmussen (1950), uz dopuštenje. (vidi i Dodatni okvir 34-1).

pokreta, npr. kad se pokrenuta ruka neočekivano susretne s nekom preprekom tijekom posezanja za nekim predmetom.

Ozljede polja MI uzrokuju mišićnu slabost ili kljenut, a ozljede polja MII i SMA uzrokuju poremećaje izvođenja svrhovitih pokreta

Ozljede primarne motorike kore ili kortikospinalnog puta (MI) uzrokuju slabost (*paresis*) ili kljenut (*paralysis*) mišića. Naime, kortikospinalni neuroni V. sloja primarne motoričke kore (gornji motoneuroni) izravno inerviraju alfa-motoneurone kralježnične moždine. Međutim, ozljede premotoričkog (MII) i dodatnog motoričkog polja (SMA) uzrokuju drugačije vrste poremećaja motorike. Naime, ta polja na motoneurone mišića djeluju poglavito neizravno, preko polja MI ili preko svojih projekcija za retikularnu formaciju i spinalne interneurone. Nadalje, te su projekcije uglavnom bilateralne, pa obostrane ozljede polja MII i SMA uzrokuju mnogo teže poremećaje pokreta nego jednostrane ozljede tih polja. Ozljede polja MII i SMA najteže poremete izvođenje složenih i usklađenih voljnih pokreta ruku (pokreta cijelih ruku u slučaju ozljeda MII, a pokreta šaka i prstiju u slučaju ozljeda SMA; obostrane ozljede MII uz to poremete i hodanje i stav tijela).

Takve poremećaje u bolesnika s ozljedama moždane kore (i/ili bijele tvari telencefalona) nazivamo **apraksija**. Bolesnici s apraksijom ne pate od mišićne slabosti ili kljenuti, a također mogu točno izvesti jednostavne pokrete, npr. ispružanje prsta. No, teško im je točno izvesti složenije pokrete, posebice kad ih treba ponavljati ili izvoditi prema točno određenom slijedu, ili pak kad dvije ruke istodobno

rade različite pokrete, npr. češljanje, pranje zubiju, sviranje, zakopčavanje kaputa i košulje.

Polje SMA je bitno za određivanje slijeda složenih pokreta i usklađivanje istodobnih pokreta obje šake i prstiju

Ozljede polja SMA i njegove okoline u ljudi dovode do gotovo potpunog nestanka spontanih i voljnih pokreta (**akinezija**) i govora (**mutizam**), poremećaja usklađenog djelovanja objiju šaka i prstiju, te poremećaja motoričkog oponašanja. Te su promjene izraženije na suprotnoj strani tijela, no nakon jednostranih ozljeda obično se nakon nekog vremena bitno ublaže ili posve nestanu. Kako i dalje opažamo neke automatske pokrete i reflekse, očigledno je da akinezija i mutizam nisu posljedice mišićne slabosti ili kljenuti.

Nadalje, tijekom snimanja EEG valova, u području SMA se može zapaziti rani negativni potencijal, što se javlja prije početka pokreta (prethodi im 1 sekundu ili i više). Stoga je ta EEG promjena nazvana **potencijal pripravnosti** (njem. Bereitschaftspotential, engl. readiness potential), jer se vjeruje da je znak pojačane aktivacije polja SMA tijekom planiranja i iščekivanja početka pokreta. Naime, potencijal pripravnosti se najbolje uočava kad ispitanik pozornost isčekuje znak za započinjanje pokreta.

Isto tako, snimanjem promjena lokalnog protoka krvi kroz moždanu koru u ispitanika koji su redom obavljali motoričke zadatke sve veće složenosti je pokazalo da SMA ima bitnu ulogu u programiranju slijeda složenih pokreta. Tijekom izvođenja jednostavnih pokreta, npr. ispružanja kažiprsta na zamolbu istraživača, protok krvi naglo bi se povećao u kontralateralnim područjima polja MI (i

somatosenzibilne kore) što inerviraju mišiće šake. No, nije zapažen bitan porast protoka krvi u polju MII. Međutim, kad se od ispitanika zahtijevalo da izvedu složeniji slijed pokreta svim prstima (nalik sviranju glasovira), protok krvi bi se bitno povećao i u području polja SMA. Štoviše, kad se od ispitanika zahtijevalo da samo u mislima ponavljaju taj isti složeniji slijed pokreta prstiju, protok krvi se povećao jedino u polju SMA (naravno, sad govorimo samo o motoričkim poljima moždane kore).

Napokon, pokusi na majmunima (jednostrane ili obostrane ozljede moždane kore ograničene na polje SMA) su pokazali da obostrane ozljede SMA bitno poremete usklađene pokrete šake i prstiju. takvi majmuni ne mogu pravilno usmjeriti šaku i prste dok posežu za kikirikijem u posudici, a također vrlo teško uspijevaju s obje ruke izvuci zalogaj hrane uguran u rupicu na prozirnoj plastičnoj ploči (normalni majmun vrlo lako jednom rukom posegne iza ploče i prstom hranu izbacuje iz rupe, dok drugom rukom s prednje strane istodobno pridržava ili poteže hranu). Na temelju iznesenih podataka, možemo zaključiti da polje SMA ima posebno važnu ulogu u programiranju, a vjerojatno i izvođenju, složenih slijedova pokreta – posebice usklađenih pokreta šaka i prstiju. Stoga je zanimljivo, ali još uvijek neriješeno pitanje, ima li (i ako ima, kakvu) polje SMA neku značajniju ulogu i u pokretima ljudskih ustiju i jezika tijekom govorenja, ili je to isključivo funkcija Brodmannovih polja 44 i 45 (Brokino motoričko područje za govor)? Naime, prema nekim kliničkim nalazima, afazije (poremećaji govora nakon ozljede moždane kore) se mogu javiti i nakon lezija ograničenih na područje polja SMA.

Polje MII nadzire proksimalne i aksijalne mišiće, a sudjeluje u održavanju stava tijela tijekom posezanja ruke prema opaženom predmetu

Jednostrane ozljede MII u ljudi uzrokuju stereotipni motorički poremećaj s ovim glavnim obilježjima: slabost mišića ramena i kuka suprotne strane te poremećena koordinacija pokreta udova. U ramenom pojasu, poglavito su pogođeni mišići što odmiču i podižu ruku (poremećeni su svi pokreti što uključuju podizanje ruke), a ta slabost proksimalnih mišića ruku je trajna. No, funkcionalna sposobnost distalnih mišića šake i prstiju je očuvana, a također su normalni i usklađeni pokreti obje šake, te pokreti mišića vrata, lica i trupa. Nadalje, jednostrane ozljede MII dovode i do **kinetičke apraksije** što poglavito pogađa udove na suprotnoj strani tijela. Ali, zbog toga su poremećeni usklađeni pokreti obje ruke ili obje noge. Primjerice, ako od bolesnika zatražimo da oponaša vožnju bicikla ili da rukama vrti poput vjetrenjače, njegovi su pokreti vrlo nezgrapni i iskrivljeni. I tu je riječ o poremećajima djelovanja proksimalnih mišića. Naime, usklađeni pokreti lijeve i desne šake, npr. uvođenje konca u ušicu igle, su normalni.

Obostrane ozljede MII uzrokuju poremećaje stava tijela i hodanja. Jedino obostrane ozljede MII mogu poremetiti hod i stav tijela, dok jednostrane ozljede MII pogađaju samo proksimalne mišiće udova na suprotnoj strani tijela. Napokon, električno podraživanje polja MII tijekom neurokirurških zahvata dovodi do okretanja očiju, glave i trupa na suprotnu stranu, uz odmicanje i podizanje suprotne ruke. To se zapaža i kod bolesnika s razorenim primarnim motoričkim poljem MI – stoga je očigledno da te pokrete omogućuju silazne projekcije iz polja MII. U majmuna je i

dokazana kortikoretikulospinalna projekcija iz polja MII za medijalne skupine a-motoneurona što inerviraju proksimalne i aksijalne mišiće. Naime, ti su motoneuroni pod snažnim nadzorom medijalnih retikulospinalnih putova, a retikularna formacija prima moćne projekcije iz polja MII. Ozljede tih putova u majmuna također uzrokuju poremećaje funkcije proksimalnih i aksijalnih mišića. Dakle, polje MII na motoneurone proksimalnih mišića udova suprotne strane djeluje na dva načina: a) posredstvom kortikoretikulospinalnih putova i b) posredstvom moćnih projekcija iz polja MII u odgovarajuća polja MI. Na temelju svih tih nalaza, možemo zaključiti da su *glavne funkcije polja MII ove: pripremanje pokreta, posturalna stabilizacija trupa i udova prije početka samog pokreta uda, npr. posezanja rukom, te sudjelovanje u vidno vođenom posezanju ruke za nekim predmetom.* Naime, vidno vođenje šake i prstiju prema ciljnom predmetu bitno ovisi o točnom nadzoru proksimalnih “podupirućih” mišića ramenog pojasa i nadlaktice, te usklađenom djelovanju različitih skupina mišića s obje strane tijela što omogućuju održavanje ravnoteže i odgovarajućeg stava tijela.

Mali mozak

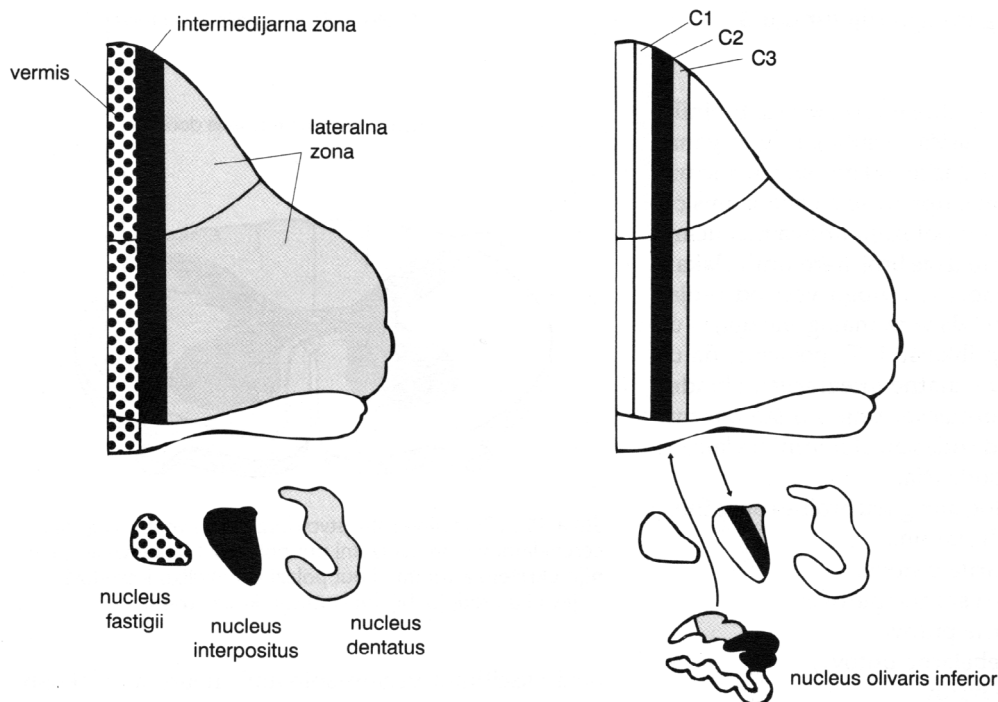
Mali mozak (*cerebellum*) zauzima tek 10% ukupnog volumena mozga, a ipak sadrži više od 50% svih moždanih neurona. Svega 5 vrsta tih neurona raspoređeno je u 3 sloja kore malog mozga, oblikujući vrlo pravilnu mrežu temeljnih strukturno-funkcionalnih modula što se u kori malog mozga ponavljaju nebrojeno mnogo puta. Zbog tako jednostavnog ustroja, građu i funkcije malog mozga prilično dobro poznajemo, a mnogi istraživači ga slikovito nazivaju “neuronskim strojem”.

Mali mozak sudjeluje u koordiniranju mišićne aktivnosti, reguliranju mišićnog tonusa i održavanju ravnoteže, a utječe na sve vrste motoričke aktivnosti. Mali mozak omogućuje izvođenje usklađenih, glatkih i svrhovitih pokreta, a pokrete i stav tijela nadzire neizravno, modulirajući izlazne signale glavnih silaznih motoričkih sustava mozga. Bolesti i ozljede malog mozga poremete koordinaciju pokreta udova i očiju, ravnotežu tijela i smanje mišićni tonus, a najjasnije se očituju kao poremećaji svrhovitih pokreta ruku, poremećaji ravnoteže i stava tijela, te poremećaji hoda. Znaci bolesti malog mozga bitno se razlikuju od znakova ozljeda motoričke moždane kore (gornjeg motoneurona) što smanjuju mišićnu snagu, usporuju pokrete i bolesniku onemogućuje kontrakcije pojedinačnih mišića.

Vjeruje se da mali mozak djeluje kao “neuronsko računalo” što uspoređuje “nacrt zapovijedenog pokreta” sa stvarnom izvedbom tog pokreta, pa na temelju te usporedbe ispravlja moguće pogreške nastale tijekom samog izvođenja pokreta. To omogućuju tri obilježja ustrojstva malog mozga:

- 1) *Mali mozak prima preslik nacrtu zapovijedenog pokreta iz premotoričkih područja moždane kore (gdje se pokreti programiraju) i motoričke moždane kore (koja taj program kao specifični obrazac neuralnih signala silaznim putevima prenosi na izvršne spinalne motoneurone). Pobočnice tih silaznih putova isti specifični obrazac neuralnih signala, kao svojevrsni unutarnji preslik (engl. corollary discharge ili internal feedback) dostavljaju preko posredničkih struktura (*nuclei pontis*) kori malog mozga. Štoviše, kora malog mozga trajno prima i preslik aktivnosti propriospinalnih neurona i interneurona što lokalno nadziru spinalne motoneurone te integriraju silazne zapovjedne i periferne osjetne informacije (preslik te aktivnosti predstavljaju signali što do kore malog mozga dopijevaju kroz *tractus spinocerebellaris ventralis*).*
- 2) Mali mozak također **trajno prima i informacije o tekućim pokretima**, što ih dostavljaju periferni osjetni receptori aktivirani samim izvođenjem pokreta – tu vrstu povratne informacije nazivamo **vanjski preslik** (engl. refference, external feedback).
- 3) Mali mozak šalje projekcijska vlakna u strukture od kojih polaze silazni motorički putovi.

Dakle, uspoređujući vanjski s unutarnjim preslikom, mali mozak utvrđuje ima li otklona od planirane putanje pokreta (recimo, posezanja ruke za čašom vode). Ako je zabilježen otklon, mali mozak automatski obavlja ispravku, djelujući na strukture od kojih polaze silazni motorički putovi. No, funkcije malog mozga su podložne i iskustvenim



Slika 35-1. Lijevo: Kora malog mozga ima tri funkcionalne zone: medijalnu zonu, tj. vermis, intermedijalnu zonu i lateralnu zonu. Eferentne projekcije medijalne zone idu preko *nucleus fastigii*, projekcije intermedijalne zone idu preko *nucleus interpositus*, a lateralne zone idu preko *nucleus dentatus*. Desno: Svaka se zona može podijeliti u manje podzone – ovdje je prikazan primjer intermedijalne zone: u njezina tri dijela (C1, C2 i C3) projiciraju se zasebni dijelovi donje olivarne jezgre, a ta tri dijela također se projiciraju u topografski zasebne dijelove *nucleus interpositus*. Nacrtno, uz manje izmjene, prema Brodal (1992).

promjenama – mali mozak ima važnu ulogu i u učenju motoričkih umijeća.

Kora malog mozga sadrži tri zasebna funkcionalna područja

Osim u tri poprečna reznja, mali mozak dijelimo i u tri funkcionalna područja, nazvana prema glavnoj moždanoj strukturi s kojom su povezana ulazno-izlaznim neuronskim vezama: *vestibulocerebellum*, *spinocerebellum* i *cerebrocerebellum*. *Lobus flocculonodularis* prima osjetne informacije (aferentna vlakna) poglavito iz vestibularnog organa i vestibularnih jezgara, a eferentna vlakna šalje u vestibularne jezgre. Stoga taj dio malog mozga u funkcionalnom pogledu predstavlja *vestibulocerebellum*.

Preostali dio malog mozga (vermis bez nodulusa + hemisfere) obuhvaća spinocerebellum i cerebrocerebellum. Taj dio malog mozga, na temelju ulazno-izlaznih veza, dijelimo u tri uzdužne (rostrokaudalne) funkcionalne zone: **medijalnu** (vermis), **intermedijalnu** (dio hemisfere tik uz vermis) te **lateralnu** (preostali veći dio hemisfere) (sl. 35-1). Vermis i intermedijalna zona oblikuju *spinocerebellum*, a najveći, lateralni dio hemisfere je *cerebrocerebellum*. Svako od tih funkcionalnih područja preko zasebne duboke jezgre malog mozga djeluje na zasebne moždane motoričke strukture i funkcije. Štoviše, ozljede i bolesti tih područja uzrokuju tri zasebna i karakteristična klinička sindroma.

Aferentne veze malog mozga dijelimo u 5 glavnih skupina

Mali mozak prima osjetne informacije iz brojnih izvora: kože, zglobova, mišića, vestibularnog organa i oka. Te su osjetne informacije uglavnom vezane uz određene vidove pokreta, npr. to su signali iz mišićnih i zglobnih receptora o položaju udova i tekućim pokretima. U mali mozak ulazi mnogo više aferentnih vlakana nego što iz njega izlazi eferentnih vlakana – u čovjeka je taj omjer otprilike 40:1. Dakle, u malom mozgu dolazi do znatne integracije i obrade primljenih ulaznih informacija, prije no što izlazni signal malog mozga bude odaslan eferentnim vlaknima u druga moždana područja.

Aferentne veze malog mozga su brojne i opsežne, a ima ih 5 glavnih skupina:

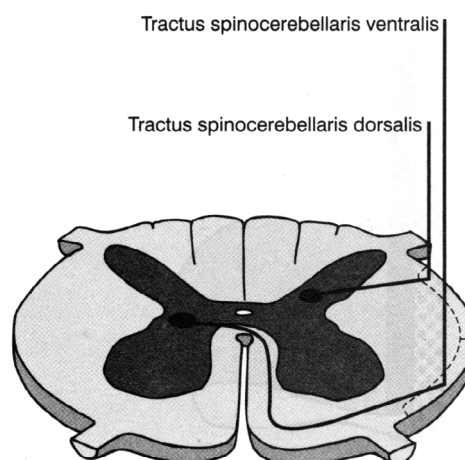
- 1) Vestibulocerebelarni putovi,
- 2) Spinocerebelarni i srodni putovi,
- 3) Retikulocerebelarni putovi,
- 4) Kortikopontocerebelarni putovi,
- 5) Olivocerebelarni putovi.

Jedino su vlakna olivocerebelarnih putova vitičasta, dok su sva ostala aferentna vlakna mahovinasta.

Vestibulocerebelarna vlakna su primarna (iz vestibularnog organa) ili sekundarna (iz vestibularnih jezgara)

Vestibulocerebelarna vlakna su ili primarna ili sekundarna, a u oba slučaja su mahovinasta i u mali mozak ulaze kroz donje pedunkule. Primarna vlakna su centralni nastavci bipolarnih stanica vestibularnog ganglija što nakon ulaska u moždano deblo izravno odlaze u istostrani nodulus i susjedni dio uvule malog mozga. Sekundarna vlakna su aksoni neurona vestibularnih jezgara, što se bilateralno projiciraju u *lobulus flocculonodularis* i *vermis*.

Ti putovi malom mozgu donose osjetne informacije o položaju i pokretima glave. S druge strane, eferentna vlakna iz flokulonodularnog reznja završavaju u vestibularnim jezgrama i tako utječu na održavanje ravnoteže i stava tijela te usklađivanje očnih pokreta s pokretima glave.



Slika 35-2. Temeljno ustrojstvo dorzalnog i ventralnog spinocerebelarnog puta. Dorzalni put polazi iz Clarkeove jezgre i **nije ukrižen**, a ventralni put polazi iz nekoliko Rexedovih slojeva i u prednjoj bijeloj komisuri **križa stranu**.

Dvije funkcionalne skupine izravnih spinocerebelarnih putova prenose informacije iz osjetnih receptora i iz spinalnih interneurona

Neki spinocerebelarni putovi izravno prenose informacije iz kralježnične moždine u koru malog mozga. To su **izravni spinocerebelarni putovi**, koje dijelimo u dvije glavne funkcionalne skupine:

- 1) Putove što u koru malog mozga donose informacije iz mišićnih vretena, tetivnih vretena i kožnih mehanoreceptora. Primarna aferentna vlakna monosinaptički ekscitiraju većinu spinalnih neurona od kojih polaze izravni spinocerebelarni putovi. Ti putovi akcijske potencijale vode vrlo brzo i malom mozgu donose vremenski točno odmjerene informacije o pokretima i kožnim podražajima, poglavito podražajima uzrokovanim pokretanjem mišića, tetiva i zglobova ispod tog dijela kože.
- 2) Putove što kori malog mozga donose informacije o razini aktivnosti specifičnih skupina spinalnih interneurona. Ti su interneuroni u pravilu umetnuti u spinalne refleksne lukove, ili djeluju kao posrednici između silaznih motoričkih putova i motoneurona (dakle, oblikuju premotoričke spinalne neuronske mreže). Informacije o aktivnosti tih interneurona vrlo su bitne za normalno djelovanje malog mozga.

Izvorno su opisana dva izravna spinocerebelarna puta (sl. 35-2), jedan dorzalni i ipsilateralni (neukriženi) što prenosi informacije od osjetnih receptora, a drugi ventralni i kontralateralni (ukriženi) što prenosi informacije od spinalnih interneurona. No, kasnije se spoznalo da takvi putovi zapravo odgovarajuće informacije prenose zasebno iz gornjeg i iz donjeg dijela tijela. Stoga danas govorimo o **dva ipsilateralna** (*tractus spinocerebellaris dorsalis*, *tractus cuneocerebellaris*) te **tri kontralateralna** (*tractus spinocerebellaris ventralis*, *tractus spinocerebellaris rostralis* i *tractus cervicalis centralis*) **izravna spinocerebelarna puta**, kako slijedi.

Tractus spinocerebellaris dorsalis: taj put oblikuju aksoni neurona smještenih u *nucleus thoracicus Clarke* (u spinalnim segmentima T1-L2), što prenose proprioceptijske i eksterocepcijske informacije iz noge i donjeg dijela trupa, a uzlaze kroz ipsilateralni dorzolateralni funikul kralježnične moždine i u mali mozak ulaze kroz donje pedunkule.

Primarna aferentna vlakna (uglavnom iz mišićnih i tetivnih vretena) monosinaptički ekscitiraju neurone Clarkeove jezgre, a ona primarna vlakna što u kralježničnu moždinu ulaze kroz dorzalne korjenove smještene kaudalnije od segmenta L2 prvo uzlaze kroz dorzalne bijele kolumne i potom pristupaju Clarkeovoj jezgri.

Tractus cuneocerebellaris: taj put oblikuju aksoni neurona smještenih u *nucleus cuneatus accessorius*, što u mali mozak ulaze kroz ipsilateralni donji pedunkul. Taj put ima istu funkciju kao i dorzalni spinocerebelarni put, ali nosi informacije iz ruku i gornjeg dijela trupa.

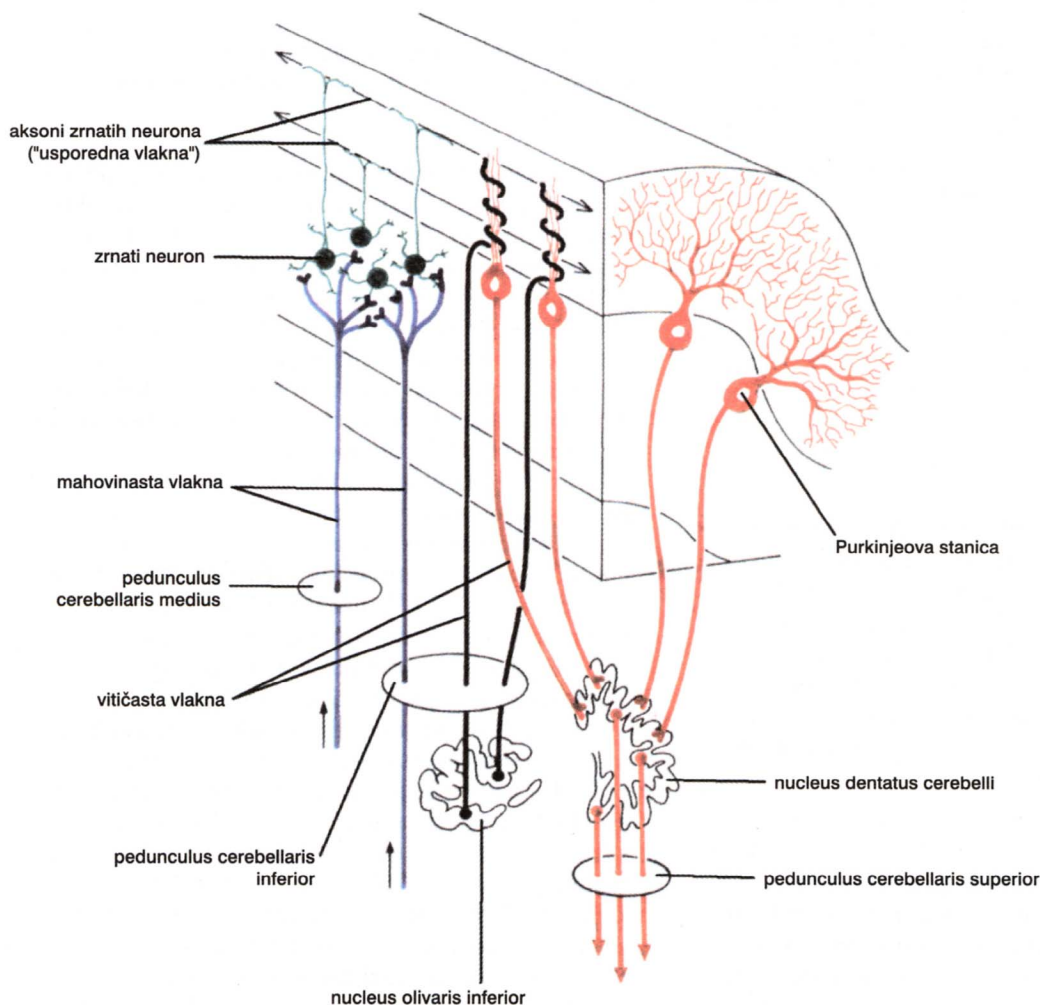
Tractus spinocerebellaris ventralis: taj put oblikuju aksoni neurona smještenih u lateralnom dijelu Rexedovog VII. sloja (*zona intermedia*) slabinskih i donjih grudnih spinalnih segmenata. Ti aksoni već na razini odgovarajućih segmenata kroz prednju bijelu komisuru prelaze na suprotnu stranu i uzlaze kroz površni dio kontralateralnog ventrolateralnog funikula te kroz moždano deblo, a u mali mozak ulaze duž gornjih pedunkula. No, kad uđu u mali

mozak, većina tih aksona još jednom križa stranu. taj put prenosi informacije o aktivnosti spinalnih interneurona (najveći broj spinalnih interneurona je smješten upravo u VII. Rexedovom sloju!). Prema novijim neurofiziološkim podacima, čini se da je riječ poglavito o aktivnosti inhibicijskih interneurona.

Tractus spinocerebellaris rostralis: taj put oblikuju aksoni neurona smještenih u VII. Rexedovom sloju segmenata vratnog podebljanja kralježnične moždine, a ima istu funkciju i tijek kao ventralni spinocerebelarni put, no prenosi informacije o aktivnosti interneurona rostralnih, a ne kaudalnih spinalnih segmenata.

Tractus cervicalis centralis: taj put oblikuju aksoni neurona smještenih u *nucleus cervicalis centralis* (VII. Rexedov sloj gornjih cervikalnih segmenata). Ta jezgra prima osjetne informacije iz vratnih mišića i zglobova, pod snažnim je vestibularnim utjecajem, a osjetne informacije vezane uz pokrete vrata prenosi u prednji dio prednjeg režnja malog mozga.

Ukratko, pet opisanih izravnih spinocerebelarnih putova malom mozgu dostavljaju informacije o aktivnosti i prije i nakon aktivacije alfa-motoneurona, tj. o silaznim motoričkim zapovjedima što prethode pokretu i o stvarnim zbivanjima u pokrenutom dijelu tijela tijekom samog izvođenja pokreta. Svi ti putovi završavaju kao mahovinasta



Slika 35-3. Shema ustrojstva kore malog mozga. U 3 sloja smješteno je 5 vrsta neurona (4 vrste interneurona + projekcijske Purkinjeove stanice). Jedini eferentni neuroni su Purkinjeove stanice, a aferentna vlakna su ili vitičasta ili mahovinasta. Usporedna vlakna u prvom sloju zapravo su aksoni ekscitacijskih zrnatih interneurona trećeg sloja. Za pojedinosti vidi tekst.

vlakna u spinocerebelumu i imaju jasno somatotopno ustrojstvo.

Uz njih, postoji i nekoliko uzlaznih putova iz kralježnične moždine, što malom mozgu informacije dostavljaju neizravno (preko posredničkih struktura smještenih u moždanom deblu). To su **neizravni spinocerebelarni putovi**, npr. spinoolivocerebelarni i spinoretikulocerebelarni putovi. No, kako te posredničke strukture primaju aferentna vlakna i iz drugih izvora, uobičajeno ih je opisivati kao zasebne aferentne sustave malog mozga (retikulocerebelarne i olivocerebelarne).

Većina retikulocerebelarnih aksona polazi iz dvije retikularne jezgre kaudalnog dijela produljene moždine

Većina retikulocerebelarnih aksona polazi iz dvije retikularne jezgre, smještene u kaudalnom dijelu produljene moždine:

- 1) *Nucleus funiculi lateralis* (= *nucleus reticularis lateralis*), smještena unutar dva snopa (*fasciculus proprius funiculi lateralis* i *tractus rubrospinalis*) od kojih prima aferentne signale;
- 2) *Nucleus funiculi anterioris* (= *nucleus reticularis paramedianus*), također smještena uz dva snopa (FLM snop i *tractus vestibulospinalis lateralis*) od kojih prima aferentne signale.

Ti retikulocerebelarni aksoni donjim pedunkulima pristupaju kao vanjska ventralna lučna vlakna (*fibrae arcuatae externae ventrales*) prolazeći ventralno od rafe jezgara, kroz piramidu i ventralno od nje. Sva retikulocerebelarna vlakna u mali mozak ulaze kroz donje pedunkule i završavaju kao mahovinasta vlakna. Spomenute jezgre primaju aferentne silazne projekcije iz moždane kore (*tractus corticoreticularis*).

Pontocerebelarna vlakna su aksoni neurona smještenih u nuclei pontis, a oblikuju srednje pedunkule

Pontocerebelarna vlakna su najveća skupina mahovinastih vlakana, što oblikuju srednje pedunkule malog mozga. To su zapravo aksoni neurona smještenih u pontinim jezgrama (*nuclei pontis*), što primaju opsežne kortikopontine projekcije iz cijele moždane kore (*tractus corticopontinus*). *Tractus corticopontinus* je ipsilateralan, a *fibrae pontocerebellares* sve odlaze u kontralateralnu polovicu malog mozga. Stoga moždana kora jedne strane djeluje na koru malog mozga suprotne strane. Pontocerebelarni aksoni završavaju poglavito u lateralnom dijelu hemisfere malog mozga, pa stoga to područje kore malog mozga i nazivamo *cerebrocerebellum* (= *pontocerebellum*). Kortikopontina vlakna čine glavninu aksona moždanih krakova (*crura cerebri*) – ima ih oko 19 milijuna unutar jednog moždanog kraka, što je mnogo više od svega 1 milijun kortikospinalnih aksona koji također prolaze kroz moždani krak.

Velik dio kortikopontininih vlakana polazi iz polja MI i polja SI. No, znatan broj kortikopontininih vlakana polazi i iz polja SMA, MII, gornjeg tjemennog režnja (polja 5 i 7). Sva su ta polja moždane kore na različite načine aktivna tijekom izvođenja pokreta ili tik prije započinjanja pokreta. Štoviše, dio kortikopontininih vlakana polazi iz asocijacijske vidne moždane kore, a fiziološki pokusi su pokazali da su ta vlakna poglavito vezana uz prijenos informacija o kretanju promatranih predmeta u vidnom polju. Stoga se vjeruje da je taj dio kortikopontocerebelarnog puta važan za izvođenje vidom upravljanih pokreta, npr. kad rukom nastojimo uhvatiti muhu ili ostima nabosti ribu. Vidno projekcijsko

polje kore malog mozga je smješteno u kaudalnom dijelu vermisa, tj. u vermisu stražnjeg režnja malog mozga (režnjići su: *declive*, *folium* i *tuber*).

I kortikopontina i pontocerebelarna vlakna su topografski ustrojena, pa je u ovom sustavu zapravo riječ o skupu usporednih neuronskih krugova što počinju i završavaju u moždanoj kori – slično ustrojstvu neuronskih veza moždane kore i bazalnih ganglija. Naime, za razliku od moždane kore, kora malog mozga nema asocijacijskih niti komisurnih vlakana, pa stoga svaki djelić kore malog mozga koji prima zasebnu aferentnu projekciju (u ovom slučaju kortikopontocerebelarnu) djeluje i kao zasebna funkcionalna jedinica.

Jedino olivocerebelarna vlakna su vitičasta, a u mali mozak ulaze kroz donje pedunkule

Vitičasta vlakna polaze iz sklopa donje olive, križaju stranu i kroz donje pedunkule ulaze u mali mozak (sl. 35-3). Te projekcije su topografski ustrojene od medijalno prema lateralno, pa se pojedini dijelovi sklopa donje olive projiciraju u definirane uzdužne funkcionalne zone kore malog mozga (sl. 35-1). Dakle, olivocerebelarne projekcije oblikuju uske parasagitalne zone aksonskih završetaka u kori malog mozga. Nadalje, kolaterale tih olivocerebelarnih aksona također završavaju u odgovarajućim dubokim jezgrama malog mozga.

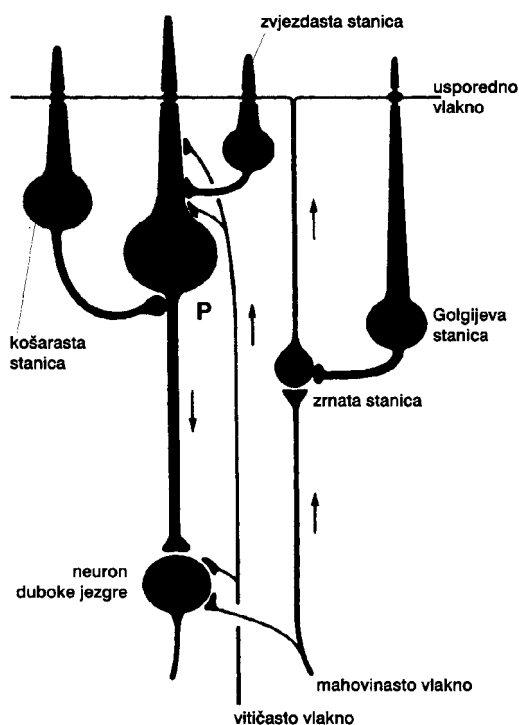
Kora malog mozga ima 3 sloja s 5 vrsta neurona

Svi dijelovi kore malog mozga imaju jednaku građu, ali različite funkcije, jer primaju različite ulazne informacije (preko aferentnih vlakana), a djeluju (preko eferentnih vlakana) na različita moždana područja. Dakle, funkcionalna različitost jednako građenih modula kore malog mozga je posljedica razlika u ulazno-izlaznim vezama tih modula.

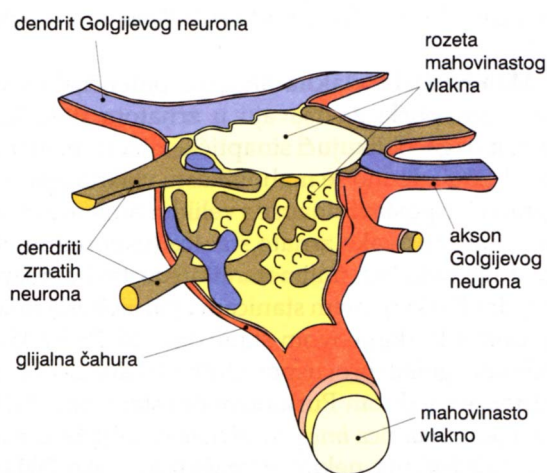
Koru malog mozga izgrađuje 5 vrsta neurona (košaraste, zvjezdaste, zrnate, Golgijeve i Purkinjeove stanice) raspoređenih u 3 sloja (molekularni sloj, sloj tijela Purkinjeovih stanica te zrnati sloj) (sl. 35-3).

Lamina molecularis je prvi sloj. U njemu su smješteni dendriti Purkinjeovih i Golgijevih stanica, aksoni zrnatih stanica (**usporedna vlakna**) te dvije vrste inhibicijskih interneurona: **zvjezdaste stanice** (u površinskom dijelu sloja) i **košaraste stanice** (u dubokom dijelu sloja).

Sloj tijela Purkinjeovih stanica je drugi sloj. To su zapravo tijela krupnih Purkinjeovih stanica, poredana u jednom nizu. Purkinjeove stanice su jedini projekcijski (eferentni) neuroni kore malog mozga. Njihovi aksoni ulaze u bijelu tvar malog mozga i sinaptički završavaju ili u dubokim jezgrama malog mozga (kortikonuklearna vlakna, *fibrae corticonucleares*) ili u vestibularnim jezgrama moždanog debla (kortikovestibularna vlakna, *fibrae corticovestibulares*). Ti aksoni uspostavljaju inhibicijske sinapse u ciljnim strukturama, a njihov je neurotransmiter GABA. Dendritičko razgranjenje Purkinjeovih stanica smješteno je u molekularnom sloju, vrlo razgranato u ravnini okomitoj na uzdužnu os *folia*, a posve splošteno ako ga gledamo u smjeru poprečnom na *folia* (sl. 35-3). Na dendrite Purkinjeovih stanica djeluju dva moćna sustava ekscitacijskih aksona (vitičasta i usporedna vlakna), dok tijela i početne odsječke aksona Purkinjeovih stanica moćno inhibiraju aksoni košarastih interneurona.



Slika 35-4. Dijagram sinaptičkih odnosa u kori malog mozga. P = Purkinjeova stanica. Ekscitacijske sinapse uspostavljaju vitičasta, mahovinasta i usporedna vlakna, dok su sve ostale sinapse inhibicijske. Za potankosti vidi tekst. Prema Brodal (1992), uz manje izmjene.



Slika 35-5. Rozete mahovinastih vlakana (*glomeruli cerebellares*) su posebni sinaptički kompleksi u trećem, zrnatom sloju kore malog mozga. Izgrađene su od četiri sinaptička elementa: presinaptičkog lukovičasto proširenog završetka aferentnog mahovinastog vlakna i postsinaptičkih dendrita zrnatih stanica te dendrita i aksona Golgijevih stanica. Za pojedinosti vidi tekst. Nacrtno, uz manje izmjene, prema Carpenter i Sutin (1983).

Lamina granularis je treći, zrnati sloj kore malog mozga. U njemu su smješteni tijela i aksoni inhibicijskih **Golgijevih interneurona** (njihovi dendriti su u molekularnom sloju) te tijela i dendriti ekscitacijskih **zrnatih interneurona** (njihovi aksoni su usporedna vlakna u molekularnom sloju). Tih zrnatih neurona je toliko mnogo (oko 10^{11}), da ih ima više nego svih neurona u kori velikog mozga. Napokon, u zrnatom sloju završavaju i aferentna **mahovinasta vlakna** oko kojih nastaju posebne sinaptičke tvorbe – rozete

mahovinastih vlakana, tj. *glomeruli cerebellares* (sl. 35-5). Te se tvorbe svjetlosnim mikroskopom vide kao mali “prazni” prostori, nalik bubrežnim glomerulima, pa im odatle i ime. No, elektronski mikroskop jasno pokazuje da su to zapravo **sinaptički kompleksi** sastavljeni od četiri elementa: dendrita zrnatih stanica, aksona i dendrita Golgijevih stanica te lukovičasto proširenog završetka aferentnog mahovinastog vlakna.

Neuronsko ustrojstvo kore malog mozga ima ova bitna obilježja: jedini eferentni neuroni su inhibicijske Purkinjeove stanice; još tri vrste interneurona su inhibicijske (košaraste, zvjezdaste i Golgijeve stanice), a jedna vrsta interneurona je ekscitacijska (zrnate stanice). U kori malog mozga su nazočne samo tri vrste ekscitacijskih aksona: aferentna vitičasta i mahovinasta vlakna te usporedna vlakna, tj. aksoni zrnatih interneurona.

Sva aferentna vlakna kore malog mozga dijelimo u mahovinasta i vitičasta

Na temelju mikroskopskog izgleda, polazišta i načina završetka u kori malog mozga, aferentna vlakna kore malog mozga dijelimo u dvije skupine: mahovinasta vlakna i vitičasta vlakna. Vitičasta vlakna su jedino aksoni neurona sklopa donje olive (*fibrae olivocerebellares*), a sva ostala aferentna vlakna su mahovinasta (*fibrae spinocerebellares, reticulocerebellares, vestibulocerebellares, pontocerebellares, cuneocerebellares*).

Mahovinasta vlakna akcijske potencijale vode brzo, a sinaptički završavaju u zrnatom sloju kore malog mozga, oblikujući sinaptičke rozete, tj. glomerule (sl. 35-5). Jedno mahovinasto vlakno se opsežno razgrana i uspostavi sinapse s velikim brojem zrnatih stanica. Akson svake zrnate stanice (usporedno vlakno, dugo nekoliko milimetara) uspostavlja sinapse s brojnim Purkinjeovim stanicama (ali mali broj sinapsa s jednom Purkinjeovom stanicom – sl. 35-3 i 35-4). Istodobno, golem broj usporednih vlakana uspostavlja sinapse s jednom Purkinjeovom stanicom. Dakle, Purkinjeova stanica integrira aktivnost većeg broja zrnatih stanica (prema nekim proračunima, oko 200.000 zrnatih stanica!). Stoga jedno mahovinasto vlakno utječe na aktivnost niza Purkinjeovih stanica, ali je taj ekscitacijski učinak relativno slab. Brojna mahovinasta vlakna moraju se istodobno aktivirati da bi došlo do dovoljne ekscitacije (posredno, preko usporednih vlakana), tj. do pojave akcijskih potencijala Purkinjeovih stanica. Tipično obilježje mahovinastih vlakana je da akcijske potencijale odašilju velikom učestalošću, pa mogu uzrokovati pojavu akcijskih potencijala Purkinjeove stanice čija je učestalost 50-100 Hz. **Vitičasta vlakna** uzlaze izravno u molekularni sloj i podijele se u nekoliko grana što se poput vitica bršljana opletu oko dendrita Purkinjeovih stanica i tako uspostavljaju velik broj sinapsi. Svaka Purkinjeova stanica prima ogranke samo jednog vitičastog vlakna, tj. samo jednog neurona donjeg olivarnog sklopa. No, svaki olivarni neuron inervira nekoliko Purkinjeovih stanica (Purkinjeovih stanica ima više od olivarnih neurona, pa dolazi do konvergencije). Ta ekscitacijska veza vitičastog vlakna i Purkinjeove stanice je jedna od najmoćnijih u cijelom živčanom sustavu: jedan akcijski potencijal vitičastog vlakna uzrokuje vrlo velike EPSP i u somi i u dendritima Purkinjeove stanice, što dovodi do nastanka velikog akcijskog potencijala iza kojeg slijedi visokofrekventni rafal (engl. burst) manjih akcijskih potencijala. To karakteristično grupiranje akcijskih

potencijala je **složeni šiljak** (engl. complex spike), a povezano je s utjecanjem velike količine kalcijevih iona u Purkinjeove stanice. No, spontana učestalost okidanja akcijskih potencijala vitičastih vlakana je vrlo niska – često manje od 1 Hz, a niti pri maksimalnom podraživanju ne prelazi 10 Hz.

S druge strane, mahovinasta vlakna uzrokuju manje EPSP i potrebno je vremensko i prostorno zbrajanje mnogo takvih EPSP da prouzroči jedan akcijski potencijal Purkinjeove stanice, tzv. **jednostavni šiljak** (engl. simple spike).

Aferentni signali što, nakon osjetne stimulacije ili tijekom motoričkih činova, prispjevaju u mali mozak mahovinastim i vitičastim vlaknima su vrlo različito modulirani. I neuroni od kojih polaze mahovinasta vlakna i zrnati neuroni kore malog mozga odašilju impulse spontano i velikom učestalošću, pa tako svake sekunde uzrokuju nasanak 50-100 akcijskih potencijala Purkinjeovih stanica. Osjetni podražaji ili voljni pokreti što djeluju preko mahovinastih vlakana mijenjaju to okidanje Purkinjeovih stanica i nadziru ga od časa do časa. Nasuprot tome, neuroni donje olivarne jezgre (izvor vitičastih vlakana) spontane impulse odašilju malom učestalošću i uzrokuju prosječno svake sekunde tek jedan akcijski potencijal Purkinjeove stanice. Osjetni podražaji ili pokreti izazivaju tek 1-2 složena šiljka.

Ukratko, učestalost akcijskih potencijala mahovinastih vlakana može se mijenjati unutar širokog raspona. Stoga se vjeruje da ta vlakna donose točno stupnjevane informacije o pokretima (koji su mišići uključeni, te kakva je usmjerenost, brzina i snaga pokreta), lokalizaciji i obilježjima kožnih podražaja, pojedinostima što se tiču silaznih zapovjednih signala iz moždane kore, itd. S druge strane, učestalost akcijskih potencijala vitičastih vlakana se mijenja malo i unutar uskog raspona. Ta vlakna djeluju na način “sve ili ništa”. U većini današnjih teorija o funkciji malog mozga, pretpostavlja se da vitičasta vlakna donose malom mozgu obavijesti o pogreškama u izvođenju pokreta (signal pogreške), a tome u prilog govore i nalazi nekih pokusa na majmunima. Dok majmuni uče novi pokret, učestalost okidanja vitičastih vlakana, što prenose informacije iz odgovarajućih dijelova tijela, je povećana. No, kad je pokret dobro uvježban, učestalost okidanja vitičastih vlakana više se ne povećava tijekom izvođenja dotičnog pokreta. To se tumači u smislu da više ne nastaju signali pogreške, odnosno da se novonaučeni pokret sad točno i s lakoćom izvodi. Cerebrocerebellum i ima ključnu ulogu u preciznom nadziranju pokreta što zahtijevaju veliku spretnost, uvježbanost i umijeće, a mali mozak ima važnu ulogu u motoričkom učenju i pamćenju.

Kora malog mozga prima i monoaminske aksoni iz rafe jezgara (serotoninski aksoni) i *locus coeruleus* (noradrenalinški aksoni). Obje skupine aksona također mogu bitno utjecati na opću aktivnost neurona kore malog mozga.

Tri vrste interneurona inhibiraju Purkinjeove stanice

Tri vrste interneurona moduliraju aktivnost Purkinjeovih stanica: zvjezdaste i košaraste stanice u molekularnom sloju te Golgijeve stanice u zrnatom sloju. Svi ti neuroni su inhibicijski. Zvezdasti neuroni imaju kratke aksoni što prave inhibicijske sinapse na okolnim dendritima Purkinjeovih stanica, dok su aksoni košarastih stanica dugi i usmjereni okomito na usporedna vlakna, a čuperci njihovih ograna poput košarica obavijaju tijela udaljenih Purkinjeovih stanica. Stoga, kad snop usporednih vlakana

ekscitira niz Purkinjeovih stanica i uz njih smještenih košarastih interneurona, pobuđeni košarasti neuroni inhibiraju Purkinjeove stanice smještene pobočno, izvan snopa ekscitacije. Tako zapravo nastaje ograničeno polje aktivnosti, nalik onom u osjetnih neurona, tj. polje s antagonističkim središtem i okruženjem.

Tijela Golgijevih stanica su u zrnatom, a dendriti u molekularnom sloju, gdje ih također ekscitiraju usporedna vlakna. Aksoni Golgijevih stanica su inhibicijski (GABAergički) i u zrnatom sloju završavaju na dendritima zrnatih stanica unutar sinaptičkih glomerula, gdje potiskuju ekscitacijski učinak mahovinastih aksona na zrnate (ekscitacijske) interneurone. Time Golgijeve stanice zapravo skraćuju trajanje ekscitacije što preko usporednih vlakana pobuđuje Purkinjeove stanice.

Eferentne projekcije iz tri funkcionalna područja mali mozak napuštaju preko zasebnih dubokih jezgara

Tri glavna funkcionalna područja kore malog mozga svojim eferentnim projekcijama utječu poglavito na ona moždana područja iz kojih i dobivaju aferentne informacije, a jedina eferentna vlakna kore malog mozga su aksoni Purkinjeovih stanica. Manji dio tih aksona (*fibrae corticovestibulares*) izlazi izravno iz malog mozga i sinaptički završava u vestibularnim jezgrama. No, glavnina aksona Purkinjeovih stanica završava u dubokim jezgrama malog mozga, kao *fibrae corticonucleares*. Štoviše, tri glavna funkcionalna područja kore malog mozga se projiciraju u zasebne duboke jezgre malog mozga. Ukratko, medijalno područje (*vermis*) se projicira u *nucleus fastigii*, intermedijalno područje hemisfere se projicira u *nucleus interpositus* (= *nucleus emboliformis* + *nucleus globosus*), a lateralno područje hemisfere se projicira u *nucleus dentatus* (sl. 35-1). No, i unutar tri glavna funkcionalna područja Purkinjeove stanice su zapravo raspoređene u veći broj **uzdužnih (parasagitalnih) zona**. Te se zone ne razlikuju samo po tome kamo šalju svoje eferentne aksoni, nego i po tome iz kojeg dijela sklopa donje olive primaju aferentna vlakna (sl. 35-1, desno). Te eferentne projekcije imaju visok stupanj konvergencije – Purkinjeovih stanica ima mnogo više nego neurona dubokih jezgara.

Ukratko, glavne eferentne projekcije malog mozga polaze upravo iz dubokih jezgara, a većina tih aksona oblikuje gornje krakove malog mozga (*pedunculi cerebellares superiores*), zbog toga što su lateralni dio hemisfere (*cerebrocerebellum*) i *nucleus dentatus* u čovjeka silno razvijeni, a kroz gornje putove izlaze i eferentne projekcije spinocerebeluma (sl. 35-6). Zbog toga i kažemo pojednostavljeno (jer ima nekoliko iznimki) da su **donji i srednji kraci malog mozga aferentni, dok su gornji kraci eferentni**.

Neuroni dubokih jezgara su spontano aktivni i odašilju akcijske potencijale velikom učestalošću čak i kad se uopće ne krećemo. Sve Purkinjeove stanice su inhibicijske (neurotransmiter je GABA), pa je spontana aktivnost neurona dubokih jezgara zapravo uvjet za uspješno odašiljanje signala iz kore malog mozga. Naime, pojačana aktivnost Purkinjeovih stanica uzrokuje smanjenu aktivnost projekcijskih neurona dubokih jezgara (i obrnuto). Razmotrimo prvo izravne (kortikovestibularne) i neizravne (kortikonuklearne) projekcije vestibulocerebeluma, tj. flokulonodularnog režnja. Neke Purkinjeove stanice flokulonodularnog režnja svoje aksoni šalju izravno u vestibularne jezgre, no većina se projicira u *nucleus fastigii*. Fastigijalna jezgra šalje aksoni i u vestibularne jezgre i u

retikularnu formaciju, pa stoga na spinalne motoneurone može utjecati preko vestibulospinalnih i retikulospinalnih putova, a na očne motoneurone preko FLM snopa. Aksoni neurona smještenih u *nucleus fastigii* oblikuju dva eferentna snopa:

- a) Ukriženi *fasciculus uncinatus*, što križa stranu već u malom mozgu (*commissura cerebellaris*), zavija oko gornjih pedunkula i s lateralne strane ulazi u vestibularne jezgre.
- b) Neukriženi izravni *tractus fastigiobulbaris*, što pristupa vestibularnim jezgrama s dorzalne strane (kroz lateralnu stijenku IV. moždane komore).

Ta dva puta bilateralno povezuju fastigijalnu jezgru s medijalnom i donjom vestibularnom jezgrom te s medijalnom retikularnom formacijom mosta i produljene moždine. Neka vlakna iz fastigijalne jezgre sežu čak do spinalne moždine (fastigiospinalna vlakna).

Eferentni aksoni što polaze iz tri preostale duboke jezgre malog mozga (*nucleus dentatus*, *nucleus emboliformis*, *nucleus globosus*) oblikuju gornje pedunkule. Gornji pedunkuli križaju stranu u kaudalnom dijelu mezencefalona (dio tih vlakana i završi u središnjoj sivoj tvari, dubokim slojevima donjih kolikula i pretektalnom polju) i potom poput plašta oviju *nucleus ruber* (sl. 35-6). U kaudalnom, magnocelularnom dijelu crvene jezgre završavaju aksoni iz *nucleus emboliformis* i *nucleus globosus*, dok aksoni iz *nucleus dentatus* završavaju u većem rostralnom, parvocelularnom dijelu crvene jezgre. No, zapravo samo manji dio tih vlakana završi u crvenoj jezgri, a većina nastavlja put do motoričkih jezgara talamusa, do kojih dopijevaju kroz subthalamus. Stoga taj put nazivamo *tractus dentatorubrothalamicus* ili *tractus cerebellothalamicus*. Zapravo, cerebelotalamički aksoni završavaju u zasebnom dijelu motoričkog talamusa (VLc jezgri), kaudalno od palidotalamičkih aksona. To znači da mali mozak i bazalni gangliji preko zasebnih područja motoričkog talamusa utječu na zasebna područja moždane kore. Signali iz hemisfera malog mozga prenose se poglavito u motorička polja MI i SMA, dok se signali iz bazalnih ganglija prenose poglavito na motoričko polje MII i na asocijacijsku prefrontalnu moždanu koru.

U ovom sustavu putovi dvaput križaju stranu, npr. iz lijevog *nucleus dentatus* putovi preko desnog talamusa odlaze u desnu motoričku moždanu koru, a od nje potom kortikospinalni put križa stranu u *decussatio pyramidum* i tako ponovno dopijuje na lijevu stranu. Stoga lijeva hemisfera malog mozga djeluje na mišiće lijeve strane tijela, a simptomi i znaci njezinih bolesti i poremećaja zapažaju se na istoj strani na kojoj je i patološki proces.

Kroz gornje pedunkule izlaze eferentne projekcije i spinocerebeluma (preko *nucleus emboliformis et globosus*) i cerebrotalamicuma (preko *nucleus dentatus*), a oba sustava projekcija djeluju i na *nucleus ruber* i na moždanu koru (preko talamusa). Drugim riječima, preko silaznih rubrospinalnih i kortikospinalnih putova, ta dva dijela moalog mozga utječu na aktivnost lateralne skupine silaznih putova, tj. na aktivnost distalnih skupina mišića.

Funkcionalni sažetak: zasebna područja kore malog mozga imaju zasebne veze s mozgom i kralježničnom moždinom

Vestibulocerebellum nadzire ravnotežu i očne pokrete

Vestibulocerebellum odgovara flokulonodularnom režnju. To područje prima aferentna vlakna iz vestibularnih jezgara, a eferentne projekcije šalje izravno natrag u vestibularne jezgre. To je ujedno i filogenetski najstariji dio malog mozga, a u čovjeka sudjeluje u nadziranju očnih pokreta i ravnoteže tijela tijekom stajanja i kretanja.

Glavni aferentni ulaz u vestibulocerebellum dolazi iz dva izvora: polukružnih kanalića (signaliziraju promjene položaja glave) i otolitnih organa (signaliziraju orijentaciju glave u odnosu na silu teže). Ta dva tipa primarnih vestibularnih aferentata su jedini aksoni što u koru malog mozga dolaze izravno od ganglijskih stanica vestibularnog ganglija, bez prekapćanja u vestibularnim jezgrama. Sekundarna aferentna vlakna, što polaze iz vestibularnih jezgara, također završe u vestibulocerebellumu. No, tu prispijevaju i aferentne informacije iz vidnih struktura (CGLd, gornji kolikuli, primarna vidna moždana kora - većina tih veza ide preko *nuclei pontis*). *Vestibulocerebellum* šalje eferentne projekcije natrag u vestibularne jezgre, a preko njih nadzire aksijalne mišiće (vestibulospinalni putovi) i sudjeluje u održavanju ravnoteže. Nadalje, kako FLM snop (*fasciculus longitudinalis medialis*) izravno povezuje vestibularne i okulomotoričke jezgre, *vestibulocerebellum* bitno sudjeluje i u usklađivanju pokreta očiju i glave. Ukratko, *vestibulocerebellum* ima važnu ulogu u vestibulo-okularnim i optokinetičkim refleksima, te u vratnim (cervikalnim) refleksima. Nadalje, *floculus* ima ključnu ulogu u glatkim pokretima praćenja gledanog predmeta pogledom.

Bolesti i ozljede flokulonodularnog režnja stoga dovode do **poremećaja ravnoteže** (ataksični hod, kompenzatorno stajanje široko razmaknutih nogu) i pojave **nistagmusa**. Takvi bolesnici nisu u stanju vestibularne informacije iskoristiti za koordiniranje pokreta bilo tijela bilo očiju. No, kad se bolesnik pokreće dok leži, ne zamjećujemo poremećaje pokreta.

Spinocerebellum nadzire i podešava tekuće pokrete

Spinocerebellum obuhvaća dvije sagitalne (rostrokaudalne) zone: vermis i (lijevi i desni) intermedijalni dio hemisfere. U te dvije zone spinocerebelarnim putovima prispijevaju osjetne informacije iz periferije, ali i informacije o aktivnosti samih spinalnih neurona. Purkinjeove stanice vermisa projiciraju se u *nuclei fastigii*, a Purkinjeove stanice intermedijalne zone projiciraju se u *nucleus interpositus*, tj. u čovjeka *nucleus emboliformis + nucleus globosus*. Preko tih dubokih jezgara i njihovih projekcija, spinocerebellum nadzire medijalni i lateralni sustav silaznih motoričkih putova, pa time ima glavnu ulogu u nadziranju pokreta udova tijekom samog odvijanja pokreta.

Neki spinocerebelarni putovi donose somatosenzibilne informacije, no spinocerebellum prima i slušne, vidne i vestibularne informacije. Sve su te projekcije somatotopno ustrojene i *spinocerebellum* sadrži potpunu somatotopnu mapu tijela. Nadalje, *spinocerebellum* također prima somatotopne projekcije iz primarne motoričke i somatosenzibilne moždane kore (preko *nuclei pontis*), a te su projekcije u registru s onima iz periferije.

Dorzalni i ventralni spinocerebelarni put donose vrlo različite informacije. Signali dorzalnog spinocerebelarnog puta vjerno odražavaju osjetne događaje na periferiji i pružaju malom mozgu podatke o odvijanju pokreta. Signali ventralnog spinocerebelarnog puta odražavaju aktivnost segmentnih spinalnih interneurona, što integriraju i periferne osjetne i središnje silazne zapovjedne signale. Središnje naredbe što reguliraju ciklus lokomocije su glavni upravljači ventralnih spinocerebelarnih neurona. Tako nastaje unutarnji preslik što malom mozgu omogućuje praćenje djelovanja spinalnih neuronskih krugova. *Nuclei fastigii* šalju bilateralne projekcije u retikularnu formaciju moždanog debla i u lateralnu vestibularnu jezgru. Od tih područja polaze silazni motorički putovi za kralježničnu moždinu. Nadalje, *nuclei fastigii* imaju i ukrižene uzlazne projekcije za VL jezgru talamusa (a odatle projekcijska vlakna idu u primarnu motoričku moždanu koru). Preko tih silaznih i uzlaznih projekcija, medijalni dio spinocerebeluma nadzire druge strukture medijalnog sustava silaznih motoričkih putova, smještene u moždanom deblu i moždanoj kori. Preko tog sustava, nadzire se aktivnost aksijalnih i proksimalnih mišića.

Intermedijalna zona se projicira u *nucleus emboliformis* i *nucleus globosus*, a te dvije jezgre preko svojih projekcija nadziru strukture lateralnog sustava silaznih motoričkih putova u moždanom deblu i moždanoj kori: *tractus corticospinalis lateralis* i *tractus rubrospinalis*. Drugim riječima, aksoni emboliformne i globozne jezgre kroz gornje pedunkule odlaze za magnocelularni dio nukleus rubera. Velik dio tih vlakana također odlazi rostralnije za VL jezgru talamusa, a odatle nova projekcija odlazi u motoričku moždanu koru što nadzire pokrete udova. Djelujući preko rubrospinalnog i lateralnog kortikospinalnog puta, intermedijalna zona malog mozga sudjeluje u nadziranju distalnih mišića udova. Cerebelarne projekcije za kontralateralni rubrospinalni i kortikospinalni sustav križaju stranu u dekusaciji gornjih pedunkula, a rubrospinalni put ponovno križa stranu u ventralnoj tegmentalnoj dekusaciji, dok lateralni kortikospinalni put križa stranu u *decussatio pyramidum*. Stoga bolesti i ozljede intermedijalne zone malog mozga poremetu pokrete udova na istoj strani tijela.

Spinocerebelum nadzire izvođenje pokreta i mišićni tonus, tako što regulira periferni mišićni aparat u smislu kompenziranja malih varijacija opterećenja, do kojih dolazi tijekom pokreta, kao i u smislu izgladivanja malih oscilacija pokreta, tj. fiziološkog tremora. Vjeruje se da taj nadzor ovisi i o informacijama što ih spinocerebelum prima iz motoričke moždane kore (o planiranom, tj. namjeravanom pokretu) i o povratnim informacijama s periferije i iz kralježnične moždine (o tekućim pokretima). Na temelju ta dva skupa informacija, spinocerebelum može ispraviti otklone stvarnih (tekućih) putanja pokreta u odnosu na planiranu putanju pokrenutih udova i tijela. Na važnost spinocerebeluma u održavanju mišićnog tonusa ukazuje pojava hipotonije nakon ozljeda malog mozga.

Cerebrocerebellum usklađuje planiranje pokreta udova

Cerebrocerebellum (= *pontocerebellum*) oblikuju veliki lateralni dijelovi polutki malog mozga, u kojima završavaju isključivo aferentni aksoni iz *nuclei pontis*. Ta velika masa aksona oblikuje srednje krakove malog mozga. Purkinjeove stanice cerebrocerebeluma projiciraju se u *nucleus dentatus*, što potom preko dentatorubrotalamičkog puta odašilje povratnu

informaciju u motoričku moždanu koru suprotne strane. Cijeli neuronski krug *cortex-cerebellum-cortex* zatvara *tractus corticopontinus* što završava na *nuclei pontis*. *Cerebrocerebellum* ima važnu ulogu u planiranju i započinjanju pokreta. Glavninu aferentnih informacija cerebrocerebelum (preko *nuclei pontis*) prima iz kontralateralne motoričke, premotoričke, somatosenzibilne i stražnje tjemene moždane kore. Lateralni dio kore malog mozga se projicira u *nucleus dentatus*, a potom dentatorubrotalamički put kroz gornje pedunkule odlazi u kontralateralnu VL jezgru talamusa i preko nje utječe na motoričku i premotoričku moždanu koru. Dio te projekcije završi i u parvocelularnom dijelu crvene jezgre (NRpc). NRpc nije polazište rubrospinalnog puta, nego je dio složenog kruga povratne sprege: rubroolivarni put silazi u istostranu donju olivarnu jezgru, a od nje u mali mozak odlazi ukriženi olivocerebelarni put. *Cerebrocerebellum* poglavito sudjeluje u preciznom nadziranju hitrih pokreta udova, te pokretima što zahtijevaju, tj. podrazumijevaju veliku spretnost i umijeće (sviranje glasovira, uvođenje konca u ušicu igle). Stoga ozljede lateralnog dijela polutki malog mozga uzrokuju četiri vrste poremećaja motorike:

- 1) Pojavu **odgode (kašnjenja) u započinjanju i dovršavanju pokreta**. Zakašnjelo usporavanje pokreta pred ciljem dovodi do pojave **dismetrije**, tj. prebačaja (hipermetrija) ili podbačaja (hipometrija) cilja (cilj je npr. predmet što smo ga htjeli uhvatiti prstima ili šakom).
- 2) Pojavu podrhtavanja na kraju pokreta, tj. **terminalni tremor**. Naime, navedeno kašnjenje dovršavanja pokreta uzrokuje nevoljni pokret u suprotnom smjeru i time izazove novu pogrešku. Ispravljanje te pogreške dovodi do daljnjih malih pogrešaka, pa se pri završetku pokreta pojavi razdoblje nestabilnosti i podrhtavanja, tj. završni (terminalni) tremor.
- 3) **Poremećaje vremenskog usklađivanja pokreta** u koje je uključeno nekoliko zglobova,
- 4) **Poremećaje prostornog usklađivanja** aktivnosti mišića šake i prstiju.

U regulaciji pokreta, cerebrocerebelum djeluje združeno s premotoričkom moždanom korom. Ukratko, cerebrocerebelum sudjeluje u pripremi pokreta, posebice onih što obuhvaćaju više zglobova, te u frakcioniranim (izdvojenim, zasebnim) pokretima prstiju. Nasuprot tome, spinocerebelum djeluje u samom izvođenju pokreta i njihovom podešavanju tijekom akcije, a na temelju povratnih osjetnih informacija.

Bolesti i ozljede malog mozga uzrokuju jasno prepoznatljive simptome i znakove

Tri funkcionalna područja kore malog mozga imaju specifične ulazno-izlazne neuronske veze i da stoga djeluju na zasebne skupove drugih moždanih motoričkih struktura, tj. na zasebne motoričke funkcije. Stoga je razumljivo da bolesti i ozljede malog mozga mogu uzrokovati tri različite vrste poremećaja, tj. tri različita cerebelarna sindroma (sindrom je skup nekoliko simptoma što se javljaju zajedno): flokulonodularni sindrom (nakon bolesti i ozljeda vestibulocerebeluma), sindrom prednjeg režnja (znak bolesti i ozljeda spinocerebeluma) i neocerebelarni sindrom (nakon bolesti i ozljeda cerebrocerebeluma).

Flokulonodularni sindrom: izdvojene ozljede flokulonodularnog režnja u pokusnih životinja prouzroče

poremećaje ravnoteže (nesigurno stajanje i nesiguran hod). No, kad je tijelo poduprto, mogući su normalni pokreti udova. Slične simptome ponekad imaju ljudi koji boluju od posebne vrste tumora stražnje lubanjske jame, *medulloblastoma* (često se počne razvijati u nodulusu vermisa). Nadalje, ozljede vestibulocerebeluma mogu poremetiti pokrete očiju, što se uočava kao spontani nistagmus.

Sindrom prednjeg reznja: U pokusnih životinja, ozljede prednjeg reznja malog mozga poglavito dovode do promjena mišićnog tonusa. No, stimulacija prednjeg reznja smanjuje decerebracijsku rigidnost, a lezija prednjeg reznja je pogorša (to je stoga što Purkinjeove stanice prednjeg reznja inhibiraju silazne ekscitacijske retikulospinalne i vestibulospinalne putove, što imaju ključnu ulogu u nastanku decerebracijske rigidnosti). Međutim, prilično je dvojbeno da ozljede prednjeg reznja do istih posljedica dovode i u ljudi. Kod ljudi je nakon takvih ozljeda mnogo izraženija nesigurnost hoda, tzv. **ataksija hoda**. Takve se promjene primjerice vide kod kroničnih alkoholičara, kod kojih dolazi do ograničene degeneracije vermisa i intermedijalne zone prednjeg reznja. Kako je u tom području kore malog mozga somatotopna mapa nogu, u njih je tipično poremećen hod, dok su pokreti ruku uglavnom normalni. Hod im je raskrečen i nesiguran (ataksičan), a tu poremećenu kontrolu (**asinerģiju**) nožnih pokreta jednostavno provjeravamo: bolesniku kažemo da stopalom jedne noge polagano, počevši od koljena, klizi niz potkoljenu druge noge – zdravom je čovjeku to posve lako, no takav bolesnik to jednostavno ne može točno izvesti.

Zbog somatotopne organizacije spinocerebeluma, ozljede vermisa i *nuclei fastigii* poglavito uzrokuju poremećaje aksijalnih i proksimalnih mišića trupa. To se može očitovati kao *titubatio* (podrhtavanje, tj. ljuljanje trupa tijekom stajanja ili sjedenja) ili kao “hod pijanog mornara” tj. ataksija hoda – bolesnik hoda nesigurno i široko razmaknutih nogu, poput pijanice. Takvim je bolesnicima često teško čak i sjediti uspravno bez dodatne potpore. Zbog svega navedenog, čini se da prednji reznjan poglavito sudjeluje u usklađivanju poluautomatskih pokreta hodanja (djelujući preko retikulospinalnog i možda rubrospinalnog sustava).

Neocerebelarni sindrom: Glavna je zadaća cerebrotocerebeluma usklađivanje voljnih pokreta, a u čovjeka su upravo silno razvijeni i lateralni dio polutke malog mozga i *nucleus dentatus* i kortikospinalni sustav. Kad npr. majmunu odstranimo jednu hemisferu malog mozga, voljni pokreti na istoj strani tijela postaju nesigurni, tj. neusklađeni (nekoordinirani, ataksični). Dotada hitri i glatki pokreti postaju nesigurni i trzavi. Majmun uzastopno promašuje pokušavajući rukom dohvatiti neki predmet; ponekad je hvatni pokret predug (prebačaj), a ponekad prekratak (podbačaj). Kažemo da je došlo do **razlaganja (dekompozicije) pokreta**, tj. do **ataksije**.

U neurologiji, različiti vidovi ataksije imaju različite nazive: **dysmetria** (pokret se ne zaustavlja na vrijeme, pa dolazi do prebačaja ili podbačaja), **asynergia** (razlaganje složenih pokreta), **dysdiachokinesia** (smanjena sposobnost izvođenja naglih, pravilnih i izmjeničnih pokreta), **intencijski tremor** (podrhtavanje što se pojačava kad bolesnik nastoji izvesti neki pokret – npr. rukom dohvatiti čašu vode). Svi su ti elementi ataksije vjerojatno različiti izrazi istog temeljnog poremećaja – poremećaja nadzora snage i točne vremenske usklađenosti započinjanja i prekidanja pokreta. Takva neusklađenost mišićnih

kontrakcija može pogoditi i dišne mišiće i mišiće grkljana, jezika i usta – tad nastaje **ataksija govora** (riječi su razlomljene u odvojene slogove što ih pacijent izgovara isprekidanim, staccato ritmom).

Razmotrimo još jednom tri glavna obilježja ozljeda i bolesti malog mozga, neovisno o sindromima u kojima se pojavljuju:

- 1) **Hypotonia** – smanjenje mišićnog tonusa, što se očituje kao smanjeni otpor pasivnom povijanju ili ispružanju bolesnikovih udova.
- 2) **Ataxia** – to je skup poremećaja u izvođenju voljnih pokreta, a tri glavna znaka ataksije su: a) *dysmetria* – poremećaji metrike pokreta, tj. pogreške raspona i snage pokreta (podbačaji i prebačaji, npr. svojim kažiprstom dotaknuti prst ispitivača ili svoj nos), b) *dysdiadochokinesia* – poremećaj postojanosti i pravilnosti brzih izmjeničnih pokreta, npr. brzog pljeskanja bedra dlanom pa nadlanicom naizmjenice i pravilnim ritmom, c) razlaganje (dekompozicija) pokreta – pogreške vremenskog odmjerenja i usklađivanja komponenti složenih pokreta što uključuju nekoliko zglobova, npr. gubitak stabilnosti proksimalnog zgloba nakon što kontrakcija mišića oko distalnog zgloba stvori novu silu.
- 3) **Cerebelarni, akcijski ili intencijski tremor** – to je podrhtavanje (tremor) uzrokovano bolešću ili ozljedom malog mozga (stoga cerebelarni tremor), a pojavljuje se tijekom izvođenja pokreta (stoga akcijski tremor, tremor djelovanja) i to najizraženije pri kraju pokreta (stoga terminalni tremor) koji je bio započet s određenim ciljem ili namjerom (stoga intencijski tremor; *intentio* = nakana, namjera), npr. da dohvatimo čašu vode.

Ozljede malog mozga poremećuju pokrete udova na istoj strani tijela na kojoj je i ozljeda. Zbog toga što dentatorubrotalamički put iz ozlijeđene polovice malog mozga prelazi na suprotnu stranu, a rubrospinalni i kortikospinalni putovi su također ukriženi i ponovo dopijevaju na stranu ozljede. Najteži su poremećaji nakon ozljeda gornjih krakova i dubokih jezgara malog mozga. Ukratko, dok ozljede drugih motoričkih struktura dovode do paralize ili pojave nevoljnih pokreta, ozljede malog mozga dovode do pogrešaka u planiranju i izvođenju pokreta.

Motoričke funkcije bazalnih ganglija telencefalona

Bazalni gangliji telencefalona glavne aferentne informacije primaju iz gotovo cijele moždane kore, a svoje eferentne informacije odašilju preko talamusa natrag u prefrontalnu, premotoričku i motoričku moždanu koru. Bolesti bazalnih ganglija uzrokuju prepoznatljive poremećaje motorike. Zbog toga se ranije vjerovalo da bazalni gangliji djeluju usporedno i neovisno od voljnog motoričkog (kortikospinalnog) puta. *Tractus corticospinalis* je nazvan piramidnim putem, jer oblikuje piramidu produljene moždine. Ostali motorički putovi i sustavi, koji se od piramidnog puta funkcionalno razlikuju, skupno su označeni kao **ekstrapiramidni motorički sustav**. Pritom se uglavnom mislilo na bazalne ganglije i s njima povezane strukture, što je bilo pogodno i s kliničkog gledišta, jer se moglo razlikovati dva temeljna sindroma:

- Piramidni sindrom**, što ga obilježavaju zgrčenost (*spasticitas*) i kljenut (*paralysis*) ili mišićna slabost (*paresis*),
- Ekstrapiramidni sindrom**, što ga obilježavaju ukočenost (*rigiditas*) i trajna promjena stava tijela i mišićnog tonusa (*dystonia*), ali nema mišićne slabosti niti kljenuti, nego se pojave ili raznoliki nevoljni pokreti (*tremor*, *athetosis*, *chorea*, *hemiballismus*) ili je pak uočljiva oskudnost (*akinesia*) i usporenost (*bradykinesia*) pokreta. Pritom su stanja u kojima prevladavaju ukočenost i oskudnost pokreta označena kao *hypokinesia*, a stanja u kojima prevladava pojava nevoljnih pokreta kao *hyperkinesia*. Najpoznatiji primjer **hipokinetskog sindroma** je **Parkinsonova bolest**, a najpoznatiji primjeri **hiperkinetskog sindroma** su **Huntingtonova bolest** i **hemibalizam**.

Poput malog mozga, bazalni gangliji moduliraju aktivnost motoričke moždane kore i silaznih motoričkih putova

Moždana kora moćno djeluje i na mali mozak i na bazalne ganglije. S druge strane i mali mozak i bazalni gangliji preko talamusa moćno povratno djeluju na moždanu koru. Stoga mali mozak i bazalne ganglije označavamo kao dva velika modulacijska sustava što mijenjaju aktivnost moždane kore i silaznih motoričkih putova. Međutim, tri su značajne razlike između ta dva modulacijska sustava:

- Gotovo cijela moždana kora se izravno projicira u bazalne ganglije (*fibrae corticostriatales*), dok na koru malog mozga djeluje posredno (kao *tractus corticopontinus* što završi na *nuclei pontis*, a odatle polaze *fibrae pontocerebellares*).
- I mali mozak i bazalni gangliji preko talamusa povratno djeluju na moždanu koru. No, mali mozak poglavito djeluje na motoričku i premotoričku moždanu koru, dok bazalni gangliji moćno djeluju i na asocijacijsku prefrontalnu moždanu koru.
- Mali mozak prima somatske osjetne informacije izravno iz kralježnične moždine i obilno je i dvosmjerno povezan s brojnim jezgrama moždanog debla (a mnoge od tih jezgara izravno djeluju na kralježničnu moždinu). Nasuprot tome, bazalni gangliji uopće nisu izravno povezani s kralježničnom

moždinom, a i veze s moždanim deblom su im vrlo oskudne.

Stoga je logično zaključiti da mali mozak izravno nadzire izvođenje pokreta, dok su bazalni gangliji uključeni u više, spoznajne vidove motoričkog ponašanja: planiranje i izvršavanje složenih motoričkih strategija. Uz to, opsežne veze s asocijacijskim područjima moždane kore i limbičnim strukturama omogućuju bazalnim ganglijama sudjelovanje u brojnim drugim funkcijama (npr. spoznajnim, jezičnim, afektivnim). Poznato je odavno da bolesti bazalnih ganglija uz motoričke poremećaje nerijetko dovode i do poremećaja mišljenja i pamćenja (u Parkinsonovoj i Huntingtonovoj bolesti nerijetko nastaje i demencija), osjećaja (afektivni poremećaji su obilježje i Parkinsonove bolesti) i jezičnih funkcija (nakon infarkta putamena ili kaudatusa).

Pet tijesno povezanih jezgara oblikuje sustav motoričkih bazalnih ganglija

Različiti dijelovi bazalnih ganglija imaju različite funkcije. Npr. *claustrum* je vezan uz vidni, a *corpus amygdaloideum* uz limbički sustav. Nadalje, motorički dio bazalnih ganglija je tijesno i anatomski i funkcionalno povezan s još nekim jezgrama međumozga i srednjeg mozga. Stoga danas neurofiziolozi funkcionalnu povezanost smatraju mnogo važnijom od morfologije, pa u motoričke bazalne ganglije ubrajaju sljedeće strukture (sl. 36-1 i 36-2):

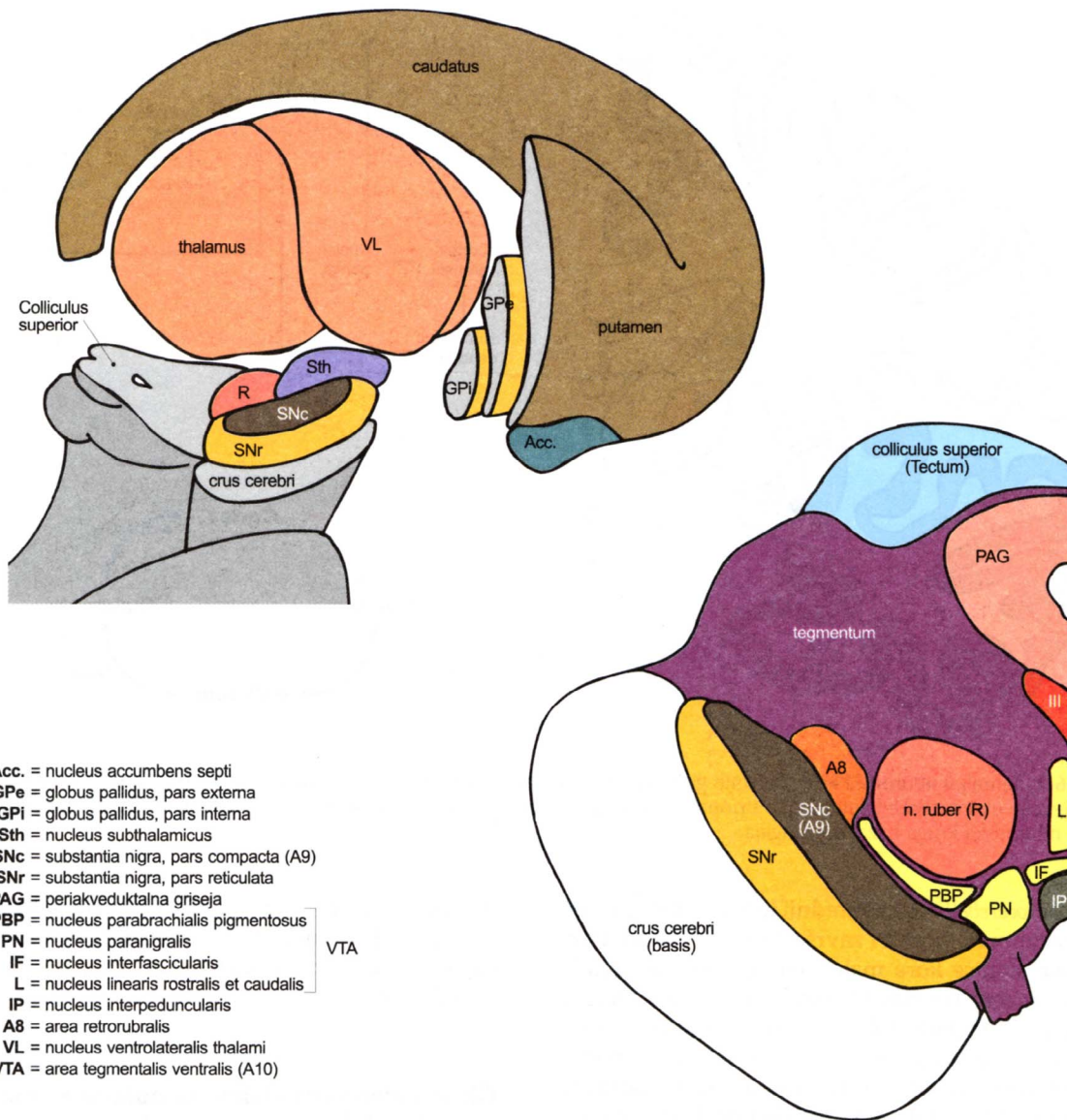
- nucleus caudatus + putamen* (= *neostriatum*, vrlo često samo skraćeno: *striatum*),
- globus pallidus* (= *pallidum*), što ima dva dijela, *pars externa* (GPe) i *pars interna* (GPi),
- nucleus subthalamicus* (Sth),
- Substantia nigra* (SN), što ima dva dijela: *pars compacta* (SNc) i *pars reticulata* (SNr).

U motoričke bazalne ganglije ubrajamo dio telencefalona (*neostriatum*), dio diencefalona (*pallidum* i *nucleus subthalamicus*) i dio mezencefalona (*substantia nigra*). Mnogi autori, na temelju upadljivih sličnosti citologije, neuronskih veza i funkcija, GPi i SNr smatraju zapravo dijelovima iste strukture što su tek razdvojeni unutarnjom čahuricom (*capsula interna*), baš kao što su razdvojeni *putamen* i *nucleus caudatus*. Na temelju neuronskih veza i funkcija, *neostriatum* je **glavno ulazno područje** bazalnih ganglija, a GPi i SNr su **glavne izlazne jezgre** bazalnih ganglija.

Unutarnje i vanjske veze bazalnih ganglija oblikuju jedan glavni i tri pomoćna neuronska kruga

Temeljni neuronski krug bazalnih ganglija je onaj što povezuje moždanu koru, strijatum, pallidum, talamus i ponovno moždanu koru (sl. 36-2). Na taj glavni neuronski krug su priključena još tri pomoćna kruga (sl. 36-2):

- Neuronski krug strijatum – nigra – strijatum:** strionigralna vlakna su GABAerگیčka i projiciraju se u SNr, a nigrostrijatalna vlakna su dopaminska i polaze iz SNc.
- Neuronski krug pallidum – nucleus subthalamicus – pallidum:** GABAerگیčki projekcijski neuroni GPe se projiciraju kao palidosubtalamička vlakna u *nucleus*



Slika 36-1. Motorički bazalni gangliji. Uočite *nucleus accumbens septi* (Acc) kao limbički dio strijatuma, te četiri male jezgre (PBP, PN, IF i L) što oblikuju ventralno tegmentalno polje (*area tegmentalis ventralis* – VTA = skupina A10) u kojem su smješteni dopaminski neuroni mezolimbokortikalnog uzlaznog sustava. Dopaminski neuroni nigrostrijatalnog sustava smješteni su u SNc (= skupina A9). Nacrtno, uz izmjene, prema Nieuwenhuys i sur. (1988).

subthalamicus, a ekscitacijski glutamatni aksoni te jezgre se projiciraju kao subtalamopalidalna vlakna natrag u oba dijela paliduma (GPI i GPe).

- 3) **Neuronski krug kore velikog mozga – kora malog mozga – kora velikog mozga:** iz moždane kore polazi *tractus corticopontinus* što završi na *nuclei pontis*. Odatle *fibrae pontocerebellares* kao srednji krakovi malog mozga ulaze u mali mozak i završe u njegovoj kori. Purkinjeove stanice kore malog mozga aksone šalju u duboke jezgre (poglavito *nucleus dentatus* i *nucleus interpositus*), a odatle polazi (kroz gornje krakove malog mozga) *tractus cerebellothalamicus* (= *tractus dentatorubrothalamicus*) što završi u motoričkom području talamusa. Odatle talamokortikalna projekcija odlazi natrag u moždanu koru (sl. 36-3).

Navedeni krugovi se zatvaraju tako što palidotalamička, nigrotalamička i dentatorubrotalamička vlakna preko motoričkog područja talamusa odašilju povratne informacije u moždanu koru (sl. 36-3), a ta vlakna talamusu pristupaju

kroz *regio subthalamica* (sl. 36-4). Palidotalamička vlakna polaze kao *fasciculus lenticularis* i *ansa lenticularis*, što se ujedine u *fasciculus thalamicus*, a u subtalamusu oblikuju **Forelova polja** (sl. 36-4). Nadalje, motoričko područje talamusa oblikuju tri zasebne jezgre (sl. 36-5, gore):

- 1) **Ventroanteriorna jezgra (VA)**, preko koje moždanoj kori informacije donose nigrotalamička vlakna;
- 2) **Prednji dio ventrolateralne jezgre (VL_a)**, preko koje moždanoj kori informacije donose palidotalamička vlakna;
- 3) **Stražnji dio ventrolateralne jezgre (VL_p)**, preko koje moždanoj kori informacije donose dentatorubrotalamička vlakna.

Glavna aferentna vlakna za putamen i nucleus caudatus dolaze iz moždane kore, intralaminarnih jezgara talamusa i SNc

Putamen i *nucleus caudatus* su glavno ulazno područje bazalnih ganglija, što prima tri glavne skupine aferentnih vlakana:

- kortikostrijatalna vlakna iz moždane kore (*fibrae corticostriatales*),
- aferentna vlakna iz intralaminarnih jezgara talamusa (*fibrae thalamostriatales*),
- moćnu dopaminsku projekciju (*fibrae nigrostriatales*) iz zbijenog dijela crne jezgre srednjeg mozga (*substantia nigra, pars compacta* – SNc).

Sve su te projekcije vrlo precizno topografski ustrojene. Zasebna područja moždane kore projiciraju se u zasebne dijelove strijatuma, pa stoga te veze imaju i različite funkcije. Primjerice, putamen je poglavito vezan uz pokrete trupa i udova, *nucleus caudatus* je uključen u pokretanje očiju i neke spoznajne funkcije, dok je *nucleus accumbens septi* (= ventralni, limbički strijatum) vezan uz limbički sustav.

Intralaminarne jezgre talamusa također su povezane sa zasebnim dijelovima bazalnih ganglija (sl. 36-5, sredina i dolje). **Centromedijana (CM) jezgra** eferentne aksone šalje u putamen (a moćnu projekciju prima iz motoričke moždane kore), dok **parafascikularna (Pf) jezgra** eferentne aksone šalje u *nucleus caudatus* (a važnu projekciju prima iz očnog polja čeonog režnja – polja FEF).

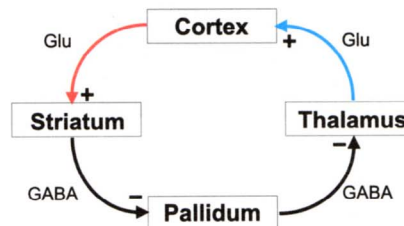
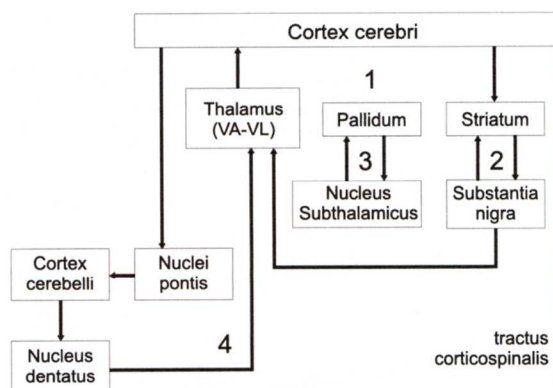
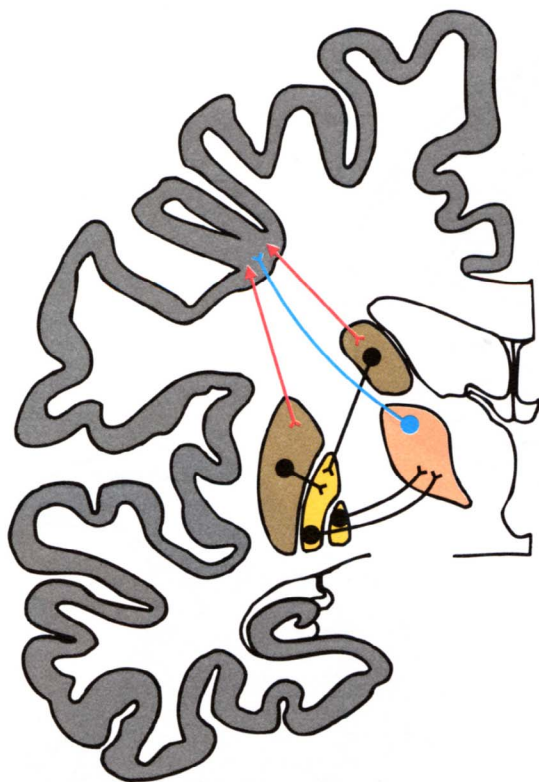
Neuroni strijatuma su raspoređeni u dva strukturno-funkcionalna odjeljka: **matrix** i **striosome**

Glavna vrsta neurona strijatuma (oko 90% svih neuronal) su srednje veliki projekcijski neuroni s dendritičkim trnovima (engl. medium spiny neurons). Ti su neuroni ujedno glavni cilj i izvanjskih aferentnih (kortikostrijatalnih i talamostrijatalnih) ekscitacijskih (glutamatnih) vlakana i

dopaminskih aksona što polaze iz SNc (*fibrae nigrostriatales*) i oblikuju glavni modulacijski aferentni sustav bazalnih ganglija (sl. 36-6). Neurotransmitter projekcijskih neurona strijatuma je GABA. Stoga oni svoje ciljne strukture (neurone GPi, GPe i SNr) inhibiraju. Međutim, spontana aktivnost projekcijskih neurona u mirovanju je vrlo mala, pa oni svoje ciljeve inhibiraju tek nakon što su na to potaknuti ekscitacijskim kortikostrijatalnim aksonima. Naravno, na projekcijske neurone djeluju i aksoni lokalnih interneurona, kao i aksonske kolaterale susjednih projekcijskih neurona (sl. 36-6).

Preostalih 10% neurona strijatuma obuhvaća nekoliko vrsta interneurona: krupni acetilkolinški interneuroni te drugi interneuroni što sintetiziraju raznovrsne neuropeptide, npr. somatostatin, neuropeptid Y.

Istraživanjima ulazno-izlaznih neuronskih veza i neurotransmitera je otkriveno da su neuroni strijatuma raspoređeni u dvije vrste strukturno-funkcionalnih odjeljaka, tj. modula: brojne otočiće neurona (**striosome**) što su uklopljeni u preostali, opsežniji odjeljak (**matrix**). Te dvije vrste odjeljaka imaju različite ulazno-izlazne veze, različite neurotransmitere i različita histokemijska obilježja. Štoviše, novija neurofiziološka istraživanja su pokazala da se tijekom pasivnog pomicanja uda (oko jednog zgloba) aktiviraju neuroni jedne vrste strijatalnih modula, dok se tijekom aktivnih pokreta (u istom zglobu) aktiviraju neuroni druge vrste strijatalnih modula. To pokazuje da su ti strukturni moduli i funkcionalno različite jedinice, nalik kolumnama u moždanoj kori.



Slika 36-2. Temeljni neuronski krug bazalnih ganglija. Za pojedinosti vidi tekst. Uočite da su kortikostrijatalne i talamokortikalne projekcije ekscitacijske (glutamat), a striopalidalne i palidotalamičke projekcije su inhibicijske (GABA). Shema prikazuje 4 temeljna neuronska kruga bazalnih ganglija.

Aksoni projekcijskih neurona strijatuma završavaju kao izravni put u GPi i SNr, a kao neizravni put u GPe

Projekcijske neurone strijatuma, na temelju njihovih neurotransmitera i načina sinaptičkog završetka njihovih aksona, dijelimo u dvije temeljne skupine (sl. 36-8):

- 1) Projekcijski neuroni što sintetiziraju inhibicijski neurotransmitter GABA i neuropeptid tvar P. Njihovi aksoni završavaju u GPi (kao *fibrae striopallidales*) i SNr (kao *fibrae strionigrales*) i oblikuju **izravni put**.
- 2) Projekcijski neuroni što sintetiziraju inhibicijski neurotransmitter GABA i neuropeptid enkefalalin (ENK). Njihovi aksoni završavaju u GPe (kao *fibrae striopallidales*) i oblikuju **neizravni put**.

To zapravo znači da zasebna područja moždane kore preko strijatuma djeluju na zasebna područja paliduma i supstancije nigre.

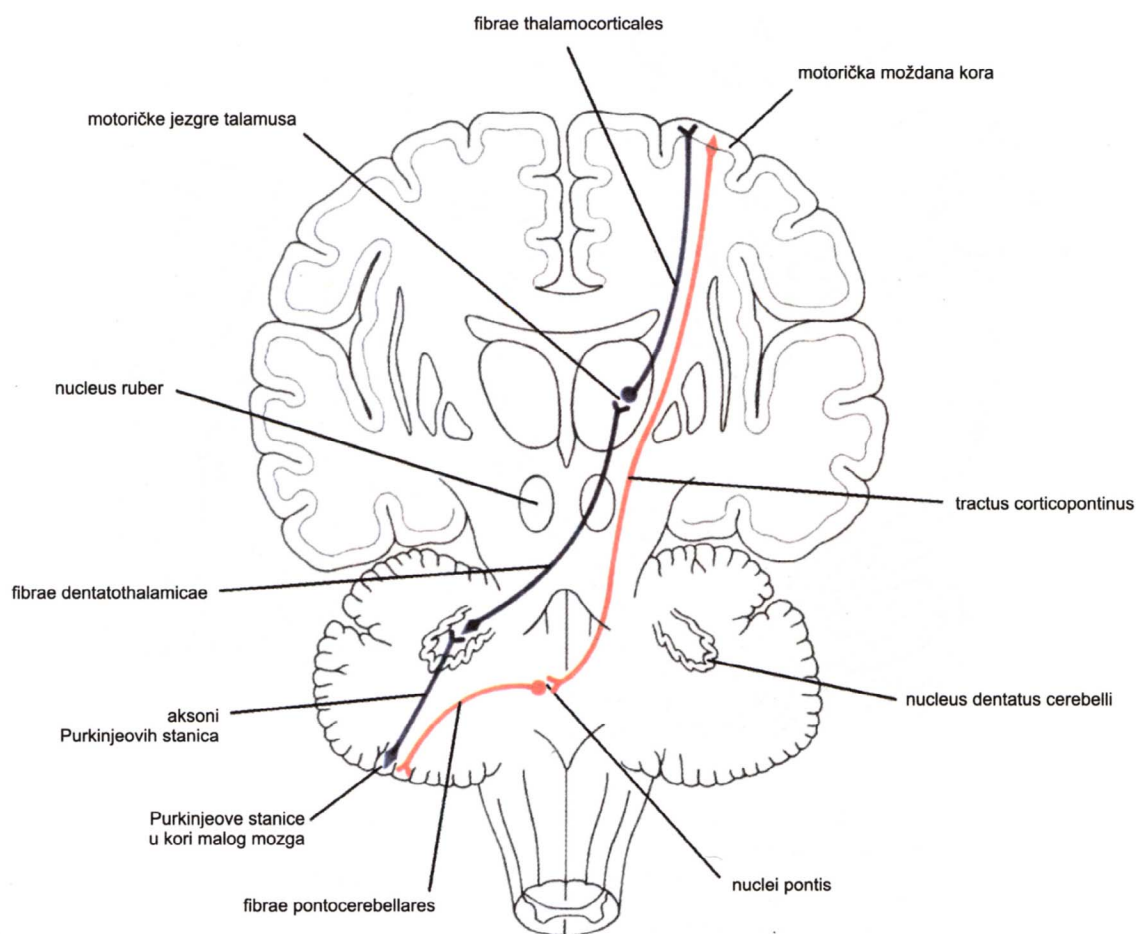
GPi i SNr su glavne izlazne jezgre bazalnih ganglija, što se projiciraju u motoričko područje talamusa, gornje kolikule i nucleus tegmenti pedunculopontinus

Neurotransmitter projekcijskih neurona GPi i SNr je GABA, a ti neuroni spontano su vrlo aktivni i u mirovanju tonički inhibiraju svoje ciljne strukture (motoričke jezgre talamusa, gornje kolikule, *nucleus tegmenti pedunculopontinus*). SNr se

projicira u VA jezgru talamusa i u srednje i duboke slojeve gornjih kolikula, a GPi se projicira u VLa jezgru talamusa i *nucleus tegmenti pedunculopontinus* (značajnu motoričku jezgru moždanog debla). Valja istaknuti da GPi također moćno tonički inhibira centromedijanu (CM) jezgru intralaminarnog područja talamusa, a ta jezgra moćno ekscitira putamen i prima moćne ekscitacijske projekcije iz motoričke moždane kore (sl. 36-5). Pored toga, SNr se projicira i u mediodorzalnu (MD) jezgru talamusa i preko nje djeluje na prefrontalnu asocijacijsku moždanu koru (PFC) i na čeno očno polje (FEF) što upravlja voljnim skokovitim pokretima očiju.

Neizravni put vodi iz strijatuma preko GPe u nucleus subthalamicus

Projekcijski neuroni strijatuma što sintetiziraju GABA + ENK projiciraju se u GPe i (kad ih na to potakne kortikostrijalna projekcija) inhibiraju te palidalne neurone. Neurotransmitter GPe neurona je GABA, a ti neuroni inhibiraju neurone suptalamičke jezgre. *Nucleus subthalamicus* se sastoji od neurona što sintetiziraju neurotransmitter glutamat, pa snažno ekscitiraju svoje ciljne strukture, tj. oba dijela paliduma (GPi i GPe) (sl. 36-7). Dakle, *globus pallidus* i *nucleus subthalamicus* su dvosmjerno povezani; pritom se samo GPe projicira u *nucleus subthalamicus*, dok *nucleus subthalamicus* projekcije šalje natrag i u GPe i u GPi, a uz to



Slika 36-3. Neuronski krug kora velikog mozga – kora malog mozga – kora velikog mozga: *tractus corticopontinus* odlazi do *nuclei pontis*, a odatle *fibrae pontocerebellares* u koru malog mozga. Aksoni Purkinjeovih stanica se projiciraju u *nucleus dentatus*, a odatle *fibrae dentatothalamicae* odlaze (kao gornji pedunkuli) u motoričke jezgre talamusa suprotne strane. Krug zatvara talamokortikalna projekcija u motoričku moždanu koru (*fibrae thalamocorticales*).

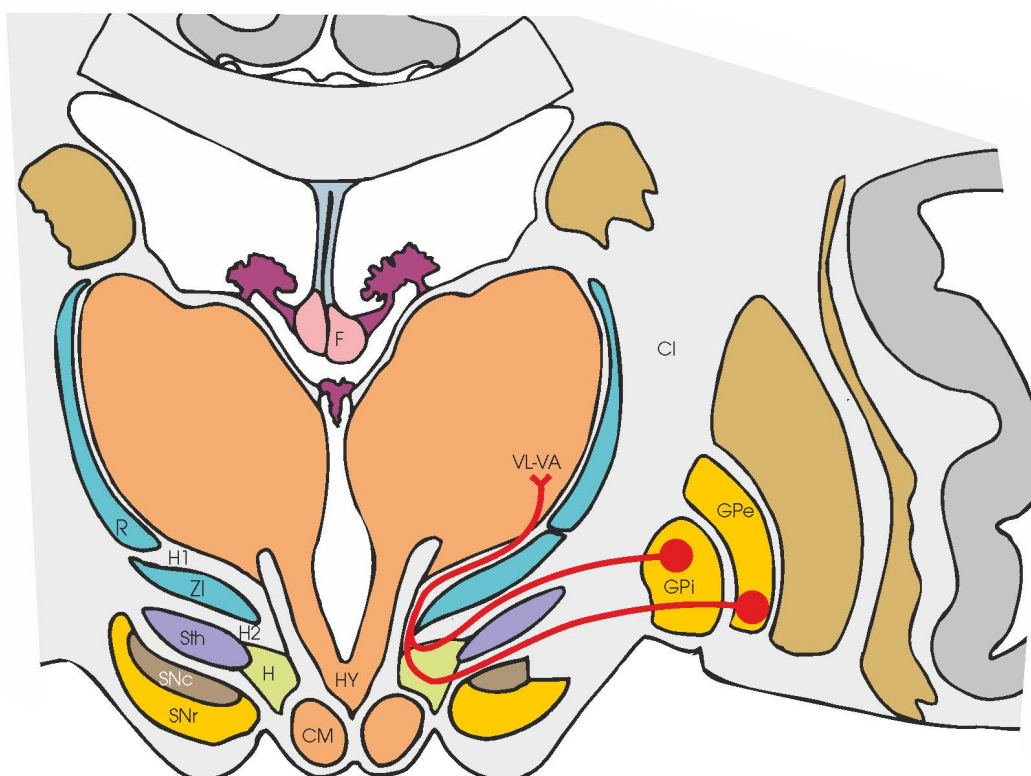
ekscitira i neurone SNr. Drugim riječima, kad neizravni put aktivira projekcijske neurone suptalamičke jezgre, ti neuroni ekscitiraju inhibicijske GABA neurone u GPi i SNr, što uzrokuje pojačanu toničku inhibiciju ciljnih struktura (talamusa i gornjih kolikula).

Dopaminska nigrostrijatalna projekcija modulira aktivnost izravnog i neizravnog puta

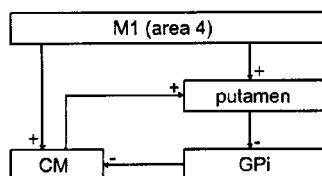
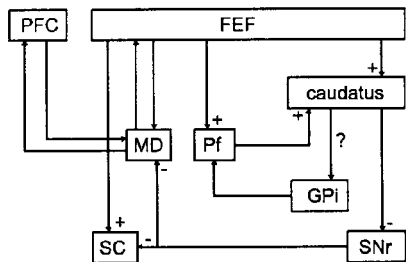
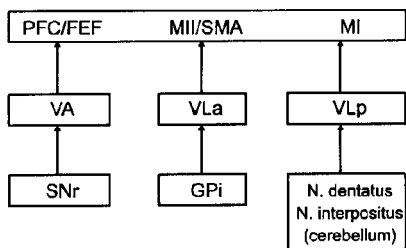
Neuroni SNc sintetiziraju neurotransmiter dopamin, a njihovi aksoni oblikuju moćnu dopaminsku nigrostrijatalnu projekciju. Ti dopaminski aksoni na neurone strijatuma djeluju preko dvije vrste dopaminskih receptora, D₁ i D₂ receptora. D₁ receptori potiču, a D₂ receptori inhibiraju aktivnost adenilil ciklaze i time povećaju ili smanje koncentraciju cAMP u strijatalnim neuronima. D₁ receptore imaju poglavito strijatalni projekcijski neuroni što sintetiziraju GABA i tvar P, dok D₂ receptore imaju poglavito strijatalni projekcijski neuroni što sintetiziraju GABA i encefalin. Valja spomenuti da limbički dio strijatuma (*nucleus accumbens septi*) ima i posebne, D₃ dopaminske receptore. Preko tih D₁ i D₂ receptora, nigrostrijatalna dopaminska projekcija zapravo na različit način regulira ekspresiju gena za sintezu neuropeptida u dotične dvije vrste projekcijskih neurona strijatuma. Dopaminska projekcija ekscitira projekcijske GABA + tvar P neurone što se projiciraju u GPi i SNr, tj. pojačava aktivnost izravnog puta, ali inhibira projekcijske GABA + ENK neurone što se projiciraju u GPe, tj. smanjuje

aktivnost neizravnog puta. Kako izravni put facilitira pokrete (disinhibicijom talamusa i moždane kore), a neizravni put djeluje upravo suprotno (pojačana inhibicija talamusa), čini da se dopaminska projekcija u oba slučaja dovodi do facilitacije pokreta.

Naime, uočeno je da lijekovi što pojačavaju djelovanje dopamina, npr. amfetamin ili različiti agonisti dopamina, uzrokuju pojačanu sintezu tvari P u strijatumu, dok lijekovi što smanjuju djelovanje dopamina, npr. neuroleptici, uzrokuju pojačanu sintezu encefalina u strijatumu. I u Parkinsonovoj bolesti (u kojoj propadaju dopaminski neuroni SNc) pojačana je sinteza encefalina, a smanjena sinteza tvari P u strijatumu. Drugim riječima, u Parkinsonovoj bolesti je smanjena aktivnost projekcijskih GABA + tvar P neurona (za GPi i SNr), a pojačana aktivnost projekcijskih GABA + ENK neurona (za GPe). Smatra se da je to mehanizam nastanka hipokinetskog sindroma – pojačana aktivnost neizravnog puta uzrokuje pojačanu toničku inhibicijsku aktivnost GPi i SNr i time smanjenu aktivnost talamusa i gornjih kolikula. I obrnuto, u ranim stadijima Huntingtonove bolesti (u kojoj propadaju neuroni strijatuma) prvo propadaju projekcijski GABA + ENK neuroni što se projiciraju u GPe. S druge strane, projekcijski GABA + tvar P neuroni ostaju još neko vrijeme očuvani, pa i dalje inhibiraju GPi i SNr. Kako se taj učinak izravnog puta sada više ne uspijeva poništiti djelovanjem neizravnog puta (preko suptalamičke jezgre), tonička inhibicijska aktivnost GPi i SNr je trajno smanjena, a ekscitacijska aktivnost talamusa na moždanu koru je



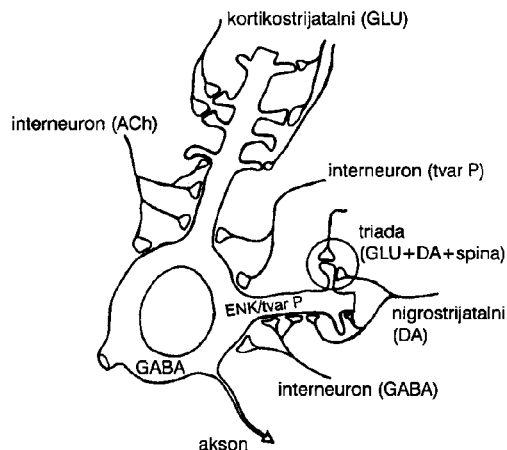
- | | |
|--|-----------------------|
| H1 = fasciculus thalamicus | CI = capsula interna |
| H2 = fasciculus lenticularis | F = fornix |
| H = area tegmentalis (= campus Foreli) | HY = hypothalamus |
| ZI = zona incerta | CM = corpus mamillare |
| R = nucleus reticularis thalami | |
| VL-VA = nucleus ventrolateralis - ventroanterior | |



Slika 36-5. Gore: SNr, GPi i *nucleus dentatus* eferentne signale u moždanu koru čeonog režnja odašilju preko tri zasebne jezgre motoričkog područja talamusa (od rostralno prema kaudalno: VA, VLd i VLp). M = primarna motorička kora; PM = premotorička kora; SMA = dodatna motorička kora; FEF = frontalno očno polje; PFC = prefrontalna asocijacijska kora. **Sredina i dolje:** Intralaminarne jezgre talamusa (centromedijana – CM i parafascikularna – Pf) moćno inerviraju strijatum. Pritom se Pf projicira u caudatus, a CM u putamen.

pojačana. Vjeruje se da je to podloga nastanka koreoatetozе, tj. hiperkinetskog sindroma u početnoj fazi Huntingtonove bolesti.

Razmotrimo još jednom ukratko navedene podatke o neurotransmiterima bazalnih ganglija (sl. 36-8). **Glutamat** je ekscitacijski neurotransmiter kortikostrijatalnih, talamokortikalnih i subtalampalidnih, tj. subtalamonigralnih aksona. **GABA** je inhibicijski transmitter striopalidnih, strionigralnih, palidotalamičkih, palidosubptalamičkih i nigrotektalnih aksona. U izravnom putu kortikostrijatalni aksoni pojačaju inhibicijsko djelovanje **GABA + tvar P** neurona na GPi i SNr i time disinhibiraju talamus (koji potom facilitira djelovanje motoričke moždane kore). U neizravnom putu kortikostrijatalni aksoni pojačaju inhibicijsko djelovanje **GABA + ENK** neurona na GPe i time disinhibiraju subtalamičku jezgru. Ta potom ekscitira GPi i SNr i time pojača toničku inhibiciju talamusa. Djelovanje ta dva sustava je normalno uravnoteženo, a ključnu ulogu u održavanju te ravnoteže imaju **nigrostrijalni dopaminski sustav** (iz SNc) i *nucleus subthalamicus*. Stoga je razumljivo da poremećaji aktivnosti različitih dijelova ta dva usporedna puta mogu narušiti tu ravnotežu – bilo zbog propadanja dopaminskih neurona SNc (**Parkinsonova bolest**), bilo zbog propadanja subtalamičke jezgre (infarkt u području



Slika 36-6. Projekcijski neuroni strijatumu imaju kao glavni neurotransmiter GABA, a uz nju ili tvar P ili encefalin (ENK). Glutamatni kortikostrijatalni aksoni sinapsiraju prave na glavama spina, a dopaminski nigrostrijalni aksoni sinapsiraju prave na vratovima spina i tako nastaju posebne sinaptičke trijade. Različiti interneuroni sinapsiraju prave na proksimalnim dijelovima dendrita ili na somi projekcijskih neurona.

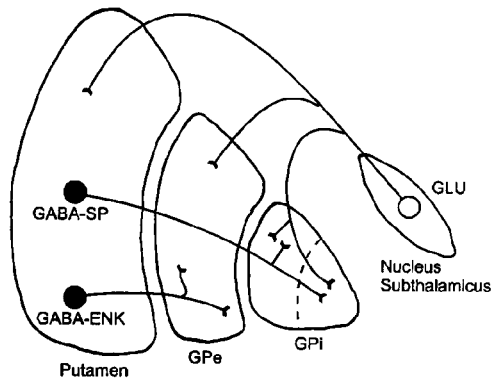
suptalamusa), bilo zbog propadanja samih projekcijskih neurona strijatumu (**Huntingtonova bolest**). Ovisno o tome koja je struktura najviše pogođena, pojave se **hiperkinetski sindrom**, **hipokinetski sindrom**, te **distonija**.

Bolesti bazalnih ganglija imaju karakteristična obilježja

Za bolesti bazalnih ganglija tipična je pojava sljedećih vrsta nevoljnih pokreta:

- Tremor:** ritmično i nevoljno podrhtavanje.
- Athetosis:** spori crvoliko-uvijajući pokreti prstiju i šaka, a ponekad i nožnih prstiju – od grč. *athetos* = koji je stalno u pokretu, stalno mijenja položaj.
- Chorea:** kratki, nepravilni, trzavi i posve nevoljni pokreti neke skupine mišića udova i lica. Noga poskakuje, ruke i prsti lepršaju zrakom, lice se krivi u grimase, tijelo se potresa – kao u nekom posebnom plesu. Naziv i dolazi od grč. *chorea* = ples, kao npr. u riječi koreografija. Stoga su u starini tu pojavu u bolesnika i nazivali plesom Svetog Vida.
- Hemibalizam:** siloviti, bacakajući pokreti uzrokovani kontrakcijama i proksimalnih i distalnih mišića jedne strane tijela.
- Dystonia:** trajni i abnormalni položaj dijela tijela ili cijelog tijela, uzrokovan kroničnom rigidnošću.

Ti se poremećaji često javljaju zajedno, a većina ih ima zajedničku podlogu. Sve motoričke poremećaje pogodno je podijeliti u dvije skupine: a) **negativne znakove**, što se mogu pripisati gubitku funkcije specifičnih neurona te b) **pozitivne znakove** (= **pojave oslobađanja**, engl. *release phenomena*), što su uzrokovani pojavom abnormalnog obrasca aktivnosti neurona kad je oštećen nadzorni (obično inhibicijski) aferentni ulaz za te neurone. Vjeruje se da su abnormalni pokreti u bolestima bazalnih ganglija primjer takvih pozitivnih znakova, tj. pojave oslobađanja. Neke znakove bolesti bazalnih ganglija možemo povezati s promjenama specifičnih neurotransmiterskih sustava. Npr. akinezija je često povezana s rigidnošću i poremećajima stava tijela, a posljedica je razaranja ili blokade uzlaznih



Slika 36-8. Projekcijski neuroni strijatumu su ili GABA-tvar P ili GABA-ENK, a glutamat (GLU) je neurotransmiter neurona subtalamičke jezgre (STN).

dopaminskih putova – primjerice, propadanjem dopaminskih neurona u SNc u Parkinsonovoj bolesti, ili trovanjem posebnim toksinom (MPTP) što ubija dopaminske neurone.

Gubitak dopaminskih neurona u SNc uzrokuje Parkinsonovu bolest

Parkinsonova bolest (= *paralysis agitans*) je jedna od najbolje proučenih bolesti bazalnih ganglija. Njezini su simptomi sljedeći:

- 1) Podrhtavanje (tremor) u mirovanju.
- 2) Specifičan porast mišićnog tonusa ili rigidnost obilježena “**pojavom zupčanika**”.
- 3) Otežano započinjanje pokreta i oskudnost spontanih pokreta (*akinesia*).
- 4) Usporeno izvođenje pokreta (*bradykinesia*).

Promatrajući bolesnika, uočava se da nema “malih pokreta” – pomicanja ruku, česanja, gestikulacije, premještanja nogu, treptanja, mimike (lice poput maske). Kad se bolesnika zamoli da nešto učini (npr. da ustane sa stolice, hoda, sjedne, rukom dotakne nos i sl.), opaža se zamjetna stanka prije početka pokreta. To se zbiva tako sporo da poželimo kazati “No, učinite to već jednom, požurite!” – a to je baš ono što bolesnik više ne može! Bolesnikovo lice je skoro nepokretno, a ipak se iza te “krinke” i iza sporih kretnji “hodajućeg kipa” često skriva duh svijetao, budan i napete svijesti. Ipak, kad govori – šapuće (često gotovo nečujno), a kad piše, slova su slična poput mrava; kad počne hodati, koraci ubrzo postaju sve brži i sve kraći. Ako izgubi ravnotežu i počne padati, nema normalnih pokušaja da ravnotežu povрати, npr. ispružanja ruke, pomicanja stopala na bolje uporište – bolesnik pada poput posječenog stabla u šumi. Nadalje, kad stoji ili sjedi, leđa su mu povijena, glava pognuta (u krajnjem stadiju bolesti cijelo je tijelo skoro nepokretno – bolesnik sam ne može ni hodati, niti se obući, niti jesti i treba mu potpuna i trajna njega). Kad tako miruje, podrhtavaju mu ruke (tremor u mirovanju) i prsti se pritom karakteristično povijaju i ispružaju (“kao da broji novčanice”). No, kad voljni pokret započne, tremor se ublaži ili nestane.

Oko 1958. je Šveđanin Arvid Carlsson uočio da je 80% dopamina u mozgu smješteno u bazalnim ganglijama (koji čine tek 0.5% ukupne težine mozga). Ubrzo potom je Oleh Hornykiewicz u Beču tijekom obdukcija uočio da je koncentracija dopamina u mozgu preminulih bolesnika s Parkinsonovom bolešću vrlo mala. Tako je *Parkinsonova bolest*

postala prvi primjer bolesti mozga povezane s deficitom specifičnog neurotransmitera. To je otkriće potaknulo sustavno istraživanje promjena drugih neurotransmitera u drugim moždanim poremećajima, uključujući i depresiju, shizofreniju i demenciju.

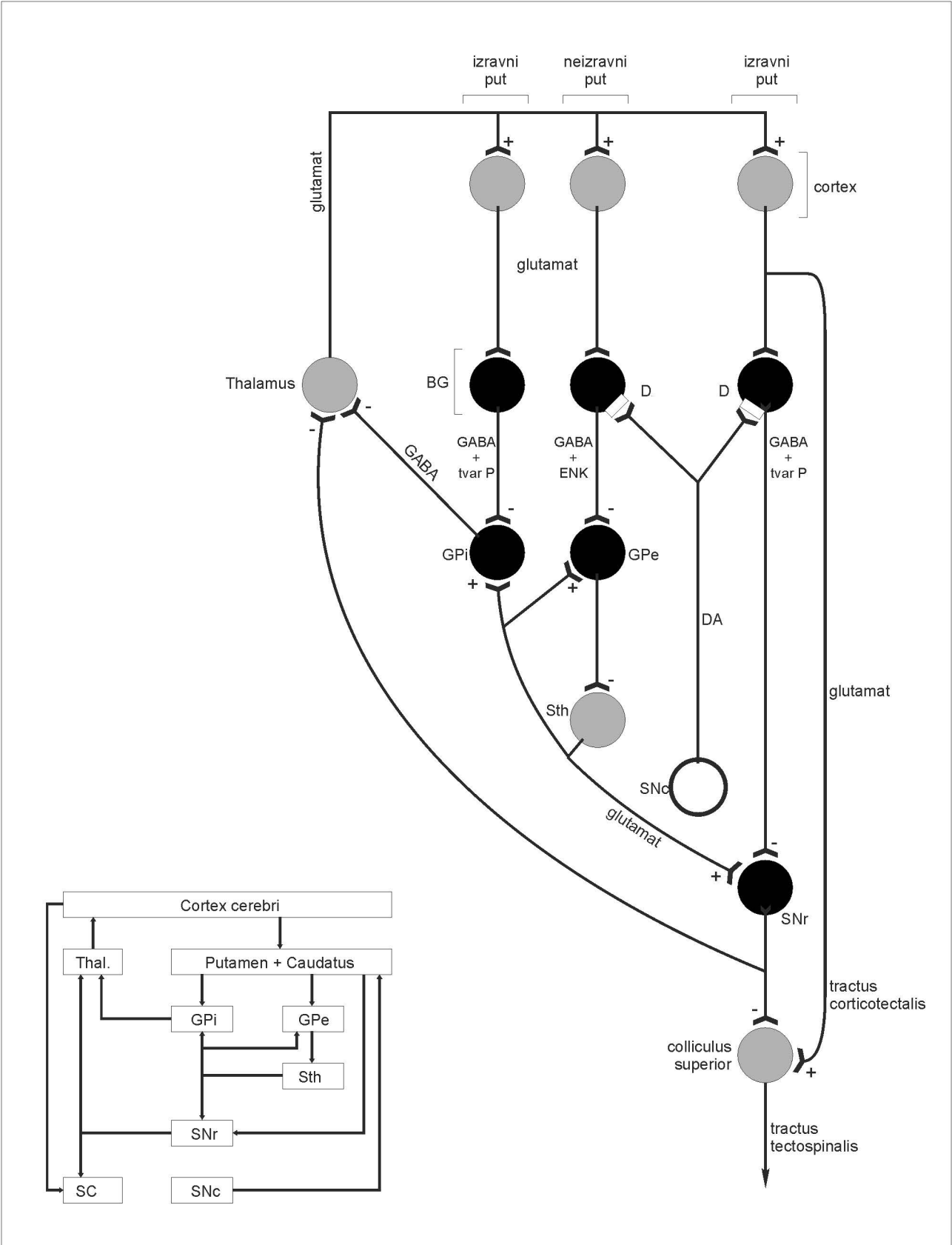
Uz smanjenu koncentraciju DA, bolesnici s Parkinsonovom bolešću imaju i gubitak neurona i depigmentaciju SNc. Sva ta opažanja su jasno ukazala da je vjerojatni uzrok smanjenja koncentracije DA u strijatumu propadanje neurona u SNc. Stoga su Walter Birkmayer i Oleh Hornykiewicz bolesnicima s Parkinsonovom bolešću intravenski davali preteču dopamina L-DOPA (što prolazi kroz krvno-moždanu barijeru) i time su izazvali kratkotrajno, ali vrlo upadljivo ublažavanje simptoma. To je otvorilo put modernom liječenju Parkinsonove bolesti.

Neurotoksin MPTP uzrokuje Parkinsonov sindrom

Skupina od 7 ovisnika u sjevernoj Kaliforniji je 1982. na sebi iskušala intravenski oblik sintetskog derivata heroina, a poslije toga kod svih su se javili znaci i simptomi Parkinsonove bolesti: rigiditet, akinezija, bradikinezija, tremor i poguren stav tijela. Uskoro potom je otkriveno da je droga bila zagađena toksinom MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,5-tetrahidropiridin). Kad MPTP injiciramo pokusnim životinjama i kod njih se razviju isti klinički simptomi. Ta su otkrića omogućila značajan napredak: razvijanje životinjskog modela Parkinsonove bolesti. Naime, MPTP je vrlo toksičan za dopaminske neurone i dovodi do gubitka DA neurona iz SNc i VTA u pokusnih životinja. Stoga su neki pomislili da i u ljudi Parkinsonovu bolest zapravo izaziva trovanje nekim toksinom iz okoline – no, dosad takav toksin nije pronađen. Nadalje, MPTP toksin postaje otrovan kad ga u organizmu monoaminooksidaza (MAO) pretvori u MPP+ (1-metil-4-fenilpiridinij). To sugerira da inhibitori MAO možda mogu usporiti razvoj Parkinsonove bolesti. Doista, L-deprenil (selektivni inhibitor MAO-B) usporuje razvoj Parkinsonove bolesti i povećava koncentraciju DA u mozgu takvih bolesnika (vjerojatno stoga što MAO također katalizira degradaciju dopamina). Stoga se danas L-deprenil rabi zajedno s L-DOPA u liječenju Parkinsonove bolesti. No, L-DOPA samo ublažava neke simptome, ali ne mijenja tijek same bolesti. Uz to, nakon dugotrajne terapije mnogi pacijenti postaju neosjetljivi na L-DOPA ili trpe od različitih sporednih pojava liječenja.

Tardivna diskinezija je posljedica dugoročnog liječenja antipsihoticima

Tardivna diskinezija je klinički poremećaj karakteriziran pojavom nevoljnih pokreta (posebice lica i jezika), a javlja se kao **jatrogena** (liječenjem izazvana) poremetnja kod pacijenata koji se dugotrajno liječe antipsihoticima što potiskuju aktivnost dopaminskih neurona, npr. fenotijazinima (klorpromazin, perfenazin) i butirofenonima (haloperidol). Ti lijekovi blokiraju dopaminski sinaptički prienos i vjerojatno nakon dugotrajne primjene čine dopaminske receptore preosjetljivima na dopamin. Time se naruši ravnoteža dopaminskog, acetilkolinog i GABA-sustava u strijatumu i pojave se nevoljni ekstrapiramidni pokreti.



U Huntingtonovoj bolesti propadaju neuroni strijatumu

Američki liječnik George Huntington (Long Island, New York) je 1872. opisao bolest što su je on sam, njegov otac i njegov djed pomno pratili kroz nekoliko generacija bolesnika. Četiri glavna obilježja te bolesti su bila: nasljednost, *chorea*, demencija i smrt 15-20 godina nakon početka. Tu bolest danas stoga nazivamo Huntingtonova bolest, a ona pogađa podjednako učestalo i muškarce i žene (oko 5 na 100.000) i u većine bolesnika se počne razvijati u 4. ili 5. desetljeću života. Dakle, bolest pogađa poglavito pojedince koji su vjenčani i već imaju djecu; svako dijete oboljelog roditelja ima 50% šanse da naslijedi bolest. To jasno ukazuje na jedan od u prošlosti vrlo tragičnih vidova te bolesti: djeca bolesnika s neizlječivom Huntingtonovom bolešću su desetljećima živjela u strahu da su naslijedili tu bolest i da će od nje umrijeti (naime, tada nije bilo testova kojima bi se bolest mogla dijagnosticirati prije pojave prvih simptoma, pa da se takvi pacijenti onda eventualno uzdrže od rađanja djece).

Prvi znaci bolesti su suptilni: odsutnost duha, razdražljivost i depresija, praćeni malim trzavim pokretima i meškoljenjem, nespretnošću ili iznadmim padovima.

Nekontrolirani pokreti (istaknuto obilježje bolesti) postupno se pojačavaju dok bolest nesretnika ne prikuje uz postelju ili invalidska kolica. Govor isprva postaje nejasan, potom nerazumljiv i potom posve nestaje, dok izrazi lica postaju iskrivljeni i groteskni. Propadaju i spoznajne funkcije i na kraju nestaje sposobnost racionalnog razmišljanja. Nema lijeka za tu bolest i ona se postupno i neumitno razvija, vodeći bolesnika u potpunu invalidnost i smrt.

Huntingtonova bolest je posljedica gubitka specifičnih skupina acetilkolinskih interneurona i projekcijskih neurona strijatumu, posebice kaudatusa. Smrt neurona (do 90%) strijatumu se smatra uzrokom koreje. Poremećaji spoznajnih funkcija su posljedica bilo pratećeg gubitka kortikalnih neurona bilo poremećaja funkcije "spoznajnih" dijelova bazalnih ganglija, tj. onih dijelova koji su povezani s dorzolateralnom i orbitofrontalnom prefrontalnom asocijacijskom moždanom korom. Gubitak neurona je isprva selektivan: prvo propadaju GABAergički neuroni što se projiciraju u GPe. Time nestaje inhibicija GPe i dolazi do pojačane inhibicije suptalamičke jezgre.

Ukratko, *Huntingtonova bolest je klinički obilježena hiperkinezom i hipotonijom, a Parkinsonova je bolest klinički obilježena upravo suprotnim pojavama – hipokinezom i hipertonijom*. Degeneracija nigrostrijatalnog dopaminskog sustava u Parkinsonovoj bolesti dovodi do nesposobnosti započinjanja željenih pokreta. Degeneracija glavnih projekcijskih neurona bazalnih ganglija u Huntingtonovoj bolesti obilježena je, nasuprot tome, pojavom nekontroliranih pokreta. Štoviše, u obje bolesti suptalamička jezgra ima bitnu ulogu u posredovanju abnormalnih izlaznih signala bazalnih ganglija. Čini se da nevoljne pokrete uzrokuje neka vrsta neravnoteže između dopaminskog, acetilkolinskog i GABAergičkog sustava u strijatumu.

Genetski pokazatelji Huntingtonove bolesti su poznati

Nedavno je otkriveno da su gotovo svi bolesnici koji boluju od Huntingtonove bolesti, a žive na istočnoj obali S.A.D., potomci dva pretka rođena u mjestu Suffolk u Engleskoj, koji su emigrirali u Salem, Massachusetts 1630. godine. Po svemu sudeći, neke žene koje su u prošlosti spaljivane kao

"vještrice iz Salema" zapravo su bolovale od Huntingtonove bolesti! Taj obiteljski obrazac nasljeđivanja je vrlo dojmljiv, jer je praćen kroz 12 generacija (dulje od 300 godina), a bolest se javila u svakoj generaciji. Huntingtonova bolest se nasljeđuje kao vrlo prodorna, autosomno dominantna bolest, a mutirani gen (odgovoran za pojavu bolesti) je smješten na 4. kromosomu. To omogućuje dijagnosticiranje bolesti prije pojave simptoma (ili čak prenatalno!), a također omogućuje kloniranje i istraživanje defektnog gena, pa time i konačno upoznavanje načina na koji mutacija dovodi do nastanka bolesti.

Glutamatna ekscitotoksičnost pridonosi umiranju strijatalnih neurona u Huntingtonovoj bolesti

Nedavna istraživanja su pokazala da u odraslom mozgu do smrti neurona često dolazi uslijed patološke pretvorbe normalnih transmitterskih signalnih mehanizama u mehanizme za razaranje i ubijanje neurona. Najpoznatiji i najbolje proučen je primjer glutamata. Glutamat je glavni ekscitacijski neurotransmiter što ekscitira gotovo sve centralne neurone i u aksonskim završecima je nazočan u vrlo velikim koncentracijama (10^{-3} M). Tijekom normalnog sinaptičkog prijenosa, koncentracija glutamata u sinaptičkoj pukotini samo se nakratko povećava. No, trajnije i difuzno (širenjem izvan sinaptičke pukotine) povećanje koncentracije glutamata u izvanstaničnoj tekućini ubija neurone. Taj mehanizam smrti stanica odvija se poglavito trajnim djelovanjem glutamata na NMDA receptore, što dovodi do pretjeranog utjecanja Ca^{2+} u neuron. Suvišak Ca^{2+} prvo oštećuje, a potom ubija neuron. Prvo, Ca^{2+} može mobilizirati proteaze ovisne o Ca^{2+} . Drugo, Ca^{2+} aktivira PLA_2 , a ta oslobađa arahidonsku kiselinu, pa nastaju tvari što uzrokuju upalu, a vjerojatno i slobodni radikali što potiču druga destruktivna zbivanja.

Toksične promjene izazvane glutamatom nazivamo **glutamatna ekscitotoksičnost**. Vjeruje se da te promjene uzrokuju oštećenje i smrt stanica nakon akutne moždane ozljede, npr. moždane kapi ili pretjeranih konvulzija. Uz to, ekscitotoksičnost vjerojatno doprinosi kroničnim degenerativnim bolestima mozga, npr. Huntingtonovoj bolesti. Moguće je da abnormalni gen na 4. kromosomu proizvodi abnormalnost što dovodi do pretjerane aktivacije NMDA receptora.

Sustav za pokretanje očiju i usmjeravanje pogleda

Tri para vanjskih očnih mišića pokreću očnu jabučicu oko tri osi rotacije

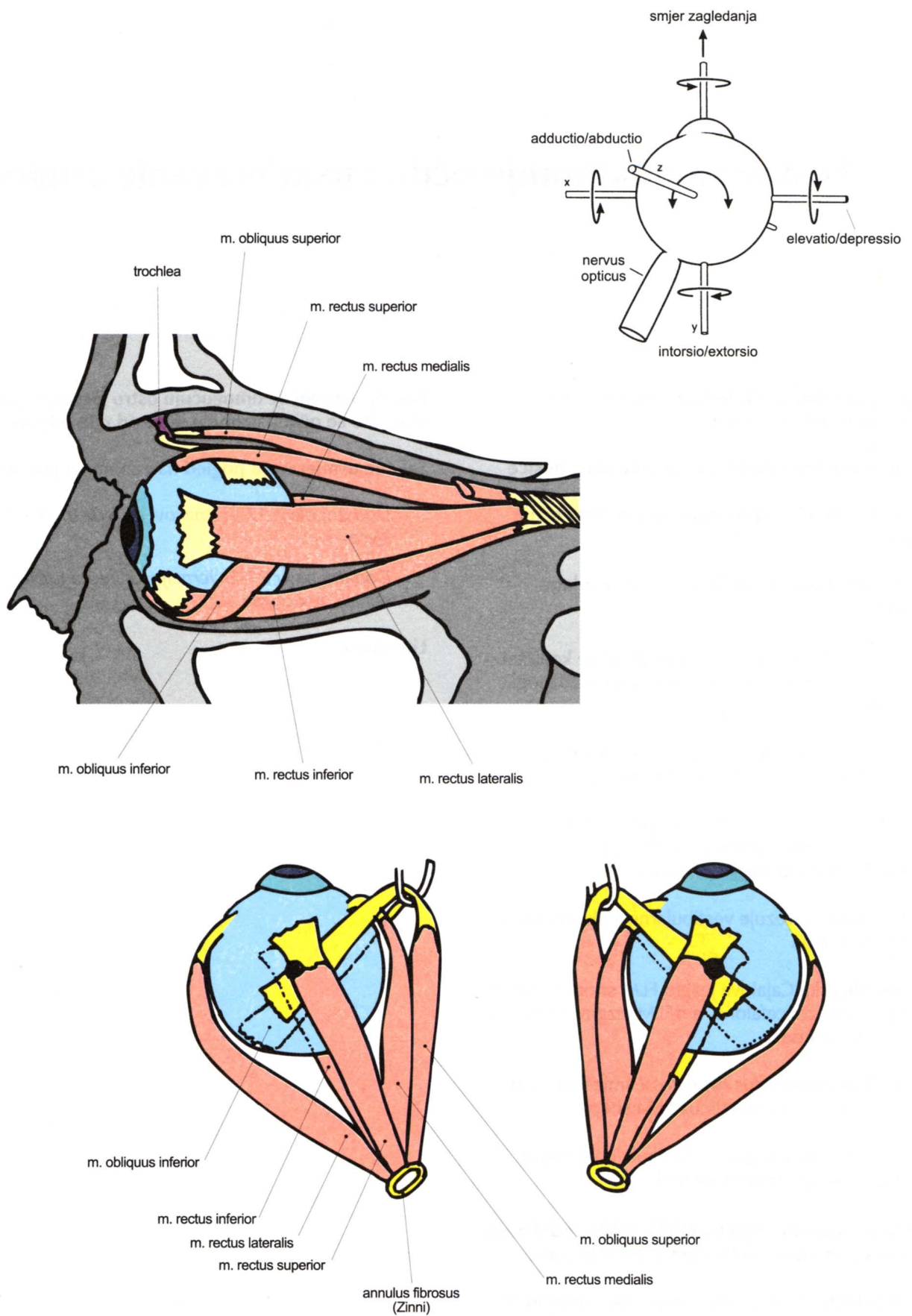
Oko ima ukupno 11 mišića, koje razvrstavamo u glatke i poprečnoprugaste, te unutarnje i vanjske očne mišiće (tablica 37-1). Funkcije tri glatka unutarnja mišića oka (*musculus ciliaris*, *musculus dilatator pupillae*, *musculus constrictor pupillae*) su opisane u ranijem poglavlju. U podizanju gornje vjeđe sudjeluju dva mišića, jedan glatki (*musculus tarsalis superior*) i jedan poprečnoprugasti (*musculus levator palpebrae superioris*). Ta dva mišića imaju različitu inervaciju i različite funkcije. *Musculus levator palpebrae superioris* toničkom kontrakcijom održava gornju vjeđu podignutom, a tijekom voljnog pogleda nagore još je više podigne faznom kontrakcijom. Njega inervira III. moždani živac. Gornji tarzalni mišić toničkom (nevoljnom) kontrakcijom održava visinu vjeđne pukotine (*fissura palpebralis*), tj. razmak između donje i gornje vjeđe. Njega inerviraju simpatički postganglijski aksoni. U uplašene osobe je pojačana aktivnost simpatičkog sustava – zjenica se proširi, a tarzalni mišić još malo podigne gornju vjeđu: zbog toga su u “strahu velike oči”.

Pokreti očne jabučice se odvijaju oko tri osi rotacije što se sijeku u središtu očne jabučice: vodoravne, okomite i uvrtno (torzijske) osi (sl. 37-1). Os Y je ujedno i **crta vida**, tj. **smjer zagledanja**, kad je oko u svom **primarnom položaju** (kad gledamo ravno pred sebe). Očnu jabučicu oko te tri osi pokreću šest vanjskih očnih mišića (sl. 37-1 i tablica 37-1) – četiri ravna (*musculus rectus superior*, *musculus rectus inferior*,

musculus rectus medialis, *musculus rectus lateralis*) i dva kosa (*musculus obliquus superior*, *musculus obliquus inferior*). Pet mišića polazi od vezivnog Zinnijevog prstena (*annulus fibrosus Zinni*) u dnu očne šupljine, dok *musculus obliquus inferior* polazi s prednjeg ruba očne šupljine (sl. 37-1). Hvatišta svih šest mišića su upletena u vezivno tkivo bjeloočnice. Pritom su hvatišta četiri ravna mišića smještena ispred, a hvatišta dva kosa mišića iza ekvatora očne jabučice (sl. 37-1). Lateralni i medijalni ravni mišić združeno sudjeluju u pokretima odmicanja (*abductio*) i primicanja (*adductio*) očne jabučice, dok je djelovanje ostala četiri mišića složenije (tablica 37-2). Ukratko, tri para mišića djeluju komplementarno: jedan par čine medijalni i lateralni ravni mišić (addukcija nasuprot abdukciji), drugi par čine gornji i donji ravni mišić (depresija-ekstorzija nasuprot elevaciji-intorziji), a treći par čine gornji i donji kosi mišić (depresija-intorzija nasuprot elevaciji-ekstorziji). U vodoravnoj ravnini (oko osi Z) odvijaju se pokreti primicanja (*adductio*) i odmicanja (*abductio*) očne jabučice u odnosu na središnju ravninu tijela (ili jednostavno – u odnosu na nos). U okomitoj ravnini (oko osi X) odvijaju se pokreti podizanja (*elevatio* – pogled nagore) i spužtanja (*depressio* – pogled nadolje) očne jabučice. Oko osi Y (smjera zagledanja, tj. crte vida, *linea visus*) odvijaju se pokreti uvrtna prema unutra (*intorsio* – zakolutati okom prema nosu) i izvrtanja prema van (*extorsio* – zakolutati okom prema sljepoočnici). Većina očnih pokreta su konjugirani (“ujarmljeni”), što znači da se oba oka pokreću zajedno u istom smjeru i točno usklađeno – kao dva zaprežna vola u starinskom drvenom jarmu (lat. *jugum* = jaram, *conjugare* = ujarmiti).

Tablica 37-1. Jedanaest očnih mišića i njihova inervacija.

| Smještaj mišića | Vrsta mišića | Inervacija mišića |
|--|--|---|
| 3 unutarnja mišića | 4 glatka mišića | parasimpatička vlakna III. živca, simpatička vlakna karotidnog spleta |
| | <i>musculus constrictor pupillae</i> | |
| | <i>musculus ciliaris</i> <i>musculus dilatator pupillae</i> | |
| 8 vanjskih mišića | <i>musculus tarsalis superior (Mülleri)</i> | |
| | 7 poprečnoprugastih mišića | |
| | 6 pokretača očne jabučice | |
| | <i>musculus rectus superior</i> | III. (<i>n. oculomotorius</i>) |
| | <i>musculus rectus inferior</i> | III. (<i>n. oculomotorius</i>) |
| | <i>musculus rectus medialis</i> | III. (<i>n. oculomotorius</i>) |
| | <i>musculus obliquus inferior</i> | III. (<i>n. oculomotorius</i>) |
| | <i>musculus obliquus superior</i> | IV. (<i>n. trochlearis</i>) |
| <i>musculus rectus lateralis</i> | VI. (<i>n. abducens</i>) | |
| 1 podizač gornje vjeđe | | |
| <i>musculus levator palpebrae superioris</i> | III. (<i>n. oculomotorius</i>) | |



Slika 37-1. Tri para vanjskih očnih mišića pokreću očnu jabučicu oko tri osi. Za pojedinosti vidi tekst.

Tablica 37-2. Djelovanje pojedinačnih vanjskih očnih mišića.

| Mišić | Primarno djelovanje | Sekundarno djelovanje | Tercijarno djelovanje |
|-----------------------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|
| <i>musculus rectus medialis</i> | <i>adductio</i> | | |
| <i>musculus rectus lateralis</i> | <i>abductio</i> | | |
| <i>musculus rectus superior</i> | <i>elevatio</i> | <i>adductio</i> | <i>intorsio</i> |
| <i>musculus rectus inferior</i> | <i>depressio</i> | <i>adductio</i> | <i>extorsio</i> |
| <i>musculus obliquus superior</i> | <i>depressio</i> | <i>abductio</i> | <i>intorsio</i> |
| <i>musculus obliquus inferior</i> | <i>elevatio</i> | <i>abductio</i> | <i>extorsio</i> |

Tri moždana živca inerviraju vanjske očne mišiće

Šest živaca osjetno i motorički inervira oko. No, vanjske očne mišiće što pokreću očnu jabučicu inerviraju samo tri motorička moždana živca (III., IV. i VI. moždani živac) čije su jezgre smještene u moždanom deblu. *Nervus abducens* (VI) inervira lateralni ravni mišić, a njegova jezgra (*nucleus nervi abducentis*) smještena je u tegmentumu ponsa u dnu četvrte moždane komore (ispod izbočenja što se naziva *colliculus facialis*). *Nervus trochlearis* (IV) inervira gornji kosi mišić, a njegova jezgra (*nucleus nervi trochlearis*) je smještena u tegmentumu mezencefalona na razini donjih kolikula. *Nervus oculomotorius* (III) inervira preostale vanjske očne mišiće, a njegova jezgra (*nucleus nervi oculomotorii*) je zapravo sklop jezgara smješten u tegmentumu mezencefalona na razini gornjih kolikula. Dio tog sklopa je i parasimpatička okulomotorička jezgra (*nucleus oculomotorii accessorius Westphal-Edingeri*).

Nervus oculomotorius ima opća somatska eferentna (OSE) vlakna (za poprečnoprugaste vanjske očne mišiće te *musculus levator palpebrae superioris*) i opća visceralna eferentna (OVE), tj. preganglijska parasimpatička vlakna (iz Westphal-Edingerove jezgre) što završavaju u cilijarnom gangliju, a služe inervaciji dva glatka unutarnja mišića oka – *musculus ciliaris* i *musculus constrictor pupillae*. Iz moždanog debla III. živac izlazi kroz okulomotorički žlijeb (*sulcus oculomotorius*) interpedunkularne udubine (na ventralnoj strani mezencefalona). Na tom mjestu, preganglijska parasimpatička vlakna skupljena su u dorzomedijalnom dijelu živca. Stoga patološko proširenje (*aneurysma*) susjedne stražnje moždane arterije (*arteria cerebri posterior*) potiskuje prvo ta vlakna, a potom i cijeli živac. Prema tome, ako se u bolesnika prvo pojavi proširena zjenica, a potom i kljenut očnih mišića, valja posumnjati i na tu opasnu bolest, što može dovesti do prsnuća arterije i izljeva krvi u mozak (jedini spas od aneurizme je neurokirurška operacija). *Nervus trochlearis* sadrži opća somatska eferentna (OSE) vlakna za inervaciju gornjeg kosog mišića. Taj živac ima tri jedinstvena anatomska svojstva: a) u potpunosti križa stranu još u području mezencefalona (*decussatio nervorum trochelarium*), b) to je jedini moždani živac što iz moždanog debla izlazi na dorzalnoj strani (ispod donjih kolikula) i potom uz bokove mezencefalona odlazi prema ventralno (u gornju orbitalnu pukotinu), c) to je najtanji od svih 12 moždanih živaca, a i njegovi aksoni imaju najtanje mijelinske ovojnice.

Nervus abducens sadrži opća somatska eferentna (OSE) vlakna za vanjski ravni mišić, iz moždanog debla izlazi u žlijebu između produljene moždine i mosta i prolazi između

unutarnje slušne arterije (*arteria acustica interna*) i prednje donje arterije malog mozga (*arteria cerebelli anterior inferior*). Potom zavije prema rostralno idući duž “trbuha” ponsa, pa ulazi u kavernozi sinus i kroz njegovu šupljinu odlazi do gornje orbitalne pukotine (III., IV. i V. moždani živac prolaze kroz lateralnu stijenku kavernoznog sinusa!).

Pet neuralnih sustava omogućuje pet vrsta očnih pokreta

Da bi se predmet jasno vidio, njegova slika mora pasti na mjesto najoštrijeg vida u mrežnici, a to je *fovea centralis*. I glava i oči i gledani predmeti uglavnom su u pokretu. Stoga sustavi za pokretanje očiju i usmjeravanje pogleda imaju dvije glavne zadaće:

- da sliku željenog predmeta namjestite na foveju centralis i
- da jednom namještenu sliku u tom položaju i održavaju..

Tim zadaćama bavi se pet neuronskih sustava što upravljaju s pet vrsta očnih pokreta (tablica 37-4). Te sustave je pogodno podijeliti u dvije glavne skupine, kako slijedi:

- Pokreti što stabiliziraju oko dok se glava okreće: a) **vestibulo-okularni refleksi** (na temelju osjetnih informacija iz vestibularnog organa, održavaju stabilnu sliku predmeta na foveji tijekom brzih i kratkotrajnih pokreta glave) i b) **optokinetički refleksi** (na temelju vidnih informacija, održavaju stabilnu sliku predmeta na foveji tijekom sporih i dugotrajnijih okreta glave).
- Pokreti što održavaju sliku predmeta na foveji centralis: c) **skokoviti pokreti očiju (sakade** – u jednom skoku usmjere pogled na željeni predmet), d) **glatki pokreti praćenja** (misli se: praćenja pokretnog predmeta pogledom, a da pritom slika predmeta neprekidno ostaje na foveji) te e) pokreti vergencije (**konvergencija i divergencija** – ako se zagledate u vrh vlastitog nosa ili u predmet tik ispred nosa, riječ je o konvergenciji, tj. primicanju i križanju dvije vidne osi, tj. smjerova zagledanja lijevog i desnog oka negdje “ispred oka”; kad se potom zagledate u daljinu, vidne se osi razmiču i opet postaju usporedne – riječ je o divergenciji, a kad bi ona zbog nečega bila pretjerana i dovela do križanja vidnih osi “iza oka”, bila bi riječ o **razrokosti**).

Prve četiri vrste očnih pokreta su **konjugirani pokreti** (pri svim pokretima vidne osi oba oka ostaju usporedne, a oči se pomiču jednako i točno usklađeno u svakom smjeru). Jedino su pokreti vergencije nekonjugirani, jer vidne osi konjugiraju kad se gledani predmet primiče očima, a divergiraju kad se predmet od očiju odmiče – dakle oči se ne pomiču u istom, nego u suprotnim smjerovima.

Tablica 37-3. Sažeti prikaz oftalmoplegija.

| Vrsta oftalmoplegije | Sažeti opis |
|-------------------------------|---|
| vanjska oftalmoplegija | paraliza jednog ili nekoliko vanjskih očnih mišića |
| unutarnja oftalmoplegija | paraliza jednog ili nekoliko unutarnjih mišića oka |
| nuklearna oftalmoplegija | paraliza uzrokovana ozljedom jezgre III., IV. ili VI. moždanog živca |
| internuklearna oftalmoplegija | paraliza uzrokovana ozljedom FLM snopa u moždanom deblu |
| supranuklearna oftalmoplegija | paraliza uzrokovana ozljedom polja FEF u čeonom režnju |
| Parinaudov sindrom | posebna vrsta supranuklearne oftalmoplegije – paraliza konjugiranog pogleda nagore, uzorkovana ozljedom ili kompresivnim procesom (npr. tumor) u području epifize (čest uzrok je tumor hipofize). Pritom strada i riFLM jezgra. |

Tablica 37-4. Pet vrsta očnih pokreta i njihove funkcije.

| Vrsta očnog pokreta | Funkcija |
|---|---|
| <i>Pokreti što stabiliziraju oči tijekom pokretanja glave</i> Vestibulo-okularni refleksi (VOR) | Na temelju vestibularnih osjetnih informacija održava stabilnu sliku gledanog predmeta na mrežnici tijekom kratkotrajnih ili brzih okreta glave |
| Optokinetički refleksi | Na temelju vidnih osjetnih informacija održava stabilnu sliku gledanog predmeta na mrežnici tijekom dugotrajnijih ili sporih okreta glave |
| <i>Pokreti što foveju centralis održavaju usmjerenom na gledani predmet</i> Sakade (skokoviti pokreti očiju) | Hitro usmjeravaju pogled na zanimljivi predmet u jednom «skoku». |
| Glatki pokreti praćenja | Održavaju na foveji stabilnu sliku gledanog pokretnog predmeta, npr. muhe što leti |
| Pokreti vergencije (konvergencija i divergencija) | Prilagođavaju oko za gledanje bliskih ili udaljenih predmeta (praćeno akomodacijom leće) |

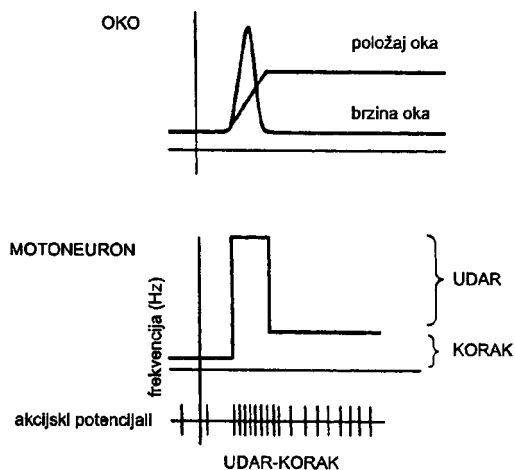
Očnim pokretima upravljaju brojne moždane strukture

Položaj i brzina kretanja očne jabučice su kodirani aktivnošću očnih motoneurona moždanog debla

Učestalost odašiljanja akcijskih potencijala očnih motoneurona (u jezgrama III., IV. i VI. živca) izravno je razmjerna položaju očne jabučice i brzini njenog kretanja. Sakade su iznimno brzi pokreti, pa je glavna aktivnost motoneurona tijekom izvođenja sakade razmjerna brzini kretanja očne jabučice. To se opisuje kao **djelatni udar** (engl. pulse) odnosno naglo povećanje učestalosti akcijskih potencijala očnih motoneurona. Taj djelatni udar služi najbržem mogućem pomicanju oka, kao i nadvladavanju viskoelastične tromosti očne jabučice u očnoj šupljini. No, kad jednom očna jabučica dosegne novi položaj, u njemu je zadržava postojana kontrakcija vanjskih očnih mišića (tijekom te toničke kontrakcije, učestalost akcijskih potencijala očnih motoneurona je znatno manja). Razlika početne i završne učestalosti akcijskih potencijala očnih motoneurona se naziva **djelatni korak** (engl. step). Stoga se kaže da nadzorni signal za motoneurone (za izvođenje sakade) ima **oblik udara-koraka** (engl. pulse-step form). Amplituda sakade je određena visinom koraka, a trajanje sakade je određeno trajanjem udara. Što je veća amplituda udara, to je brža sakada. Što je dulje trajanje udara (dakle, što je dulji početni niz akcijskih potencijala), to sakada dulje traje.

Očni motoneuroni se razlikuju od spinalnih motoneurona po sljedećim bitnim svojstvima:

- 1) Svi očni motoneuroni podjednako sudjeluju u svih pet vrsta očnih pokreta, npr. nema motoneurona specijaliziranih za sakade ili glatke pokrete praćenja.
- 2) Slijed novačenja motoričkih jedinica vanjskih očnih mišića je nepromjenljiv i točno određen, što nije slučaj s ostalim skeletnim mišićima, neovisno o vrsti očnih pokreta. Naime, redoslijed novačenja je funkcija položaja očne jabučice u očnoj šupljini – svaki motoneuron započne odašiljati akcijske potencijale kad se očna jabučica pomakne iz nekog određenog položaja u očnoj šupljini.
- 3) Vanjski očni mišići nikad nisu izloženi nepredvidivim vanjskim opterećenjima (u normalnim uvjetima, postojani su i masa i viskoelastična svojstva očne jabučice). Stoga u tim mišićima nema refleksa istezanja, iako u njima ima mnogo mišićnih vretena!
- 4) Očni motoneuroni nemaju rekurentnih kolaterala (što bi služile rekurentnoj, tj. povratnoj inhibiciji), a gotovo sve motoričke jedinice očnih mišića su FF jedinice (bijeli mišići).



Slika 37-4. Udar-korak (engl. pulse-step) obrazac inervacije tijekom sakade. Učestalost akcijskih potencijala očnih motoneurona (tijekom jedne sakade) uspoređena je s krivuljom položaja i brzine kretanja očne jabučice. Uočite da motoneuroni odašilju mali i nagli niz akcijskih potencijala dok se oko miče (to je udar), a po dovršetku sakade nastave odašiljati akcijske potencijale postojanom i znatno manjom učestalošću (to je korak). Uočite da korak ne označava »nijemost« motoneurona dok oko miruje (zagledano u neki predmet), nego njihovu toničku aktivnost (što oko održava u novom položaju). Prema Kandel i sur. (1991), uz dopuštenje.

Jezgre VI. živca sadrže motoneurone i premotoričke "internuklearne" neurone

Motorička jezgra VI. moždanog živca se sastoji od oko 60% α -motoneurona što inerviraju lateralni ravni mišić, te oko 40% **internuklearnih interneurona** što imaju važnu ulogu u usklađenom djelovanju lijevog medijalnog i desnog lateralnog ravnog mišića (ili obrnuto). Ulogu tih ekscitacijskih interneurona (čiji aksoni odlaze kroz FLM snop do motoneurona medijalnog ravnog mišića suprotne strane!) najlakše je objasniti na primjeru vodoravnog vestibulo-okularnog refleksa (sl. 37-5).

Primjerice, okret glave ulijevo uzrokuje refleksno okretanje očiju udesno, a to omogućuju pojačani vestibularni signali iz lijevog vodoravnog polukružnog kanalića (i smanjenje učestalosti signala iz desnog vodoravnog kanalića – zbog jednostavnosti, opisujemo samo zbivanja što uključuju signale iz lijevog vestibularnog organa!). Ti signali ekscitiraju i ekscitacijske i inhibicijske interneurone lijeve medijalne i lateralne vestibularne jezgre. Navedeni vestibularni interneuroni imaju najmanje četiri bitne funkcije:

- 1) Aksoni ekscitacijskih neurona lijeve medijalne vestibularne jezgre križaju stranu i izravno ekscitiraju motoneurone desne jezgre abducensa (kontrakcija desnog lateralnog ravnog mišića), a drugi dio tih aksona uzlazi kroz istostrani (lijevi) FLM snop do jezgre III. živca i ekscitira motoneurone lijevog medijalnog ravnog mišića (kontrakcija lijevog medijalnog ravnog mišića).
- 2) Aksoni inhibicijskih neurona lijeve medijalne vestibularne jezgre inhibiraju i motoneurone i internuklearne interneurone lijeve jezgre abducensa (time popusti kontrakcija lijevog lateralnog i desnog medijalnog ravnog mišića). Aksoni internuklearnih interneurona iz, npr. lijeve jezgre abducensa križaju stranu i FLM snopom se uspinju do motoneurona za

desni medijalni ravni mišić i ekscitiraju ih (konjugirani pogled ulijevo se temelji na istodobnoj kontrakciji lijevog lateralnog i desnog medijalnog ravnog mišića!). No, u ovom slučaju (okret glave ulijevo) potrebno je inhibirati upravo aktivnost ta dva mišića – vestibularni neuroni inhibiraju motoneurone lijevog lateralnog ravnog mišića izravno, a motoneurone desnog medijalnog ravnog mišića neizravno, tako što inhibiraju lijeve internuklearne neurone jezgre abducensa.

- 3) Aksoni ekscitacijskih neurona lijeve medijalne vestibularne jezgre križaju stranu i ekscitiraju interneurone u desnoj medijalnoj vestibularnoj jezgri. Ti interneuroni inhibiraju one ekscitacijske neurone desne medijalne vestibularne jezgre što se projiciraju u desnu jezgru abducensa.
- 4) Neuroni lijeve lateralne vestibularne jezgre inhibiraju motoneurone lijevog medijalnog ravnog mišića (u jezgri III. živca!).

Odgovarajuća zbivanja, ali suprotnog predznaka, odvijaju se na desnoj strani (aktivnost desnog vodoravnog polukružnog kanalića je smanjena pri okretu glave ulijevo!). Zbroj sveukupne aktivnosti na lijevoj i desnoj strani dovodi do toga da se oba oka pomiču jednakom brzinom kao i glava, ali u suprotnom smjeru.

Retikularni neuroni PPRF područja mosta ekscitiraju ipsilateralnu, a inhibiraju kontralateralnu jezgru VI. živca

Kako je opisano u ranijem odlomku, zapovjedni signal za nastanak sakada ima oblik udara-koraka. Udar se temelji na nagloj aktivaciji neurona što ih nazivamo **BN stanice** (engl. Burst Neurons). BN stanice što upravljaju vodoravnim sakadama smještene su u **paramedijanoj pontinoj retikularnoj formaciji** (PPRF), a mogu biti ekscitacijske (EBN stanice) ili inhibicijske (IBN stanice). **EBN stanice** odašilju visokofrekventni niz akcijskih potencijala tik prije početka i tijekom sakada istostranog oka, a EBN stanice uključene u vodoravne sakade smještene su u onom dijelu PPRF što je tik rostralno od jezgre abducensa. Dvije su vrste EBN stanica:

- a) **MLBN stanice** (engl. medium-lead burst neurons), što se aktiviraju desetak milisekundi prije početka sakade,
- b) **LLBN stanice** (engl. long-lead burst neurons) što se aktiviraju još ranije prije početka sakade.

Danas je poznato da MLBN stanice za vodoravne sakade izravno ekscitiraju motoneurone in internuklearne interneurone istostrane jezgre abducensa. LLBN stanice prije toga ekscitiraju MLBN stanice, a njihovom aktivnošću upravljaju viša moždana područja (kortikalno polje FEF i gornji kolikuli).

Inhibicijske **IBN stanice** smještene su u PPRF tik kaudalno od istostrane jezgre abducensa, a njihovi aksoni križaju stranu i inhibiraju motoneurone i interneurone jezgre abducensa na suprotnoj strani.

PPRF sadrži i **toničke (TN) neurone**, što akcijske potencijale odašilju postojanom frekvencijom tijekom fiksacije pogleda, a tijekom sakada se njihova aktivnost pojača (na aktivnosti tih neurona temelji se nova vrijednost "koraka"). Nadalje, **BTN stanice** (engl. burst-tonic neurons) imaju aktivnost nalik okulomotoričkim neuronima (udar-korak aktivnost), a razina njihove toničke aktivnosti vezana je uz položaj očne jabučice – aktivnost im se tijekom istostranih sakada pojačava razmjerno brzini kretanja očne

jabučice, a tijekom sakada na suprotnu stranu aktivnost im se bitno smanji.

Napokon, u jednoj maloj i neseerotonskoj rafe jezgri (*nucleus raphe interpositus* – **RIP jezgra**, nedavno jasno opisana i u ljudskom i u majmunskom mozgu, a smještena u središnjoj crti između lijeve i desne jezgre abducensa) smještene su posebne **OPN stanice** (engl. omnipause neurons), što se projiciraju na BN stanice suprotne strane, a akcijske potencijale odašilju neprekidno – osim tijekom sakada (u bilo kojem smjeru). Oko 16 msec prije početka sakade OPN stanice zanieme, a ponovno se aktiviraju na kraju sakade. Pokusima na majmunima pokazano je da električno podraživanje OPN stanica blokira tekuće sakade, te da se sakada nastavlja čim prestanemo podraživati OPN stanice. RIP jezgra prima izravne projekcije iz čeonog FEF polja i iz gornjeg kolikula, a tonički inhibira kontralateralne EBN stanice ne samo u PPRF, tj. generatoru vodoravnih sakada, nego i EBN stanice riFLM jezgre, tj. generatoru okomitih sakada.

Stoga se može zaključiti da OPN stanice tonički inhibiraju BN stanice, te da prekid (pauza) aktivnosti OPN stanica omogućuje (disinhibicijom) BN stanicama da započnu sakadu. Aktivnost različitih neurona PPRF područja tijekom vodoravnih sakada usporedno je prikazana na sl. 37-6.

FLM snop povezuje vestibularne s okulomotoričkim jezgrama

Fasciculus longitudinalis medialis (FLM) je složen snop uzlaznih i silaznih aksona, smještenih u tegmentumu moždanog debla u blizini središnje crte, a proteže se od

mezodiencefaličke granice do vratnih segmenata kralježnične moždine. FLM snop ima i silazne i uzlazne komponente, kako slijedi.

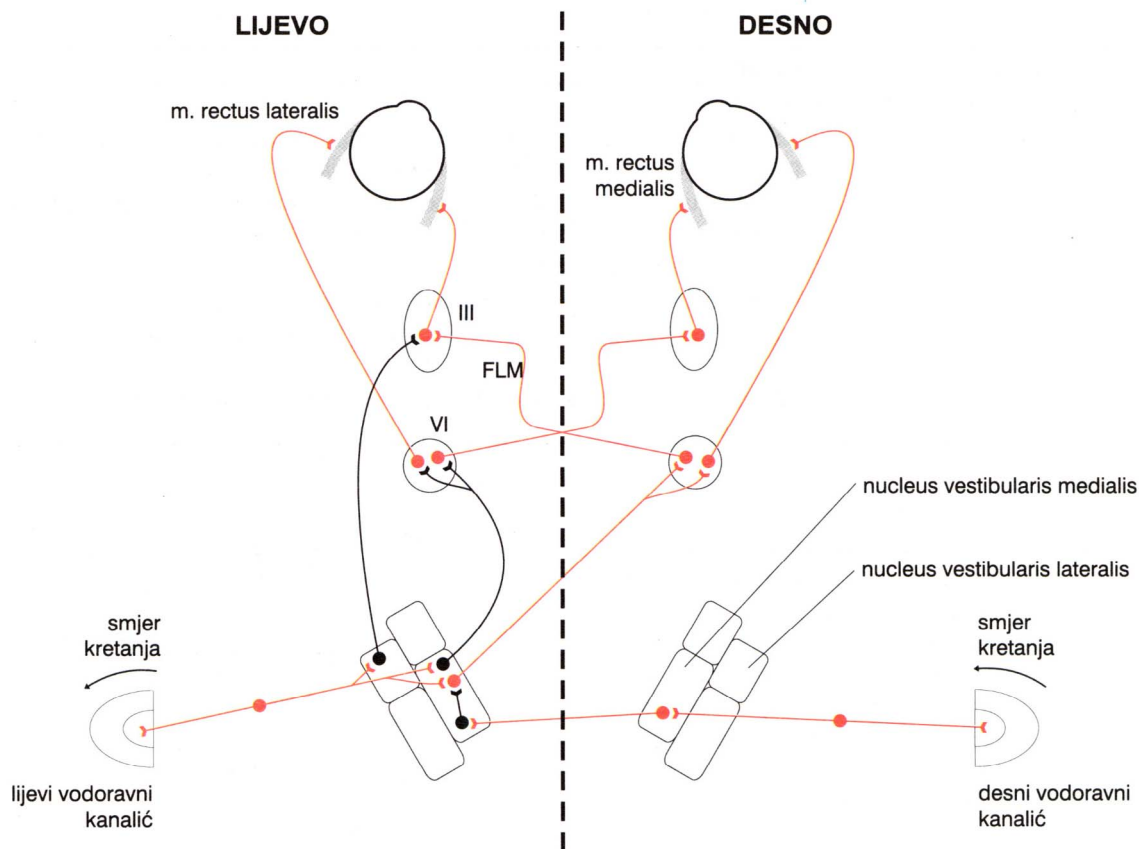
Silazna vestibularna vlakna polaze gotovo isključivo iz medijalne vestibularne jezgre i sinaptički završavaju na interneuronima, a manjim dijelom i izravno na α -motoneuronima, vratnih segmentata kralježnične moždine – taj silazni put inhibira vratne motoneurone.

Druga silazna vlakna FLM snopa polaze iz sljedećih jezgara:

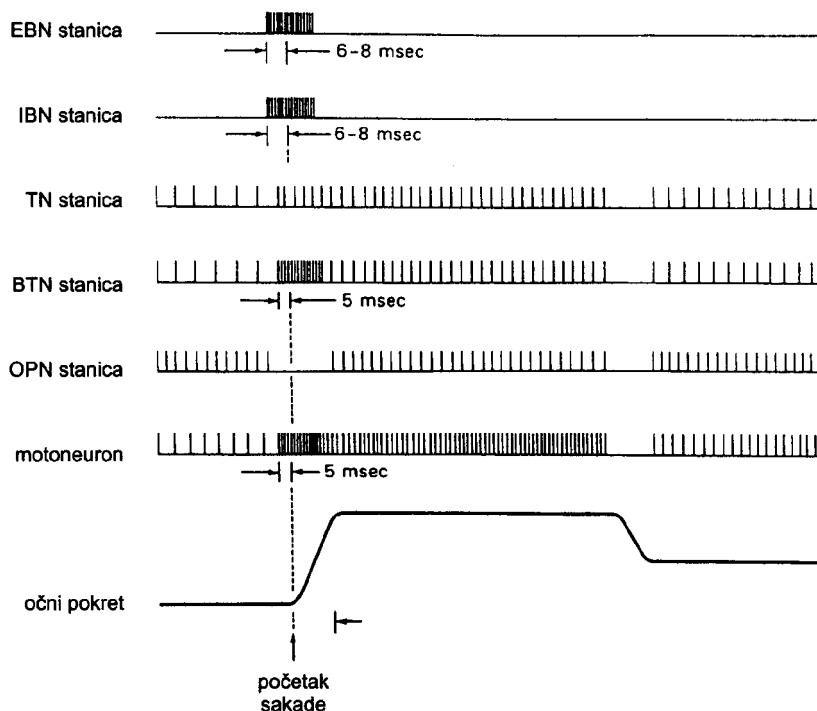
- nucleus interstitialis Cajal* (ti aksoni oblikuju *tractus interstitiospinalis*),
- gornjeg kolikula (ti aksoni oblikuju *tractus tectospinalis* i *tractus tectobulbaris* – ponekad se za taj put rabi skupni naziv *fasciculus praedorsalis*),
- retikularne formacije mosta (*tractus pontospinalis*) – to je ujedno i najveća skupina silaznih aksona FLM snopa.

Uzlazna vlakna FLM snopa uglavnom su aksoni vestibularnih jezgara, što sinaptički završavaju u okulomotoričkim jezgrama III., IV. i VI. moždanog živca, ali i u intersticijskoj Cajalovoj jezgri. Pritom se aksoni iz gornje vestibularne jezgre projiciraju u istostranu jezgru IV. i III. živca (za gornji kosi i donji ravni mišić). Aksoni iz medijalne vestibularne jezgre se obostrano i asimetrično projiciraju u sljedeće okulomotoričke jezgre:

- u obje jezgre VI. živca,
- u suprotnu jezgru IV. živca,
- na motoneurone jezgre III. živca suprotne strane, za donji kosi mišić,
- u istostranu jezgru III. živca na motoneurone medijalnog ravnog mišića.



Slika 37-5. Neuronski krug vodoravnog vestibulo-okularnog refleksa tijekom okreta glave ulijevo (i kompenzacijskog okreta očiju udesno). Za pojedinosti vidi tekst.



Slika 37-6. Usporedni prikaz promjena aktivnosti različitih neurona lijeve paramedijane pontine retikularne formacije (PPRF) tijekom vodoravne sakade ulijevo. Učestalost akcijskih potencijala EBN, IBN, TN, BTN i OPN stanica prikazana je u usporedbi s učestalošću akcijskih potencijala očnih motoneurona i u usporedbi s položajem oka (od početka do kraja sakade). Uočite da se prvo prekine aktivnost OPN stanica (pauza), potom se naglo pojača aktivnost BN i BTN stanica i tek potom se aktiviraju očni α -motoneuroni (u jezgri VI. živca). Tijekom vodoravne sakade udesno, aktivnost svih tih neurona se praktički prekine. Prema Kandel i sur. (1991), uz dopuštenje. Za pojedinosti vidi tekst.

Nadalje, aksoni internuklearnih interneurona jezgre VI. živca križaju stranu i kroz suprotni FLM snop uzlaze do onog dijela jezgre III. živca što inervira medijalni ravni mišić oka – ta projekcija ima ključnu ulogu u konjugiranim vodoravnim pokretima očiju. Dakle, uzlazna komponenta FLM snopa je važna veza između vestibularnih i okulomotoričkih jezgara, ali i između pojedinih okulomotoričkih jezgara.

Ozljede FLM snopa rostralno od jezgre abducensa (uzlazna komponenta) uzrokuju paralizu konjugiranih vodoravnih očnih pokreta, što se naziva prednja internuklearna oftalmoplegija (tablica 37-3), a ima sljedeće simptome:

- pareza ili paraliza adukcije pri pokušaju usmjeravanja pogleda na suprotnu stranu (nakon ozljede desnog FLM snopa, bolesnik može abducirati lijevo oko kad pokuša pogledati ulijevo, ali ne može pritom aducirati desno oko),
- vodoravni nistagmus što je ili izraženiji ili jedino uočljiv u oku što se abducira (lijevog oku iz gornjeg primjera),
- normalni pokreti konvergencije.

Intersticijska Cajalova jezgra FLM snopa smještena je u mezencefalonu, a riFLM jezgra je smještena u subtalampusu

Područje što leži tik rostralno od prednjeg ruba gornjih kolikula, na razini stražnje komisure (*commissura posterior*), naziva se **pretektalno polje** (*area praetectalis*). Površnji i dorzolateralni dio tog polja spaja gornje kolikule s kaudoventralnim dijelom talamusa (uglavnom područje CGL i pulvinara), dok se u središnjem i dubljem dijelu tegmentum mezencefalona izravno nastavlja u hipotalampus u subtalampus. Stoga cijelo to područje označavamo i kao

mezodiencefalički prijelaz ili mezodiencefaličko granično područje. To područje najlakše prepoznamo (na dorzalnoj strani moždanog debla) po stražnjoj komisuri, što je poprečno postavljena tik ispred gornjih kolikula, na mjestu na kojem *aquaeductus mesencephali* prelazi u III. moždanu komoru. Raštrkane skupine neurona, što stražnju komisuru okružuju s prednje, ventralne i lateralne strane, nazivamo *nucleus commissurae posterioris*. Ta jezgra, te još dvije (*nucleus interstitialis Cajal* i *nucleus Darkschewitsch*) čine **sklop pridodanih (akcesornih) okulomotoričkih jezgara**, jer su pridodane uz glavnu jezgru III. moždanog živca.

Nucleus interstitialis Cajal je mala nakupina neurona smještena lateralno od rostralnog dijela FLM snopa u tegmentumu mezencefalona. Aksoni iz te jezgre dijelom kroz ventralni dio stražnje komisure prelaze na suprotnu stranu i potom ulaze u FLM snop, a dijelom izravno ulaze u FLM snop iste strane. Svi ti aksoni kroz FLM snop silaze kao *tractus interstitiospinalis*, što putem inervira većinu motoneurona suprotne jezgre III. živca, obje jezgre IV. živca i istostranu medijalnu vestibularnu jezgru, a završava u gornjem dijelu kralježnične moždine. Ta jezgra također prima aferentna vlakna iz pretektalnog polja, gornjeg kolikula, vestibularnih jezgara i kortikalnog FEF polja. Stoga ju ubrajamo u preokulomotorička središta sustava za pokrete očiju.

Darkševičeva jezgra (*nucleus Darkschewitsch*) je skupina neurona smještenih uz ventrolateralni rub središnje sive tvari srednjeg mozga (PAG), a dorzolateralno od jezgre III. živca. Funkcija te jezgrice nije poznata. Međutim, jedna značajna jezgra smještena je u najkaudalnijem dijelu subtalampusu, između vlakana rostralnog kraja FLM snopa. To je **rostralna intersticijska jezgra FLM snopa (riFLM)**, što je generator okomitih sakada. Ta jezgra je

povezana s istostranom jezgrom III. živca (inervira motoneurone mišića što očnu jabučicu podižu ili spuštaju), s PPRF područjem oko jezgre abducensa, te s vestibularnim jezgrama. Ozljeđe područja riFLM jezgre uzrokuju **Parinaudov sindrom** (paraliza pogleda nagore – tablica 37-3).

Nucleus praepositus hypoglossi smještena je u produženoj moždini tik uz FLM snop

Nucleus praepositus hypoglossi (NPH) je smještena tik rostralno od jezgre XII. moždanog živca (kao njezin rostralni produžak). Nadalje, ta je jezgra smještena uz dno IV. komore, odmah uz FLM snop. Aksoni neurona te jezgre sinaptički završavaju u svim okulomotoričkim jezgrama (na obje strane moždanog debla). Stoga se vjeruje da je ta jezgra važno integracijsko preokulomotoričko središte. Fiziološkim pokusima na mački i majmunu dokazano je da je aktivnost svih neurona NPH tijesno vezana uz položaj i pokrete očne jabučice.

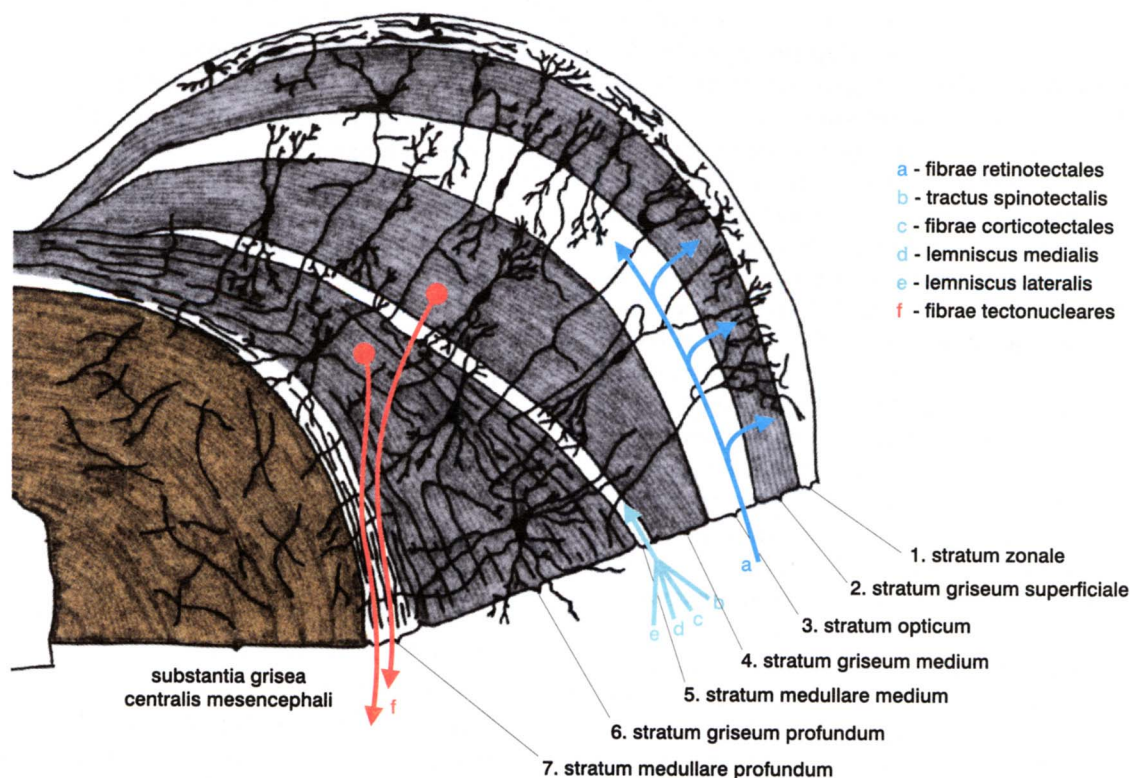
Posebno gusta projekcija odlazi u suprotnu jezgru abducensa i istostranu jezgru III. živca (za motoneurone medijalnog ravnog mišića). Pored toga, eferentni aksoni NPH završavaju i na suprotnoj strani u gornjem kolikulu, pretektalnom polju i donjoj olivarnoj jezgri, te u intralaminarnim i ventrolateralnim jezgrama talamusa (u te se jezgre talamusa projiciraju i vestibularne jezgre). Aferentna vlakna za NPH dolaze iz polja FEF obje moždane polutke, intersticijske Cajalove jezgre, te riFLM jezgre. Pored toga, NPH je dvosmjerno povezana s vestibularnim jezgrama, PPRF područjem i malim mozgom.

Površinski slojevi gornjih kolikula imaju vidne, a duboki slojevi motoričke funkcije

Gornji kolikul (*colliculus superior*) je složena jezgra krovne ploče srednjeg mozga (*tectum mesencephali*), sastavljena od sljedećih 7 slojeva (sl. 37-7):

1. *Stratum zonale*,
2. *Stratum griseum superficiale*,
3. *Stratum opticum*,
4. *Stratum griseum medium*,
5. *Stratum medullare medium* (= *stratum lemnisci*).
6. *Stratum griseum profundum*,
7. *Stratum medullare profundum*.

Dakle, riječ je o 4 sloja bijele tvari (slojevi 1,3,5,7) i 3 sloja sive tvari (slojevi 2,4,6) što su izmjenično poredani. Na temelju ulazno-izlaznih veza i funkcije, gornji kolikul dijelimo u **površinski dio** (slojevi 1-3) i **duboki dio** (slojevi 4-7). U površinskom dijelu završavaju retinotektalna vlakna, a odatle polaze uglavnom uzlazne projekcije gornjeg kolikula. U dubokom dijelu završavaju kolaterale uzlaznih osjetnih putova: kolaterale somatosenzibilnih putova (*lemniscus medialis* i *tractus spinotectalis*) i kolaterale slušnog puta (*lemniscus lateralis*) – stoga je drugi naziv za 5. sloj *stratum lemnisci*. No, tu završavaju i kortikotektalna vlakna (*fibrae corticotectales*) što dolaze iz moždane kore (npr. polja FEF, parijetalnog polja 7). Nadalje, iz dubokog dijela polaze aksoni što oblikuju silazni tektospinalni put. Površinski slojevi sadrže retinotopnu mapu suprotne homonimne polovice vidnog polja, a uzlazne projekcije šalju u pulvinar (*fibrae tectothalamicae* – to je dio **ekstragenikulatnog vidnog sustava**, usporednog s retinogenikulokalkarinim putom; no, dok primarni vidni put, tj. projekcija iz CGLd završi u polju 17, projekcija iz pulvinara završava u poljima 18 i 19). Napokon, površinski dio gornjeg kolikula prima moćnu projekciju iz vidnih polja



Slika 37-7. Stanična i slojevita građa gornjeg kolikula i njegove ulazno-izlazne veze. Za pojedinosti vidi tekst.

moždane kore. Stoga je očigledno da površinski dio gornjih kolikula ima vidne funkcije. Silazna tektofugalna vlakna, što polaze iz dubokog dijela gornjeg kolikula, oblikuju dva snopa aksona:

- a) veći kontralateralni *tractus tectobulbospinalis medialis* (= *fasciculus praedorsalis*),
- b) manji istostrani *tractus tectobulbaris lateralis*.

Oba snopa često se jednostavno nazivaju *tractus tectospinalis*.

Vestibulo-okularni i optokinetički refleksi održavaju oštru sliku na mrežnici tijekom okretanja glave

Vestibulo-okularni i optokinetički refleksi su i evolucijski najstariji i najjednostavniji oblik očnih pokreta, pa ćemo ih prve i razmotriti. Tijekom pokreta glave, u bilo kojem smjeru, polukružni kanalići vestibularnog organa mozgu odašilju signal o brzini rotacije glave. Na taj signal okulomotorički sustav odgovara pomicanjem očiju istom brzinom i za isti iznos, ali u suprotnom smjeru. Dakle, **vestibulo-okularni refleksi** održava oštru sliku predmeta na foveji tijekom različitih rotacija glave. Refleks djeluje gotovo neprekidno i omogućuje nam jasno viđenje okoline tijekom hodanja i čitanja novina dok se autobus ljuđa i poskakuje. Antibiotik streptomycin ponekad može otrovati i uništiti vestibularne osjetne stanice s dlačicama. Jednom se liječniku to i dogodilo, pa je prije spavanja knjigu mogao čitati jedino posve nepomične (nekako imobilizirane) glave. Pa i kasnije, kad se dobrim dijelom oporavio, hodajući ulicom prijatelja bi prepoznao tek nakon što bi zastao i posve umirio glavu. Ako, dok u nešto gledate, glavu trajno okrećete u jednom smjeru, npr. vrteći se polagano u okretnoj stolici, oči će vam ubrzo doći do ruba orbite, ali se tamo neće zaglaviti. Naime, oči se polako kreću prema rubu orbite, a potom naglo poskoče natrag na početni položaj (dakle, gledat ćete nešto novo). To je nalik kretanju glave pospanog stražara: glava prvo polagano tone prema naprijed, dok brada gotovo ne dotakne prsa, a potom stražar naglo trgne glavu nazad i uspravi je. Stari Grci tu su pojavu nazivali *nystagmós*, pa je stoga i Edmond Landolt 1890. godine takve pokrete očiju nazvao *nystagmus*. **Nistagmus**, očigledno, ima **sporu fazu** (oči polagano putuju u jednom smjeru) i **brzu fazu** (oči naglo poskoče natrag u početni položaj). Taj nistagmus, izazvan okretanjem, nazivamo **rotacijski nistagmus**. Ako se na stolici vrtite u potpunom mraku, nistagmus neće trajati dugo. Naime, polukružni kanalići se adaptiraju na konstantnu rotaciju i dolazi do **navikavanja (habituacije) refleksa**, odnosno njegovog postupnog gašenja. Vremenska konstanta tog navikavanja polukružnih kanalića na ponavljano jednolično okretanje u istom smjeru iznosi 5 sekundi; štoviše, vrlo spori pokreti su ionako slab podražaj za polukružne kanaliće. Neuronski krugovi moždanog debla razdoblje navikavanja nešto produlje (vremenska konstanta od oko 25 sekundi) – no, naposljetku se refleksi ugasi, a oči se počnu pokretati, tražeći predmet zagledanja u okolini. Razmotrimo sada kako **optokinetički refleksi**, rabeći vidne informacije, nadopunjuje djelovanje vestibulo-okularnog refleksa. Rotacijski nistagmus ubrzo prestaje jedino u mraku, dok se u osvjetljenoj prostoriji nastavlja toliko dugo koliko traje okretanje. To je stoga što optokinetički sustav nadomjesti slabost navikavanja vestibularnog sustava, oslanjajući se na vidne informacije o kretanju glave. Kad se vozimo u vlaku i gledamo kroz prozor, slike nepomičnih predmeta, npr. telegrafskih stupova, putuju našom mrežnicom u smjeru suprotnom od smjera putovanja glave.

Optokinetički refleksi pomiču nam oči u smjeru suprotnom od smjera kretanja glave, pa bar neko vrijeme možemo motriti telegrafski stup (dok vlak ne odmakne predaleko). Optokinetički refleksi imaju vrlo dugu latenciju (sporo se gasi), a i vrlo sporo okretanje glave je dovoljno dobar podražaj za taj refleksi. Zapravo, optokinetički sustav vidno kretanje tumači kao kretanje glave.

Oba opisana refleksa su podložna voljnom nadzoru – mogu odlučiti da piljim “u prazno” ravno pred sebe i ne obazirem se na okolne podražaje.

Glatki pokreti praćenja održavaju sliku pokretnog predmeta na mjestu najoštrijeg vida, a njima združeno upravljaju moždana kora, mali mozak i moždano deblo

Kako smo ranije opisali, optokinetički sustav stabilizira oči dok se pokreće glava. Sustav za glatke pokrete praćenja ima upravo obrnutu funkciju – taj sustav pokreće oči tako da pogledom trajno pratimo pokretni predmet opažanja. Taj sustav na neki način proračuna brzinu kretanja pokretnog predmeta opažanja i na temelju toga odgovarajuće upravlja pokretima očiju. Riječ je isključivo o voljnim pokretima, pa je za njihovu pojavu potrebna prethodna nazočnost pokretnog predmeta opažanja. Ne možete na nečiju zapovijed izvesti glatke pokrete praćenja, a da pritom nikakav stvarni predmet ne gledate – takvih pokreta nema bez svjesnog obraćanja pozornosti na nešto. Najveća brzina koju glatki pokreti praćenja mogu dosegnuti iznosi otprilike 100°/sec.

Vidne informacije o kretanju sustavu za glatke pokrete praćenja prispijevaju istim onim putem (M-putem) kojim te informacije dospijevaju u asocijacijska vidna područja moždane kore za svjesnu analizu. Riječ je o vidnim kortikalnim poljima MT i MST, što potom zapovjedne signale odašilju u dorzolateralni tegmentum mosta. Odatle neuralni signali odlaze u *flocculus* malog mozga, koji potom zapovjedi za glatke pokrete praćenja preko retikularne formacije moždanog debla prenosi na očne motoneurone. Prema tome, glatkim pokretima praćenja združeno upravljaju moždana kora, mali mozak i odgovarajuća područja moždanog debla.

Pokreti vergencije omogućuju oštro gledanje predmeta što se očima primate ili se od njih odmiču

Kad se gledani predmet primate očima ili se od njih odmiče, pokreti što omogućuju da taj predmet stalno jasno vidimo, nisu konjugirani pokreti nego **pokreti vergencije**. Tu se dva oka pomiču u nasuprotnim smjerovima. Pokreti vergencije su konvergencija i divergencija. Ako se zagledate u vrh vlastitog nosa ili u predmet tik ispred nosa, riječ je o **konvergenciji**, tj. primicanju i križanju dvije vidne osi (smjerova zagledanja lijevog i desnog oka) negdje “ispred oka”. Kad se potom zagledate u daljinu, vidne se osi razmiču i opet postaju usporedne – riječ je o **divergenciji**, a kad bi ona zbog nečega bila pretjerana i dovela do križanja vidnih osi “iza oka”, bila bi riječ o **razrokosti**. Razliku položaja slike gledanog predmeta u dvije mrežnice nazivamo **retinalni disparitet** (mrežnični nesklad). Dok retinalni dispariteti od svega nekoliko desetinki lučnih sekundi već mogu biti dovoljan podražaj za stereoskopski vid (percepciju dubine i perspektive), tek retinalni dispariteti od nekoliko lučnih minuta mogu izazvati pokrete vergencije. Nadalje, pokreti vergencije javljaju se neovisno od

nazočnosti stereoskopskog vida. Pokreti vergencije tijesno su povezani s procesom akomodacije leće – oni mogu potaknuti akomodaciju čak i kad je slika predmeta na mrežnici već oštra.

Pri zagledanju predmeta što su nam pred nosom, potrebna je istodobna addukcija oba oka (tonus medijalnih ravnih mišića mora se pojačati, a tonus lateralnih ravnih mišića mora se smanjiti). Obrnuto, pri zagledanju u daljinu potrebna je istodobna abdukcija oba oka (tonus lateralnih ravnih mišića se povećava, a tonus medijalnih ravnih mišića se smanjuje). Pokrete vergencije, kao i akomodaciju leće, nadziru neuroni smješteni u tegmentumu mezencefalona u blizini jezgre III. moždanog živca.

Sakade usmjeravaju pogled na zanimljivi predmet

Ako nešto pažljivo motrimo, npr. skakavca ili žabu, a to se odjednom pomakne na neko novo mjesto, oči nam ostaju u prethodnom položaju još oko 200 msec, a potom hitro skoče na pomaknuti objekt motrenja i tako njegovu sliku vrate na foveju centralis. Taj vrlo brzi i skokoviti pokret očiju nazivamo **sakada** (= skokoviti pokret očiju). Sakade su vrlo stereotipne, a nalikuju brzoi fazi vestibularnog nistagmusa. Dok glatkih pokreta praćenja nema bez stvarnog vidnog podražaja, sakade možemo vrlo točno usmjeriti (i voljno i refleksno) prema izvoru iznenadnog zvuka ili dodira, prema upamćenom mjestu na kojem je donedavno bila čokolada, ili u bilo kojem smjeru ako nam tako zapovijedi netko koga je dobro poslušati (“gledaj me u oči dok razgovaramo”).

Nadalje, tijekom glatkih pokreta praćenja brzina kretanja očne jabučice određena je brzinom kretanja gledanog predmeta. No, brzina sakada određena je udaljenošću predmeta od foveje – voljom možemo promijeniti i smjer i amplitudu sakada, ali ne i njezinu brzinu (brzinu sakada mogu usporiti jedino zamor, lijekovi ili neke bolesti). Sakade su toliko hitri pokreti da se dovrše u djeliću sekunde (brzina im može dosegnuti i 900°/sec!). Štoviše, to su u biti **balistički pokreti** (povratne informacije u mozak pristižu presporo da bi se rabile za ispravljanje sakade tijekom samog izvođenja) – sakada se u mozgu programira unaprijed, a ako nije bila posve točna, ispravni smjer pogleda dosegne se s još nekoliko naknadnih, malih sakada. *M. rectus medialis* i *m. rectus lateralis* djeluju kao antagonistički par za pokretanje očnih jabučica u vodoravnoj ravnini. Pritom medijalni ravni mišić primiče oko (*adductio* – pogled prema nosu), a lateralni ravni mišić odmiče oko (*abductio* – pogled prema sljepoočnici, tj. pogled u stranu). No, ostala četiri mišića (zbog smještaja svojih hvatišta) osim primarnog imaju i sekundarna i tercijarna djelovanja (što ovisi o trenutnom položaju očne jabučice).

1) Djelovanje gornjeg i donjeg ravnog mišića:

- primarno djelovanje ta dva mišića je podizanje (*elevatio*) ili spužtanje (*depressio*) očne jabučice, tj. pogleda;
- kad je oko abducirano, gornji ravni mišić djeluje jedino kao podizač, a donji ravni mišić djeluje jedino kao spuštač očne jabučice;
- kad je oko aducirano (primaknuto nosu), glavni učinci gornjeg ravnog mišića postaju adukcija i intorzija, a glavni učinci donjeg ravnog mišića postaju adukcija i ekstorzija.

2) Djelovanje gornjeg i donjeg kosog mišića:

- primarno djelovanje gornjeg i donjeg kosog mišića je spužtanje ili podizanje oka kad je oko aducirano (primaknuto nosu);
- kad lateralni ravni mišić abducira oko (prema sljepoočnici), glavni učinci donjeg kosog mišića postaju abdukcija i ekstorzija;
- kad je oko abducirano, glavni učinci gornjeg kosog mišića postaju abdukcija i intorzija.

N.B.: Kad je oko aducirano (primaknuto nosu), smanji se sposobnost gornjeg i donjeg ravnog mišića da očnu jabučicu podižu ili spuštaju – no, u tom položaju se nadoknadno povećava sposobnost gornjeg i donjeg kosog mišića da podižu ili spuštaju očnu jabučicu.

Dodatni okvir 37-1: Znakovi ozljeda III., IV. i VI. živca.

Znakovi ozljede III. moždanog živca:

- Oko je okrenuto prema lateralno i nadolje, jer se ništa ne suprotstavlja toničkom djelovanju lateralnog ravnog i gornjeg kosog mišića. Bolesnik ima dvoslike (*diplopia*), a kad pogled pokuša usmjeriti medijalno (*adductio*) i nadolje (*depressio*), oko se uvrne prema unutra (*intorsio*), jer se ništa ne suprotstavlja djelovanju gornjeg kosog mišića – oko ne dopiye u položaj adukcije.
- Zjenica je proširena i ne suzi se nakon osvjetljavanja niti tijekom akomodacije.
- Gornja vjeđa je spužtena (*ptosis*).
- Nema akomodacije leže (paraliza zrakastog mišića).

Znakovi ozljede IV. moždanog živca:

Oko je podignuto (*elevatio*) i uvrnuto prema van (*extorsio*), jer se ništa ne suprotstavlja toničkom djelovanju donjeg kosog mišića. Bolesnik ima dvoslike (*diplopia*) što se pogoršavaju kad pokuša pogledati nadolje dok mu je oko u položaju adukcije.

Znakovi ozljede VI. moždanog živca:

Oko ostaje u položaju adukcije, jer se ništa ne suprotstavlja toničkom djelovanju medijalnog ravnog mišića. Bolesnik ima dvoslike, što su najizraženije kad pokuša pogledati u stranu (abdukcija).

Ustrojstvo i funkcije limbičkog sustava

Neka područja telencefalona, međumozga i tegmentuma moždanog debla tijesno su povezana i oblikuju jedinstven funkcionalni sustav. Najuočljiviji dio tog sustava je rubni režanj moždane polutke (*lobus limbicus*), pa stoga i cijeli sustav nazivamo limbički sustav. Slika 38-1 prikazuje mali shematski atlas mediobazalnog telencefalona, septalno-preoptičkog područja, amigdala i prednjeg dijela hipotalamusa, a dio limbičkih struktura već je spominjan u ranijim poglavljima. Kao uvod u razmatranje složenih funkcija limbičkih i pridruženih struktura, u ovom poglavlju razmatramo 4 glavne teme:

- 1) Kako je retrokomisurni hipokampus povezan s ostatkom moždane kore (trisinaptički put) te s hipotalamusom i ostalim subkortikalnim strukturama (Papezov krug).
- 2) Kako skup povezanih subkortikalnih struktura, što se protežu od moždanog debla do mediobazalnog telencefalona, oblikuje funkcionalni središnji limbički kontinuum.
- 3) Kako su amigdala povezana s mediobazalnim telencefalonom, hipotalamusom i brojnim područjima moždane kore.
- 4) Kakva je uloga limbičkih i paralimbičkih polja moždane kore u održavanju homeostaze i usklađivanju unutarnjih stanja organizma s realnostima vanjskog svijeta.

Hippocampus retrocommissuralis je troslojni archicortex

I *cornu ammonis* (CA) i *fascia dentata* (FD) su primjeri troslojne stare moždane kore (*archicortex*). CA i FD imaju vrlo debeli površinski, molekularni sloj (*stratum moleculare*), što se u CA dijeli u četiri podsloja (sl. 38-2). No, dok se drugi sloj CA sastoji od piramidnih neurona (*stratum pyramidale*), drugi sloj FD izgrađen je od zrnatih neurona (*stratum granulare*). Treći, najdublji sloj (*stratum multiforme*) u CA je izgrađen od interneurona i bazalnih dendrita piramidnih neurona i to je *stratum oriens*. Treći sloj FD osim interneurona sadrži i brojne piramidne neurone, a na malom povećanju se čini da je to završni raspršeni dio CA, uronjen u otvor FD, *hilus fasciae dentatae* (sl. 38-3). U Amonovom rogu razlikujemo tri citoarhitektnska polja: CA1, CA2 i CA3.

Piramidni neuroni polja CA1 su vitkiji i manji, a oni u polju CA3 su krupniji i tamnije obojeni; no, glavna razlika ta dva polja je u tome što aksoni zrnatih stanica FD (mahovinasta vlakna) sinaptički završavaju jedino u polju CA3, na proksimalnim dendritima piramidnih neurona (sl. 38-2), pa stoga samo CA3 polje ima posebni podsloj u prvom sloju (*substratum lucidum*). Nadalje, kolaterale piramidnih neurona polja CA3 oblikuju značajan sustav intrakortikalnih veza, Schafferove kolaterale. I piramidni neuroni CA i zrnati neuroni FD imaju dendritičke trnove, a svi su ti neuroni ekscitacijski i njihov je neurotransmiter glutamat. Neuropatolozi polje CA1 obično označavaju kao Sommerov sektor, tj. područje Amonovog roga posebno osjetljivo na hipoksiju i ishemiju, u kojem npr. tijekom kronične epilepsije propada velik dio piramidnih neurona. S

druge strane, polja CA2/CA3 patolozi označavaju kao rezistentni sektor, jer su tu navedene promjene mnogo slabije izražene.

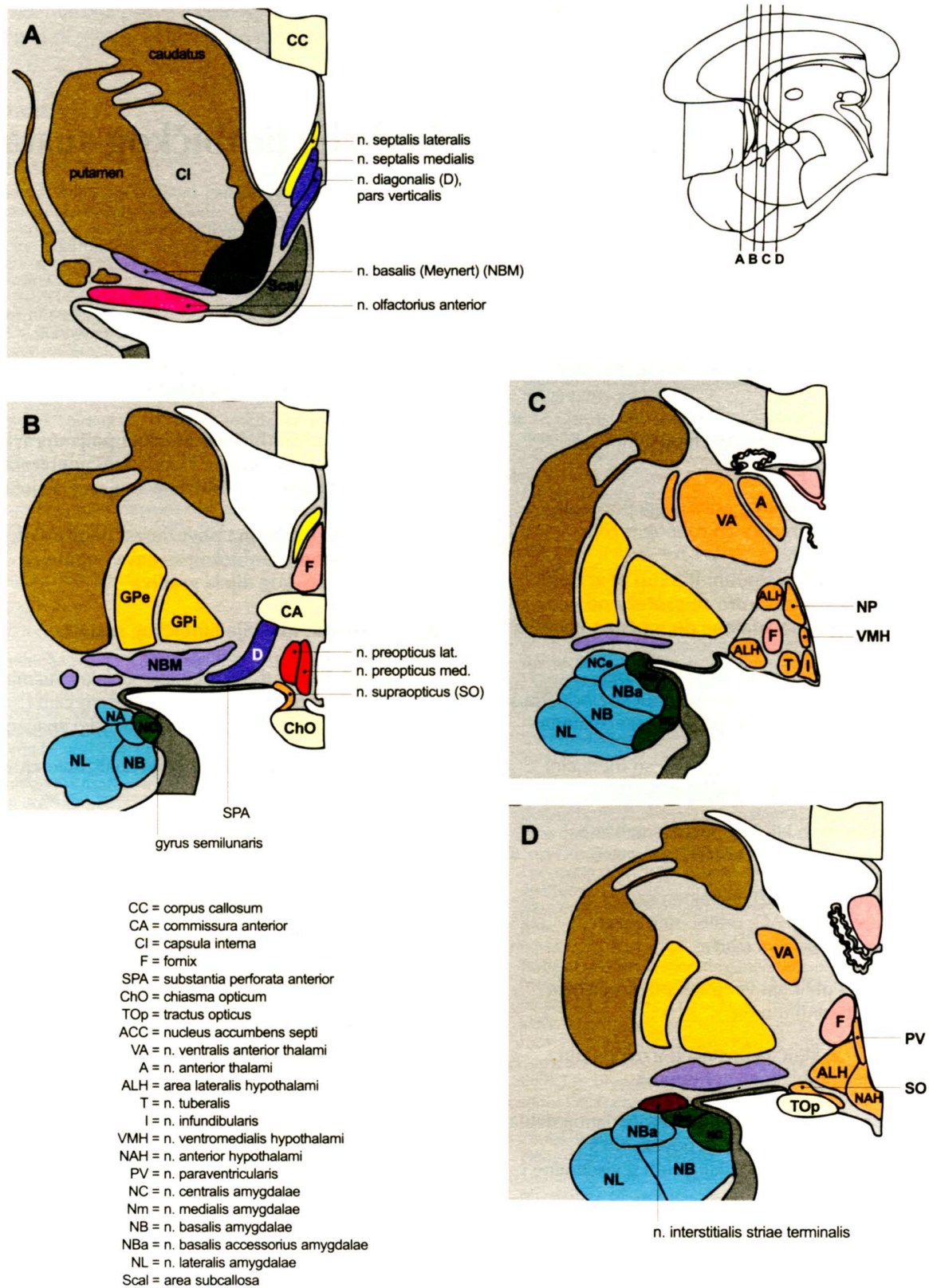
Trisinaptički put povezuje hipokampus s ostatkom moždane kore

Amonov rog i fascija dentata su posežno povezani s drugim limbičkim, paralimbičkim i heteromodalnim poljima moždane kore. Međutim, vrlo je malo tih veza izravno – CA i FD aferentna kortikokortikalna vlakna primaju poglavito iz dva susjedna paralimbička polja parahipokampalne vijuge: peririnalnog polja (Brodmannova polja 35 i 36) i entorinalnog polja (Brodmannovo polje 28). S druge strane, aksoni piramidnih neurona CA uglavnom završavaju u subikulumu (tek manji dio ulazi u forniks), a aksoni piramidnih neurona subikuluma (osim što čine glavninu postkomisurnog forniksa) moćno se projiciraju u entorinalno i peririnalno polje, a manjim dijelom i u neka druga paralimbička polja. Napokon, entorinalno i peririnalno polje su vrlo opsežno i dvosmjerno povezana s najvećim dijelom preostale moždane kore. Prema tome (ako zanemarimo neke iznimke), može se kazati da je entorinalno polje glavno ulazno, a subiculum glavno izlazno područje za veze retrokomisurnog hipokampusa s ostatkom moždane kore.

Sam tijek neuralnih signala kroz hipokampus se odvija kroz trisinaptički put (sl. 38-4). Prvi neuron tog puta su piramidni neuroni II. i III. sloja entorinalnog polja (*lamina principalis externa*). Aksoni tih neurona se probijaju kroz subikulum, oblikujući *fasciculus perforans*, a sinaptički završavaju na dendritima zrnatih neurona u prvom sloju FD. Zrnati neuroni FD su drugi neuron tog puta, a njihovi aksoni (mahovinasta vlakna) prolaze kroz *hilus fasciae dentatae* i sinaptički završavaju na proksimalnom dijelu apikalnih dendrita piramidnih neurona polja CA3 (oblikujući posebni podsloj prvog sloja, *stratum lucidum*). Treći neuron trisinaptičkog puta su piramidni neuroni polja CA3, čiji aksoni daju Schafferove kolaterale. Te kolaterale sinaptički završavaju na apikalnim dendritima piramidnih neurona polja CA1. Aksoni piramidnih neurona polja CA1 manjim dijelom ulaze u sastav forniksa (oblikuju tanki bijeli sloj, *alveus*, na ventrikularnoj površini retrokomisurnog hipokampusa), no uglavnom se projiciraju u *subiculum*. Aksoni piramidnih neurona subikuluma oblikuju glavninu postkomisurnog forniksa, a također se moćno projiciraju u entorinalno i peririnalno polje i tako zatvaraju neuronski krug trisinaptičkog puta. Trisinaptički put je glavni unutarnji neuronski krug retrokomisurnog hipokampusa, koji svojim ulazno-izlaznim vezama s entorinalnim poljem i subikulumom ujedno prestavlja glavna vrata za protok informacija između retrokomisurnog hipokampusa i ostatka moždane kore.

Papezov krug preko međumozga povezuje vanjski i unutarnji prsten rubnog režnja

Američki neurolog James Papez je 1937. opisao neuronski krug (Papezov krug) koji je bitan za povezivanje svjesnih vidova emocionalnog ponašanja i pridruženih podsvjesnih



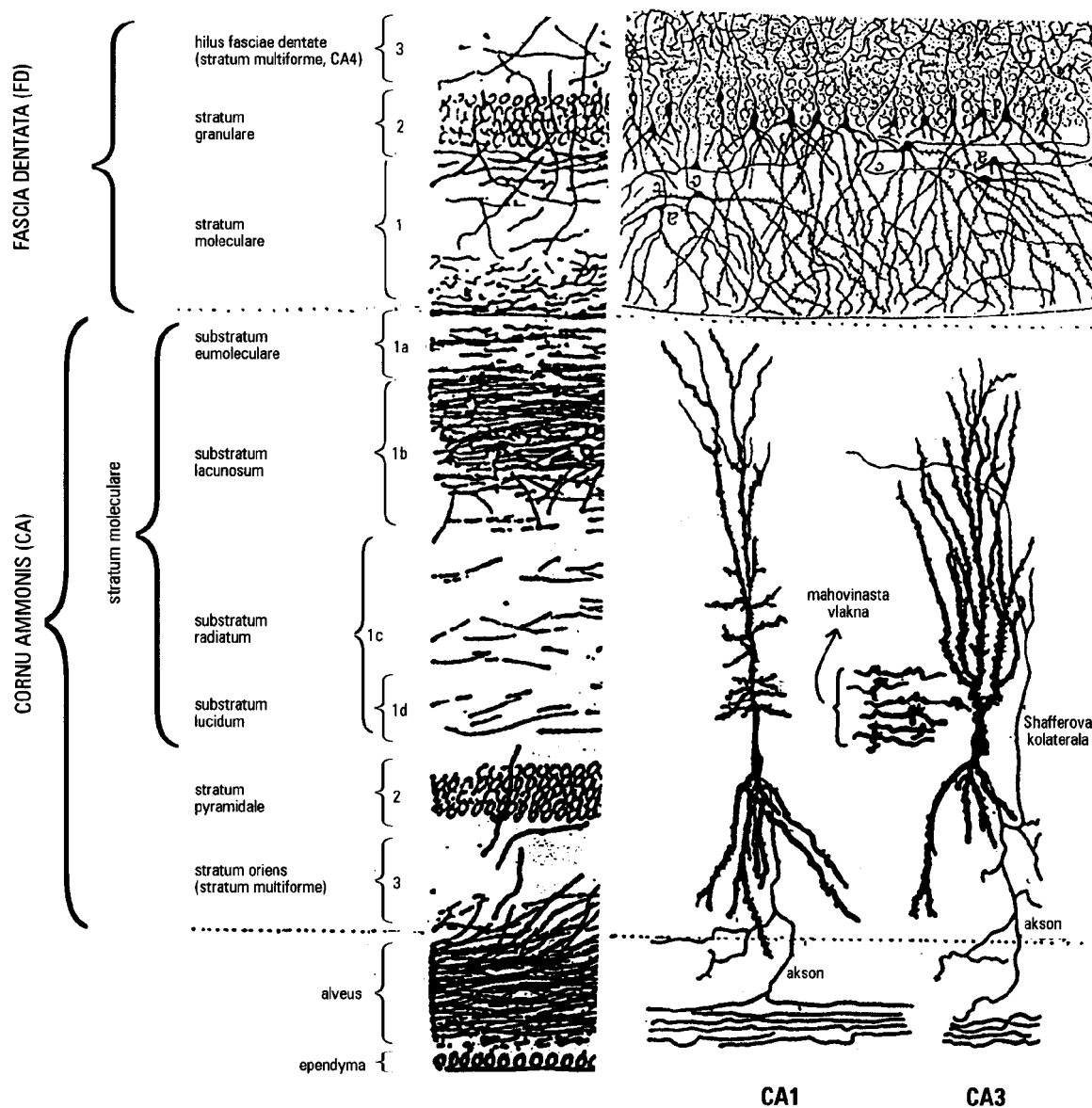
Slika 38-1. Mali atlas mediobazalnog telencefalona, septalno-preoptičkog područja, amigdala i prednjeg dijela hipotalamusa. Za pojedinosti vidi tekst. Pojednostavljeni dijagrami prema crtežima preparata u Nieuwenhuys i sur. (1988).

autonomnih reakcija (sl. 38-5). *Fornix* je veliki snop što se iz retrokomisurnog hipokampusa projicira u mamilarna tijela hipotalamusa. Mamilarna tijela šalju *fasciculus mamillothalamicus* u prednji, limbički teritorij talamusa, a taj se projicira u moždanu koru vanjskog prstena rubnog režnja. Kako hipotalamus ima ključnu ulogu u autonomnim reakcijama što prate emocionalno ponašanje, a ozljede cingularne vijuge ili temporopolarna epilepsija u ljudi poremete emocionalno ponašanje, neuronski krug što povezuje sva ta kortikalna i subkortikalna limbička područja omogućuje usklađeno pojavljivanje svjesnih i autonomnih vidova emocija.

U Papezovo doba i dugo nakon toga, vjerovalo se da je forniks sastavljen od aksona piramidnih neurona Amonovog roga, što se okupe u tanki sloj (*alveus*) bijele tvari na ventrikularnoj površini postkomisurnog hipokampusa, potom oblikuju tanku bijelu pločicu (*fimbria hippocampi*) i pristignu pod *splenium corporis callosi*, gdje lijevi i desni forniks

razmijene velik broj aksona (*commissura hippocampi* s. *commissura fornici*). Odatle trup oba forniksa (*corpus fornici*) teče ispod kalozuma u krovu III. komore prema rostralno, a između forniksa i ventralne strane kalozuma je razapet *septum pellucidum*. Kad dospiju blizu prednje komisure (*commissura anterior*), lijevi i desni forniks se razidu i zaoble poput stupača (*columnae fornici*), zaviju naglo nadolje i unazad i urone u hipotalamus (*pars tecta columnae fornici*), pa sinaptički završe u mamilarnim tijelima.

Tijekom sekcije mozga možemo se lako uvjeriti u ispravnost tog opisa, no danas znamo i da su neke pojedinosti Papezovog tumačenja pogrešne. Kao prvo, glavninu forniksa ne izgrađuju aksoni piramidnih neurona Amonovog roga, nego aksoni piramidnih neurona subikuluma. Nadalje, forniks ne završava samo u mamilarnim tijelima, nego i u septalno-preoptičkom području i u prednjem (limbičkom) teritoriju talamusa. Drugim riječima, retrokomisurni hipokampus na limbički



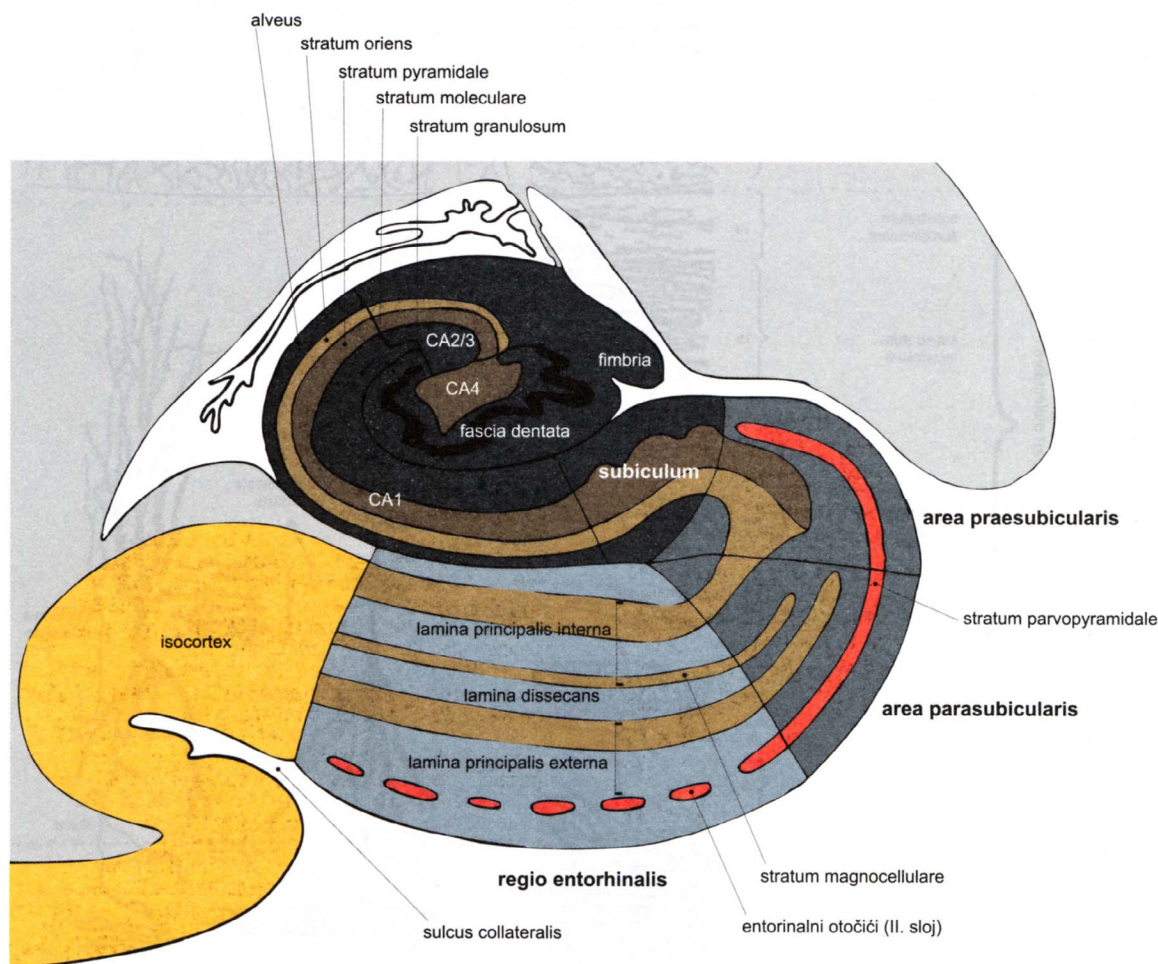
Slika 38-2. *Cornu Ammonis* (CA) i *fascia dentata* (FD) su troslojni *archicortex*. Prvi (molekularni) sloj posebno je debeo u oba područja, a u Amonovom rogu dijeli se u četiri podsloja – pritom samo polje CA3 ima *substratum lucidum* (što ga izgrađuju mahovinasta vlakna). Nadalje, treći (multiformni) sloj FD neki autori nazivaju *hilus fasciae dentatae*, a neki smatraju poljem CA4, tj. završnim dijelom Amonovog roga. Drugi sloj FD izgrađuju zrnate stanice (*stratum granulare*), a drugi sloj Amonovog roga izgrađuju piramidni neuroni (*stratum pyramidale*). Uočite da aksoni piramidnih neurona oblikuju *alveus*, tik ispod ependima moždane komore. Za ostale pojedinosti vidi tekst. Nacrtno, spajanjem elemenata nekoliko slika, prema Cajal (1911).

dio talamusa ne djeluje samo neizravno (preko mamilotalamičkog puta), nego i izravno. Štoviše, ako hipokampus zbilja ima ulogu u emocionalnom ponašanju, onda prema današnjim shvaćanjima svakako treba uzeti u obzir i projekciju u septalno-preoptičko područje. Uz hipotalamus, upravo amigdala i septalno-preoptičko područje imaju ključnu ulogu u emocionalnom ponašanju. Osim toga, mamilotegmentalni put završava u limbičkom polju mezencefalona, pa i to valja uzeti u obzir. Nadalje, prednji teritorij talamusa najslabije se projicira u prednji dio cingularne vijuge – glavni ciljevi tih talamokortikalnih aksona su stražnji dio cingularne vijuge, retrosplenijalno područje, te entorinalno polje i *praesubiculum* i *parasubiculum*. Drugim riječima, talamokortikalni aksoni kroz *cingulum* (snop bijele tvari u unutrašnjosti cingularne i parahipokampalne vijuge) izravno dopijevaju u paralimbička polja u susjedstvu retrokomisurnog hipokampusa. Stoga, na temelju tih novih podataka, Papezov krug ima sljedeće elemente: *subiculum* – *fornix postcommissuralis* – *nucleus mamillaris medialis* – *fasciculus mamilothalamicus* – AV, AD, AM i LD jezgra talamusa – talamokortikalni aksoni cingulum – *praesubiculum*, *parasubiculum* i entorinalno polje – *fasciculus*

perforans – *fascia dentata*.

Fornix se sastoji od nekoliko komponenti:

- 1) *Fornix praecommissuralis A*: to su aksoni piramidnih neurona Amonovog roga što završavaju isključivo u lateralnoj septalnoj jezgri (ta se jezgra potom moćno projicira u medijalni septalni sklop, što šalje izravnu povratnu projekciju u retrokomisurni hipokampus kroz ventralni amigdalofugalni put).
- 2) *Fornix praecommissuralis B*: to su aksoni piramidnih neurona subikuluma što također odlaze u lateralnu septalnu jezgru, ali sinaptički završavaju i u *nucleus accumbens septi*, *nucleus olfactorius anterior*, *hippocampus praecommissuralis*, medijalnom frontalnom korteksu i moždanoj kori što prekriva *gyrus rectus*. Tu valja istaknuti projekciju u *nucleus accumbens* – naime, aksoni forniksa izravno sinaptički završavaju na neuronima što se projiciraju u bazalni telencefalon i lokomocijsko polje mezencefalona. Stoga se vjeruje da je to važna veza limbičkog sustava i somatskih motoričkih mehanizama.
- 3) *Fornix postcommissuralis*: to su skoro isključivo aksoni piramidnih neurona subikuluma, što uglavnom završavaju u mamilarnom tijelu. No, dio tih aksona



Slika 38-3. Shema retrokomisurnog hipokampusa i susjednog dijela parahipokampalne vijuge. Uočite da se cornu Ammonis (CA) sastoji od tri arhitektonska polja (CA1, CA2 i CA3) – polje CA4 po nekim autorima je završni dio Amonovog roga, no većina autora danas vjeruje da je to zapravo duboki treći sloj fascije dentate (CA4 = *hilus fasciae dentatae*). Ponekad se prijelazno područje između CA1 i subikuluma naziva *prosubiculum* (nije ucrtano!). Uočite da je ono što skraćeno nazivamo *subiculum* zapravo subikularni sklop (*subiculum* + *praesubiculum* s. *area praesubicularis* + *parasubiculum* s. *area parasubicularis*), a na taj dio parahipokampalne vijuge ventralno se izravno nastavlja entorinalno polje (*area* s. *regio entorhinalis*). U retrokomisurni hipokampus spada samo *subiculum* u užem smislu, dok su *prosubiculum*, *parasubiculum* i entorinalno polje dijelovi paralimbičke (mezikortikalne) zone. Za pojedinosti vidi tekst. Nacrtno, uz manje izmjene, prema Rauber-Kopsch (1987).

izravno završi u limbičkim jezgrama talamusa, ventromedijalnom dijelu hipotalamusa i intersticijskoj jezgri strije terminalis.

Uz te eferentne projekcije retrokomisurnog hipokampusa (za subkortikalne strukture), bitne su već spomenute moćne projekcije subikuluma u entorinalno i peririnalno polje (kortikokortikalne eferentne veze).

Središnji limbički kontinuum je skup povezanih subkortikalnih struktura što se protežu od mediobazalnog telencefalona do moždanog debla

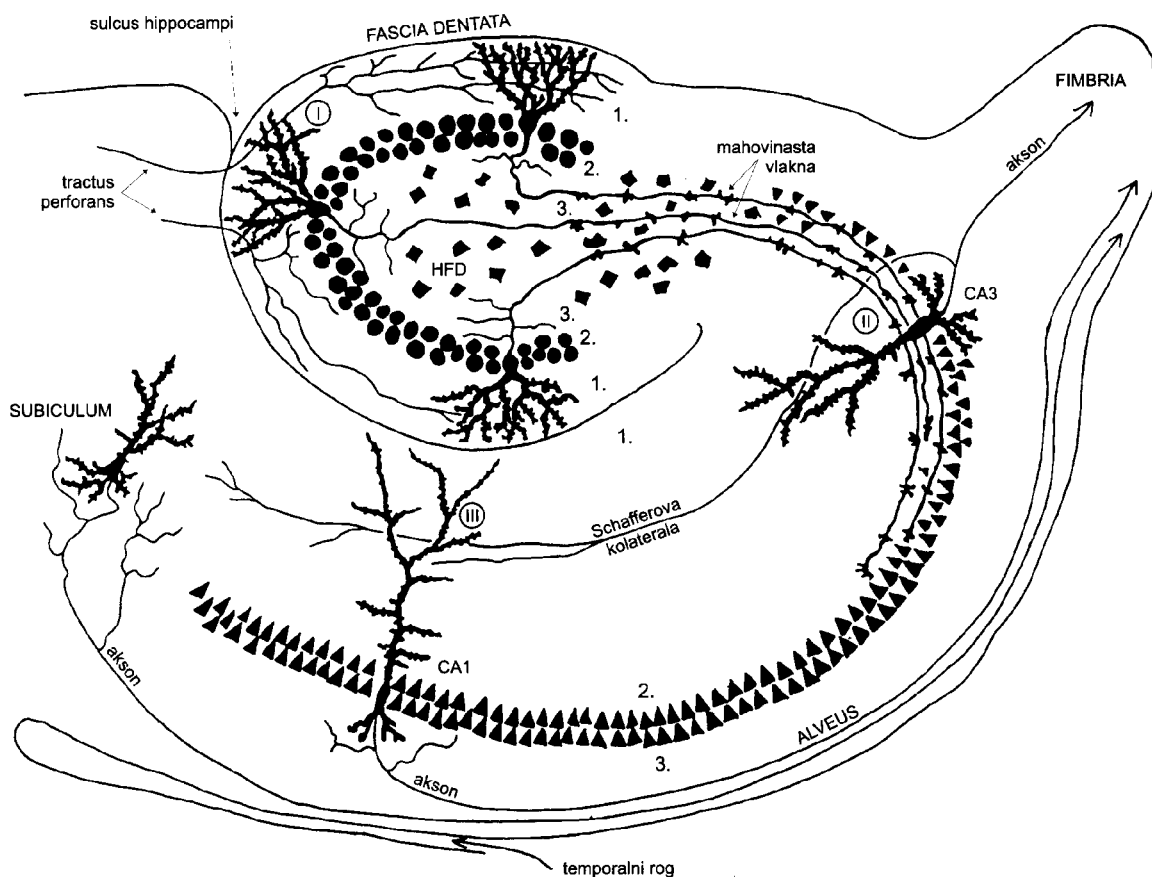
Tri glavna dijela središnjeg limbičkog kontinuum su: septalno-preoptičko područje, hipotalamus i limbičko polje mezencefalona

Neke strukture telencefalona, diencefalona i tegmentuma mezencefalona oblikuju kontinuiran rostrokaudalni niz sive i bijele tvari uz središnju crtu, a funkcionalno su tijesno povezane i među sobom i s ostalim dijelovima limbičkog sustava. Cijeli taj sustav nazivamo **središnji limbički kontinuum**. Središnji dio tog sustava je **hipotalamus**, prednji kraj sustava je **septalno-preoptičko područje** (što je opsežno povezano s amigdalama, hipokampusom, mediobazalnim telencefalonom i njušnim sustavom), a kaudalni kraj sustava su različite strukture što oblikuju **limbičko polje mezencefalona**. Središnji limbički kontinuum (sl. 38-6) čini srž limbičkog sustava zbog

sljedećih razloga:

- 1) Tuda prolaze uzlazne projekcije što povezuju autonomne i osjetno-motoričke visceralne strukture rombencefalona s hipotalamusom.
- 2) Tuda prolaze silazne projekcije preko kojih hipotalamus djeluje na somatske i visceralne izvršne strukture moždanog debla i kralježnične moždine.
- 3) Tuda prolaze i svi monoaminski i acetilkolinski uzlazni sustavi iz moždanog debla na putu do diencefalona i telencefalona.
- 4) *Corpus mamillare* povezuje taj sustav s Papezovim krugom.
- 5) Hipotalamo-hipofizni sustav ima središnju ulogu u nadzoru nad neuroendokrinim funkcijama.
- 6) Amigdala, hipokampalna formacija, limbička moždana kora i isocortex s tim su kontinuumom povezani brojnim dodatnim i dvosmjernim neuronskim vezama.

Većinu struktura središnjeg limbičkog kontinuum povezuju tri uzdužna (rostrokaudalna) snopa aksona: *fasciculus telencephalicus medialis* (= MFB snop, engl. medial forebrain bundle), *fasciculus longitudinalis dorsalis* (FLD = Schützov snop) i *stria medullaris thalami*.



Slika 38-4. Trisynaptički put retrokomisurnog hipokampusa (vrlo pojednostavljen i ponešto izmijenjen crtež prema izvornom Cajalovom preparatu, načinjenom u kunića – Cajal, 1911). Prvi neuron puta su aksoni piramidnih neurona II. i III. sloja entorinalnog polja što oblikuju **tractus perforans** i sinaptički završe na dendritima zrnatih stanica FD. Aksoni zrnatih stanica (**mahovinasta vlakna**) prolaze kroz *hilus fasciae dentatae* (HFD) i sinaptički završe na piramidnim neuronima polja CA3. Aksoni tih neurona šalju **Schafferove kolaterale** na piramidne neurone polja CA1. Aksoni piramidnih neurona polja CA1 odlaze manjim dijelom u *alveus*, a većim dijelom u *subiculum*. Za ostale pojedinosti vidi tekst.

Septalno i preoptičko područje su medijalni nastavak mediobazalnog telencefalona

Septalno područje (*regio septalis*) je malo područje telencefalona što sudjeluje u velikom broju funkcija (hranjenje, pijenje, mokrenje, defekacija, spolno ponašanje i razmnožavanje, agresivnost). Septum je čvrno mjesto brojnih neuronskih krugova što povezuju hipokampalnu formaciju, preoptičko područje, hipotalamus i monoaminske jezgre moždanog debla. Glavne jezgre tog područja su: *nucleus septalis lateralis*, *nucleus septalis medialis* i *nucleus diagonalis verticalis*. Obično medijalnu septalnu jezgru (= Ch1 skupina acetilkolinskih neurona) i okomitu dijagonalnu jezgru (Ch2 skupina) označavamo kao **medijalni septalni sklop**. Od aferentnih neuronskih veza septalnog područja ističemo moćnu projekciju iz retrokomisurnog hipokampusa za lateralnu septalnu jezgru (ti aksoni dolaze kao *forix praecommissuralis*), te brojna aferentna vlakna što dolaze iz preoptičkog područja, hipotalamusa i moždanog debla (posebice iz parabrahijalnih jezgara i dorzalne jezgre vagusa).

Od eferentnih neuronskih veza septalnog područja ističemo acetilkolinsku projekciju skupina Ch1 i Ch2 u retrokomisurni hipokampus i entorinalno polje. Od lateralne septalne jezgre polaze tri glavna snopa eferentnih aksona: a) masivna projekcija u Ch1 i Ch2, b) aksoni što kroz MFB snop odlaze u preoptičko područje, hipotalamus i tegmentum moždanog debla i c) aksone što kao *stria medullaris thalami* odlaze u intralaminarne jezgre talamusa i medijalnu habenularnu jezgru epitalamusa.

Preoptičko područje (*regio preoptica*) oblikuje dio prednje stijenke III. moždane komore. To je uski tračak neurona što se pružaju od prednje komisure do rostralnog ruba hijazme (sl. 38-1B). Glavne jezgre tog područja su *nucleus preopticus medialis* i *nucleus preopticus lateralis* (što se bez oštirih granica nastavlja u područje bazalnog telencefalona). U ljudskom mozgu u tom je području opisana i **spolno dimorfna jezgra**, što je mnogo veća (i ima više neurona) u muškaraca nego u žena, a ima promijenjen izgled i građu u homoseksualaca. Nadalje, na granici preoptičkog područja i prednjeg dijela hipotalamusa nalazi se još jedna važna jezgra

– *nucleus supraiasmaticus*, tj. **predvodnik svih cirkadijanih bioritmova** u sisavaca.

Lateralna i medijalna preoptička jezgra su opsežno povezane s ostalim limbičkim strukturama. **Medijalna preoptička jezgra** je uključena u brojne značajne funkcije: termoregulaciju, hranjenje, razmnožavanje, hipovolemijsku žeđ, modulaciju lučenja gonadotropina, muško spolno ponašanje, neke oblike ponašanja karakteristične za odnos majke i dojenčeta.

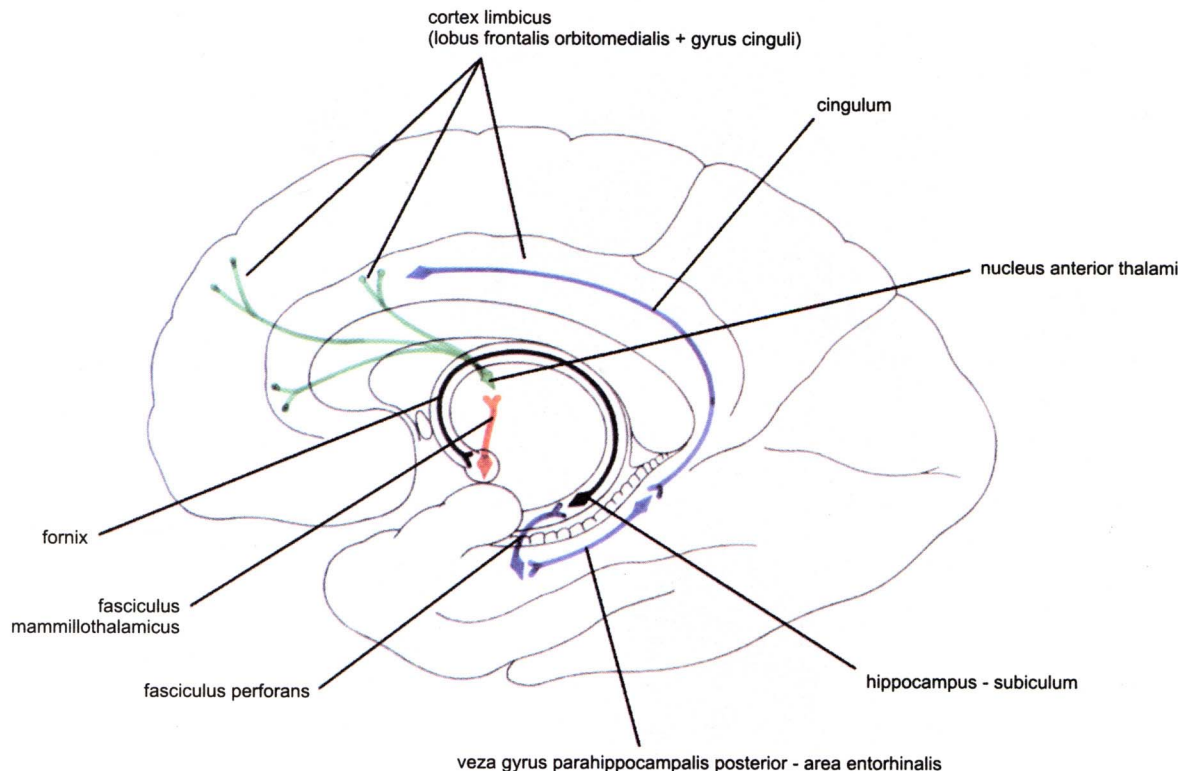
Hipotalamus je ključna postaja različitih neuronskih krugova limbičkog sustava

Hypothalamus je jedino područje međumozga vidljivo na bazi mozga (tri strukture na bazi mozga što su dijelovi hipotalamusa su: *chiasma opticum*, *infundibulum* i *corpora mamillaria*). U rostralkaudalnom smjeru hipotalamus dijelimo u tri područja (smještena iznad tri vidljive strukture na bazi mozga): **supraoptičko** (iznad hijazme), **tuberoinfundibularno** (iznad drška hipofize) i **mamilarno**. Hipotalamus dijelimo i u tri uzdužne zone (u smjeru od III. komore prema lateralno): **periventrikularnu** (vrlo tanki sloj

ispod endodima III. komore), **medijalnu** (u njoj je većina neurosekrecijskih neurona) i **lateralnu** (njezin je glavni sadržaj MFB snop). Granicu medijalnog i lateralnog područja označava *forix postcommissuralis* što kroz hipotalamus prolazi na putu do mamilarnog sklopa jezgara u kojima završava. Hipotalamus je dio Papezovog kruga, dio središnjeg limbičkog kontinuuma, sadrži histaminske neurone što se projiciraju u moždanu koru, MFB snop je glavni sadržaj lateralnog hipotalamusa, sve druge limbičke strukture opsežno su povezane s hipotalamusom, hipotalamus također nadzire aktivnost cijelog autonomnog živčanog sustava, a djelujući na hipofizu nadzire i aktivnost cijelog endokrinog sustava. Zbog svega toga, hipotalamus je ključna postaja različitih neuronskih krugova limbičkog sustava.

Limbičko polje mezencefalona sadrži 4 strukture: VTA, PAG, oralne rafe-jezgre i nucleus interpeduncularis

Limbičko polje mezencefalona obuhvaća najveći dio tegmentuma. Središnji dio tog polja je *substantia grisea centralis*, tj. velika srčasta nakupina malih neurona što okružuju *aqueaeductus mesencephali*. Stoga je danas vrlo proširen naziv **periakveduktalna griseja (PAG)** (sl. 36-1). PAG ima važnu ulogu u različitim funkcijama i vidovima ponašanja: glasovnom izražavanju emocija (npr. plakanju, kricima, jaucima, smijehu – PAG je veza između limbičkih struktura i *nucleus ambiguus* što inervira mišiće ždrijela i glasnica!), ženskom spolnom ponašanju (barem u štakora), regulaciji lučenja inzulina iz gušterače i regulaciji lučenja hormona nadbubrežne žlijezde. Ovdje ističemo dvije uloge PAG: ulogu u nocicepciji i ulogu u afektivnoj obrambenoj reakciji. PAG je ključna postaja u silaznom sustavu za nadzor nad prijenosom osjeta boli: PAG se moćno projicira u *nucleus raphe magnus* (u produljenoj moždini) od koje u dorzalni rog kralježnične moždine silazi rafespalni put. Posebno je zanimljiva uloga PAG u **afektivnoj obrambenoj reakciji**. Prijeteći i stresni podražaji mogu izazvati karakteristični slijed autonomnih reakcija i postupaka, što su posebno dobro proučeni u mačke. Somatomotoričke komponente te reakcije uključuju sljedeće: mačka uši polegne unazad, sikće i reži, a prednjom šapom nastoji ogrepsti i udariti stvarnog ili zamišljenog protivnika. Autonomne reakcije što prate takvo ponašanje su ove: proširenje zjenica, piloerekcija (nakostriješene dlake), ubrzanje srčanog bila i povišenje krvnog tlaka, pojačano i produbljeno disanje, sužavanje krvnih žila kože, bubrega i probavnog sustava, uz istodobno proširenje krvnih žila skeletnih mišića. Ukratko, uz znake pojačane napetosti, uzbuđenosti i simpatičke aktivacije, mačka pokazuje jasnu spremnost da se bori (ili da pobjegne, ako je neprijatelj odveć opasan) – to se često slikovito opisuje kao **reakcija “udari ili bježi”** (engl. fight or flight response), tj. **agonističko ponašanje**. Bitno je da takav “lažni bijes” (engl. sham rage) možemo izazvati i u odsutnosti stvarnih podražaja električnim podraživanjem PAG (kronično ugrađena mikroelektroda). Slični se učinci mogu izazvati i električnim podraživanjem susjednog, kaudalnog područja hipotalamusa. Čini se da u tom ponašanju ključnu ulogu ima neuronski krug što povezuje prednje područje hipotalamusa, ventromedijalnu jezgru hipotalamusa i PAG. Pritom je taj sustav pod znatnim utjecajem septalnog područja i amigdala.



Slika 38-5. Papezov krug. Za pojediniosti vidi tekst.

Nadalje, **ventralni dio tegmentuma** (što čini dno interpedunkularne udubine) sadrži nekoliko važnih limbičkih struktura: *nucleus interpeduncularis* i skup od 5 dopaminskih jezgrića za koje rabimo skupni naziv *area tegmentalis ventralis* (VTA). **Ventralna tegmentalna areja (VTA)** je zapravo kaudalni produljak lateralnog područja hipotalamusa (*area hypothalamica lateralis* – skupine neurona raštrkanih između aksona MFB snopa). Uzlazni dopaminski aksoni VTA ulaze u sastav MFB snopa. Ti aksoni posebno gusto inerviraju limbički dio strijatuma (*nucleus accumbens septi*), centralnu jezgru amigdala, motoričku i premotoričku moždanu koru, prefrontalnu asocijacijsku moždanu koru i paralimbička područja moždane kore (*gyrus cinguli* – polje 24, *area entorhinalis* – polje 8, prelimbički frontalni korteks – polje 32). Dopaminska projekcija iz VTA je uključena u regulaciju motoričkih, motivacijskih i afektivnih procesa i spoznajnih funkcija, a poremećaj tog dopaminskog sustava smatra se posebno značajnim za patofiziologiju shizofrenije i bolesti ovisnosti.

Pored toga, dvije serotoninske rafe jezgre smještene u mezencefalonu (*nucleus raphe dorsalis* = B7 te *nucleus centralis superior* = B6+B8) tijesno su vezane uz limbički sustav. Dorzalna rafa jezgra je krupna i smještena ventralno uz PAG u središnjoj crti, a *nucleus centralis superior* je smještena u središnjoj crti na prijelazu iz ponsa u mezencefalon. Serotoninski aksoni rafe jezgara također ulaze u sastav MFB snopa i inerviraju sva glavna područja diencefalona i telencefalona. Stoga se čini da imaju opću modulacijsku ulogu u regulaciji ponašanja i moždanih funkcija. Te dvije rafe jezgre primaju izravnu i neizravnu (preko *nucleus interpeduncularis*) projekciju iz habenula. To se smatra završnim dijelom polisinaptičkog puta kojim retrokomisurni hipokampus djeluje na rafe jezgre: *hippocampus – fornix praecommissuralis – septum – stria medullaris thalami – nucleus habenulae medialis et lateralis – tractus habenulointerpeduncularis*. U

rezu majmuna je prefrontalna moždana kora (polja 6, 9 i 10) jedini dio neokorteksa što se izravno projicira u rafe jezgre mezencefalona.

U sažetku, limbičko polje mezencefalona s ostalim (posebice limbičkim) područjima povezuju ovi snopovi: *tractus habenulointerpeduncularis*, *tractus mamillothalamicus*, FLD i MFB (pritom je osobito bitna dopaminska i serotoninska projekcija unutar MFB snopa).

MFB i FLD oblikuju ventralni put središnjeg limbičkog kontinuuma

MFB snop (MFB = medial forebrain bundle = *fasciculus telencephalicus medialis*) je središnji uzdužni (rostrokaudalni) put što dvosmjerno povezuje sve strukture središnjeg limbičkog kontinuuma. Taj snop seže od septalnog područja do lateralnog tegmentuma mosta i produljene moždine, a ujedno oblikuje glavni sadržaj lateralnog dijela hipotalamusa. MFB je vrlo složen snop, sastavljen od niza kratkih i dugih uzlaznih i silaznih aksona. Najvažnija komponenta MFB snopa su uzlazni monoaminski aksoni što tuda prolaze na putu do međumozga, bazalnih ganglija i moždane kore: noradrenalinški aksoni (iz *nucleus locus coerulei*), serotoninski aksoni (iz rafe jezgara mezencefalona) te dopaminski aksoni (iz VTA i SNc). Tuda prolaze i acetilkolinški aksoni skupina Ch5 i Ch6 (za talamus). Nadalje, kroz MFB snop aksoni iz centralne jezgre amigdala, septalno-preoptičkog područja hipotalamusa i silaze u moždano deblo, a istim putem uzlaze brojni drugi aksoni iz moždanog debla, što inerviraju limbička područja diencefalona i telencefalona.

Fasciculus longitudinalis dorsalis (FLD = Schützov snop) je također složen snop sastavljen od tankih uzlaznih i silaznih aksona, a seže od stražnjeg dijela hipotalamusa do kaudalnog dijela produljene moždine. Cijelom duljinom FLD je smješten periventrikularno (uz stijenku III. komore

i uz *aqueductus mesencephali*, odnosno blizu središnje crte ispod dna IV. komore).

Habenula je ključna postaja dorzalnog puta središnjeg limbičkog kontinuuma

Zaseban snop dvosmjerno povezuje septalno-preoptičko područje s habenulama (jezgre epitalamusa) – to je *stria medullaris thalami*, što se vidi na granici medijalne i dorzalne površine talamusa (sl. 38-6 i 38-7). Habenula se sastoji od dvije jezgre: *nucleus habenulae medialis* i *nucleus habenulae lateralis*. Od obje jezgre odlazi jedinstven snop u tegmentum mezencefalona: *tractus habenulointerpeduncularis* (= *fasciculus retroflexus Meynerti*). No, iako te projekcije teku kao jedinstven snop, aferentno-eferentne veze medijalne i lateralne habenularne jezgre su različite.

Medijalna habenularna jezgra prima aferentna vlakna (kroz *stria medullaris thalami*) iz septalnih skupina Ch1 i Ch2, te aferentna vlakna iz rafe jezgara i PAG mezencefalona (ta vlakna uzlaze kroz *tractus habenulointerpeduncularis*). Eferentni aksoni iz medijalne habenularne jezgre odlaze kroz *tractus habenulointerpeduncularis* isključivo u *nucleus interpeduncularis* (neparnu jezgru smještenu u središnjoj crti u ventralnom tegmentumu mezencefalona).

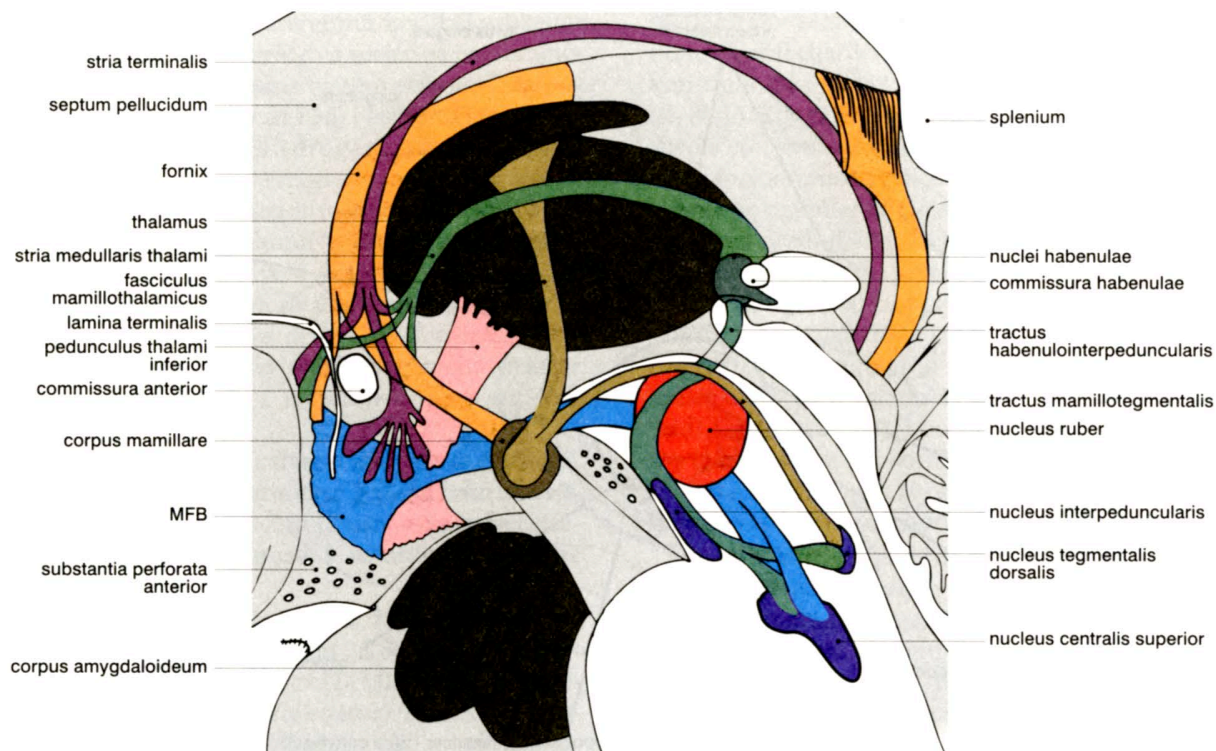
Lateralna habenularna jezgra prima aferentna vlakna iz septuma (*nucleus diagonalis verticalis* = Ch2), bazalnog telencefalona (*nucleus diagonalis horizontalis* = Ch3 te *nucleus basalis Meynerti* = Ch4), medijalnog odsjeka paliduma (GPi), te limbičkog polja mezencefalona (VTA, PAG i rafe jezgre). No, njezini eferentni aksoni mimoilaze interpedunkularnu jezgru i završavaju u rafe jezgrama (*nucleus raphe dorsalis* i *nucleus centralis superior*), PAG i zbijenom dijelu supstancije nigre (SNc). Ta projekcija za SNc zatvara neuronski krug kojim limbički sustav može djelovati na motoričko ponašanje: SNc – *striatum* – *pallidum* – *habenula* – SNc.

Opisane projekcije oblikuju **dorzalni put** središnjeg limbičkog kontinuuma. No, iako su te veze lako uočljive i odavno poznate, njihove funkcije još uvijek slabo poznajemo.

Lateralna retikularna formacija moždanog debla sadrži 4 skupine struktura povezanih s limbičkim sustavom i uključenih u visceralne i autonomne funkcije

Lateralni, **parvocelularni** dio retikularne formacije je dobro razvijen jedino u rombencefalonu (*medulla oblongata* + *pons*) i vrlo je složene citoarhitektonske građe. Ovdje ističemo 4 skupine struktura tog područja (vidi sl. 17-3) što su uključene u visceralne i autonomne funkcije i tijesno vezane uz limbički sustav, a uz to sadrže noradrenalinske i acetilkolinске jezgre.

- 1) **Nucleus reticularis parvocellularis**: to je glavni izvor aferentnih neurona za motoričke jezgre moždanih živaca rombencefalona (neke od tih jezgara su i smještene u tom dijelu retikularne formacije) i ima ključnu ulogu u refleksima posredovanim tim živcima (npr. gutanju, kašljanju, povraćanju, kihanju). U tom je području i noradrenalinska skupina A5.
- 2) **Area reticularis superficialis ventrolateralis (ARSVL)**: to je citoarhitektonski heterogena ali funkcionalno jedinstvena zona uključena u regulaciju srčano-krvožilnog sustava i disanja te supresiju boli, a posebno je dobro povezana s PAG, parabrahijalnim jezgrama, Kölliker-Fuseovom jezgrom, solitarnom jezgrom i hipotalamusom, te respiracijskim motoneuronima (*nucleus phrenicus* u C2-C4) i preganglijskim simpatičkim neuronima. Uz ARSVL su vezane i noradrenalinska skupina A1 i adrenalinska skupina C1.
- 3) **Tegmentum pontis laterale**: to je prošireni rostralni



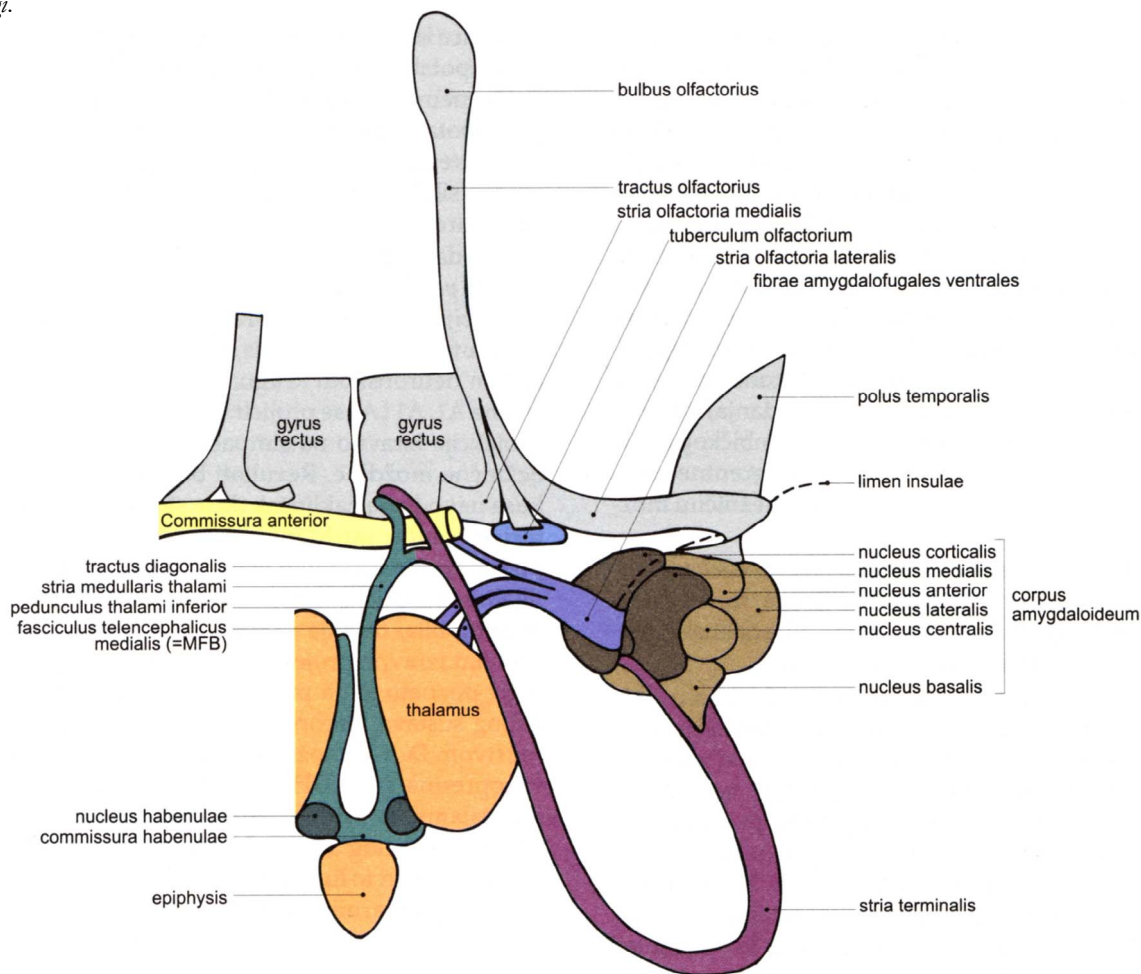
Slika 38-6. Strukture i neuronske veze središnjeg limbičkog kontinuuma. Za pojedinosti vidi tekst. Pojednostavljeni crtež prema Nieuwenhuys i sur. (1988).

kraj lateralne retikularne formacije, u kojem su dvije važne skupine neurona: a) *nuclei parabrachiales* (*nucleus parabrachialis lateralis* + *nucleus parabrachialis medialis*) i b) *nucleus Kölliker-Fuse*. Te dvije skupine neurona oblikuju **parabrahijalno polje** (*area parabrachialis*). Naime, jezgre su smještene s obje strane polaznog dijela gornjih krakove je *brachia conjunctiva*. Nadalje, u tom su području i noradrenalinaska jezgra *nucleus locus coerulei* (A6+A4) te acetilkolinaska skupine Ch5 (*nucleus tegmenti pedunculopontinus* = NTP) i Ch6 (*nucleus tegmenti dorsolateralis* = NTD). To je područje (posebice parabrahijalno polje) tijesno povezano s ARSVL, solitarnom jezgrom i dorzalnom jezgrom vagusa, centralnom jezgrom amigdala, intersticijskom jezgrom strije terminalis (*nucleus interstitialis striae terminalis* = NIST) i inzulom, a bitno je za regulaciju rada srčano-krvožilnog, respiracijskog i probavnog sustava. Zbijeni dio (*pars compacta*) pedunkulopontine jezgre (NTPc) je zapravo **lokomocijsko područje mezencefalona**. Naime, električnim podraživanjem tog područja u decerebrirane mačke ili štakora izazivamo koordiniranu lokomotivnu pokretu hodanja na pokretnoj traci. NTPc prima projekcije iz limbičkog dijela strijatuma (*nucleus accumbens septi*), a eferentne aksone šalje u retikularnu formaciju i u kralježničnu moždinu.

- 4) **Glavna osjetna visceralna jezgra, *nucleus solitarius*, te glavna parasimpatička jezgra, *nucleus dorsalis nervi vagi*.**

Uz njih su vezane adrenalinska skupina C2 i noradrenalinaska skupina A2.

U štakora i mačke, medijalna parabrahijalna jezgra je ključna struktura za obradu i prijenos (prema inzuli) okusnih informacija. Stoga je neki nazivaju **okusnim poljem mosta** (engl. *pontine taste area*). Jezgra prima moćnu aferentnu projekciju iz okusnog pola (*polus gustatorius*) solitarne jezgre (u kojem završe primarna okusna vlakna VII., IX. i X. živca), a šalje eferentnu projekciju u VPM jezgru talamusa (odatle projekcija odlazi u okusnu moždanu koru inzule i frontalnog operkuluma). No, nije sigurno da istu ulogu ta jezgra ima i u ljudskom mozgu. Naime, dosad je u majmuna opisana jedino izravna projekcija okusnog pola solitarne jezgre u VPM jezgru talamusa. No, medijalna parabrahijalna jezgra prima i visceralne osjetne informacije iz kaudalnog dijela solitarne jezgre, a projicira se i u centralnu jezgru amigdala i bazalni telencefalona te izravno u moždanu koru inzule. Stoga se općenito smatra da su okusne i visceralne informacije na razini moždane kore predstavljene u inzuli i –frontoparijetalnom operkulumu, te da sustav solitarne jezgre - parabrahijalno polje - ARSVL - centralna jezgra amigdala - lateralni hipotalamus - NIST - inzula ima ključnu ulogu u visceralnim (srčano-krvožilnim, respiracijskim i probavnim) refleksima, regulaciji visceralnih funkcija i autonomnim reakcijama što prate emocionalno ponašanje. *Nucleus Kölliker-Fuse* bar djelomice odgovara fiziološki definiranom pneumotaksijskom centru, a također je moćno povezana uz solitarnu jezgru, ARSVL, preoptičko-



Slika 38-7. Shema odnosa amigdala, ventralnog amigdalofugalnog puta, strije terminalis, strije medularis, MFB snopa i njušnog sustava. Za pojedinosti vidi tekst. Pojednostavljeni crtež prema Nieuwenhuys i sur. (1988).

hipotalamičko lateralno područje i centralnu jezgru amigdala, dok moćne silazne projekcije šalje u kaudalni dio produljene moždine i kralježničnu moždinu (za respiracijske motoneurone u *nucleus phrenicus* i za simpatičke preganglijske neurone).

ARSVL glavne aferentne informacije prima iz kaudalnog dijela solitarne jezgre (opće viscerosenzibilno područje), a potom te visceralne informacije (posebice kardiovaskularne i baroreceptivne) dostavlja u hipotalamus. Taj uzlazni sustav aktivira vazopresinske neurone supraoptičke i paraventricularne jezgre hipotalamusa i time pojača lučenje vazopresina (= antidiuretski hormon, ADH). Nadalje, ARSVL šalje moćne silazne projekcije na autonomne i respiracijske neurone kralježnične moždine.

Čini se da su noradrenalske skupine A1, A2 i A5 posebno uključene u kontrolu kardiovaskularnog i respiracijskog sustava. Osim što inerviraju brojne strukture moždanog debla, te jezgre sudjeluju u sljedećem neuronskom krugu: solitarna jezgra se projicira na A1, A1 i A2 se projiciraju u A5, a A5 šalje silazne projekcije izravno na simpatičke motoneurone kralježnične moždine. Rezultati brojnih fizioloških pokusa navode na zaključak da je skupina A5 **vazomotorički centar moždanog debla**. Štoviše, električno podraživanje centralne jezgre amigdala, NIST i medijalne preoptičke jezgre može uzrokovati promjene srčanog bila, disanja i krvnog tlaka, a sve te jezgre primaju izravne projekcije iz skupina A1 i A2. Osim toga, poznato je da periferni receptori srčano-krvožilnog sustava (baroreceptori i kemoreceptori) posredstvom IX. i X. moždanog živca djeluju na lučenje vazopresina u paraventricularnoj jezgri hipotalamusa. Pritom baroreceptori i receptori za istežanje srčanog atrija inhibiraju lučenje ADH, dok kemoreceptori to lučenje vjerojatno potiču. Centralni nastavci primarnih osjetnih neurona IX. i X. živca završavaju u solitarnoj jezgri, ona se projicira u A1/A2, a A1 i A2 šalju eferentne aksone izravno u paraventricularnu i supraoptičku jezgru hipotalamusa.

Corpus amygdaloideum je bazalni ganglij limbičkog sustava smješten u vrhu sljepoočnog režnja

Corpus amygdaloideum (= *amygdala*) je velik sklop jezgara smješten u dorzomedijalnom dijelu vrha sljepoočnog režnja (gdje oblikuje dio rostromedijalne i rostrodorzalne stijenke donjeg roga lateralne moždane komore – sl. 28-1B,C,D). Amigdala su glavni bazalni ganglij limbičkog sustava (nastaju od slične razvojne osnove kao neostriatum). U odraslom mozgu, dokaz njihove izvorne povezanosti s neostrijatumom je činjenica da rep kaudatusa (smješten u krovu donjeg roga) završi tako što se stopi s amigdalama. Jezgre amigdala dijelimo u dvije glavne skupine, kortikomedijalnu i mnogo veću bazolateralnu. Glavne jezgre **kortikomedijalnog područja** su: *nucleus corticalis amygdalae* i *nucleus medialis amygdalae*. Glavne jezgre **bazolateralnog područja** su: *nucleus lateralis amygdalae*, *nucleus basalis amygdalae* i *nucleus basalis accessorius amygdalae*. Pored toga, **nucleus centralis amygdalae** ima posebnu funkcionalnu ulogu i neuronske veze, pa ju je najpogodnije razmatrati kao zasebni dio amigdala (inače se obično svrstava u kortikomedijalnu skupinu). Ta centralna jezgra tijesno je povezana s repom kaudatusa i s **intersticijskom jezgrom strije terminalis** (*nucleus interstitialis striae terminalis* = NIST). Tri velika snopa aksona povezuju amigdala s ostalim moždanim područjima. To su: **stria olfactoria lateralis**,

stria terminalis i **ventralni amigdalofugalni put**. *Stria olfactoria lateralis* je dio njušnog sustava.

Eferentni aksoni iz amigdala odlaze u brojna moždana područja: a) septalno-preoptičko područje i hipotalamus, b) talamus, c) brojna područja moždanog debla, d) corpus striatum i e) brojna područja moždane kore. Aferentna vlakna za amigdala uglavnom dolaze iz onih područja u koja se amigdala projiciraju.

Ventralni amigdalofugalni put i stria terminalis povezuju amigdala i septalno-preoptičko područje

Ventralni amigdalofugalni put zapravo je dvosmjerni put, sastavljen od velike mase aksona što se lepezasto šire od amigdala kroz bazalni telencefalon (*substantia innominata*) do diencefalona i septalno-preoptičkog područja (sl. 38-7). Dio aksona se odvoji i inervira medijalni frontalni korteks, drugi dio završava u septalnom i lateralnom preoptičkom području, a treći dio kroz donji pedunkul talamusa ulazi u magnocelularni dio mediodorzalne jezgre talamusa (MDmc). Iz centralne jezgre amigdala polaze brojni aksoni što kroz ventralni amigdalofugalni put dospiju u MFB snop i potom u moždano deblo – to je **amigdalotegmentalna projekcija**). Aksoni tog puta inerviraju acetilkolinske skupine Ch3 i Ch4, NIST, kaudalni dio lateralnog hipotalamusa, a kad dospiju u moždano deblo inerviraju brojne strukture, npr. *nucleus peripeduncularis*, SNc, VTA, *nucleus cuneiformis*, *nuclei raphe*, PAG, *nucleus locus coerulei*, retikularnu formaciju rombencefalona, *nucleus dorsalis nervi vagi*, *nucleus solitarius*, *nuclei parabrachiales*, pa i gornje segmente vratnog dijela kralježnične moždine.

Tim putem do amigdala također dospijevaju aksoni što polaze iz acetilkolinskih skupina Ch3 i Ch4, vlakna iz hipotalamusa (no dio aksona iz hipotalamusa do amigdala dospijeva i kroz striju terminalis), vlakna iz intralaminarnih jezgara talamusa, CGM, vlakna iz parabrahijalnih jezgara moždanog debla, te glavnina monoaminskih (DA, NA, 5HT) aksona što prethodno prolaze kroz MFB snop do septalnog područja. Dio acetilkolinskih i monoaminskih aksona do amigdala dospijeva i kroz striju terminalis. **Stria terminalis** polazi od kaudalno-medijalnog dijela amigdala, u luku teče duž medijalnog ruba repa kaudatusa u krovu donjeg roga, potom leži u završnom žlijebu (*sulcus terminalis*) između kaudatusa i dorzalne površine talamusa, dospijeva iznad prednje komisure i tu se podijeli u tri dijela (sl. 38-6 i 38-7).

Prekomisurni (= **suprakomisurni**) dio što silazi ispred prednje komisure i inervira septalno područje, a znatan dio tih aksona zavije oko prednje komisure prema kaudalno i potom inervira medijalno preoptičko i prednje hipotalamičko područje;

- 2) **Komisurni** dio što ulazi u sastav prednje komisure i tako povezuje lijeva i desna amigdala;
- 3) **Postkomisurni** dio što silazi kaudalno od prednje komisure i inervira intersticijsku jezgru strije terminalis (NIST) i rostralni dio hipotalamusa.

Stria terminalis zapravo je dvosmjerni snop, što povezuje amigdala i septalno-preoptičko područje. Tim snopom također prolaze aksoni iz amigdala za *neostriatum* i *nucleus accumbens septi*. Cijelom duljinom strije terminalis, između njezinih aksona raštrkani su brojni neuroni, što su posebno brojni u njezinom rostralnom dijelu (u području prednje komisure). Sve te neurone nazivamo skupnim nazivom *nucleus interstitialis striae terminalis* (NIST – engl. BNST od bed

nucleus of the stria terminalis). NIST je zapravo izmješteni dio sustava kortikomedijalnih jezgara amigdala i centralne jezgre amigdala, iako je rostralno praktički srasla s jezgrama septalnog, preoptičkog i prednjeg hipotalamičkog područja. Stoga danas mnogi autori zapravo govore o NIST kao strukturi što povezuje amigdala i septalno-preoptičko područje, tj. o **septo-amigdaloidnom kontinuumu**. U nekih glodavaca (zamorac), ta jezgra ima izražen spolni dimorfizam – naime, u mužjaka je NIST dvostruko veća nego u ženki. NIST prima aferentna vlakna iz moždane kore (inzula i subikulum), amigdala (poglavito medijalne i centralne jezgre), hipotalamusa i moždanog debla (posebice iz PAG, VTA, parabrachijalnih jezgara i dorzalne jezgre vagusa). Te projekcije iz moždanog debla posebno su značajne stoga što prenose interoceptijske informacije (iz solitarne jezgre) u amigdala.

NIST šalje eferentna vlakna u amigdala (kroz ventralni amigdalofugalni put, poglavito u medijalnu i centralnu jezgru), u mediobazalni telencefalon i *nucleus accumbens septi*, te (kroz MFB snop) u preoptičko područje i hipotalamus. Nadalje, velik broj aksona iz NIST kroz MFB snop silazi u moždano deblu u lateralni tegmentum ponsa i oblongate (za monoaminske jezgre i jezgre uključene u visceralne i autonomne funkcije) – posebice su gusto inervirane solitarna jezgra i dorzalna jezgra vagusa. Zapravo, NIST se u moždanom deblu projicira u ista ona područja u koja se projicira i centralna jezgra amigdala. Napokon, putem *stria medullaris thalami*, NIST se projicira u lateralnu habenularnu jezgru, a putem daje ogranke za intralaminarne jezgre talamusa.



Slika 38-8. Dijagram odnosa glavnih neuronskih putova i krugova limbičkog sustava. Ova slika je sažetak anatomskog dijela gradiva ovog poglavlja, pa stoga prikazane putove i krugove trebate naučiti za ispit. Prema Nieuwenhuys i sur. (1988), uz dopuštenje. 1. cingulum; 2. fornix; 3. stria terminalis; 4. stria medullaris thalami; 5. nucleus anterior thalami; 6. nucleus medialis thalami; 7. nuclei habenulae; 8. tractus mamillothalamicus; 9. fasciculus longitudinalis dorsalis; 10. commissura anterior; 11. tractus mamillopeduncularis; 12. tractus habenulointerpeduncularis; 13. fasciculus telencephalicus medialis (= MFB snop); 14. pedunculus corporis mamillaris; 15. corpus mamillare; 16. ansa peduncularis (= ventralni amigdalofugalni put); 17. bulbus olfactorius; 18. stria olfactoria lateralis; 19. corpus amygdaloideum; 20. hippocampus.

Amigdala su dvosmjerno povezana s brojnim područjima moždane kore

Amigdala šalje eferentne aksone u limbička polja (prepiriformno i periamigdaloidno polje, *subiculum*), paraličmička polja (entorinalno i peririnalno polje, parasubiculum, temporalni pol, prednji dio cingularne vijuge, orbitofrontalna kora, inzula) i brojna izokortikalna polja moždane kore: heteromodalna asocijacijska (prefrontalna kora i donji tjemeni režnjić), unimodalna asocijacijska, pa čak i primarna osjetna polja. Aferentne aksone amigdala također primaju iz svih tih polja. Dakle, aferentno-eferentne veze amigdala su vrlo složene, pa ćemo istaknuti samo one koje jasno ukazuju na funkcionalni položaj amigdala unutar limbičkog sustava.

Limbička i paraličmička kortikalna polja upravljaju održavanjem homeostaze i usklađuju unutarnja stanja organizma s realnostima vanjskog svijeta

Pri podjeli kortikalnih polja limbičkog sustava u limbička i paraličmička polja (za detaljan opis vidjeti 18. poglavlje!), bitno je uočiti da su limbička polja zapravo dijelovi unutarnjeg prstena limbičkog režnja, kojem su pridruženi mediobazalni telencefalon, *rhinencephalon* i amigdala. Paraličmička polja su zapravo vanjski prsten limbičkog režnja, kojem su pridodani neki dijelovi izokorteksa. Orbitofrontalna kora, inzula i temporalni pol okružuju paleokortikalna limbička polja (*cortex praepyriiformis* i *substansia perforata anterior*), a paraličmička polja cingularne i parahipokampalne vijuge su smještena uz arhikortikalni hipokampus. *Cortex praepyriiformis* je ujedno i primarno njušno polje moždane kore.

Limbička polja su dio moždane kore najtjesnije povezan s hipotalamusom. Kako hipotalamus nadzire autonomni i endokrini živčani sustav i ima ključnu ulogu u održavanju homeostaze, cirkadijanih bioritmova i upravljanju instinktivnim i nagonskim oblicima ponašanja što su usmjereni na razmnožavanje i preživljavanje jedinke i vrste, limbička polja moždane kore imaju važnu ulogu u četiri skupine fizioloških funkcija i oblika ponašanja: 1) upravljanje hormonskom ravnotežom i tonusom simpatičkog i parasimpatičkog sustava, 2) modulaciji nagona i motivacijskih stanja, 3) doživljavanju i izražavanju emocija te 4) učenju i pamćenju.

Paraličmička i heteromodalna asocijacijska polja moždane kore povezuju limbička polja s primarnim osjetno-motoričkim i unimodalnim asocijacijskim poljima. Paraličmička i heteromodalna polja povezuju i usklađuju unutarnja stanja i potrebe organizma s njegovim djelovanjem u okolnom svijetu.

Uzajamna povezanost neuronskih krugova i putova limbičkog sustava

Zbog goleme složenosti i brojnosti neuronskih veza limbičkog sustava, pogodno je još jednom sažeto istaknuti neka njihova ključna obilježja. Najmoćnije kortikalne projekcije za amigdala dolaze iz inzule, za retrokomisurni hipokampus iz entorinalnog i peririnalnog korteksa, a za prepiriformni korteks i mediobazalni telencefalon iz kaudalnog orbitofrontalnog korteksa i temporalnog pola. Hipotalamus se oskudno projicira u cijelu moždanu koru (histaminski sustav!), no

moćne projekcije šalje jedino u limbička polja te u mediobazalni telencefalon i amigdala.

Heteromodalna asocijacijska polja su poglavito povezana s paraličmičkim i unimodalnim asocijacijskim poljima, a unimodalna polja su poglavito povezana s primarnim osjetno-motoričkim poljima. U ljudi i majmuna ne postoje izravne projekcije iz limbičkih ili paraličmičkih polja u primarna osjetna polja (drugi niži sisavci, npr. glodavci, imaju takve projekcije!). Moguće je da takvo ustrojstvo kortiko-kortikalnih veza ima evolucijsko (adaptivno) značenje u primata – tako se možda osigurava da početna faza kortikalne obrade osjetnih informacija bude “objektivna” i neovisna o nagonima i motivacijskim stanjima. Vjerojatno zbog toga emocionalna stanja ne utječu na percepciju visine tona ili oblika gledanog predmeta. Tzv. “vodoravne” veze (veze funkcionalno srodnih kortikalnih polja) su posebno dobro razvijene upravo u limbičkim, paraličmičkim i heteromodalnim poljima. Primjerice, inzula i cingularni korteks su opsežno povezani i međusobno i sa svim ostalim paraličmičkim poljima. Takve vodoravne veze su mnogo slabije razvijene u unimodalnim i primarnim osjetno-motoričkim poljima. Primjerice, primarna osjetna polja (vidno, slušno, somatosenzibilno) međusobno uopće nisu izravno povezana – jedina iznimka je tijesna povezanost primarnog somatosenzibilnog i primarnog motoričkog korteksa. Isto tako, lijevo i desno primarno vidno polje uopće nisu povezani kalozalnim (komisurnim) projekcijama.

Čini se da je glavna zadaća primarnih i unimodalnih polja “vjerni” prijenos osjetnih informacija (ili motoričkih zapovjedi), dok heteromodalna, limbička i paraličmička polja imaju izrazito “integracijske” funkcije.

Nadalje, i amigdala i hipokampus primaju opsežne projekcije iz istih paraličmičkih i heteromodalnih polja. No, jedino amigdala primaju projekcije i iz nekih unimodalnih asocijacijskih polja (npr. vidnog inferotemporalnog korteksa). Štoviše, dok hipokampus eferentne veze šalje poglavito u susjedni paraličmički (entorinalni i peririnalni) korteks te oskudnu projekciju u orbitofrontalni korteks, amigdala šalju moćne eferentne projekcije ne samo u druga paraličmička polja, nego i u heteromodalna polja, unimodalna asocijacijska polja, pa čak i oskudnu projekciju u primarnu osjetnu koru.

Osim toga, i hipokampus i amigdala šalju eferentne aksone u limbički strijaturni (*nucleus accumbens septi*), no jedino amigdala se projiciraju i u neostrijaturni (kaudatus i putamen) s im da je projekcija jednosmjerna (nema povratnih projekcija iz strijaturni u amigdala).

I veze amigdala i hipokampusa s mediobazalnim telencefalonom su bitno različite: hipokampus prima moćnu projekciju iz medijalne septalne i okomite dijagonalne jezgre, a šalje eferentnu projekciju u lateralnu septalnu jezgru. Amigdala nemaju izravnih veza sa septalnim područjem, nego su dvosmjerno povezana s bazalnim telencefalonom (*nucleus basalis Meynerti* – Ch4, *nucleus diagonalis horizontalis* – Ch3).

Limbičke jezgre talamusa (AV, AD, AM i LD) su dvosmjerno povezane s hipokampusom, ali ne i s amigdalama. Amigdala se projiciraju u MDmc jezgru talamusa, ali ne primaju povratnu projekciju iz te jezgre, nego iz intralaminarnih jezgara talamusa. Limbičke jezgre talamusa su glavni izvor talamokortikalnih aksona za stražnji cingularni korteks, retrosplenijalni korteks i paraličmička polja parahipokampalne vijuge. Te jezgre su i važna postaja

Papezovog kruga, jer u njima sinaptički završava *fasciculus mamillothalamicus*.

Napokon, hipokampus je dvosmjerno povezan s mamilarnim jezgrama hipotalamusa, dok amigdala s tim sklopom nemaju skoro nikakvih veza. Umjesto toga, amigdala su moćno povezana s ventromedijalnom jezgrom hipotalamusa i neuronima lateralnog područja hipotalamusa. Pored toga, za razliku od hipokampusa, amigdala su moćno i dvosmjerno povezana s brojnim strukturama moždanog debla. Jedine strukture moždanog debla koje se (osim u amigdala) projiciraju i u hipokampus su *nucleus locus coerulei* i rafe jezgre (oskudnu dopaminsku projekciju za hipokampus vjerojatno daje i VTA, što inače gusto inervira amigdala). Zaključno, ako su anatomske veze pokazatelj uloge u ponašanju, onda amigdala i hipokampus imaju vrlo različite uloge u ponašanju.

U limbički sustav ubrajamo: vanjski prsten limbičkog režnja (*gyrus cinguli* i *gyrus parahippocampalis*), unutarnji prsten limbičkog režnja (*hippocampus retrocommissuralis*), mediobazalni telencefalon (skupine Ch1-Ch4), amigdala i središnji limbički kontinuum (septalno-preoptičko područje, hipotalamus, limbičko polje mezencefalona).

Glavni snopovi limbičkog sustava su: *fornix*, MFB, FLD, *stria medullaris thalami*, *stria terminalis*, ventralni amigdalofugalni put, *fasciculus mamillothalamicus*, *fasciculus mamillothalamicus*, *fasciculus habenulointerpeduncularis*.

Glavni neuronski krugovi limbičkog sustava su: Papezov krug, trisinaptički krug retrokomisurnog hipokampusa (*fasciculus perforans* – mahovinasta vlakna – Schafferove kolaterale).

Glavne autonomne i visceralne strukture moždanog debla su: PAG u mezencefalonu; parabrahijalno polje u lateralnom tegmentumu ponsa; ARSVL sklop, solitarna jezgra i dorzalna jezgra vagusa u produljenoj moždini; retikularna formacija cijelog moždanog debla.

Strukture telencefalona i diencefalona koje izravno nadziru autonomne i visceralne strukture moždanog debla i kralježnične moždine su: hipotalamus, centralna jezgra amigdala, septalno-preoptičko područje i *nucleus interstitialis striae terminalis* (NIST).

Temeljne citoarhitektonske vrste moždane kore su: dvoslojni *palaocortex*, troslojni *archicortex*, obično petoslojni *mesocortex* i šestoslojni *isocortex*.

Temeljne funkcionalne skupine kortikalnih polja su: primarna osjetno-motorička polja, unimodalna i heteromodalna asocijacijska polja, limbička i paralimbička polja.

Funkcije limbičkog sustava

Koliko god je učenje građe i funkcije limbičkog sustava složeno i mukotržno, nema razumijevanja moždanih funkcija bez barem načelnog poznavanja ustrojstva i funkcija limbičkog sustava. U sljedećim odlomcima ćemo, uz namjerno izostavljanje mnogih značajnih pojedinosti, pružiti vrlo pojednostavljen prikaz glavnih funkcija limbičkog sustava (koje su obrađene i u narednim poglavljima!).

Amigdala i mediobazalni telencefalon "usmjeravaju" nagone prema odgovarajućem cilju i opaženom pridaju motivacijsko značenje

Amigdala su dvosmjerno povezana i s limbičkim i paralimbičkim poljima i s heteromodalnim i unimodalnim

poljima moždane kore te s mediobazalnim telencefalomom, hipotalamusom i moždanim deblom. Stoga *amigdala sudjeluju u regulaciji nagona, afektivnih i motivacijskih stanja, autonomnih i endokrinih funkcija*.

Klüver-Bucy sindrom nastaje kad se prekinu veze amigdala i moždane kore, tj. kad se amigdala operativnim zahvatom na majmunu odstrane. Prirodno je obilježje majmunovog ponašanja iskazivanje odbojnosti, nepovjerljivosti i određenog stupnja agresivnosti u susretu s neznancima ili neželjenim bićima (npr. znanstvenikom koji majmuna drži zatvorenog u kavezu), ali i razvijanje suptilnih socijalnih i hijerarhijskih odnosa s drugim članovima čopora (osobito ženka). Upravo ti vidovi ponašanja su poremećeni u Klüver-Bucyjevom sindromu, što ima tri bitna obilježja:

- 1) Majmun nastoji spolno općiti sa svakim (i ženka i mužjacima – bez obzira na posljedice, npr. da ga dominantni mužjak potom istuče), pa čak i sa svačim (okolnim predmetima što mu se zbog nečega učine pogodnim objektima);
- 2) Majmun više ne iskazuje uobičajenu odbojnost i agresivnost prema drugom članu čopora (ili čuvaru kaveza);
- 3) Majmun više gledanjem ne razlikuje jestivo od nejestivog, pa sve trpa u usta i nejestive predmete ispljune tek kad ga okusni receptori pouče o tome.

Zajedničko obilježje sva tri poremećaja je pogrešno usmjeravanje nagona na vidljive ciljeve u okolini. Naime, nije poremećen sam nagon, nego njegovo usmjeravanje na odgovarajući cilj. Primjerice, iako sve trpaju u usta, ti se majmuni ne prežderavaju niti postaju gojazni.

Ulogu amigdala u nagonima i emocijama otkrivaju nam i drugačiji pokusi. Na primjer, snimanjem aktivnosti amigdaloidnih neurona u slobodno pokretnih majmuna (kronično usađene mikroelektrode + telekomunikacijski sustav!) otkriveno je da se aktivnost tih neurona bitno pojača kad se majmun uključi u socijalni odnos s drugim članovima čopora (posebno ako je riječ o spolnom odnosu ili agresiji, tj. napadu ili obrani). Nadalje, odstranjenje amigdala uzrokuje izrazite promjene agresivnosti (majmun postaje abnormalno pitom i neagresivan), a zbog toga majmun pada na dno hijerarhijske ljestvice majmunske zajednice (nije u stanju odbraniti svoj status i prava i uz to čini kažnjive pogreške u socijalnim odnosima). Štoviše, glasovno izražavanje emocija i afektivnih stanja je poremećeno u majmuna bez amigdala. Isto tako, majmun bez amigdala (i pridruženih paralimbičkih polja) nije u stanju prepoznati značenje glasom ili pokretima izraženih emocija drugih majmuna.

Kliničko-patološki nalazi u ljudi navode na slične zaključke o ulozi amigdala. Primjerice, u bolesnika što pate od **temporalimbičke epilepsije**, epileptički napad je često praćen napadima besmislenog bijesa, snažnim osjećajima i neobičnim promjenama raspoloženja. Štoviše, takvi pacijenti imaju učestalije hormonske poremećaje, npr. nepravilne menstruacije, impotenciju, neplodnost, policističnu bolest jajnika. Do takvih promjena dovode i lezije ili električna stimulacija amigdala u pokusnih životinja.

Na temelju svega iznesenog, vjeruje se da su amigdala ključna izvršna struktura za svrhovito, adaptivno usmjeravanje nagona prema odgovarajućem cilju, te za izražavanje emocija što je primjereno situaciji. Nadalje, amigdala nedvojbeno sudjeluju u regulaciji autonomnih i endokrinih funkcija, a imaju posebnu ulogu i u "učenju

straha” te afektivnom povezivanju dvaju upamćenih podataka.

U štakora, lezija septalnog područja uzrokuje patološki pretjeranu emocionalnu reakciju na nove ili prijeteece podražaje, prekomjerno pijenje vode (*hyperdipsia*), privremeno prežderavanje (*hyperphagia*) i promjene sklonosti prema hrani određenog okusa. S druge strane, električno podraživanje septalnog područja izaziva osjećaj ugone.

U majmuna je elektrofiziološkim pokusima pokazano da je aktivnost neurona skupine Ch4 (*nucleus basalis Meynerti*) vezana uz motivacijska stanja i nagrađivanje ili kažnjavanje. Primjerice, kad majmun spazi nešto jestivo (a posebno ako je gladan i ako spazi omiljeni zalogaj), pojača se aktivnost neurona Ch4. Stoga se vjeruje da *bazalni telencefalon sudjeluje u uspostavljanju psihičkih asocijacija između opaženih predmeta i njihove motivacijske vrijednosti.*

Limbička i paralimbička polja analiziraju njušne i okusne informacije

Nasuprot sluhu, vidu i somatskoj osjetilnosti (funkcije primarnih osjetnih polja izokorteksa), njih i okus su vezani uz limbička i paralimbička polja moždane kore. To je vjerojatno stoga što su to kemijski osjeti, pa su se tijekom evolucije razvili od drugih kemorepcijskih sustava uključenih u održavanje homeostaze.

Primarno njušno polje je limbičko prepiriformno polje, što je tijesno povezano s okolnim paralimbičkim poljima (posebice entorinalnim i peririnalnim poljem) i amigdalama, a u analizu njušnih informacija je uključen i orbitofrontalni korteks. Primarno okusno polje je smješteno u frontalnom operkulumu tik uz prednji dio inzule te u samoj inzuli. Nakon ozljede temporalnog pola, prednje inzule ili kaudalnog orbitofrontalnog korteksa u majmuna, dolazi do poremećaja sposobnosti razlikovanja njušnih i okusnih podražaja. Takve ozljede i u ljudi uzrokuju poremećaje razlikovanja njušnih podražaja te poremećaje “njušnog” pamćenja, npr. upamćivanja ili prisjećanja/prepoznavanja određenih mirisa. Vjeruje se da su baš zbog navedenih razloga njušne i okusne halucinacije često obilježje temporolimbičke epilepsije. Napokon, njušne i okusne informacije imaju posebno važnu ulogu u hranjenju i spolnom ponašanju (posebice u životinja).

Paralimbička polja nadziru aktivnost hipotalamusa i autonomnog živčanog sustava i imaju ključnu ulogu u višim oblicima emocionalnog ponašanja

Glavni predvodnici i izvršitelji autonomne regulacije su hipotalamus, retikularna formacija, dorzalna jezgra vagusa i solitarna jezgra, te s njima povezana subkortikalna područja (centralna jezgra amigdala i NIST, parabrahijalno polje, ARSVL sklop). Međutim, aktivnost tih struktura nadziru paralimbička polja i po svemu sudeći usklađuju autonomnu aktivnost s trenutno prevladavajućim duhovnim i motivacijskim stanjima.

Odavno je poznato da su emocionalna stanja, raspoloženja, ali i spoznajni procesi, praćeni specifičnim vidovima aktivnosti autonomnog živčanog sustava. Npr. čovjek pocrveni od stida, probljedi od bijesa, a dok iščekuje ispit, srce mu lupa i znoje se dlanovi. Također je dobro poznata veza između mentalnog stresa i aktivnosti autonomnog živčanog sustava – stres može povisiti krvni tlak, potaknuti nastanak želučanog vrieda (*ulcus*) i drugih psihosomatskih

bolesti, pa čak i izazvati smrtonosne srčane aritmije u inače zdravom srcu.

I u majmuna i u ljudi, električno podraživanje prednjeg dijela inzule ili cingularne vijuge, temporalnog pola ili kaudalnog orbitofrontalnog korteksa, dovodi do pojave izraženih i postojanih reakcija autonomnog sustava. Podraživanje inzule obično uzrokuje promjene želučano-crijevne aktivnosti, dok podraživanje ostalih navedenih područja uglavnom izaziva promjene disanja i aktivnosti srčano-krvožilnog sustava. Neke od tih posljedica mogu biti upravo dramatične: prekid disanja, promjene krvnog tlaka za vrijednost veću od 100 mm Hg, a u zdravih majmuna je nakon trajnijeg podraživanja orbitofrontalnog korteksa uočena čak i pojava brojnih žarišta nekroze u srčanom mišiću!

Na temelju takvih nalaza, općenito se smatra da paralimbička polja integriraju mentalna stanja s obrascima aktivnosti autonomnog sustava, pa stoga vjerojatno imaju značajnu ulogu u patofiziologiji psihosomatskih bolesti, esencijalne hipertenzije (povišenje krvnog tlaka nepoznatog uzroka – jedna od glavnih kroničnih bolesti današnjice), a možda i nekih drugih srčanih bolesti. Stoga je Paul MacLean još 1949. godine paralimbička polja slikovito nazvao **visceralnim mozgom**. Naravno, paralimbička polja na te funkcije gotovo sigurno djeluju posredstvom polisinaptičkih putova – poglavito preko svojih projekcija u amigdala. Potom se amigdala (poglavito centralna jezgra i NIST) projiciraju i u hipotalamus i u strukture moždanog debla. U viših sisavaca i čovjeka, paralimbička polja sve više preuzimaju ključnu ulogu u regulaciji viših oblika emocionalnog ponašanja, raspoloženja i motivacijskih stanja, te upravljaju aktivnošću funkcionalno srodnih subkortikalnih struktura (primjerice, amigdala i hipotalamusa). Primjerice, ozljede kaudalnog orbitofrontalnog korteksa majmuna uzrokuju dramatičnu promjenu majmunove emocionalne reakcije na nove ili prijeteece podražaje. Takvi majmuni pri susretu s novim predmetima ili osobama iskazuju pojačanu odbojnost i nepovjerenje, ali smanjenu agresivnost. Uočite razliku u odnosu na amigdala: majmun bez amigdala u takvoj situaciji iskazuje ne samo smanjenu agresivnost, nego i smanjenu nepovjerljivost i odbojnost (postaje pitom i čuvar kaveza s njim može lako i sigurno postupati). Isto tako, majmuni s obostranim ozljedama prednje cingularne vijuge mnogo se jače preplaše iznenadnog podražaja, npr. gromoglasne buke, i mnogo dulje ostaju uzrujani nakon toga nego što je slučaj s normalnim majmunima.

Nadalje, ozljede orbitofrontalnog korteksa i temporalnog pola u majmuna ozbiljno poremete njihovu sposobnost uspješnog i prilagođenog odnošenja s ostalim članovima majmunske zajednice: uspostavljanja socijalnih veza, spolnih odnosa, prepoznavanja vlastitog i tuđeg mjesta u socijalnoj hijerarhiji, prepoznavanja komunikacijskog značenja glasanja, pokreta, stava tijela i izraza lica. Posljedica toga je progresivna i sve jača socijalna izolacija takvih majmuna. I kliničko-patološki nalazi u ljudi ukazuju da su paralimbička polja važna za usmjeravanje nagona prema odgovarajućem cilju i za afektivno bojanje iskustva. Primjerice, električno podraživanje prednjeg dijela cingularne vijuge, inzule i parahipokampalne vijuge izaziva promjene raspoloženja i stanja nalik sanjarenju i polusnu (no, takve su pojave još izraženije nakon podraživanja amigdala). Obostrane ozljede prednjeg dijela cingularne vijuge mogu uzrokovati tešku apatiju i promjene osobnosti, trajne poremećaje

emocionalne intonacije govora (prozodije), a ponekad mogu imati i pozitivni učinak – ublažiti inače neizlječivu depresiju ili opsesivno-kompulzivne psihijatrijske poremećaje. Taj dio cingularne vijuge također ima bitnu ulogu u odabirnom usmjeravanju pozornosti.

Hipotalamus upravlja endokrinim i autonomnim živčanim sustavom

Hypotalamus je mala moždana struktura što zauzima jedva 1% ukupnog volumena mozga. Pa ipak, taj mali dio međumozga izravno nadzire niz životno važnih funkcija: tjelesnu temperaturu, srčano bilo i krvni tlak, osmolalnost plazme, hranjenje i pijenje, a uz to upravlja aktivnošću autonomnog živčanog sustava i (preko hipofize) endokrinog sustava. Štoviše, hipotalamus je ključna postaja brojnih neuronskih krugova limbičkog sustava, pa ima važnu ulogu u emocijama i motivacijskim stanjima.

U ovom poglavlju razmatramo kako hipotalamus upravlja endokrinim i autonomnim sustavom i omogućuje održavanje homeostaze, tj. postojanog stanja i sastava “unutarnje okoline” organizma (milieu interieur).

Hipotalamus informacije prima izravno iz unutarnje okoline, a na nju izravno i djeluje. I drugi dijelovi mozga sudjeluju u održavanju homeostaze, ali uglavnom neizravno – ili djelujući na hipotalamus, ili potičući one oblike ponašanja što utječu na neka zbivanja u vanjskoj okolini organizma, pa time i na stanje unutar organizma. Npr. kad vam je hladno, uključite grijalicu i tako hipotalamusu pomognete da održi postojanu tjelesnu temperaturu.

Hipotalamus oblikuje stijenku i dno III. komore, a dijeli se na tri poprečne i tri uzdužne zone

Hypotalamus oblikuje donji dio stijenke III. moždane komore i njezino dno (sl. 39-1). Naime, lijevi i desni hipotalamus spojeni su u dnu komore, a uz taj dio hipotalamusa pričvršćena je posebnim ljevkastim drškom (*infundibulum*) **hipofiza** – glavna endokrina žlijezda, što upravlja radom svih ostalih endokrinih žlijezda. Stoga je

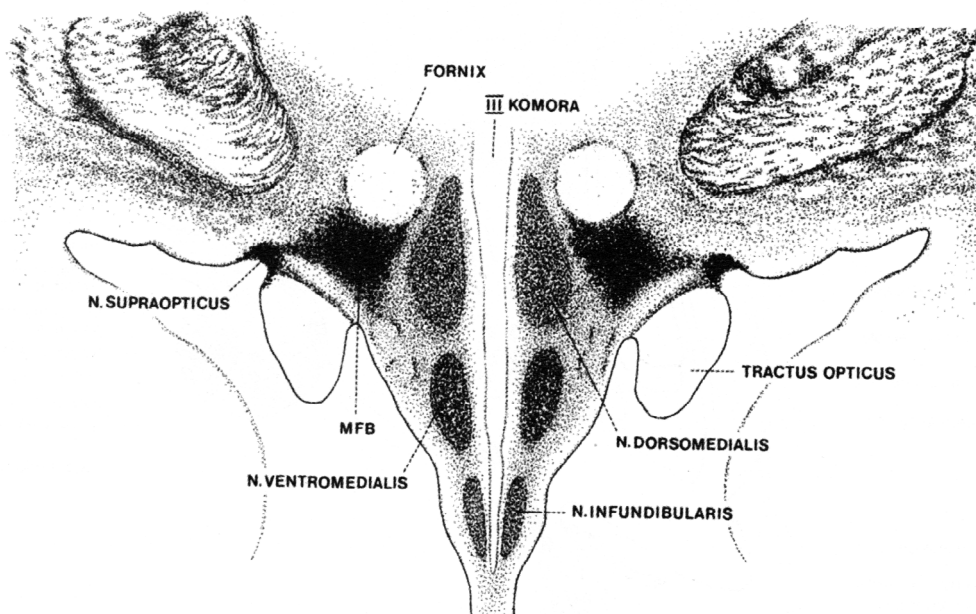
hipotalamus jedini dio međumozga vidljiv na bazi mozga, gdje njegov položaj naznačuju tri strukture: *chiasma opticum*, pepeljastosiva izbočina (*tuber cinereum* – u glodavaca se to područje naziva *eminentia mediana*) što se nastavlja u držak hipofize (*infundibulum*), te *corpora mamillaria*.

U rostrokaudalnom smjeru, hipotalamus seže od završne pločice (*lamina terminalis*) pa do kaudalnog ruba mamilarnih tijela (sl. 39-2). *Lamina terminalis* seže od donjeg ruba prednje komisure do gornjeg ruba hijazme i oblikuje prednju stijenku III. komore (sl. 39-2); tik iza završne pločice je **preoptičko područje** (*regio preoptica* – sl. 39-3), a tik ispred pločice je **septalno područje** (*regio septalis*). Područje završne pločice pripada telencefalonu, a septalno-preoptičko područje je zapravo medijalni produljak mediobazalnog telencefalona. Prema tome, hipotalamus se rostralno izravno nastavlja u septalno-preoptičko područje, a kaudalno izravno prelazi u tegmentum mezencefalona. Lateralno od hipotalamusa je *subthalamus*, a iznad njega je *thalamus* (granicu označuje *sulcus hypothalamicus*).

Završni dio postkomisurnog forniksa (*columna fornix*) uranja u hipotalamus (*pars tecta columnae fornix*) i završava u mamilarnom sklopu jezgara (sl. 39-3). Iz mamilarnih tijela polazi glavni snop (*fasciculus mamillaris princeps*) što se ubrzo podijeli na dva kraka: *fasciculus mamillothalamicus* i *fasciculus mamillotegmentalis* (sl. 39-3).

Na temelju opisanih topografskih odnosa, pogodno je hipotalamus podijeliti u tri poprečna područja i tri uzdužne zone. U rostrokaudalnom smjeru, poprečna područja su (sl. 39-3):

1. *Regio supraoptica* (prednji dio hipotalamusa) u kojem su 4 važne jezgre (sl. 39-3): dvije magnocelularne jezgre što



Slika 39-1. Crtež Weigert-preparata frontalnog presjeka načinjenog kroz središnji (infundibularni) dio hipotalamusa. Uočite da hipotalamus oblikuje stijenke i dno III. komore, da zamišljena ravnina što bi prošla kroz sredinu forniksa dijeli hipotalamus u lateralni i medijalni dio, da je glavni sadržaj lateralnog hipotalamusa MFB snop dok su u medijalnom dijelu neurosekrecijske i druge jezgre, te da je periventrikularna zona vrlo tanki sloj (bijelo na slici) neurona i aksona ispod samog ependima III. komore.

sintetiziraju oksitocin i vazopresin (*nucleus supraopticus* i *nucleus paraventricularis*) te suprahijazmatsku jezgru (*nucleus suprachiasmaticus*) i prednju jezgru (*nucleus anterior hypothalami*).

2. *Regio tuberoinfundibularis* (srednji dio hipotalamusa) u kojem je većina parvocelularnih neurosekrecijskih jezgara (tri glavne su: *nucleus infundibularis*, *nucleus ventromedialis hypothalami*, *nucleus dorsomedialis hypothalami*).
3. *Regio mamillaris* (stražnji dio hipotalamusa), u kojem su mamilarni sklop i *nucleus posterior hypothalami*.

U smjeru od komore prema lateralno, tri uzdužne zone su (sl. 39-1):

1. *Zona periventricularis* – vrlo tanki sloj parvocelularnih neurona i raznovrsnih aksona, smještenih tik ispod endepinda,
2. *Zona medialis* – medijalno, neurosekrecijsko područje hipotalamusa,
3. *Zona lateralis* – lateralno ulazno-izlazno područje hipotalamusa, što sadrži moćni MFB snop i raštrkane skupine neurona koje oblikuju lateralno polje hipotalamusa (*area lateralis hypothalami*).

Granicu medijalnog i lateralnog hipotalamusa označava zamišljena ravnina što prolazi kroz forniks (sl. 39-1). Većina neuronskih veza hipotalamusa su dvosmjerne, sastavni su dio MFB snopa, FLD snopa, mamilotegmentalnog snopa, postkomisurnog forniksa i strije terminalis. No, postoje dvije značajne iznimke:

- a) *Fibrae retinohypothalamicae* iz hijazme ulaze u prednje područje hipotalamusa i završe u suprahijazmatskoj jezgri (to je put kojim svjetlo može izravno utjecati na bioritmove), no nema povratne projekcije iz hipotalamusa u mrežnicu;
- b) Hipotalamo-hipofizni sustav neurosekrecijskih aksona

odlazi iz hipotalamusa u hipofizu, ali nema povratne projekcije iz hipofize u hipotalamus.

Prednji režanj hipofize (adenohypophysis) vezan je uz parvocelularne, a stražnji režanj (neurohypophysis) uz magnocelularne neurosekrecijske neurone

Hipofiza ima prednji režanj (adenohypophysis) i stražnji režanj (neurohypophysis)

Hipofiza (*hypophysis* = *glandula pituitaria*) je glavna endokrina žlijezda u tijelu, što je posebnim drškom (*infundibulum*) izravno spojena s hipotalamusom (sl. 39-2 i 39-3). Hipofiza ima dva režnja: **adenohipofizu** (prednji režanj) i **neurohipofizu** (stražnji režanj) (sl. 39-2). *Adenohypophysis* (= *lobus anterior*) se sastoji od tri dijela:

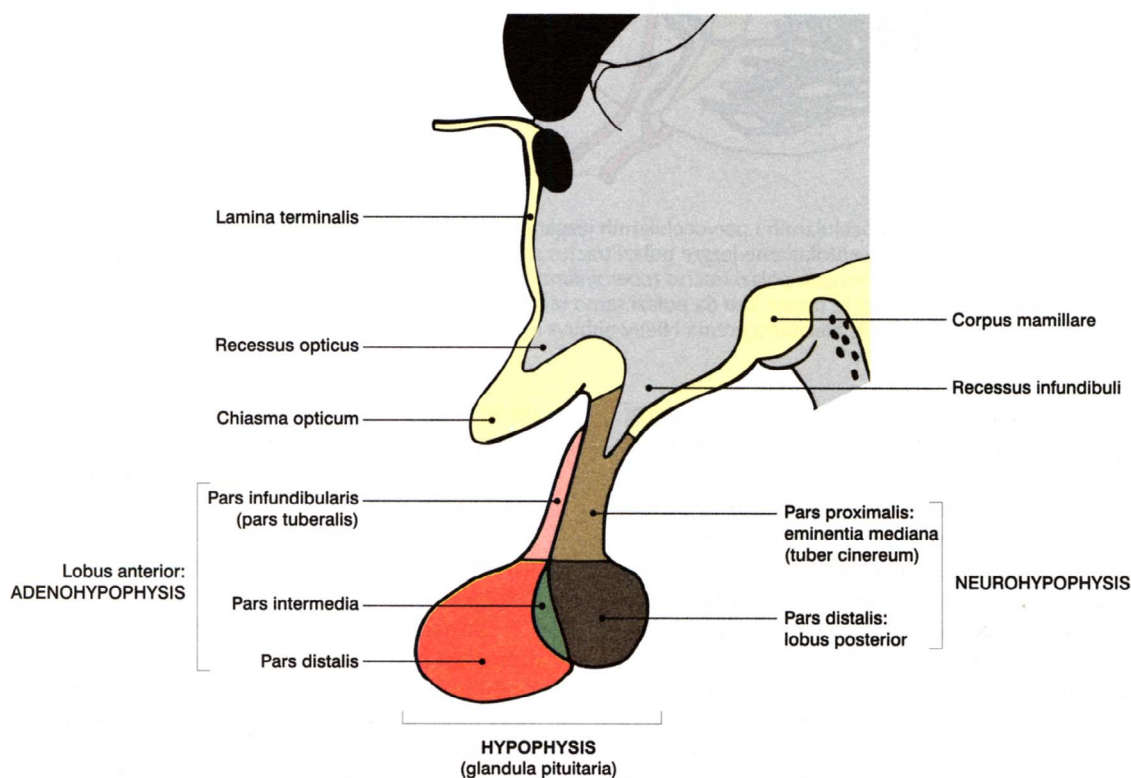
- 1) *pars infundibularis* (= *pars tuberalis*) u kojem je smještena posebna portalna kapilarna mreža,
- 2) *pars distalis*, u kojem je glavnina endokrinih stanica adenohipofize,
- 3) *pars intermedia*, čije funkcije u čovjeka nisu dobro poznate.

Neurohypophysis (= *lobus posterior*) se sastoji od dva dijela:

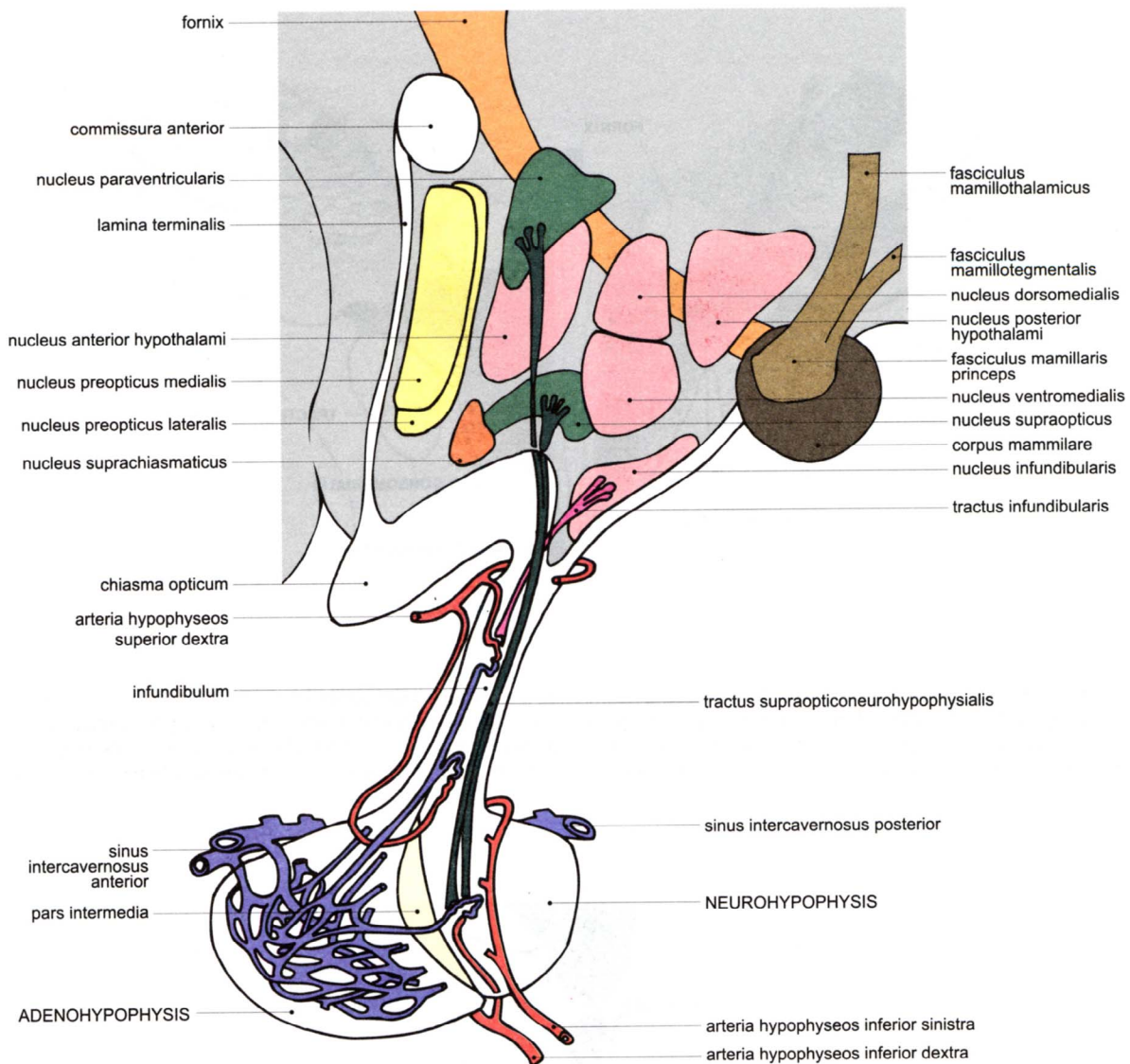
- 1) *pars proximalis*, tj. *tuber cinereum* (= *eminentia mediana* nižih sisavaca),
- 2) *pars distalis* (= *lobus posterior sensu strictiori*).

Medijalni dio hipotalamusa sadrži magnocelularni i parvocelularni sustav neurosekrecijskih neurona

Sredinom XX. stoljeća, Geoffrey Harris te Ernst i Berta Scharer su opisali važnu ulogu portalnog krvotoka hipofize i pojavu **neurosekrecije**, te u neuroznanost i medicinu uveli



Slika 39-2. Shema odnosa hipotalamusa i hipofize. Prednji režanj hipofize (*adenohypophysis*) ima tri dijela (*pars tuberalis*, *pars intermedia* i *pars distalis*), a stražnji režanj hipofize (*neurohypophysis*) ima dva dijela (*tuber cinereum* i *pars distalis*). Za pojedinih vidi tekst. Nacrtno, uz manje izmjene, prema Rauber-Kopsch (1987).

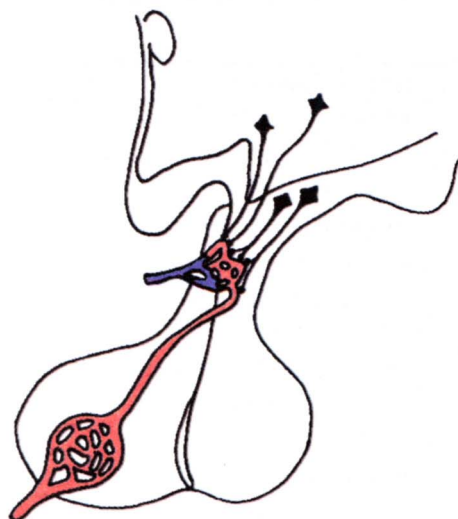


Slika 39-3. Shema odnosa magnocelularnih i parvocelularnih jezgara neuroendokrino (medijalnog) hipotalamusa i hipofize. Uočite da od supraoptičke i paraventricularne jezgre odlazi *tractus supraopticoneurohypophysialis* u sistemski krvotok neurohipofize, dok od parvocelularnih jezgara polazi *tractus tuberoinfundibularis* za portalni krvotok infundibularnog dijela adenohipofize. (zbog jednostavnosti, put je ucrtan kao da polazi samo iz infundibularne jezgre!). Za pojedinosti vidi tekst, a za bitna svojstva ta dva sustava vidi sl. 39-4. Nacrtno prema Nieuwenhuys i sur. (1988).

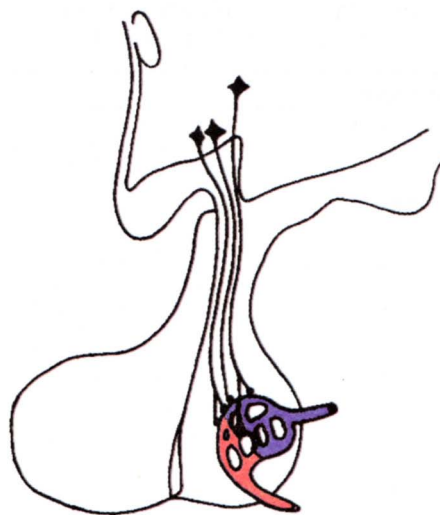
pojam neurosekrecijski neuron (= neurosekrecijska, neuroendokrina stanica). Time je utemeljena moderna endokrinologija. **Neurosekrecijski neuron** je neuron sa svim tipičnom obilježjima živčane stanice (akson, dendriti, sinapse, akcijski potencijali), ali i s jednim posebnim svojstvom – takav neuron sintetizira posebni neuropeptid i potom ga izluči u krvotok. Prema tome, izlučeni peptid djeluje kao cirkulirajući hormon, a neuron djeluje poput drugih endokrinih stanica u tijelu. Međutim, isti se peptid može izlučiti i u sinaptičku pukotinu, pa u tom slučaju djeluje kao neuropeptidni modulacijski neurotransmiter (trajnije promjene ekscitabilnosti i sinaptičke učinkovitosti). Ukratko, zbog svoje dvojne uloge (neuron + endokrina stanica), neurosekrecijski neuroni djeluju poput pretvarača što neuralne signale pretvaraju u hormonske signale. Ta neobična i značajna pojava je prvo otkrivena baš u hipotalamusu. Neurosekrecijski hormoni hipotalamusa sintetiziraju raznolike neuropeptidne hormone, a ti hormoni putuju duž aksona (anterogradno aksonsko prenošenje)

kroz držak hipofize (**infundibulum**) i potom se izlučuju u krvne žile adenohipofize i neurohipofize. No, pritom razlikujemo dva zasebna sustava (sl. 39-4). Jedan sustav djeluje izravno na ciljne organe u tijelu (hormoni se izluče izravno u **sistemski** krvotok u području neurohipofize), dok drugi sustav na ciljne organe djeluje neizravno, nadzirući aktivnost adenohipofize.

Sinteza hipotalamičkih hormona odvija se slijedom tipičnim za sintezu neuropeptida: prvo nastaje pre-prohormon, od kojeg se odcijepi prohormon. Prohormon u neurosekretnim mjehurićima putuje duž aksona (anterogradno prenošenje) i pritom se cijepa (ograničena proteoliza) na manje, biološki aktivne peptide, što se izluče u krvotok. Neuroni hipotalamusa ne sintetiziraju samo te hormone, nego i niz drugih neuropeptida, npr. tvar P, encefalin, β -endorfin, neurotensin, kolekistokinin. Pritom gotovo svaki neuron sintetizira više od jednog peptida.



TRACTUS TUBEROINFUNDIBULARIS:
(parvocelularni sustav, portalni krvotok,
adenohypophysis)



TRACTUS SUPRAOPTICONEUROHYPOPHYSEALIS:
(magnocelularni sustav, sistemski krvotok,
neurohypophysis)

Slika 39-4. Temeljna obilježja dva glavna hipotalamo-hipofizna sustava.

Magnocelularni sustav izlučuje oksitocin i vazopresin u sistemski krvotok u području neurohipofize

Neki neurosekrecijski neuroni hipotalamusa su prilično krupni, pa oblikuju **magnocelularni sustav** neuroendokrinog (medijalnog) hipotalamusa. Ti su neuroni smješteni u dvije jezgre u prednjem području hipotalamusa: *nucleus supraopticus* i *nucleus paraventricularis* (sl. 39-3). Neuroni tih jezgara sintetiziraju dva peptidna hormona: **oksitocin** i **vazopresin**. Oba su nonapeptidi (sastavljeni od 9 aminokiselinskih ostataka), a kad se odcijepe od svog prohormona, preostali peptid se naziva **neurofizin**. Aksoni što polaze iz te dvije jezgre oblikuju *tractus supraopticoneurohypophysialis* (sl. 39-3 i 39-4) i završavaju na kapilarama sistemskog krvotoka u neurohipofizi. Ciljni organ djelovanja vazopresina je bubrež. Vazopresin učini membrane sabirnih kanalića i zavijenih kanalića (*tubuli contorti*) bubrega propusnijim za vodu. Stoga se smanji volumen izlučene mokraće i čuva se tjelesna tekućina (stoga je drugi naziv za vazopresin **ADH**, tj. **antidiuretski hormon**). Vazopresin također izaziva vazokonstrukciju perifernih krvnih žila (otuda naziv vazopresin). Ciljni organi djelovanja oksitocina su mišići maternice (pospješuje kontrakcije tih mišića tijekom porođaja) i mioepitelne stanice mliječne žlijezde (oksitocin pospješuje izbacivanje mlijeka dok dojenče siše).

Parvocelularni sustav izlučuje hormone oslobađanja ili inhibicije u portalni krvotok adenohipofize

Većina neurosekrecijskih neurona hipotalamusa su maleni, pa govorimo o **parvocelularnom sustavu** hipotalamusa. Ti su neuroni razmješteni u nekoliko jezgara medijalnog hipotalamusa, od kojih ističemo infundibularnu, ventromedijalnu, dorzomedijalnu, prednju i stražnju (sl. 39-3). Ti neuroni sintetiziraju dvije vrste peptidnih hormona, liberine i statine (tablica 39-1). **Liberini** potiču lučenje hormona adenohipofize (stoga ih se često naziva činiteljima,

tj. hormonima oslobađanja, engl. releasing factors, releasing hormones – **RF** ili **RH**). **Statini** inhibiraju lučenje hormona adenohipofize (stoga ih se često naziva činiteljima inhibicije – engl. inhibiting factors, **IF**). Značajno je da jedan činitelj inhibicije nije neuropeptid, nego monoaminski neurotransmitter **dopamin** (tuberoinfundibularni dopaminski sustav!), što inhibira lučenje prolaktina. Ti stimulacijski ili inhibicijski hormoni hipotalamusa putuju duž aksona parvocelularnih neurona, što oblikuju *tractus tuberoinfundibularis* (sl. 39-4) i potom dospiju u krv portalnog krvotoka adenohipofize, što je smješten u infundibularnom (tuberalnom) dijelu (*pars tuberalis*) prednjeg režnja hipofize (sl. 39-2, 39-3 i 39-4). Dakle, u ovom slučaju hormoni hipotalamusa dopijevaju u lokalnu kapilarnu mrežu adenohipofize, a u sistemski krvotok se izlučuju jedino hormoni same adenohipofize (tablica 39-1) što potom djeluju na ostale endokrine žlijezde u tijelu. Uočite iz tablice 39-1 da je lučenje nekih hormona adenohipofize antagonistički regulirano liberinima i statinima iz hipotalamusa, npr. u slučaju hormona rasta, prolaktina, melanotropina. Nadalje, većina hormona hipotalamusa ne luči se neprekidno, nego periodički, tijekom iznenadnog odašiljanja niza akcijskih potencijala neurosekrecijskih neurona (**pulsacijsko izlučivanje**). Sukladno tome, koncentracije hipofiznih hormona u krvi periodički osciliraju tijekom svakog razdoblja od 24 sata (cirkadijani bioritam lučenja hormona, uglavnom pod nadzorom suprahijazmatske jezgre).

Neuroni hipotalamusa su uključeni u 4 vrste refleksa

Hipotalamus izlučuje u krvotok različite hormone, a istodobno prima brojna aferentna vlakna iz različitih moždanih područja. Stoga neuroni hipotalamusa sudjeluju u četiri vrste refleksa:

- 1) Uobičajenim **neuralno-neuralnim** refleksima (i aferentni i eferentni krak refleksnog luka temelje se na kemijskom sinaptičkom prijenosu);

- 2) **Humoralno-humoralnim** refleksima (aferentni krak je učinak cirkulirajućeg hormona na neuron hipotalamusa, a eferentni krak je lučenje hormona hipotalamusa iz dotičnog neurona);
- 3) **Neuralno-humoralnim** refleksima (aferentni krak je sinaptički signal presinaptičkog neurona, a eferentni krak je lučenje hormona hipotalamusa);
- 4) **Humoralno-neuralnim** refleksima (aferentni krak se temelji na učinku cirkulirajućeg hormona na neuron hipotalamusa, a eferentni krak se temelji na presinaptičkom djelovanju neurona hipotalamusa na neki drugi neuron).

Neuralno-neuralni i humoralno-neuralni refleksi su značajni za funkciju neuronskih krugova hipotalamusa što su uključeni u nadzor nad aktivnošću autonomnog živčanog sustava ili su dio šireg sustava limbičkih putova uključenih u regulaciju emocija i motivacijskih stanja. Ovdje opisujemo tipične primjere neuralno-humoralnih i humoralno-humoralnih refleksa.

NEURALNO-HUMORALNI REFLEKSI. Tipičan primjer je regulacija lučenja oksitocina. Prirodni podražaj za lučenje oksitocina je prijanjanje ustiju dojenčeta uz bradavicu dojke, praćeno pokušajem usisavanja mlijeka. Taj somatosenzibilni podražaj se polisinaptičkim putem prenosi na neurone supraoptičke i paraventrikularne jezgre i uzrokuje naglu pojavu niza akcijskih potencijala u tim neuronima. Otprilike 13 sekundi nakon pojave tog niza akcijskih potencijala, naglo se poveća tlak u mliječnoj žlijezdi, tj. dojci, što je znak prispjeca oksitocina. Mioepitelne stanice žlijezde se kontrahiraju i izbacuju mlijeko u odvodne kanaliće, što dojenčetu bitno olakšava sisanje. No, i druga moždana područja (npr. heteromodalna, paralimbička i limbička polja moždane kore) mogu utjecati na taj refleksni proces. Primjerice, plač gladnog dojenčeta, ili već sam pogled na njega, dovoljni su da iz majčine dojke poteče mlijeko. I obrnuto, u stanjima tjeskobe i velike zabrinutosti može doći do inhibicije tog refleksa.

HUMORALNO-HUMORALNI REFLEKSI. Tipičan primjer je regulacija lučenja vazopresina. Neuron hipotalamusa što sintetiziraju vazopresin su trajno aktivni i pomalo izlučuju vazopresin (tzv. bazalna koncentracija vazopresina u krvi). Koncentracija vazopresina u sistemskom krvotoku se povećava ili smanjuje, sukladno stanju organizma. Kad je čovjek žedan ili dehidriran (zbog pretjeranog znojenja, povraćanja ili krvarenja), aktivnost se neurona hipotalamusa pojača i više vazopresina dospje u krv, pa potom u bubregu djeluje kao anti-diuretski hormon. Obrnuto, kad su potrebe za tekućinom zadovoljene, aktivnost neurona hipotalamusa se smanji i manje vazopresina dospjeva u krvotok, pa bubrege, ako je potrebno, nesmetano izlučuje suvišnu količinu vode. Iako na vazopresinske neurone hipotalamusa djeluju i različiti aferentni aksoni, ti neuroni također posjeduju osmoreceptore što izravno reagiraju na stanje unutarnje okoline (krvi, u ovom slučaju) – ili na osmotske podražaje ili na promjene koncentracije Na^+ u krvi. Na lučenje vazopresina mogu djelovati i drugi humoralni činitelji – primjerice, alkohol inhibira lučenje vazopresina, a neki anestetici ili hormoni, npr. angiotenzin II, potiču lučenje vazopresina. Nadalje, na lučenje vazopresina mogu djelovati i neki neuralno-humoralni refleksni krugovi, npr. baroreceptori i kemoreceptori smješteni u krvnim žilama (smanjenje krvnog volumena je poticaj za lučenje vazopresina), kožni termoreceptori (hladnoća inhibira, a toplina potiče lučenje vazopresina – vjerojatno da se sačuva

tjelesna tekućina tijekom znojenja). Napokon, povraćanje je moćan podražaj za snažno lučenje vazopresina. Istaknimo još jedan tipičan primjer humoralno-humoralnog refleksa. Steroidni hormoni mehanizmom negativne povratne sprege mogu inhibirati vlastito stvaranje time što izravno inhibiraju neurone hipotalamusa ili endokrine stanice adenohipofize.

Mehanizmom humoralno-neuralnih refleksa cirkulirajuća hormoni mogu mijenjati aktivnost specifičnih populacija neurona u telencefalonu

Hormoni krvlju dospjevaju u sva područja mozga, a barem dio hormona prolazi krvno-moždanu barijeru i dospjeva u izvanstaničnu tekućinu (ili u cerebrospinalni likvor). No, hormoni uglavnom djeluju samo na neke odabrane populacije neurona. To je zbog toga što samo neki neuroni imaju receptore za te hormone. Hormoni takve neurone mogu aktivirati ili inhibirati. Primjerice, danas je dobro poznato da neuroni amigdala, i još nekih moždanih područja, imaju brojne receptore za muške i ženske spolne hormone (testosteron i estrogen), a upravo su ta moždana područja značajna za spolno ponašanje. Nadalje, neuroni hipokampusa imaju receptore za glukokortikoidne i mineralokortikoidne hormone nadbubrežne žlijezde, npr. aldosteron, kortizol, i dokazano je da ti hormoni mogu trajnije promijeniti ekscitabilnost neurona hipokampusa. Time se mogu objasniti učinci hormona na raspoloženje i motivacijska stanja, što su odavno opisani u kliničko-psihijatrijskoj literaturi. To je danas svakako jedno od zanimljivijih područja istraživanja. Isto tako, poznato je da tijekom fetalnog razvoja različiti hormoni djeluju na diferencijaciju neurona i razvoj neuronskih veza, te na spolnu diferencijaciju mozga.

Hipotalamus upravlja aktivnošću autonomnog živčanog sustava

Brojne neuronske veze s limbičkim i paralimbičkim područjima telencefalona, te brojni neuralno-neuralni refleksi omogućuju hipotalamusu središnji nadzor nad aktivnošću autonomnog živčanog sustava. Prve dokaze o središnjoj ulozi hipotalamusa u tim procesima pružio je (u razdoblju između dva svjetska rata) američki fiziolog Stephen Ranson, koji je u nizu pokusa na anestetiziranim mačkama sustavno električki podraživao (ili je razarao) specifična područja hipotalamusa. Slične pokuse na neanestetiziranim i slobodno pokretnim mačkama (metodom kronično usađenih mikroelektroda) ponovio je švicarski fiziolog Walter Hess.

Ta su istraživanja pokazala da se podraživanjem hipotalamusa može izazvati gotovo svaka poznata autonomna reakcija, npr. promjena srčanog bila ili krvnog tlaka, promjena crijevne pokretljivosti, kontrakcije mokraćnog mjehura, piloerekcija, tj. kostriješenje dlaka, itd. Pritom je posebno značajno Hessovo otkriće da podraživanje različitih dijelova hipotalamusa u budne mačke izaziva pojavu specifičnih oblika ponašanja. Primjerice, električnim podraživanjem lateralnog hipotalamusa u mačke izazivamo somatske i autonomne reakcije karakteristične za stanje bijesa: povišen krvni tlak, nakostriješene dlake, proširene zjenice, u luku povijena leđa i podignut rep. Pritom mačka sikće i reži i prednjom šapom zamahuje prema nevidljivom mišu ili protivniku.

Takva su otkrića pokazala da hipotalamus nije obična središnja motorička jezgra autonomnog sustava, nego moždano područje što integrira različite osjetne, motoričke i autonomne reakcije u cjelovite oblike ponašanja. Većina tih oblika ponašanja tipična je za izražavanje emocionalnih i

motivacijskih stanja. Stoga je Hess zaključio da se integracijska uloga hipotalamusa sastoji u usklađivanju emocionalnih stanja s načinom njihovog izražavanja ponašanjem.

Tablica 39-1. Hormoni hipotalamo-hipofiznog sustava u čovjeka. Nazivlje prema “Nomenclature of Peptide Hormones , Commission on Biochemical Nomenclature” 1974.

| Hormoni hipotalamusa | Hormoni hipofize |
|-----------------------------------|--|
| PARVOCELULARNI SUSTAV | ADENOHIPOFIZA |
| Liberini | |
| Foliberin (FSH-RF) | Folitropin (FSH) |
| Luliberin (LH-RF) | Lutropin (LH = ICSH) |
| Prolaktoliberin (PRF = VIP) | Prolaktin (PRL) |
| Kortikoliberin (CRF) | Kortikotropin (ACTH) |
| Tiroliberin (TRF) | Tirotropin (TSH) |
| Somatoliberin (GH-RF) | Somatotropin (STH) = hormon rasta (GH) |
| Melanoliberin (MRF) | Melanotropin (MSH) |
| Statini | |
| Prolaktostatin (PIF = DA) | Prolaktin (PRL) |
| Somatostatin (SRIF) | Somatotropin (STH) = hormon rasta (GH) |
| Melanostatin (MIF) | Melanotropin (MSH) |
| MAGNOCELULARNI SUSTAV | NEUROHIPOFIZA |
| Oksitocin (OXT) | |
| Vazopresin (VP) = Adiuretin (ADH) | |

Neurobiologija bioloških ritmova i motivacijskih stanja

Neurobiologija bioloških ritmova

U razdoblju između dva svjetska rata, istraživanja Curta Richtera i nekih drugih znanstvenika su jasno pokazala da tijelo iznutra stvara vlastite cikluse aktivnosti i neaktivnosti. Životinjski organizmi iznutra generiraju otprilike 24-satne cikluse budnosti i spavanja, čak i u okolini u kojoj su uvjeti rasvjete, temperature, buke i bilo koje druge zamislive varijable krajnje postojani.

Endogeni ciklusi su oblik priprema za promjene u okolini

Kad bi ponašanje životinje bilo tek odgovor na neki tekući podražaj, bio bi to ozbiljan nedostatak. Primjerice, životinje se vrlo često moraju pripremiti na promjenu stupnja osvjetljenosti ili temperature i prije no što te promjene doista nastupe. Kad bi ptice selice svoje putovanje prema jugu započinjale tek kad padne prvi snijeg, ne bi do juga nikada ni stigle. No, kako ptica selica zna koje je godišnje doba i kad treba započeti putovanje na jug? Možda im kao pokazatelj služi postupno skraćivanje dana i produljavanje noći, pa kad se dani skrate na neko "kritično trajanje", ptice znaju da je vrijeme za putovanje. No, kako onda znaju kad je vrijeme da se iz tropskih krajeva vrate natrag? Naime, tamo dan i noć podjednako dugo traju u svim godišnjim dobima. Zbog sličnih razloga (a i zbog mnogo veće varijabilnosti i nepredvidivosti), razlike u temperaturi također ne pružaju zadovoljavajuće objašnjenje. Očigledno je da ptice selice za tu svrhu imaju neki unutarnji mehanizam – svojevrsni unutarnji kalendar. Neki mehanizam u ptičjem tijelu u točno određenom razdoblju generira promjene ponašanja i fizioloških funkcija koje pticu pripremaju za promjenu sezone. To se kroz godine odvija prema točno određenom ritmu, pa je riječ o endogenom cirkannualnom ritmu. **Endogeni cirkannualni ritam** je iznutra generirani ritam s ciklusom od otprilike jedne godine. Slični mehanizmi u sisavaca upravljaju i sezonskim promjenama ponašanja, npr. razdobljima parenja, nakupljanjem ili gubljenjem potkožnog sala, zimskim snom (hibernacijom).

Osim toga, životinje imaju i **endogene cirkadijane ritmove** (ritmove što imaju ciklus od otprilike jednog dana). Ciklične promjene aktivnosti su temeljno obilježje života, a skupno ih nazivamo **bioritmovima**. Najznačajniji primjer cirkadijanog bioritma je ciklus budnosti i spavanja. Ako morate probdjeti cijelu noć, osjećet ćete sve veću i veću pospanost dok noć odmiče – sve do rane zore. S dolaskom jutra iznenada počnete osjećati sve *manju* pospanost. Očigledno, poriv za spavanjem ovisi i o tome koje je doba dana ili noći, a ne samo o tome koliko smo nedavno spavali. Sisavci i ljudi imaju cirkadijane ritmove budnosti i spavanja, učestalosti jedenja i pijenja, tjelesne temperature, sekrecije nekih hormona, volumena izlučene mokraće, osjetljivosti na neke droge ili lijekove, učestalosti zijevanja i niza drugih fizioloških i psiholoških varijabli. Primjerice, normalna tjelesna temperatura fluktuiraju tijekom dana i noći za otprilike 0,5°C, od najniže vrijednosti u rano jutro (pred buđenje) do najviše vrijednosti u kasno popodne ili predvečer. U zdrave osobe, svi su ti cirkadijani ciklusi

međusobno usklađeni, a to pokazuje da svima njima vjerojatno upravlja jedna te ista **unutarnja biološka ura**. Kako dokazati da postoji endogeni biološki sat? Prvo, ritam može pokazivati frekvenciju što nije posve sinkrona s bilo kojim poznatim geofizičkim faktorom (npr. svjetlošću, temperaturom). Drugo, period endogenog ritma obično pokaže otklon od prirodnog ritma, kad ga proučavamo u laboratorijskim uvjetima. Treće, ritam ostaje čak i kad pokusnu životinju premjestimo s jednog kraja svijeta na drugi. Osim toga, još je Richter pokazao da je biološki sat neosjetljiv na gotovo sve oblike interferencije. U pokusne životinje, endogeni ciklus budnosti i spavanja nije se bitno promijenio nakon niza drastičnih zahvata (koji inače moćno utječu na opću razinu aktivnosti): oslijepijavanja, oglašivanja, kroničnog gladovanja i žeđanja, radioaktivnog ozračivanja, davanja alkohola, anestetika, sedativa, LSD-a, odstranjivanja bilo koje endokrine žlijezde, razaranja većine moždanih područja, dugih razdoblja prinudne neaktivnosti, pa čak niti nakon elektrošokova ili pothlađivanja.

No, postoji pouzdan način da se potpuno poremeti cirkadijane ritmove – to je razaranje **suprahijazmatske jezgre** u preoptičkom području. Stoga je danas općenito prihvaćeno da je baš ta jezgra endogeni biološki sat sisavaca i čovjeka.

Određivanje i ponovno podešavanje cirkadijanog ritma

Kako endogeni ritmovi pokazuju tendenciju postupnog otklona od egzogenog (geofizičkog) ciklusa, npr. dnevnih promjena temperature ili izmjene dana i noći u različitim godišnjim dobima, organizam mora posjedovati neki mehanizam sinkroniziranja svog endogenog ritma i ciklusa vanjskih zbivanja. Odnosno, vanjsko ciklično zbivanje mora na neki način moći utjecati na endogeni biološki sat (inače postojanje tog sata ne bi bilo evolucijski adaptivno). Za takav izvanjski faktor, koji usklađuje (engl. entrains) biološki sat s okolnim svijetom, Jürgen Aschoff je 1960. uveo naziv **Zeitgeber** (dosl. davalac vremena).

Pretpostavimo da imamo ručni sat koji svakog dana kasni 2 minute. Svaki dan ga iznova navijemo, ali kazaljke nikad ne pomaknemo 2 minute naprijed. Takav ručni sat bi imao **slobodni ritam** (engl. free-running rhythm) od 24 sata i 2 minute. Biološki sat se ponaša baš tako – ima slobodni ritam, koji ne iznosi točno 24 sata, pa ga svakog dana treba iznova podesiti (resetirati). Izvanjski podražaj što izvodi to resetiranje je Zeitgeber. Za sve kopnene životinje, dominantni Zeitgeber je **svjetlost** (a za većinu morskih životinja bitniji faktor je izmjena plime i oseke!). Kad ciklus dana i noći zbog bilo kojeg razloga nije dostupan kao Zeitgeber (npr. kod astronauta u svemirskom brodu), u tu svrhu mogu poslužiti i drugi podražaji: zvuci (prvi jutarnji tramvaj), objedi (5 o'clock tea), itd. No, učinkovitost tih nevidnih Zeitgebera je vrlo raznolika, ovisno o naravi i navikama dotične osobe.

Može li se ritam biološkog sata promijeniti ili podesiti tako da nam bitno olakša transkontinentalna putovanja i rad u noćnim smjenama?

Daleka je budućnost i dio čovječanstva je preselio na novu planetu (Earth 2), na kojoj ciklus dana i noći ne traje 24 sata, nego 30 sati. Bi li se ti ljudi lako prilagodili, ili bi im trebale nebrojene generacije evolucijske promjene? U nastojanju da se odgovori na takva pitanja, načinjeni su brojni pokusi na dragovoljcima. Primjerice, dvojica su provela cijeli mjesec duboko u izoliranom dijelu Mamutske pećine (država Kentucky, S.A.D.), gdje su cijelo vrijeme konstantni i temperatura (12°C) i relativna vlažnost zraka (100%), a jedino dostupno svjetlo je ono od umjetne rasvjete (koja se palila i gasila prema strogo određenom rasporedu). Cijeli mjesec raspored mraka i svjetlosti je bio takav da ciklus traje ukupno 28 sati, a da je pritom 19 sati svjetla (dnevna aktivnost) i potom 9 sati mraka (noćno spavanje). Jedan se ispitanik na takav ciklus aktivnosti prilično dobro prilagodio: njegov se cirkadijani ciklus tjelesne temperature prilagodio novog ritmu (tako da je temperatura bila najniža dok je spavao). No, uvijek je bio pospan znatno prije vremena propisanog za odlazak na počinak, a teško se i budio u propisano vrijeme. Drugi ispitanik je bio mnogo manje uspješan. Nastavio je osjećati pospanost u za sebe uobičajeno vrijeme (jednom svakih 24 sata), a cirkadijani ritam tjelesne temperature i dalje mu se pridržavao 24-satnog ciklusa. Stoga mu je bilo vrlo teško zaspati u propisano vrijeme i niti nakon mjesec dana nije pokazivao nikakvih znakova prilagodbe na 28-satni ciklus. Drugi slični pokusi su pokazali da je, u pravilu, prilagodba lakša ako se novi ciklus samo malo razlikuje od 24-satnog (za 30 minuta do 1 sat). Očigledno, ljudima se vrlo teško naviknuti na cikluse bitno različite od 24-satnih.

Nadalje, kad nam je evolucija ugrađivala biološki sat, nije bila osobito pribrana. Umjesto da dobijemo endogeni sat koji pokazuje točno 24 sata, dobili smo sat sa slobodnim ritmom od otprilike 24 sata i 30 minuta (do 24 sata i 45 minuta). Stoga se svaki dan moramo iznova prilagoditi, ili ćemo dospjeti u raskorak s okolnim svijetom. Tijekom neradnih vikenda ostajemo dulje budni, a i budimo se kasnije nego obično. Kad u ponedjeljak ujutro budilica pokazuje 7 sati, naš biološki sat kaže da je tek 5 sati ujutro! Na slične poteškoće nailaze i transkontinentalni avionski putnici. Većini tih putnika se lakše prilagoditi na putovanje kroz vremenske zone u smjeru zapada, nego li u smjeru istoka. Naime, pri putu na zapad ostajemo budni dulje u noć, a ujutro se budimo kasnije nego kod kuće. No, pri putu na istok, idemo ranije spavati, ali se i budimo ranije. Takav poremećaj bioritma tijekom putovanja kroz vremenske zone slikovito se naziva "jet lag" (prije izuma aviona, Amerikanci i Englezi su to opisivali kao "boat lag").

Slične probleme imaju i ljudi koji zbog naravi posla imaju nepravilne cikluse budnosti i spavanja (piloti, vozači kamiona, dežurni specijalizanti u kliničkim bolnicama, radnici u noćnim smjenama). Svi oni znaju da o tome u koje doba dana idu spavati ovisi koliko će dugo spavati. Kad nakon cjelonoćnog rada idu spavati rano ujutro ili rano popodne, spavaju kratko; najdulje spavaju kad odu spavati rano navečer ili oko ponoći. Ima ljudi koji trajno rade u noćnoj smjeni, a potom spavaju tijekom dana. I kad po takvom rasporedu rade mjesecima ili godinama, mnogi od tih ljudi se jednostavno ne uspiju prilagoditi. Trajno se na poslu osjećaju blago omamljeno, ne spavaju dobro tijekom dana, a tjelesna temperatura im je i dalje najviša

poslijepodne (kad spavaju) umjesto tijekom noći (kad rade). Ukratko, sam rad u noćnoj smjeni uopće ne mora promijeniti bioritam. No, jarko svjetlo to može. U nekim istraživanjima, mladi radnici su tijekom noći bili izloženi vrlo jarkom svjetlu (7.000 do 12.000 luksa – slično kao podnevno sunce; normalno osvijetljena soba po noći ima tek oko 150 luksa!). Za razliku od kontrolne skupine (uobičajeni uvjeti noćnog rada), ti su se mladi radnici posve prilagodili na novi bioritam već nakon 6 dana. Bili su budni i pozorni tijekom noći, dobro su spavali preko dana, a tjelesna temperatura bila im je najviša dok rade (po noći), a najniža dok spavaju (po danu) – bioritam upravo obrnut od normalnog! Jednostavna pokus iz tog pokusa je da bi noćne radnike tijekom rada trebalo izlagati vrlo jarkom svjetlu. Napokon, zanimanje za cirkadijane bioritmове kojima upravlja razdoblje svjetlosti (fotoperiod) ima i dodatno kliničko značenje. Osim što su poremećaji cirkadijanog bioritma značajan javnozdravstveni problem u stresu vezanom uz rad u noćnim smjenama i uz transkontinentalna putovanja, uočeno je i da se neki poremećaji spavanja i određeni oblici manično-depresivnih stanja mogu liječiti manipuliranjem cirkadijanog sustava. Primjerice, vjeruje se da su rekurentne zimske depresije vezane uz skraćeno trajanje dana, a barem u nekim slučajevima takve su depresije učinkovito liječene umjetnim produljivanjem fotoperioda. Nadalje, dezorganizacija cirkadijane ritmičnosti jedno je od ključnih obilježja starenja, a još više senilne demencije Alzheimerovog tipa (u kojoj se javljaju poremećaji spavanja praćeni stanjem konfuzije početkom sumraka te noćnim lutanjem).

Endogeni biološki sat u sisavaca i čovjeka je suprahijazmatska jezgra (SCN)

Razaranje **suprahijazmatske jezgre** (SCN = *nucleus suprachiasmaticus*) je pouzdan način razaranja cirkadijanih bioritmovā. Ta jezgra je dokazani endogeni biološki sat sisavaca i sama generira biološke ritmove, tj. svima njima koordinirano upravlja. Ta jezgra ne samo da generira i koordinira mnoge fiziološke, endokrine i bihevioralne cirkadijane ritmove, nego je uključena i u sezonsku kontrolu reprodukcije, spolnog ponašanja i energetskog metabolizma. Ljudska SCN je skup parvocelularnih neurona u bazalnom dijelu prednjeg hipotalamusa (u preoptičkom području), smještenih tik dorzalno od hijazme vidnog živca s obje strane preoptičkog zatona III. moždane komore. Na uobičajenim citoarhitektonskim preparatima (Nisslovo bojanje) teže se uočava, no različitim imunocitokemijskim metodama se može vrlo dobro prikazati i ograničiti od okoline. Štoviše, takve metode bojanja su omogućile da se spozna kako je ljudska SCN sastavljena od nekoliko strukturno-funkcionalnih odjeljaka. Dosad je u ljudskoj SCN opisano 5 odjeljaka: dorzalni, centralni, ventralni, medijalni i vanjski. Dorzalni dio jezgre sadrži brojne neurone što sintetiziraju vazopresin (arginin-vazopresin = AVP), dok centralni dio jezgre sadrži brojne neurone što sintetiziraju vazoaktivni intestinalni polipeptid (VIP). Ljudska SCN sadrži i brojne druge neuropeptide (npr. somatostatin, neurotenzin), no značajno je da su neuroni što sintetiziraju neuropeptid Y (NPY) dosad otkriveni jedino u ljudskoj SCN.

Ako je svjetlost Zeitgeber, a SCN je endogeni biološki sat, kako svjetlost uspijeva resetirati aktivnost SCN? Jednostavno: postoji u svih sisavaca (a dokazana je i u

ljudskom mozgu) **izravna retinohipotalamička projekcija**, što se odvoji od hijazme i izravno sinaptički završava na neuronima SCN. Pritom retinohipotalamički aksoni završavaju samo u onom dijelu SCN u kojem su brojni VIP-neuroni (dakle, u centralnom odjeljku ljudske SCN). U glodavaca i majmuna je opisan još jedan, dodatni put, kojim svjetlost može neizravno utjecati na endogeni sat SCN. Naime, tzv. ekstragenikulatne projekcije završavaju u majmuna u posebnoj **pregenikulatnoj jezgri** (*nucleus praegeniculatus* – u glodavaca je homologna jezgra tzv. “intergeniculate leaflet”), smještenoj tik uz CGLd. Neuroni te jezgre sintetiziraju NPY, a njihovi se aksoni izravno projiciraju u SCN, i to u isto ono područje u kojem završavaju i retinohipotalamički aksoni (područje bogato VIP-neuronima). No, dok su u životinja NPY-neuroni nazočni jedino u pregenikulatnoj jezgri, a u SCN završavaju samo NPY-reaktivni aksoni, dosad su jedino u ljudskoj SCN pronađeni i NPY-reaktivni neuroni. S druge strane, još uvijek nije istraženo postoji li i u ljudskom mozgu NPY-reaktivna projekcija iz pregenikulatne jezgre u SCN. Eferentne projekcije SCN neurona još uvijek nisu dobro istražene (osobito ne u majmuna i čovjeka – glavni eksperimentalni model je štakor). No, zna se da se SCN projicira u brojna područja hipotalamusa i okolne bazalne strukture, tako da zasigurno može izravno utjecati na regulaciju niza autonomnih i endokrinih funkcija. Za ljudsku SCN je karakteristično da je njezina populacija AVP-neurona (u dorzalnom odjeljku) oko 4 puta brojnija od populacije VIP-neurona (u centralnom odjeljku), a pritom *postoje značajne dobne i/ili spolne razlike u obje populacije neurona*. U prosjeku, AVP-neurona ima oko 7.000, a VIP-neurona oko 1.700 (no, to je zajedno još uvijek jedva 20% od ukupnog broja neurona u ljudskoj SCN – za razliku od životinja, ljudska SCN sadrži i brojne neurotenzinske i NPY-reaktivne neurone!).

S jedne strane, ukupan broj AVP-neurona u SCN (na jednoj strani mozga) je u oba spola konstantan sve do najstarije dobi (80 godina i više), kad se naglo smanji za 50-60% (u usporedbi s dobnom skupinom od 61-80 godina). Štoviše, u oba spola se u dubokoj starosti (80-100 godina) smanjuje i volumen SCN i ukupni broj njezinih neurona, a to je posebno izraženo u Alzheimerovoj bolesti. Stoga je moguće da je strukturno propadanje SCN u starosti podloga općeg poremećaja bioritmovâ tijekom starenja i Alzheimerove bolesti.

S druge strane, **populacija VIP-neurona u ljudskoj SCN pokazuje izražen spolni dimorfizam**, a tja dimorfizam pritom je različito izražen u različitim životnim razdobljima. Naime, mladi muškarci imaju dvostruko više VIP-neurona od žena. U srednjoj dobi je obrnuto, pa tada žene imaju gotovo dva puta više VIP-neurona nego muškarci. U staraca se te spolne razlike izgube. Do naglog obrata spolnog dimorfizma) dolazi oko 40. godine života – uglavnom zbog toga što se tada *dramatično smanjuje broj VIP-neurona u muškom mozgu*. Dakle, starenje i propadanje VIP-neurona u SCN jezgri čovjeka je specifično za spol i za dob: dok se u žena broj tih neurona uglavnom ne mijenja bitno sve do starosti (a potom se smanjuje), u muškaraca se broj tih neurona dramatično smanjuje u razdoblju između 40. i 65. godine života. Funkcionalno i kliničko značenje tih dramatičnih promjena spolnog dimorfizma unutar ključnog endogenog biološkog sata nažalost još uvijek ne poznajemo.

Neurobiologija termoregulacije

Većina životinja može u određenoj mjeri utjecati na temperaturu vlastitog tijela, bilo aktivacijom specifičnih fizioloških mehanizama bilo primjerenom promjenom ponašanja. No, u oba slučaja, prijeko je potrebno da organizam može detektirati temperaturu okoline, temperaturu vlastitog tijela, ili (što je uglavnom slučaj) temperaturu i okoline i vlastitog tijela. Taj proces detekcije obuhvaća različite osjetne procese, no sve ih objedinjujemo nazivom **termorecepcija**. Za razumijevanje termoregulacije, nije dovoljno poznavati samo proces termorecepcije, nego moramo znati i kako samo tijelo proizvodi toplinu, te kako tu toplinu razmjenjuje s okolinom.

Termoregulacija (homeostatsko održavanje više-manje postojane tjelesne temperature) je jedna od ključnih, prioritetnih zadataka tijela, a taj proces zahtijeva trajan i značajan utrošak energije. Zbog čega je održavanje postojane tjelesne temperature vrijedno tolikog utroška životne energije? Glavni odgovor na to pitanje leži u učinku reakciju na kemijske reakcije – za svaku kemijsku reakciju postoji neka optimalna temperatura pri kojoj se najlakše odvija. Štoviše, kad se temperatura smanji ispod neke minimalne vrijednosti ili poveća iznad neke maksimalne vrijednosti, kemijske reakcije se obično silno uspore ili posve prekinu (to posebice vrijedi za biokemijske reakcije u koje su uključeni proteini). Povrh toga, optimalna temperatura je često različita za različite biokemijske reakcije. Zbog svega toga, održavanje postojane tjelesne temperature omogućuje precizno usklađivanje različitih biokemijskih procesa u tijelu. U ljudskom tijelu, takvo je usklađivanje optimalno kad je prosječna tjelesna temperatura otprilike 37°C. Pritom homeostatska točka podešenosti tjelesne temperature nije posve fiksna, nego podliježe cirkadijanom ritmu – u ljudi je prosječna tjelesna temperatura rano ujutro 36,7°C, a 37,5°C kasno popodne. Kako je termoregulacija energetske skupocjen proces, takve cirkadijane fluktuacije tjelesne temperature vjerojatno služe kao mehanizam štednje energije (sukladno cikličkim varijacijama stupnja aktivnosti organizma). Iz navedenih razloga proizlazi i druga značajna evolucijska prednost termoregulacije: životinje koje mogu svoju tjelesnu temperaturu održavati oko neke postojane vrijednosti mogu ostati aktivne čak i kad se temperatura okoline bitno smanji, a isto tako uspješno preživljavaju znatna povećanja okolne temperature.

Metaboličke reakcije u tijelu neprekidno proizvode toplinu. Životinje koje tjelesnu toplinu dobivaju primarno na temelju unutarnjih metaboličkih procesa su **endotermne** (= **homeotermne**) životinje (to su ptice i sisavci), a često ih slikovito nazivamo “toplokrvnim”. Životinje koje tjelesnu toplinu dobivaju poglavito od vanjskih izvora topline su **egzotermne** (= **poikilotermne**) životinje (to su ribe, vodozemci i većina gmazova), a često ih slikovito nazivamo “hladnokrvnim”. Njihova se tjelesna temperatura trajno mijenja sukladno temperaturi okoline. One nemaju fiziološke mehanizme termoregulacije kao što su drhtanje ili znojenje, nego na vlastitu temperaturu mogu poglavito utjecati adaptivnom promjenom ponašanja (izlazak na sunce, skrivanje u hladovinu).

Neprekidna metabolička proizvodnja topline je dvosjekli mač. S jedne strane, kad je u okolini hladno (pa bazalni metabolizam ne proizvodi dovoljno topline za održavanje

postojane tjelesne temperature), endotermni organizam može proizvesti više topline na nekoliko načina:

- a) Pojačavanjem metabolizma – bilo pojačavanjem mišićne aktivnosti (npr. drhtanjem) bilo izravnim endokrinim učincima pojačanog lučenja tiroidnih hormona.
- b) Povećanim unosom hrane – toplina se oslobađa tijekom probave (to mnoge životinje doista i čine).
- c) Adaptivnom promjenom ponašanja, usmjerenom na sprečavanje nepotrebnog gubitka topline (obući suhu i toplu odjeću, upaliti peć).

S druge strane, trajna metabolička proizvodnja topline može lako dovesti do *pregrijavanja* organizma, posebice kad je pojačano aktivan. Do pregrijavanja može doći ili kad je temperatura okoline osobito povećana ili kad je na bilo koji način ometeno gubljenje suviše topline. Smrtonosna tjelesna temperatura nije mnogo veća od normalne (kod čovjeka takav poguban učinak mogu imati već temperature od 41-42°C), mehanizmi rashlađivanja moraju biti i posebno brzi i posebno učinkoviti. Četiri temeljna mehanizma gubitka suviše temperature, tj. rashlađivanja tijela su: kondukcija, konvekcija, radijacija i evaporacija.

Kondukcija (vođenje) je prenošenje topline kroz čvrsta tijela i tekućine (između područja različite temperature), pa se može odvijati između različitih tkiva i između tijela i okoline. Kondukcijski gubitak topline se može smanjiti izolacijskim slojem potkožnog msnog tkiva te izolacijskim slojem zraka što se nakuplja između perja ili dlaka u krznu.

Konvekcija je prenošenje topline kroz tekući medij – do gubitka topline dolazi uslijed cirkulacije tople krvi iz unutrašnjosti tijela u hladnija površinska tkiva (poglavito kožu). Stoga je kontrola periferne cirkulacije (vazokonstrikcija ili vazodilatacija kožnih krvnih žila) vrlo značajan oblik termoregulacije.

Radijacija (zračenje) je oblik prenošenja topline što ne ovisi o materijalnom posredniku (može se zbivati i u vakuumu). Gubitak topline radijacijom je ugrubo razmjerni različiti temperature tijela i okoline, pa stoga organizmi radijacijom toplinu i gube i dobivaju. Pritom boja (npr. crna ili bijela koža/krzno) praktički ne utječe na gubitak topline radijacijom, ali utječe na radijacijsko primanje topline.

Evaporacija (hlapljenje) vode s vlažnih površina tijela je praćena gubitkom topline, pa je to značajan oblik termoregulacije u mnogih životinjskih vrsta i čovjeka. Pritom u evaporacijskom gubljenju topline ne sudjeluje samo znojenje (*perspiratio*) nego i disanje – slikovit naziv za respiracijsku evaporaciju je neprimjetno znojenje, *perspiratio insensibilis*.

Koji od navedenih načina rashlađivanja će imati značajnu ulogu, ovisi o okolnostima, ali i o vrsti životinje. Primjerice, ježenje dlake (ili sušenje perja) je mehanizam izolacije (za sprečavanje kondukcijaskog gubitka topline) što ga redovito primjenjuju svi sisavci i ptice. No, iako se i ljudi od zime naježe, to im slabo pomaže jer nemaju krzno. S druge strane, periodično nakupljanje i gubljenje potkožnog sala (zimsko debljanje i ljetno mršavljenje) je dugoročni cirkularni izolacijski mehanizam što ga barem u određenoj mjeri imaju i ljudi i životinje. Mokro perje i krzno (u ljudi mokra odjeća, kosa i brada) povećavaju kondukcijaski gubitak topline – u životinja se bitno stanji izolacijski sloj zraka između dlaka ili perja, a u čovjeka takav sloj zraka između slojeva odjeće i kože. Na radijacijski gubitak ili dobitak topline utječe se poglavito promjenom ponašanja. Kad se na zimi skutrimo i šćućurimo, smanjimo ukupnu radijacijsku površinu –

toplina se stvara razmjerno s masom tijela, ali se zrači razmjerno s površinom, a ne masom! Napokon, evaporacijski gubitak topline kroz kožu ne mogu regulirati vodozemci, gmazovi i ptice, ali mogu sisavci koji imaju žlijezde znojnice. U ljudi, znojne žlijezde dlanova su poglavito pod emocionalnim nadzorom, dok su sve ostale uključene u normalnu termoregulaciju. Pritom znojenje ne nadziru termoreceptori u koži, nego termoreceptori u mozgu. Zbog toga se ljudi obično znoje tijekom tjelovježbe, ali se često ne znoje dok sjede pokraj tople peći.

Pravu toplinsku homeostazu ostvaruju jedino endotermne životinje, koje održavaju postojanu temperaturu obično višu od temperature okoline, unatoč velikim promjenama okolne temperature. Visok bazalni metabolizam im služi kao unutarnji izvor topline, izolacijski slojevi (salo, krzno, perje) na površini tijela sprečavaju nenadzirano gubljenje topline, a žlijezde znojnice omogućuju nadzirano gubljenje topline. No, pritom u termoregulaciji značajnu ulogu imaju i adaptivne promjene ponašanja. Mozak prima informacije i o temperaturi okoline i o temperaturi tijela, pa može precizno nadzirati mehanizme zagrijavanja i rashlađivanja tijela. Kad se temperatura mozga prekomjerno poveća, aktiviraju se rashladni mehanizmi. Kad se temperatura mozga prekomjerno smanji, aktiviraju se mehanizmi zagrijavanja i štednje topline. Cijeli sustav djeluje prema istom načelu povratne sprege kao i sobni termostat – stoga je termoregulacija najbolji primjer homeostatske funkcije organizma.

Termoregulaciju omogućuje tek integrirana aktivnost autonomnog, endokrinog i skeletomotoričkog sustava. Stoga su značajna sljedeća pitanja: gdje su u mozgu termosenzitivni neuroni? koji dio mozga služi kao integrator termoregulacijskih funkcija?

Ključna moždana struktura za termoregulaciju je **preoptičko područje**. Neuroni tog područja su termosenzitivni i pritom jedni mjere snižavanje, a drugi povećavanje temperature. Ti neuroni reagiraju na lokalno zagrijavanje ili hlađenje svoje okoline, a to je određeno temperaturom okolne krvi. Štoviše, neuroni preoptičkog područja također primaju aferentne osjetne informacije iz termoreceptora u koži.

Na ključnu ulogu preoptičkog područja u termoregulaciji ukazuju nam nalazi brojnih pokusa u kojima je to područje, a često i prednji dio hipotalamusa, u pokusnih životinja ili električki podraživano ili razoreno. Nakon eksperimentalnog zagrijavanja preoptičkog područja, životinja dahće i znoji se, čak i u hladnoj okolini. Nakon eksperimentalnog pothlađivanja preoptičkog područja, životinja počne drhtati, čak i u toploj sobi. Nadalje, životinja najznačajnije drhti kad hladnoća djeluje i na preoptičko područje i na periferne termoreceptore, a najviše se znoji i dahće kad toplina djeluje i na preoptičko područje i na periferne termoreceptore. Električno podraživanje preoptičkog i prednjeg hipotalamičkog područja u neanestezirane životinje uzrokuje vazodilataciju kožnih krvnih žila i inhibiciju drhtanja, pa time i snižavanje tjelesne temperature.

S druge strane, električno podraživanje stražnjeg dijela hipotalamusa ima obrnuti učinak – aktiviraju se mehanizmi za proizvodnju i očuvanje topline (npr. drhtanje – iz tog se može zaključiti da se preoptičko područje projicira u stražnji dio hipotalamusa). Ako u pokusu preoptičko područje razorimo, životinja izgubi sposobnost termoregulacije – upada u kroničnu hipertermiju i izgubi sposobnost aktivacije

mehanizama za gubljenje prekomjerne topline. Ozljede stražnjeg dijela hipotalamusa ne izazivaju upadljive učinke dok je životinja na ugodnoj sobnoj temperaturi (oko 22°C). No, kad je izložimo hladnoći naglo postaje hipotermična, jer ne uspijeva aktivirati mehanizme za stvaranje i očuvanje topline.

Ukratko, termoregulacija je jasan primjer integrativne funkcije hipotalamusa u nadziranju združene aktivnosti autonomnog i endokrinog sustava te motivacijskog stanja. Taj homeostatski primjer nam pokazuje kako hipotalamus djeluje izravno na unutarnju okolinu ili pak (na temelju informacija dobivenih iz unutarnje okoline) šalje eferentne signale u druga moždana područja zadužena za adaptivnu promjenu ponašanja.

Ljudi koji obole od bakterijskih i virusnih infekcija općenito dobiju vrućicu – povisi im se tjelesna temperatura. U pravilu, *vrućica nije dio bolesti – ona je dio obrambene reakcije tijela na bolest*. Vjeruje se da vrućicu izazivaju posebni kemijski spojevi, **pirogeni**, što djeluju na neurone preoptičkog područja. Čini se da sistemski pirogeni, npr. interleukin-1 kojeg proizvode makrofagi, prodiru u mozak kroz područja u kojima nema krvno-moždane barijere (cirkumventrikularni organi) i potom djeluju na preoptičke neurone – možda izravno, a možda tako što prvo potiču sintezu prostaglandina E1 (taj potom djeluje na neurone). Posljedica toga je da se povisi točka podešenosti tjelesne temperature, pa se temperatura povećava sve dok se ne dosegne ta nova vrijednost. No, čini se da u mozgu postoji i **antipiretičko područje**, što se aktivira tijekom vrućice i nastoji ograničiti porast tjelesne temperature. Prema većini pokusa na životinjama, antipiretičko područje su **septalne jezgre**, a njih po svoj prilici tijekom vrućice aktivira pojačano lučenje **vazopresina**. Naime, injiciranje vazopresina u septalne jezgre ima sličan učinak kao i antipiretički lijekovi. Štoviše, injiciranjem antagonista vazopresina u septalno područje ponište se antipiretski učinci nesteroidnih protuupalnih lijekova. To pokazuje da su barem neki učinci antipiretičkih lijekova posredovani centralnom aktivacijom vazopresinskih neurona u hipotalamusu i septalno-preoptičkom području.

Neurobiologija pijenja i žeđi

Svim je životinjama voda potrebna za održavanje metaboličkih procesa – brzina svih kemijskih reakcija u tijelu ovisi o koncentraciji kemijskih spojeva otopljenih u vodi, pa stoga količina vode u tijelu (u sisavaca oko 70% ukupne tjelesne težine!) mora biti pod trajnim i preciznim nadzorom. Pored toga, određen volumen vode je potreban (unutar krvožilnog sustava) i za održavanje normalnog krvnog tlaka. Postojana ravnoteža tjelesnih tekućina rezultat je ravnoteže između unošenja i gubljenja vode. Vodu u tijelo unosimo pijenjem i jedenjem hrane, a neprekidno je gubimo izlučivanjem (kao mokraću, feces, znoj) i hlapljenjem (respiracijska evaporacija). Evaporacijska komponenta termoregulacije nužno uzrokuje određeni gubitak vode, a gubitak određene količine vode je prijeko potreban za normalno odvijanje disanja i izlučivanja štetnih tvari (npr. mokraćom).

Vrlo žedan čovjek može u jednoj minuti popiti litru vode (a vjerojatno 3 litre u 10 minuta). No, Schmidt-Nielson je zabilježio kako je devac (težak 352 kg) nakon povratka ih Saharskih dina u jednom pokušaju ispio čak 104 litre vode!

Uzroci pijenja vode su vrlo raznoliki, pa se već tu susrećemo s pojavom koju se ne može u potpunosti objasniti mehanizmima homeostaze. Nekad su fiziolozi vjerovali da je svako pijenje vode odgovor na “suho grlo” – no, danas znamo da je to tek skromni činitelj u poticanju pijenja (primjerice, ako se pokusnoj životinji prereže jednjak i spoji na cijev što se izliva izvan tijela, životinja nastavlja piti goleme količine vode iako joj je grlo trajno i potpuno ovlaženo). Ljudi često piju i kad nisu zbilja žedni – kad neko piće osobito vole ili kad s prijateljima ispijaju “društvenu čašicu”. Za razliku od hranjenja, točna količina popijene vode nije osobito značajna sve dok se u organizam unosi dovoljno vode – suvišak se lako odstranjuje.

Pored toga, postoje različite vrste žeđi: jedna se javlja kad se poveća koncentracija tvari otopljenih u izvanstaničnoj tekućini, npr. nakon jedenja vrlo slane hrane, a druga kad se smanji ukupni volumen tjelesne tekućine. Prva žeđ je **osmotska žeđ**, a druga je **hipovolemijska žeđ**. Stoga je i pijenje vode pod nadzorom dvije glavne fiziološke varijable: tkivne osmolalnosti (u slučaju osmotske žeđi) i volumena krvi (u slučaju hipovolemijske žeđi). Prema današnjim shvaćanjima i eksperimentalnim nalazima, zasebni, ali međusobno povezani i moždani sustavi nadziru te dvije vrste žeđi, tj. pijenja vode.

Ukupna koncentracija svih tvari otopljenih u tjelesnim tekućinama održava se na prilično konstantnoj razini od 0,15 M – stoga tu vrijednost možemo smatrati točkom podešenosti homeostatskog sustava za reguliranje pijenja ili izlučivanja vode. Svaki otklon od te točke podešenosti homeostatski aktivira mehanizme zadužene za povrat na normalnu vrijednost. Kad se poveća koncentracija otopljenih tvari u tjelesnoj tekućini, poveća se i njezin osmotski tlak (bilo zbog toga što tijelo gubi vodu, bilo zbog toga što dobiva novu količinu otopljene tvari, npr. soli). Opći odgovor organizma na to stanje se sastoji u sljedećem: izlučuje se koncentrirana mokraća (tako se iz tijela odstranjuje suvišak otopljenih tvari) i pijenjem se u organizam unosi nova voda. Riječ je o osmotskoj žeđi. Naime, povećana koncentracija otopljenih tvari u izvanstaničnoj tekućini navlači vodu iz stanica, pa se stanice skvrče. Bitno je da te promjene pogađaju i posebne, osmoreceptorne, neurone u mozgu (no, znanstvenici se ni danas ne uspijevaju složiti oko sljedećeg: bilježe li ti neuroni promjene koncentracije tvari u izvanstaničnoj tekućini, ili jednostavno reagiraju na vlastito skvrčavanje?).

Osmoreceptorni neuroni su smješteni poglavito u području *organum vasculosum laminae terminalis* (**OVLT**) – tu nema krvno-moždane barijere, pa se stoga lako bilježe sve promjene u izvanstaničnoj tekućini. Osmotsko podraživanje neurona OVLT ima dva glavna učinka: aktiviraju se različiti mehanizmi za očuvanje vode i organizam osjeti osmotsku žeđ, pa traga za vodom koju će popiti.

Naime, OVLT neuroni se projiciraju u nekoliko područja hipotalamusa, a posebice u supraoptičku i paraventrikularnu jezgru te u lateralno preoptičko područje. Neuroni supraoptičke i paraventrikularne jezgre sintetiziraju **vazopresin** (= **antidiuretski hormon, ADH**), a taj kroz neurohipofizu dopijeva u sistemski krvotok. S druge strane, neuroni lateralnog preoptičkog područja upravljaju onim oblicima ponašanja što su uključeni u traganje za vodom i pijenje.

No, organizam može postati dehidriran i zbog smanjenja ukupnog volumena izvanstanične tekućine – ako se volumen krvi (pa stoga i krvni tlak) odveć smanji, krv

stanicama ne donosi dovoljno vode, kisika i hranjivih tvari. Volumen krvi tipično se smanjuje nakon krvarenja, a tada organizam mora nadomjestiti ne samo izgublenu vodu, nego i izgubljene otopljene tvari. U odgovoru na krvarenje (i druge oblike smanjenja volumena izvanstanične tekućine) pojavi se **hipovolemijska žeđ**. Životinja tad pojačano pije, ali pritom nije sklona popiti velike količine čiste vode, nego mnogo radije pije velike količine zasoljene vode. Kako organizam “otkrije” da je došlo do gubitka volumena? Mehanizmi su, naravno, različiti. Primjerice, ako ste liječnik i vidite da vam iz prerezane žile istječe krv, znat ćete što treba piti odmah nakon zaustavljanja krvarenja i bez oslanjanja na podsvjesne fiziološke mehanizme. No, hoćete li bez posebnih laboratorijskih mjerenja znati koliko toga treba popiti? Vjerojatno ne – ali će vaš bubreg i hipotalamus svejedno znati! Naime, ključni mehanizam detekcije gubitka volumena se aktivira u bubregu: kad se smanji volumen krvi, smanji se i protok krvi kroz bubrežne žile, a to je poticaj za lučenje hormona **renina**. Taj dospje u krv i tu potiče pretvaranje proangiotenzina u angiotenzin I, a potom u angiotenzin II. Nastali **angiotenzin II** potom ima četiri glavna učinka:

1. izaziva vazokonstrikciju krvnih žila,
2. pojačava lučenje aldosterona iz nadbubrežne žlijezde,
3. pojačava lučenje ADH u hipotalamusu,
4. potiče osjećaj hipovolemijske žeđi i pijenje vode.

Inače, osim angiotenzina II, pijenje vode uzrokovano hipovolemijom mogu svojim osjetnim informacijama potaknuti i **baroreceptori** smješteni u stijenci desnog atrija i susjednih velikih srčanih vena, a kad je hipovolemija izražena, i baroreceptori smješteni u luku aorte i karotidnom sinusu. No, kako angiotenzin II potiče pijenje vode? Tako što također zaobilazi krvno-moždanu barijeru, u području **subfornikalnog organa** (SFO) i potom aktivira SFO-neurone. Ti se neuroni projiciraju u **preoptičko područje**, a odatle u druga područja hipotalamusa (u tim putovima angiotenzin II čak služi kao neurotransmiter!). Štoviše, preoptičko područje prima i aferentne informacije prispijele iz perifernih baroreceptora. Potom se iz hipotalamusa eferentni signali prenose u različita moždana područja što upravljaju oblicima ponašanja uključenim u pronalaženje i pijenje vode.

Neurobiologija hranjenja, gladi i sitosti

Regulacija tjelesne težine se bitno razlikuje od termoregulacije. Dok je tjelesna temperatura upadljivo slična u različitim ljudima, tjelesna težina je u ljudi podjednake visine i spola upadljivo različita. Osim toga, nekim ljudima je jedenje hrane tek prijeka potreba, a drugima pravi obred. To jasno ukazuje da unošenje hrane u organizam nije tek jednostavna homeostatska funkcija gladi, nego su osjećaji gladi i sitosti kao i navike jedenja pod snažnim utjecajem brojnih drugih faktora – psiholoških, socijalnih i kulturnih. Neki ljudi poput vjeverica stalno grickaju male količine hrane, dok se drugi poput pitona zaokupljaju moćnim obrocima nakon duljih razdoblja.

Pri jedenju nije bitna samo ukupna količina unesene hrane, nego i njezina prehrambena i energetska vrijednost. I danas je prava zagonetka kako ljudi i životinje spontano uspijevaju pojesti upravo odgovarajuće količine raznovrsne hrane, potrebne da zadovolji njihove vitalne potrebe. No, da je taj proces odabira hrane daleko od savršenstva (u okolnostima podjednake dostupnosti svih vrsta hrane!), dokazuju nam

vrlo prošireni poremećaji tjelesne težine: **gojaznost** ili pak pretjerana odbojnost prema hrani (**anorexia nervosa**) praćena silnim mršavljenjem koje ugrožava život.

Što je fiziološki signal za započinjanje hranjenja? Ni danas to točno ne znamo, a omiljeni odgovor se kroz protekla desetljeća mijenjao. Neki su vjerovali da su glavni poticaj za hranjenje osjetni podražaji iz usne šupljine (okus hrane), drugi da glavnu ulogu imaju neugodne kontrakcije praznog želuca (grčevi od gladi), treći da je ključna koncentracija glukoze u krvi te da u hipotalamusu postoje posebni neuroni što služe kao glukoreceptori ili glukostati. Slično vrijedi i za pretpostavljeni signal sitosti, tj. znak za prestanak jedenja. Prema nekima, to je rastezanje napunjenog želuca. Drugi misle da je to prelazak veće količine hrane u duodenum, treći da je to pojačano lučenje kolekistokinina iz duodenuma. Svi ti činitelji imaju određenu ulogu u započinjanju i prekidanju hranjenja, no njihovo relativno značenje i interakcije ni danas ne poznajemo dovoljno dobro.

S druge strane, uspješnije odgovaramo na sljedeća pitanja: Je li neka moždana struktura posebno značajna za regulaciju hranjenja, gladi i sitosti? Postoje li u mozgu “centri za glad” i “centri sitosti”? Brojni pokusi su pokazali da razaranje lateralnog hipotalamusa bitno smanji poriv za jedenjem, a razaranje ventromedijalnog hipotalamusa bitno pojača poriv za jedenjem. Prvo se mislilo da je lateralni hipotalamus “centar za glad”, a da je ventromedijalni hipotalamus “centar za sitost”. No, ta je hipoteza prejednostavna.

Lateralni hipotalamus je doista područje značajno za kontrolu hranjenja. Nakon lezije tog područja, životinja odbija jesti i piti, uz izraz gađenja okreće glavu od ponuđene hrane (kao da hrana ima odvratn okus) i može gladovati do smrti uz obilje ukusne hrane ako je hranimo prisilno – tada postupno opet počinje jesti! S druge strane, električno podraživanje lateralnog hipotalamusa potiče životinju da jede i krene u potragu za hranom, ako joj nakon stimulacije nije odmah ponuđena. Dakle, električno podraživanje lateralnog hipotalamusa ne aktivira tek jednostavni refleks žvakanja (ili neki slični refleksi), nego aktivira cijeli kompleks složenih oblika ponašanja čiji je cilj pronalaženje i jedenje hrane. No, što je doista oštećeno ili električki podraženo u lateralnom hipotalamusu – neuroni ili samo aksoni koji tuda prolaze? Glavni sadržaj lateralnog hipotalamusa je MFB snop, a glavni kontingent vlakana u tom snopu čine dopaminski uzlazni aksoni. Selektivno razaranje neurona lateralnog hipotalamusa (kainatnom kiselinom) ili pak dopaminskih aksona koji tuda prolaze (npr. injiciranjem toksina 6-OHDA, tj. 6-hidroksidopamina) je pokazalo da su aksoni MFB snopa značajni za održavanje stupnja pobuđenosti pokusne životinje. Nakon razaranja tih aksona, životinja postaje kronično neaktivna i ne odgovara na osjetne podražaje. No, iako takve životinje mogu imati problema u pronalaženju hrane ili u odgovoru na bilo koji drugi osjetni podražaj, kad im jednom hrana dospje u usta one normalno jedu. S druge strane, odabirno razaranje neurona lateralnog hipotalamusa ne promijeni stupanj pobuđenosti životinje niti njezine osjetne reakcije, ali poremeti hranjenje. Stoga je jasno da ti neuroni imaju važnu ulogu u započinjanju hranjenja – no, njihovu točnu ulogu i neuronske veze tek treba istražiti.

S druge strane, kad se životinji razori **ventromedijalni hipotalamus**, ona se počne prežderavati i debljati. I neki bolesnici s tumorom u tom području su se silno debljali (dobivajući svakog mjeseca više od 10 kilograma!). Stoga je

ta pojava opisana kao **ventromedijalni hipotalamički sindrom**. No, pritom je bitno da štakori s takvim ozljedama ne jedu sve odreda. Ako je hrana normalna i zaslađena, oni se prežderavaju i ponekad čak danonoćno jedu umjesto da spavaju. No, ako je hrana gorka ili neobičnog (bljutavog) okusa, štakori jedu mnogo manje. Očito, ozljede ventromedijalnog hipotalamusa ne povećavaju tek opću glad (sklonost jedenju) – štakorima ne nedostaje osjećaj sitosti. Oni zapravo jedu obroke normalne veličine, ali im se poremećaj sastoji u tome da sljedeći obrok započinju ranije no što je to normalno, pa tako tijekom dana jedu više puta nego normalni štakori i zato se debljaju. Za to ima nekoliko razloga. Prvo, ti štakori imaju pojačan motilitet želuca i pojačano lučenje želučanih sokova. Stoga im se želuci isprazne prebrzo, pa i štakori postaju prebrzo gladni. Drugo, takva ozljeda uzrokuje trajno povećanje sinteze inzulina, pa se zbog toga veći postotak svakog obroka pohranjuje u obliku masti u masnom tkivu – ako životinji onemogućite prežderavanje, ona se i dalje deblja! Dakle, štakori se ne debljaju zbog toga što se prežderavaju, nego obrnuto – moraju se prežderavati jer zbog poremećenog metabolizma u masno tkivo odlažu tako mnogo masti da im za tekuće potrebe jednostavno preostaje premalo “metaboličkog goriva”.

Kad štakorima razorimo susjednu paraventrikularnu jezgru, oni se također prežderavaju, ali zbog drugačijeg razloga. Umjesto da češće jedu normalne obroke, oni jedu više-manje normalan broj bitno obilnijih dnevnih obroka. Čini se da paraventrikularna jezgra ima ključnu ulogu u prekidanju jedenja te u odabiru vrste hrane. Kad u nju injiciramo noradrenalin ili kortikosteron, pojača se jedenje ugljikohidrata. No, kad injiciramo galanin ili aldosteron, pojača se jedenje masne hrane. Dakle, različiti neurotransmiterski i hormonski sustavi mogu na hranjenje djelovati različito, no svi izgleda djeluju preko paraventrikularne jezgre hipotalamusa.

U svezi s time, posebno su značajni noviji nalazi o ključnoj ulozi neuropeptida Y i leptina u regulaciji jedenja i odlaganja masti. Injiciranjem **neuropeptida Y (NPY)** u treću moždanu komoru može se posve site životinje natjerati da ponovno pojedu cijeli ručak te da količinu tjelesne masti utrostruče kroz svega 10 dana. Neuroni koji sintetiziraju NPY su vrlo brojni u *nucleus arcuatus hypothalami*, a njihovi aksoni inerviraju brojne strukture, pa tako i paraventrikularnu jezgru. Tijekom gladovanja, pojačaju se i sinteza i egzocitoza NPY u arkuatnoj i paraventrikularnoj jezgri, dok hranjenje ima suprotan učinak. Štoviše, genetski gojazne životinje (npr. vrsta mutantnih štakora, Zucker fatty rats) imaju bitno povećanu koncentraciju NPY u hipotalamusu. Isto tako, ozljede ventromedijalnog hipotalamusa koje uzrokuju prežderavanje i gojaznost, uzrokuju i velik porast koncentracije NPY u arkuatnoj jezgri. Učinak tih ozljeda može se blokirati davanjem protutijela na NPY. Na temelju svega toga, zaključeno je da je *NPY-projekcija iz arkuatne u paraventrikularnu jezgru glavni aktivacijski put za započinjanje jedenja*. To ukazuje na posve novu mogućnost liječenja pretjerane gojaznosti, blokiranjem NPY receptora u hipotalamusu.

S druge strane, već dulje vrijeme postoji **hipoteza lipostata**, tj. sustava negativne povratne sprege što regulira jedenje i odlaganje masti. Ključna komponenta tog sustava bila bi neka difuzibilna tvar što iz masnog tkiva prelazi u krv i tako dospijeva u mozak gdje djeluje kao *signal za prestanak jedenja*. Nedavno je pokazano da je taj inhibicijski faktor protein

leptin, kojeg sintetizira masno tkivo. Kad miševima injiciramo leptin, oni prestaju jesti, mršave i pojača im se metabolizam. Peptid djeluje već nakon 30 minuta, a hipotalamus sadrži obilje leptinskih receptora i u njemu leptin inhibira aktivnost NPY-neurona arkuatne jezgre.

Neurobiologija emocija i spolnosti

Danas je široko prihvaćen opis emocije kao procesa što se odvija kroz više faza. Po tom shvaćanju, ključno svojstvo emocija je da su one svojevrsna stanja pripravnosti za djelovanje, za određivanje prioriteta i ispunjenje planova. Ljudske emocije su jezik ljudskog socijalnog života. Iako emocije ponekad osjećamo «iznutra» (kao izvana neopažljiva, subjektivna stanja), njima su uglavnom pridružene i određene opažljive prateće pojave:

- a) specifične tjelesne promjene (ubrzanje bila, produbljenje disanja, crvenilo, bljedilo) u kojima ključnu ulogu ima aktivnost autonomnog živčanog sustava,
- b) ekspresivni pokreti, osobito mimika i geste,
- c) različiti oblici motoričkog djelovanja ili barem pojava unutarnjeg poriva za djelovanjem.

Različiti vidovi emocija različito traju: mnoge tjelesne promjene i izrazi lica obično tek nekoliko sekundi, a emocije što ih svjesno opažamo i o kojima obično razgovaramo s drugima, obično minutama ili satima. No, **raspoloženja** mogu trajati satima, danima ili tjednima, a neke **crte osobnosti** također su emocionalne naravi i po svemu sudeći doživotne. Posljednjih godina su istraživanja moždane podloge emocija postala mnogo brojnija i obilježena sve izraženijim integrativnim pristupom. Stoga se može slobodno kazati da smo svjedoci rađanja nove znanstvene discipline: neuroznanosti afekata i emocija (engl. affective neuroscience). Za današnja istraživanja emocija ključnima su se pokazale tri teme i pristupa:

1. Pri proučavanju emocija (kao što je već slučaj s proučavanjem kognitivnih funkcija!) prije je potrebno emocionalne procese razložiti u elementarnije mentalne operacije – opažanje emocionalnih podražaja, mehanizme izražavanja emocija, mehanizme aktivacije autonomnog živčanog sustava itd. Naime, lakše je prvo istražiti neuralnu podlogu tih zasebnih vidova emocionalnog ponašanja.
2. U regulaciji emocionalnog ponašanja, ključnu ulogu imaju interakcije moždane kore i nekih subkortikalnih struktura.
3. Postoje dramatične interindividualne razlike u načinu na koji pojedine osobe reagiraju na emocionalno izazovna zbivanja i podražaje. Na tim izraženim individualnim razlikama vjerojatno se temelji odrasla osobnost dotičnog pojedinca, ali i njegova moguća ranjivost u odnosu na psihopatološke poremećaje.

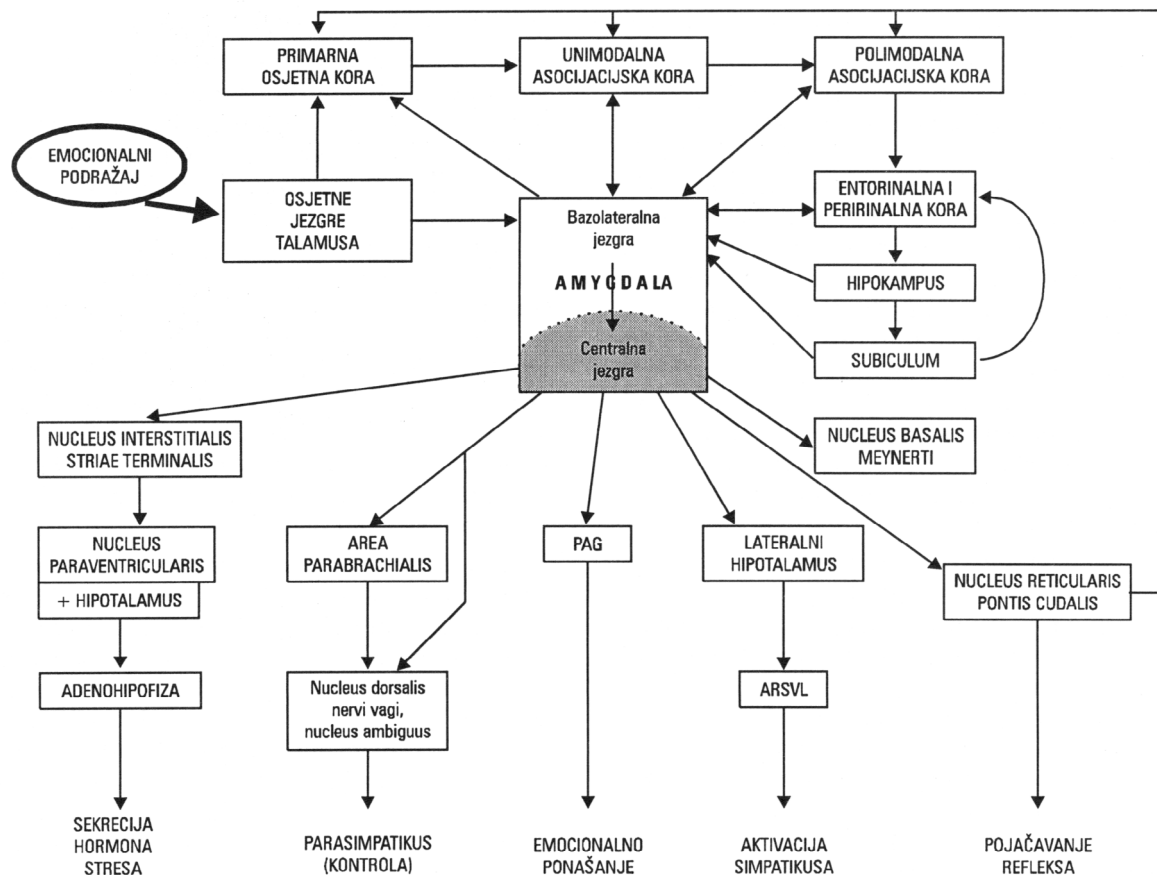
U ovom poglavlju pobliže ćemo razmotriti svega dva pitanja značajna za kliničku medicinu: Kakva je uloga amigdala u strahu i tjeskobi? Zbog čega je stres loš za vaš mozak?

Amigdala imaju ključnu ulogu u osjećajima straha i tjeskobe

Raniji istraživači uglavnom su nastojali otkriti univerzalni moždani sustav emocija; danas je jasno da se tako neće

uspjeti objasniti biološka podloga niti jedne emocije. Stoga danas većina nastoji prvo istražiti neurobiološku podlogu neke točno određene emocije, pa to ponoviti za sljedeće emocije, pa tek potom teoretizirati o neurobiološkoj podlozi emocionalnog života. Naime, ako emocije doista imaju prilagodbene funkcije i ako su različite emocije evoluirale kao adaptacijski mehanizmi za ispunjenje različitih fizioloških potreba i oblika ponašanja, onda je posve vjerojatno da se svaka emocija temelji na zasebnom moždanom mehanizmu.

Pritom se osobito plodnim pokazalo shvaćanje da su bar neke emocije odraz djelovanja filogenetski starijih moždanih sustava koji nadziru oblike ponašanja prijeko potrebne za preživljavanje jedinke i vrste. Naime, takvi sustavi su evoluirali poglavito zbog toga da bi kontrolirali ponašanje, a ne da bi generirali stanja svijesti, pa ih je stoga mnogo lakše proučavati. Primjerice, sve se životinje nastoje obraniti od opasnosti, pa takav moždani sustav za upravljanje obrambenim ponašanjem imaju i ljudi. No, u ljudi je djelovanje tog neuralnog sustava također praćeno pojavom subjektivnog stanja svijesti – strahom. Riječ je o biološki vitalnom moždanom mehanizmu, pa je logično pretpostaviti da se taj mehanizam razvio i prije no što mu je evolucija «pridodala specifično stanje svijesti, tj. subjektivnu emociju straha». Sa stanovišta kognitivne neuroznanosti, to znači da se zadaća onih koji istražuju moždanu podlogu emocije straha barem u prvom koraku svodi na sljedeće pitanje: kako mozak nadzire emocionalne reakcije što se temelje na neuralnom proračunavanju emocionalnog značenja opaženih podražaja? Time se očekuje otkriti specifični moždani mehanizam jedne vrste emocionalnog ponašanja, no ujedno i utrti put za proučavanje nastanka subjektivnih emocionalnih stanja u samosvjesnom ljudskom mozgu. Emocija straha je vezana uz neuralni sustav čija se evolucijska uloga ukratko može ovako opisati: uoči opasnosti i pokreni brze i automatske zaštitne reakcije. Sustav je programiran i da se uspješno suprotstavi uobičajenim opasnostima s kojima su se suočavali i preci i da također brzo nauči i upamti sve nove oblike opasnosti (po mogućnosti već pri prvom susretu s njima). Tko preživi prvi susret s tigrom, nauči dovoljno da bi s većom vjerojatnošću preživio i budući prvi susret s lavom ili leopardom. Obrambeni mehanizam može tako djelovati jer posjeduje sposobnost učenja mehanizmom klasičnog (Pavlovljevog) kondicioniranja – u ovom slučaju **klasičnog kondicioniranja straha**. U pokusima, neki beznačajni neutralni podražaj (svjetlost, zvuk) se spari sa štetnim/bolnim podražajem (npr. elektrošok primijenjen na kožu). Bolni podražaj je **neuvjetovani podražaj**, a zvuk je **uvjetovani podražaj**. Zbog vremenske koinkidencije uvjetovanog i neuvjetovanog podražaja, između njih se u pamćenju oblikuje veza (**asocijacija** – asocijacijsko učenje), pa ubuduće već pojava samog uvjetovanog podražaja (zvuk) izaziva evolucijski programirani obrambeni odgovor kakav se dotad javljao samo nakon neuvjetovanog podražaja. Ukratko, *klasično kondicioniranje straha je vrlo proširen oblik učenja tijekom kojeg se uspostavlja asocijacija (psihološka povezanost) između podražaja i njegovih averzivnih posljedica.*

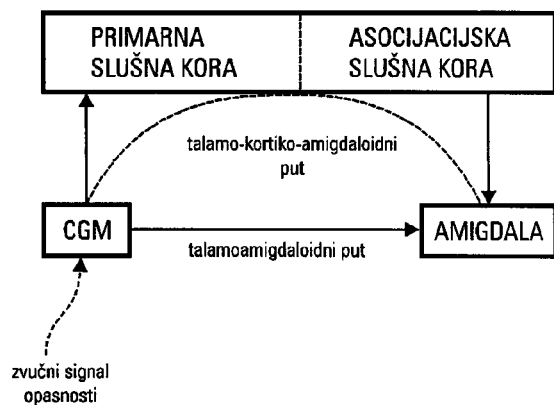


Slika 41-1. Shematski prikaz protoka informacija pri kondicioniranju straha. Raznovrsne subkortikalne i kortikalne strukture dostavljaju aferentne informacije u bazolateralni dio amigdala (gdje se uvjetovani podražaj »sparuje« s neuvjetovanim). Intraamigdaloide veze prenose informaciju na centralnu jezgru amigdala, a ona posredstvom svojih eferentnih projekcija upravlja aktivnošću niza autonomnih, endokrinih i somatskih struktura. Za pojedinosti vidi tekst.

Nakon takvog kondicioniranja, kad god pokusna životinja (obično štakor) bude izložena samo uvjetovanom podražaju, zbivaju se sljedeće promjene njezine fiziologije i ponašanja:

- Somatomotorička imobilnost** – štakor koji je dotad bezbrižno šetao se «ukoči poput smrznutog kipa».
- Naglo povećanje stupnja pobuđenosti** (arousal) – štakorova moždana kora pokazuje EEG desinkronizaciju.
- Snizi se prag za izazivanje refleksa** – somatomotorički refleksni neuronski krugovi postaju mnogo spremniji za djelovanje već i na najmanji podražaj.
- Hipoalgezija** – spinotalamički sustav postaje mnogo manje spreman da mozgu donosi obavijesti o bolnim podražajima.
- Aktivacija simpatikusa** – dok štakor unezvjereno motri okolinu, zjenice mu se prošire (**midrijaza** – u strahu su velike oči), srce mu počne kucati mnogo brže i snažnije (**tahikardija**), krvni tlak mu se povisi (**hipertenzija**), koža u probavnom sustavu se **obustavi peristaltika**.
- Nadbubrežne žlijezde počnu u krv ubacivati pravu rijeku hormona stresa, **glukokortikoida**.

Kažemo da je štakor u stanju **akutnog psihološkog stresa**. Štakor na uvjetovani podražaj zapravo reagira baš kao da je naletio na mačku, pa se može kazati da kondicioniranje



Slika 41-2. Averzivno kondicionirani zvučni signal opasnosti se od slušnog talamusa (CGM) do amigdala prenosi kroz dva usporedna puta: monosinaptički subkortikalni i polisintaptički transkortikalni.

straha evolucijski oblikovane načine reagiranja na opasnost stavlja pod nadzor **novog** prijetećeg podražaja. Moždani sustav za kondicioniranje straha je u većoj ili manjoj mjeri uključen u mnoge psihijatrijske poremećaje, npr. fobije, napade panike, posttraumatski stresni poremećaj, opsesivno-kompulzivni poremećaj, generaliziranu anksioznost. Upoznavanje neurobiologije straha nam otvara put za upoznavanje drugih emocionalnih procesa – uostalom, amigdala su uključena i u druge

emocionalne procese. Čini se da su amigdala «središnje emocionalno računalo mozga» što procjenjuje emocionalno značenje opaženih osjetnih informacija – amigdala opaženom pridaju motivacijsko značenje i tako ponašanje usmjeravaju prema odgovarajućem cilju. Naravno, amigdala to rađe u suradnji s nizom drugih moždanih područja. Temeljni dijelovi amigdala imaju specifične uloge u kondicioniranju straha i posljedičnim emocionalnim reakcijama (sl. 41-1). Sklop bazolateralnih i kortikomedijalnih jezgara prima konvergentne osjetne informacije i iz kortikalnih i iz subkortikalnih područja, a u njemu (posredstvom pojave LTP) dolazi do sparivanja uvjetovanog i neuvjetovanog podražaja, tj. do asocijacijskog učenja straha mehanizmom klasičnog kondicioniranja (sl. 41-2). Iz tih se jezgara intraamigdaloidnim neuronskim vezama informacije prenose na **centralnu jezgru amigdala** (sl. 41-1). Centralna jezgra šalje eferentne projekcije u niz struktura diencefalona i moždanog debla, zaduženih za ostvarivanje različitih vidova (autonomnih, humoralnih i somatskih) emocionalne reakcije na neuvjetovani ili uvjetovani zastrašujući podražaj (sl. 41-1). S druge strane, raznovrsni klinički i eksperimentalni nalazi pokazuju da je desna moždana polutka, tj. desna moždana kora, tjesnije povezana s obradom emocionalnih sadržaja nego lijeva moždana polutka. Obično se u prilog toj tvrdnji navode sljedeća zapažanja:

1. Poteškoće u prepoznavanju emocionalnih izraza lica se mnogo češće pojavljuju nakon ozljeda desne moždane polutke.
2. Bolesnici kojima je presječen cijeli *corpus callosum* (i tako razdvojene moždane polutke) mogu prepoznati emocionalno značajne događaje samo ako im se film ili slika što prikazuju takve događaje, prikazu u lijevom vidnom polju, pa ih vidi samo desna moždana polutka.
3. Emocionalni izražajni pokreti lica su obično izraženiji na lijevoj strani lica, a te mišiće pokreće desna moždana polutka.
4. Ljudi brže i točnije prepoznaju emocionalne izraze lica na fotografijama što su prikazane samo u njihovom lijevom vidnom polju, pa ih vidi samo desna moždana polutka.

Valja odmah istaknuti da takvo shvaćanje ističu i promiču brojni današnji udžbenici i knjige. No, kad se pažljivo prouči izvorna literatura, uočljivo je da mnoge dvojbe ostaju neriješene i da su takve tvrdnje još prilično daleko od pouzdanog znanja. Za osnaživanje argumenata o lateralizaciji emocionalnih funkcija u moždanim poltkama obično se ističe i sljedeće nalaze:

1. Lijeva moždana polutka se poglavito bavi pozitivnim emocijama, a desna moždana polutka poglavito se bavi negativnim emocijama.
2. Ozljede lijeve moždane polutke (posebice ako su smještene u blizini frontalnog pola) dovode do depresije češće od homolognih ozljeda desne moždane polutke.
3. Ozljede desne moždane polutke dovode do manije mnogo češće od homolognih ozljeda lijeve moždane polutke.
4. Bolesnici s obostranim ozljedama ventromedijalnog prefrontalnog korteksa nisu u stanju procijeniti buduće pozitivne ili negativne posljedice svojih djela (iako izravno kažnjavanje ili nagrađivanje i dalje utječu na njihovo ponašanje).

5. Općenito, negativni afekt, npr. gađenje ili strah, dovodi do EEG-aktivacije desne prefrontalne i prednje temporalne moždane kore; pozitivni afekt dovodi do EEG-aktivacije istih područja u lijevom moždanoj polutki.
6. U bolesnika s depresijom, smanjen moždani protok krvi u lijevom ventralnom i dorzolateralnom prefrontalnom korteksu je snažno koreliran s intenzitetom depresije.
7. U bolesnika s opsesivno-kompulzivnim poremećajem i izraženom tjeskobom, moždani protok krvi je povećan u desnom medijalnom prefrontalnom području.
8. Dopaminski mezolimbokortikalni sustav je moćnije razvijen na lijevoj strani, a aktivacija dopaminskih receptora je vezana uz pozitivne emocije.
9. Prefrontalni korteks tonički inhibira amigdala, npr. u bolesnika s depresijom protok krvi, tj. metabolička aktivnost u amigdalama se povećava kad se smanji metabolička aktivnost prefrontalnog korteksa.

Sve navedene nalaze tek treba uspješno replicirati i potvrditi njihovu vjerodostojnost, a potom pažljivo razmotriti njihovo moguće značenje. No, jedan vid uzajamne povezanosti amigdala i moždane kore (osobito prefrontalne moždane kore) ipak se čini prilično dobro proučenim i provjerenim: amigdala primaju moćne projekcije iz prefrontalnog korteksa, a također šalju moćne projekcije u prefrontalni i prednji temporalni korteks. Te neuronske veze po svemu sudeći imaju bitnu ulogu, jer *omogućuju moduliranje spoznajnih procesa emocijama i obrnuto, moduliranje emocija spoznajnim procesima*.

Zbog čega je stres loš za vaš mozak?

Glukokortikoidi imaju spasonosnu ulogu u akutnom, a štetnu u kroničnom stresu

I fizički i psihički stresogeni faktori mogu izazvati složeno stanje akutnog stresa. Ti faktori potiču sekreciju adrenalina i noradrenalina u simpatičkom živčanom sustavu, te sekreciju glukokortikoida u nadbubrežnoj žlijezdi. Pritom **kateholamini** predstavljaju **prvi val** stresne reakcije, jer se hitro oslobađaju egzocitozom i na ciljna tkiva djeluju (uglavnom sinaptički) već nakon nekoliko sekundi. **Glukokortikoidi** predstavljaju **drugi val** stresne reakcije, jer se njihova sekrecija pojačava tek nekoliko minuta nakon početka stresa, hormonski učinci su potpuno izraženi tek nakon nekoliko sati, a tipično se temelje na transkripcijskim učincima, tj. u ciljnim stanicama potiču odabirnu ekspresiju gena. U odgovoru na strasni podražaj, prvo se u hipotalamusu pojača sekrecija CRF i funkcionalno srodnih hormona, a time se potakne sekrecija ACTH u hipofizi. Već nakon nekoliko minuta, ACTH krvlju doprije do nadbubrežne žlijezde i tamo potakne sekreciju glukokortikoidnih hormona. Tipični glukokortikoid majmuna i čovjeka je **kortizol** (= **hidrokortizon**), tipični glukokortikoid štakora i drugih glodavaca je kortikosteron, a poznati primjeri sintetskih glukokortikoida su **prednizon** i **deksametazon**.

Sekrecija glukokortikoida tijekom akutnog stresa je **adaptivna reakcija organizma**. Steroidni hormoni potiču glikogenolizu, lipolizu, proteolizu i glukoneogenezu (dakle, mobiliziraju energetske molekule iz njihovih skladišta) te blokiraju uskladištavanje energije u tkiva što trenutno nemaju povećane energetske potrebe. Steroidi s kateholaminima povisuju srčano-krvožilni tonus i pospješuju dostavu energije aktiviranim mišićima. Glukokortikoidi također inhibiraju dugoročni anabolizam (to bi u hitnom stanju bila rasipnost), uključujući i procese rasta, zarastanja tkiva i funkcije vezane uz razmnožavanje. Napokon, glukokortikoidi imaju ključnu ulogu u održavanju upalnih i imunoloških reakcija unutar adaptivnog raspona. Baš te učinke glukokortikoida se obilno rabi u farmakoterapiji: za supresiju nepoćudnih upala što prate astmu ili upale zglobova, za supresiju nepoželjnih imunoloških reakcija u autoimunim bolestima ili nakon transplantacije organa.

Ukratko, glukokortikoidi pospješuju i uspješno podnošenje akutnog stresa i oporavak od njega. Na njihovu važnost jasnom ukazuje primjer bolesnika s Addisonovom bolešću (adrenalna insuficijencija, tj. vrlo smanjena sekrecija adrenalnih hormona), koji su vrlo ranjivi i osjetljivi na fizičke traume i njihove posljedice. No, i fizički i psihološki stresogeni faktori mogu imati i produljeno djelovanje – tada organizam zapada u stanje **kroničnog stresa**. Primjerice, kronični suvišak glukokortikoida može nastati i tijekom kroničnog stresa i zbog hipersekrecije u Cushingovom sindromu i zbog produljene terapijske primjene. Takav kronični suvišak glukokortikoida može imati brojne patološke posljedice, npr. miopatiju, steroidni dijabetes, hipertenziju, osteoporozu, poremećaj rasta, supresiju imunoloških ili reproduktivskih funkcija. Najviše nas zanimaju patološki učinci kroničnog stresa, tj. kronično povećane koncentracije glukokortikoida, na moždano tkivo. Naime, koncentracija kortizola u krvi je kronično povećana (hiperkortizolemija) u bolesnika s Cushingovim sindromom ali i u otprilike 50% bolesnika s depresijom, a neki noviji radovi jasno ukazuju da je takva hiperkortizolemija povezana s atrofijom hipokampalne formacije. Stoviše, brojni pokusi na glodavcima i majmunima pokazuju da trajna izloženost povećanoj koncentraciji glukokortikoida može (reverzibilno ili ireverzibilno, ovisno o dozi i trajanju) bitno poremetiti funkcije hipokampalnih neurona. Stoga ćemo u sljedećim odlomcima nastojati odgovoriti na dva bitna pitanja: Zbog čega glukokortikoidi štetno djeluju poglavito na hipokampus? Kakav je mehanizam štetnog djelovanja glukokortikoida na neurone?

Kortikosteroidi preko mineralokortikoidnih (MR) i glukokortikoidnih (GR) receptora mijenjaju ekscitabilnost neurona

Kortizol (a u štakora kortikosteron) prolazi krvno-moždanu barijeru i potom se veže na dvije vrste neuronskih receptora za steroidne hormone: visokoafinitetne **mineralokortikoidne (MR) receptore** i niskoafinitetne **glukokortikoidne (GR) receptore**. Obje vrste receptora su posebno brojne u

CA1 polju hipokampusa – u štakora praktički svaki piramidni neuron CA1 polja ima brojne MR i GR receptore. Riječ je o steroidnim (intracelularnim) receptorima, posredstvom kojih steroidni hormoni mogu mijenjati ekspresiju gena. Stoga aktivacija tih receptora ima i kratkoročne i dugoročne učinke. Ovdje nas poglavito zanimaju kratkoročni učinci, tj. promjene neuronske ekscitabilnosti.

Pri bazalnoj koncentraciji kortizola u krvi, npr. ujutro nakon buđenja, taj ligand se veže već na znatan broj visokoafinitetnih MR, dok niskoafinitetni GR ostaju uglavnom nezauzeti. No, kad se koncentracija kortizola u krvi bitno poveća (npr. na vrhuncu cirkadijanog ciklusa ili tijekom stresa) ligand se veže na sve veći broj GR. Iako MR visokoafinitetno vežu i mineralokortikoidni hormon aldosteron i glukokortikoidni hormon kortizol, njih poglavito zauzima kortizol zbog toga što je njegova koncentracija u krvi mnogo veća od koncentracije aldosterona. Aktivacija MR pospješuje neuronsku ekscitabilnost, a aktivacija GR može suprimirati privremeno povećanu neuralnu aktivnost. Primjerice, dok aktivacija MR pospješuje ekscitacijske učinke glutamata i noradrenalina (a umanjuje inhibicijski učinak serotonina) na piramidne neurone CA1 polja hipokampusa, aktivacija GR ima obrnuti učinak na iste neurotransmitterske sustave. No, pritom učinci aktivacije obje vrste receptora ovise o trenutno prevladavajućoj razini ekscitabilnosti neurona. Naime, učinci se zapažaju uglavnom tek onda kad su dotični neuroni već djelomično depolarizirani. Aktivacija MR pospješuje daljnju depolarizaciju i time pospješuje ekscitabilnost neurona (pri bazalnim koncentracijama kortizola), a aktivacija GR pobuđuje odgođenu supresiju neuronske ekscitabilnosti (pri povećanim koncentracijama kortizola). Sad govorimo o kratkoročnim učincima i malim ukupnim koncentracijama kortizola. No, kronično izlaganje mozga velikim koncentracijama kortizola može promijeniti energetske metabolizam neurona i izazvati različite štetne posljedice.

Kronično povećana koncentracija glukokortikoida u krvi pospješuje proces ekscitotoksičnog umiranja neurona

Pokusima na štakorima je pokazano da trajna izloženost povećanoj koncentraciji glukokortikoida može poremetiti funkcije hipokampalnih neurona, pa čak i prouzročiti njihovo umiranje. Nakon 3 tjedna, atrofiraju dendriti piramidnih neurona i smanjuje se broj GABA-ergičkih interneurona u CA1 polju hipokampusa. Nakon nekoliko mjeseci smanjuje se i broj piramidnih neurona. Ranjivost neurona na kronično povećanu koncentraciju glukokortikoida je izraženija u starih štakora. S druge strane, trajno smanjenje koncentracije glukokortikoida u krvi usporava normalni proces starenja hipokampusa u štakora: kad se štakoru starom 12 mjeseci (štakor zrele dobi) načini adenalektomija, godinu dana kasnije (štakor od 2 godine je starac) ne mogu se uočiti inače tipični znaci hipokampalnog starenja (gubitak neurona, reaktivna gliozna i poremećaji na testovima učenja i pamćenja). Na temelju toga je zaključeno da kronično povećana koncentracija glukokortikoida u krvi može

bitno oštetiti hipokampalne, a vjerojatno i druge neurone.

Štoviše, ima i dokaza da bi glukokortikoidi takve negativne učinke mogli imati i u ljudskom mozgu. Prvo, koncentracija glukokortikoida u krvi je kronično i abnormalno povećana u oko 50% bolesnika s depresijom, a u takvih je bolesnika uočeno značajno smanjenje volumena oba hipokampusa (12% desno i 15% lijevo), što nije praćeno promjenama ukupnog volumena mozga (dakle, riječ je o specifičnoj promjeni). Drugo, koncentracija glukokortikoida u krvi je trajno povećana u bolesnika s Cushingovim sindromom (uzrokovanim tumorom hipotalamusa, hipofize, nadbubrežne žlijezde ili pluća), a ti bolesnici također imaju bilateralnu atrofiju hipokampusa. Treće, vijetnamski veterani s posttraumatskim stresnim poremećajem, u kojih je trajno povećana koncentracija glukokortikoida u krvi, imaju značajnu atrofiju jednog ili oba hipokampusa. Štoviše, slična atrofija hipokampusa je otkrivena i u odraslih žrtava zlostavljanja u djetinjstvu, koje imaju kroničnu hiperkortizolemiju.

Naravno, depresija je praćena brojnim fiziološkim poremećajima, a atrofija hipokampusa nije obilježje jedino depresivnih bolesnika s kroničnom hiperkortizolemijom (no, u Cushingovom sindromu hiperkortizolemija je patognomonski poremećaj!). Ipak, riječ je o istraživanjima u kojima su svi takvi faktori pažljivo proučeni i uzeti u obzir, pa se vjeruje da je riječ o značajnim nalazima. Odmah se nameće značajno pitanje: koliko su te promjene trajne i jesu li reverzibilne? Dok je u bolesnika s Cushingovim sindromom uočeno da liječenje endokrinog poremećaja omogućuje oporavak od hipokampalne atrofije (reverzibilni poremećaj hipokampusa), u depresivnih bolesnika i vijetnamskih veterana je navedena atrofija otkrivena mjesecima ili godinama nakon početne stresne traume, ili posljednje epizode depresije, i to u doba kad su bolesnici imali normalnu koncentraciju glukokortikoida u krvi. Stoga je tu vjerojatno riječ o ireverzibilnom oštećenju hipokampusa. Ako se ti nalazi pokažu točnima, oni imaju dvije značajne implikacije:

1. Ukazuju na povezanost spoznajnih poremećaja tijekom normalnog starenja s kroničnim stresom i trajnim promjenama koncentracije glukokortikoida u krvi.
2. Ukazuju na moguće pogubne neuropatološke posljedice produljenog liječenja velikim dozama glukokortikoida u slučaju brojnih autoimunih i upalnih bolesti. Naime, već je dobro poznato da eksperimentalno davanje glukokortikoida u ljudi izaziva specifične poremećaje deklarativnog pamćenja, a terapijska primjena glukokortikoida je vrlo rasprostranjena.

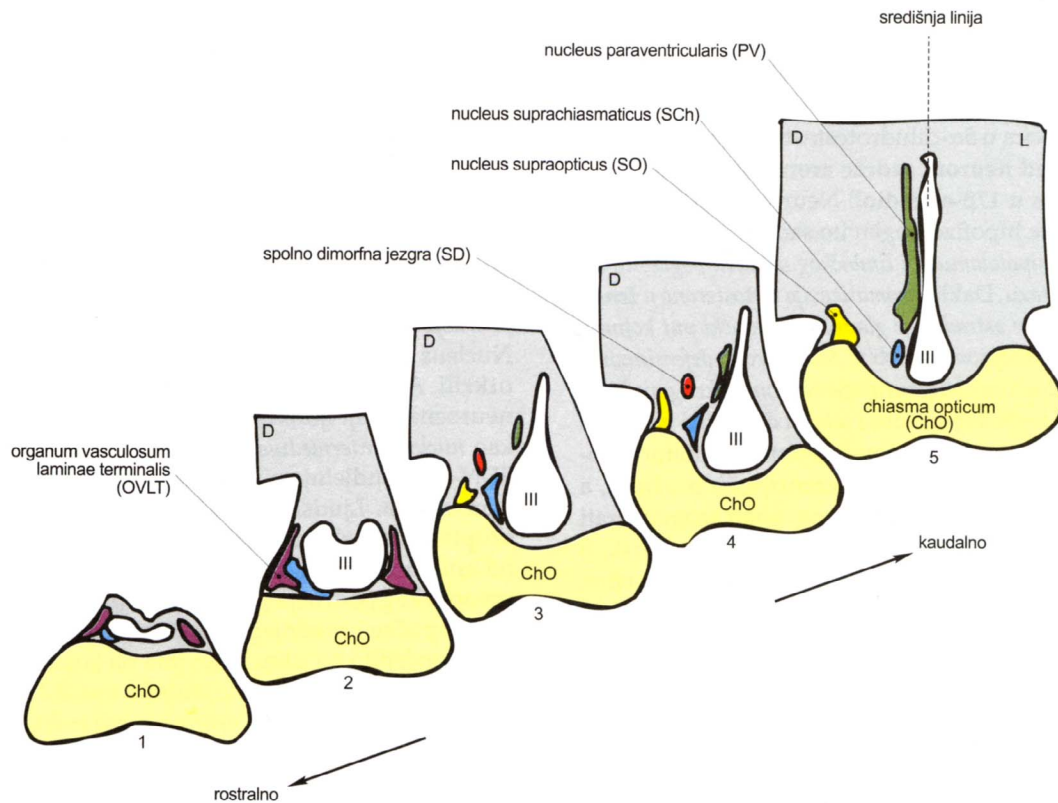
Razmotrimo još mehanizam štetnog djelovanja glukokortikoida na neurone. Atofija hipokampalnih dendrita u štakora se može spriječiti primjenom fenitoina (Dilantina – to je antiepileptik što blokira egzocitozu glutamata i neke vrste Ca-kanala). To pokazuje da glutamatne sinapse i utjecanje Ca^{2+} u neuron vjerojatno imaju ključnu ulogu u posredovanju negativnih učinaka glukokortikoida. Za razumijevanje tog mehanizma su bitni i sljedeći eksperimentalni nalazi:

1. Glukokortikoidi inhibiraju lokalno iskorištenje glukoze u hipokampusu *in vivo*, a isto tako inhibiraju unošenje glukoze u hipokampalne neurone i gliju *in vitro*.
2. Glukokortikoidi inhibiraju unošenje glukoze u stanice mnogih perifernih tkiva, npr. fibroblasta, a to se tumači kao dio strategije skretanja hranjivih tvari i energetskih molekula iz trenutno nebitnih tkiva u mišiće aktivirane tijekom akutnog stresa.
3. Glukokortikoidi, djelujući na genom, inhibiraju transkripciju gena za sintezu prenositelja glukoze, a istodobno smanjuju broj molekula prenositelja glukoze u staničnim membranama.
4. Primjena glukokortikoida u doba hipoksijsko-ishemijske ozljede odraslog hipokampusa štakora pogorša posljedice te ozljede, a kirurška ili kemijska adrenaletomija nakon takve ozljede bitno ublaži posljedice ozljede. Štoviše, snabdijevanje hipokampusa (*in vitro*) suviškom energetskih molekula (npr. manoza, ketoni) priječi negativne učinke glukokortikoida.

U svemu tome je bitno uočiti da je ugrožavanje mozga posredstvom glukokortikoida i njihovih receptora zapravo energetske naravi. Naime, dok se različiti neurološki inzulti, pogoršani bilo stresom bilo glukokortikoidima, silno razlikuju po nekim mehanizmima svog djelovanja, svi su oni zapravo primjeri energetske krize, jer prekinu ili poremete stvaranje energije (npr. hipoglikemija, hipoksija-ishemija) ili pak neuronima postavljaju patološki povećane energetske zahtjeve (npr. tijekom epileptičkog napada, tijekom popravljivanja posljedica oksidacijskog oštećenja). Štoviše, većina spomenutih neuroloških inzulta nisu samo energetske krize, nego se u tim stanjima aktivira i **ekscitotoksična (glutamat- Ca^{2+}) kaskada smrti neurona**. To osobito vrijedi za hipoksiju-ishemiju, hipoglikemiju i epilepsiju. Negativni učinci svakog koraka te ekscitotoksične kaskade mogu se pogoršati nedostatkom energije:

1. Odstranjivanje glutamata iz sinaptičke pukotine je energetski vrlo zahtjevno (ponovno unošenje glutamata i u neuronima i u gliji odvija se nasuprot strmog ionskog gradijenta).
2. Nedostatak energije prvo pojača egzocitozu, a potom i nevezikularnu sekreciju glutamata (nakon produljene energetske krize, skrhaju se transmembranski ionski gradijenti i zbog toga obrne smjer djelovanja unositelja glutamata).
3. Pojačana aktivacija postsinaptičkih NMDA-receptora (zbog povećane izvanstanične koncentracije glutamata) omogući pojačano utjecanje Ca^{2+} u neurone.
4. Nedostatak energije poremeti unošenje Ca^{2+} u unutarstanična skladišta i izbacivanje Ca^{2+} iz stanice (ti procesi ovise o ATPazi i odvijaju se nasuprot strmih ionskih gradijenata).
5. Popravljanje citoskeletnih i oksidativnih oštećenja (izazvanih suviškom unutarstaničnog Ca^{2+}) su najvjerojatnije energetski skupocjeni procesi.

Ukratko, iako kronično povećana koncentracija glukokortikoida vjerojatno sama po sebi nije dovoljna da ošteti neurone, ona te neurone dovede u energetski ranjivo stanje (ometanjem unošenja glukoze i proizvodnje ATP), pa svaki sljedeći inzult, npr. ishemija, hipoglikemija, procesi starenja, može uspješnije oštećivati i razarati moždano tkivo.



Slika 41-3. U preoptičkom području smještena je spolno dimorfna jezgra (SD), no tu su još sljedeće važne strukture: nucleus supraopticus, nucleus paraventricularis, nucleus suprachiasmaticus (endogeni cirkadijani sat) i organum vasculosum laminae terminalis (OVL).

Pritom valja istaknuti da su nekrotički neurološki inzulti (npr. infarkt mozga) sami po sebi silno moćni fizički stresogeni faktori – barem stoga što potiču sekreciju goleme količine glukokortikoida iz nadbubrežne žlijezde! Glavna pouka tih novih otkrića za daljnja klinička istraživanja je ova: nakon ekscitotoksičnih inzulta, glukokortikoide bi valjalo primjenjivati s oprezom i razborito, a za smanjivanje edema mozga nakon moždanog udara bilo bi bolje rabiti nesteroidne alternativne spojeve. Osim toga, valja istražiti moguću neuroprotektivnu ulogu kirurške ili kemijske adrenalektomije nakon ekscitotoksičnih neuroloških poremećaja.

Spolnost i mozak: spolna diferencijacija ljudskog mozga

Jesu li muški i ženski mozak i psiha doista različiti?

Na temelju određenih psiholoških i kliničkih nalaza, posljednjih desetljeća je sve proširenije shvaćanje da postoje spolne razlike u lateralizaciji spoznajnih funkcija. Primjerice, nakon infarkta lijeve moždane polutke, opsežniji i dugotrajniji poremećaji jezičnih funkcija se javljaju češće u muškaraca nego u žena. To navodi na zaključak da je lateralizacija jezičnih funkcija u lijevu moždanu polutku izraženija u muškaraca. Nalazi mnogih psiholoških istraživanja sugeriraju da su dosad uočene razlike između muškaraca i žena u rješavanju testova vidno-prostornih funkcija zapravo izraz razlika u stupnju lateralizacije muškog i ženskog mozga. No, mora se istaknuti da su objavljeni mnogi proturječni nalazi te da su radovi u kojima je značajna statistička razlika (a ne tek razlika u trendu vrijednosti!) zbilja dokazana i danas zapravo prava rijetkost.

Golema većina istraživača koji su nastojali pronaći neke spolne razlike spoznajnih sposobnosti nije uspjela otkriti nikakve značajne razlike.

S druge strane, u neuroanatomskoj literaturi su opisane određene spolne razlike u stupnju morfološke asimetričnosti lijeve i desne moždane polutke. No, i tu su nalazi često nedovoljno pouzdani, a tumačenja različitih istraživača različita ili čak proturječna. Takvi se radovi uglavnom odnose na istraživanja spolnog dimorfizma veličine i oblika korpus kalozuma i (unatoč velikoj medijskoj reklamama) zasad nisu pružili nedvojbeno dokaze o postojanju spolno dimorfnog splenijuma ili koljena kalozuma. S druge strane, prilično uvjerljivi primjeri spolnog dimorfizma su otkriveni u nekim područjima ljudskog hipotalamusa i septalno-preoptičkom području.

U preoptičkom području ljudskog mozga smještena je spolno dimorfna jezgra (SDN-POA)

Postojanje spolno dimorfnih struktura u ljudi i u drugih sisavaca zasad je uvjerljivo dokazano jedino u nekim područjima hipotalamusa, što su uključena u endokrini nadzor nad spolnim ponašanjem. Primjerice, Dick Swaab i suradnici (Amsterdam) su nizom istraživanja pokazali da u ljudi spolno dimorfna jezgra postoji u medijalnom dijelu preoptičkog područja. To je **SDN-POA** (engl. Sexually Dimorphic Nucleus of the PreOptic Area), koju su inače prvi otkrili Laura Allen i Roger Gorski u štakora, a u klasičnoj neuroanatomiji ljudskog mozga se obično opisivala kao *nucleus intermedius preopticus*. Barem u štakora, SDN-POA sudjeluje u reguliranju sekrecije LH, FSH i prolaktina. Ljudska SDN-POA (sl. 41-3) je jajasta skupina gusto zbijenih neurona, tamnijih i krupnijih od onih u okolini, a

smještenih u medijalnom dijelu preoptičkog područja (između dorzolateralnog dijela supraoptičke i prednjeg pola paraventricularne jezgre, a općenito na istim rezovima na kojima se vidi i SCN).

Muška SDN-POA u prosjeku ima 2,2 puta veći volumen i 2,1 puta veći broj neurona nego ženska. Ljudska SDN-POA uočava se kao zasebna jezgra već u fetusa sredinom trudnoće (kad u mozgu nema ni estrogenskih, ni androgenskih ni progestinskih receptora!). No, ta jezgra sadrži maksimalni broj neurona tek između 2. i 4. godine života (sredinom trudnoće ima ih tek oko 20% od tog maksimalnog broja). Štoviše, spolni dimorfizam se počne razvijati tek nakon tog razdoblja, jer se i broj neurona i volumen SDN-POA u žena počnu smanjivati, a u muškaraca ostaju postojani sve do otprilike 50. godine života. Iako su tijekom fetalnog i perinatalnog razdoblja koncentracije spolnih hormona mnogo veće u krvi dječaka nego u krvi djevojčica, volumen SDN-POA i broj njezinih neurona se usporedno uvećavaju u oba spola sve do 3. godine života. Ukratko, spolni dimorfizam ljudske SDN-POA se uspostavlja kasno postnatalno, tek nakon 4. godine života, a u štakora tijekom prvih 10 dana nakon rođenja, a uzorkovan je mnogo izraženijom pojavom programirane smrti stanica u tom području ženskog hipotalamusa. Bitno je uočiti sljedeće: prema klasičnoj Dörnerovoj androgenoj hipotezi, strukturna spolna diferencijacija ljudskog hipotalamusa se odvija između 4. i 7. mjeseca trudnoće. Glavni Dörnerovi argumenti za takvu hipotezu su: a) u tom fetalnom razdoblju već se jasno raspoznaje citoarhitektonska podjela hipotalamusa na jezgre i b) proces proliferacije hipotalamičkih neurona se potpuno dovrši do kraja 7. mjeseca trudnoće. Međutim, tek su nedavno Nordeen i suradnici te Swaab i suradnici dokazali da glavni mehanizam spolne diferencijacije moždanih struktura vjerojatno nije proliferacija, nego je to **odabirna i programirana smrt stanica** – a to je u ljudskoj SDN-POA kasni postnatalni proces!

Inače, Allen i Gorski su u ljudskom hipotalamusu opisali čak tri intersticijske jezgre prednjeg hipotalamusa (**Interstitial Nucleus of the Anterior Hypothalamus** – INAH-1, INAH-2 i INAH-3) za koje su tvrdili da su spolno dimorfne (**INAH-1 = SDN-POA**). No, ti nalazi još uvijek nisu potvrđeni i predmet su burnih rasprava (npr. Simon LeVay smatra da je INAH-3 spolno dimorfna, ali da INAH-2 nije). Nadalje, Allen i Gorski su 1990. objavili rad u kojem tvrde da je spolno dimorfan i posteromedijalni dio ljudske intersticijske jezgre strije terminalis (NIST) – Allen i Gorski rave naziv **BNST-dspm** (= **darkly stained posteromedial component of the Bed Nucleus of the Stria Terminalis**). No, i taj nalaz tek treba provjeriti i potvrditi.

U ljudskom središnjem živčanom sustavu otkrivena je još jedna spolno dimorfna jezgra – **Onufova jezgra** (*nucl. Onufrovič*), tj. posebna skupina motoneurona za mišiće spolnih organa i zdjelice, smještenih u križnim segmentima kralježnične moždine. No, zasad nemamo nikakvih podataka o njezinom razvoju.

Napokon, neuroni preoptičkog područja muških rezus majmuna imaju opsežnije razgranate dendrite i na njima veći broj dendritičkih trnova nego odgovarajući neuroni ženki. Kako je to utvrđeno u juvenilnih majmuna (prije početka puberteta, kad su koncentracije spolnih hormona u krvi vrlo male), razlika je očigledno posljedica ili prenatalnog učinka testosterona na mužjaka ili nekog drugog učinka spolnih kromosoma.

O spolnom dimorfizmu mozga u homoseksualaca i u nekim karakterističnim sindromima

Nalaz da je SDN-POA u homoseksualaca umrlih od AIDS-a **podjednako velika kao i ona u heteroseksualnih muškaraca**, pa je stoga i **bitno veća od ženske SDN-POA**, jasno proturječi hipotezi da muški homoseksualci imaju ženski hipotalamus (Dörnerova androgenska hipoteza). Nadalje, muški homoseksualci umrli od AIDS-a imaju **iznimno veliku SCN** (oko 2 puta veći i volumen i broj neurona u odnosu na SCN heteroseksualnih muškaraca!). No, spolni dimorfizam SCN je uočen samo povodom oblika te jezgre, ali je i volumen i broj neurona SCN podjednak u muškaraca i u žena (u 40. poglavlju je opisan i za dob karakterističan spolni dimorfizam VIP-neurona u SCN).

Uočite da je funkcionalno značenje tih razlika još uvijek nepoznato, te da još nitko nije istražio ta područja hipotalamusa u homoseksualnih žena ili u biseksualaca. No, neki dodatni podaci ipak su prikupljeni u bolesnika s rijetkim sindromima što pogađaju spolne funkcije (ili hipotalamo-hipofizni sustav općenito). Primjerice, Swaab i suradnici su pokazali da 57-godišnji muškarac s

Klinefelterovim sindromom (XXY kariotip, smanjeno stvaranje androgena) ima smanjenu SDN-POA. Kako se endokrine razlike u Klinefelterovom sindromu počnu uočavati tek tijekom ranog puberteta, a tijekom ranog razvoja djevojčica nema značajnih povećanja koncentracije spolnih hormona, taj nalaz pokazuje da su za razvoj SDN-POA genetski faktori možda bitniji od hormonskih. Isto tako, normalno veliku SDN-POA imalo je jedno dijete što je nedugo nakon rođenja umrlo zbog aplazije hipofize (hipofiza se nije razvila, pa onda nije bilo niti LHRH). Nadalje, ključno obilježje **Prader-Willijevog sindroma** je kongenitalni nedostatak LHRH. U jedne takve bolesnice (stare 30 godina), Swaab i suradnici su otkrili da je SDN-POA iznimno malena. S druge strane, za ženski spol normalna SDN-POA je opisana u bolesnice (stare 46 godina) s **virilizirajućim tumorom nadbubrežne žlijezde** (tumor što je tijekom 2 godine trajno proizvodio veće količine muških spolnih hormona).

Iako sve funkcionalne implikacije takvih nalaza još uvijek nisu dobro proučene, nalazi barem ozbiljno dovode u sumnju široko prihvaćenu Dörnerovu hipotezu da muški homoseksualci imaju «ženski hipotalamus» te da je ključni mehanizam diferencijacije «muškog mozga iz izvorno ženskog» epigenetski utjecaj testosterona tijekom prenatalnog razvoja.

Neurobiologija pozornosti i funkcije stražnje tjemene i dorzolateralne prefrontalne moždane kore

Pozornost je svjesni psihološki proces, a može biti odabirna ili podijeljena

Razgovorna uporaba riječi “pozornost” jasno pokazuje da ljudi pritom misle na psihičku funkciju svjesnog duha. I psiholozi vjeruju da je pozornost dio svijesti, a sustavu pozornosti pripisuju dvije temeljne funkcije:

1. Da određeno informaciju (iz okoline, tijela ili pamćenja) unese u “bistro jezero svijesti” i
2. Da istodobno spriječi “zagađivanje” tog jezera nebitnim i nepotrebnim informacijama.

OSJETILNA USMJERENOST. Jedan od načina odabira izvanjskih podražaja je tjelesno usmjeravanje osjetilnih sustava. Kad netko iznenada otvori vrata, glavu i pogled okrećemo prema tim vratima. Riječ je o usmjeravanju odgovora (engl. orienting response). Štoviše, kad već usmjerenom motrite ovu stranicu, možete se zagledati u samo jednu riječ, pa ostatak teksta u tom času ne razabirete. Riječ je o **vidnoj odabirnoj pozornosti**. No, sama osjetilna usmjerenost nije siguran znak pozornosti. Svatko ponekad tupo zuri u prazno, a naizgled vrlo pozorno što god proučava. Pozornost nije tek jednostavni osjetni proces usmjeravanja receptora – pozornost je **svjesni psihološki proces**.

PSIHOLOŠKI ODABIR. Odavno je pozornost psihologa privukla pojava tipična za vesela slavlja (engl. cocktail-party phenomenon). Nadmeću se decibeli i svirači, domaćin drži zdravicu, dva mudraca podjednako snažnih glasova spremaju se sa sile argumenata prijeći na argument sile, a vi jedino (i razgovijetno!) čujete šaputanje svog sugovornika. Riječ je o **slušnoj odabirnoj pozornosti**.

Napokon, pozornost možemo istodobno usmjeriti na dva različita zbivanja – pratimo izlaganje sugovornika, a pritom prisluškujemo o čemu se razgovara za susjednim stolom. Tu je riječ o podijeljenoj pozornosti.

Ozljede tjemelog režnja uzrokuju raznovrsne poremećaje što imaju sličnu podlogu

Bolesti s obostranim ili jednostranim ozljedama tjemelog režnja imaju raznovrsne i često zapanjujuće simptome – i osjetne i motoričke i spoznajne (Dodatni okvir 42-1). Te simptome možemo razvrstati u tri glavne skupine:

1. **Poremećaji aktivnog dodira i sheme tijela** (npr. amorfosinteza, asomatognozija) – obično nakon ozljeda gornjeg tjemelog režnja (polja 5 i 7 u ljudskom, odnosno polja 5a i 5b u majmunskom mozgu).
2. **Poremećaji aktivnog gledanja**, tj. usmjeravanja pokreta i pozornosti na temelju vidnih informacija – npr. sindrom jednostranog zanemarivanja. Obično nakon ozljeda desnog donjeg tjemelog režnja (polja 39 i 40 u čovjeka, odnosno polja 7a i 7b u majmuna).
3. **Poremećaji usklađenog odnosa tijela i okolnog prostora**, npr. topografska dezorijentacija. Obično nakon obostranih ozljeda oba tjemena režnja.

Poremećaje čitanja, pisanja i računanja, koji obično nastaju nakon ozljeda lijevog donjeg tjemelog režnja (*gyrus angularis*), možemo sagledati u istom svjetlu. No, tad nije riječ o poremećajima spoznajne mape ekstrapersonalnog prostora, nego o poremećajima spoznajne mape apstraktnih vremenskih, gramatičkih i logičkih odnosa (sintaktičkih i semantičkih struktura).

U sljedećim odlomcima, pozornost ćemo usmjeriti na dvije stvari: sindrom jednostranog zanemarivanja te sličnosti poremećaja aktivnog dodira i aktivnog gledanja. Cilj je pokazati da su simptomi ozljeda tjemelog režnja zapravo različite manifestacije poremećaja iste temeljne funkcije tjemelog režnja – izgradnje i održavanja spoznajne mape okolnog prostora i točnog položaja našeg tijela u njemu. Glavna je funkcija donjeg tjemelog režnja točno usmjeravanje pozornosti, što omogućuje osjetno-motoričke asocijacije potrebne za točnu reprezentaciju okolnog prostora i učinkovito djelovanje u tom prostoru.

Kora tjemelog režnja transformira koordinate različitih osjetilnih prostora u jedinstvenu egocentričnu mapu stvarnog prostora

Normalan čovjek ne može zamisliti predmet koji ne bi zauzimao neki volumen niti bi imao točno određen položaj u prostoru. Stoga nam se čini po sebi jasnim da naša zamisao prostora odgovara fizičkoj stvarnosti i da ta stvarnost (okolni svijet) postoji neovisno o tome opažamo li ju mi ili ne. Štoviše, u našoj svijesti svi osjetni podaci dobiveni vidom, sluhom, dodiranjem ili opipavanjem razmještaju se u *istom koordinatnom sustavu* i omogućuju nam svrhovito djelovanje na okolinu ili na vlastito tijelo. Ipak, uočite da takvo snažno uvjerenje o jedinstvenoj povezanosti obilježja vanjskog svijeta ne vrijedi za sve osjetne attribute predmeta – primjerice, za boju: nije teško zamisliti bezbojne predmete!

S druge strane, neki bolesnici koji prežive moždani udar (a posebice infarkte desnog tjemelog režnja) imaju *promijenjenu* percepciju prostora: lijeva polovica prostora (ili vlastitog tijela) se “skvrčava i nestaje”, a desna se polovica “širi”. Svaki pojedinačni predmet i dalje jasno vidimo i prepoznajemo, ali se njihovi prividni položaji i odnosi iskrive. Kad takav bolesnik pokuša rukom posegnuti za nekim predmetom, često ga promaši, a dok hoda uokolo često se sudara s pokućstvom.

Drugim riječima, iako okolni svijet po svemu sudeći postoji neovisno od nas, naše svjesno opažanje i rekonstrukcija tog svijeta u našoj svijesti su (bar u određenoj mjeri) osobni, promjenljivi i izloženi mogućnosti pogreške.

Pa ipak, mi stvarni prostor u svijesti vrlo uspješno rekonstruiramo i učinkovito u njemu djelujemo. Uočiti da pritom koordinatne mreže što prostor prikazuju na temelju informacija zasebnih osjetilnih sustava (vidnog, slušnog, somatosenzibilnog) nisu jednake i da ih treba nekako integrirati u koordinatnu mrežu što prikazuje jedinstven stvarni prostor. Vidna mapa svijeta je retinotopna, somatosenzibilna mapa je somatotopna, a zvučna mapa se proračunava u kraniotopnim koordinatama. Nadalje,

Dodatni okvir 42-1. Sindromi i simptomi ozljeda tjemnog režnja: Balintov sindrom, Gerstmannov sindrom, amorfosinteza, asomatognozija, konstrukcijska apraksija i topografska dezorijentacija

Balintov sindrom: *Rezso Balint* je 1909. opisao pacijenta J.K. s tri karakteristična neurološka poremećaja:

1) **optička ataksija** – poremećeno vidno vođenje pokreta; J.K. nije se mogao dulje vrijeme zagledati u točno određenu točku niti rukom točno pokazati određeni smjer ili predmet. I drugi takvi pacijenti obično »podbacuju« tijekom posezanja rukom (posebice u smjeru suprotnom od ozljede), a posebno mnogo griješe pri procjenjivanju dubine i udaljenosti – oni piće obično izliju na stol (a ne u čašu), šalice za kave spuštaju ispred ruba stola (pa se razbiju na podu).

2) **psihička paraliza pogleda** – nesposobnost da pozornost usmjeri na više od jednog predmeta u danom trenutku, odnosno da pogled »odlijepi« od trenutno gledanog predmeta i preusmjeri na neki novi predmet.

3) sustavni otklon polja pozornosti prema desnoj strani.

Ti simptomi nisu bili posljedica okulomotoričkih poremećaja niti poremećenog osjeta vida, nego se činilo da J.K. vidne informacije nije u stanju rabiti za ispravno usmjeravanje svojih očiju, udova i pozornosti prema cilju u okolini. Nakon smrti bolesnika, obdukcija je pokazala obostranu ozljedu stražnjeg parijetalnog režnja. Stoga je zaključeno da tjemeni režanj sadrži svojevrsnu mapu izvanosobnog (ekstrapersonalnog) prostora, što služi za »aktivno gledanje«, tj. usmjeravanje pogleda, pokreta i pozornosti na temelju vidnih informacija.

Gerstmannov sindrom: *Gerstmann* je 1924. opisao bolesnika s moždanom ozljedom kod kojeg je uočio sljedeći skup poremećaja:

1) Neprepoznavanje prstiju (**agnozija prstiju**) – kad mu dodirnemo lijevi kažiprst, bolesnik, npr. kaže da mu dodirujemo palac ili mali prst;

2) Nerazlikovanje lijevog i desnog (tzv. **lijevo-desna dezorijentacija**)

3) poremećaje čitanja (**dyslexia**), pisanja (**dysgraphia**) i računanja (**dyscalculia**).

Obdukcija je kasnije pokazala izdvojenu ozljedu lijeve angularne vijuge (*gyrus angularis*). Prva dva poremećaja posebno su poremetili bolesnikovu sposobnost da točno prepozna dijelove vlastitog tijela, npr. da razlikuje lijevu ruku od desne, ili da prepozna vlastiti lijevi kažiprst kao lijevi kažiprst. Stoga je zaključeno da tjemeni režanj sadrži i svojevrsnu mapu osobnog (personalnog) prostora tj. kinestetsku mapu položaja vlastitih udova i tijela – takvu mapu engleski neurolog *Henry Head* još je 1911. slikovito nazvao **shema ili slika tijela** (engl. *body schema, body image*). Nadalje, zaključeno je da tjemena moždana kora ima bitnu ulogu u »aktivnom dodiru«, tj. prepoznavanju predmeta opipavanjem. No, *Gerstmann* je također prvi skrenuo pozornost neurologa na spoznajne funkcije lijevog tjemnog režnja (čitanje, pisanje i računanje).

Amorphosynthesis: najpoznatiji primjer poremećaja djelatnog dodira je **dodirna agnozija (= astereognozija)**, tj. bolesnikova nesposobnost da predmete prepozna jedino opipavanjem. Neurolozi *Denny-Brown* i *Chambers* to su smatrali tek dijelom općenitijeg poremećaja, što su ga 1958. nazvali **amorphosynthesis** – nesposobnost sinteze svih kinestetskih informacija u ispravnu sliku položaja vlastitog tijela i udova. Naime, čini se da proces **morfosinteze** (uspostave i održavanja primjerene slike, tj. sheme tijela) počiva na preciznom usklađivanju kinestetskih i kožnih osjetnih informacija s motoričkim zapovjednim signalima o namjeravanim pokretima udova i tijela, te da je to usklađivanje glavna funkcija gornjeg tjemnog režnja (Brodmannova polja 5 i 7 u ljudskom mozgu, odnosno polja 5a i 5b u mozgu majmuna).

Asomatognosia: to je jedan od najneobičnijih simptoma u bolesnika s moždanim ozljedama (javlja se obično nakon ozljeda desnog tjemnog režnja). Bolesnik tvrdi da lijeva strana njegovog tijela nije njegova, pa ujutro odjeću ne želi odijenu na lijevu ruku i nogu (**apraksija odijevanja**). *Oliver Sachs* je 1985. opisao vrlo upečatljiv primjer: jedan je bolesnik (nakon infarkta desnog tjemnog režnja) stalno ispadao iz kreveta, a pokazalo se da zapravo nastoji iz kreveta izbaciti »odurni lješinasti ud što ga je netko stavio u njegovu postelju«, tj. vlastitu lijevu nogu!

Konstrukcijska apraksija: Posebice nakon ozljeda desnog tjemnog režnja, bolesnik ne može točno ni nacrtati niti precrtati jednostavne crteže uobičajenih predmeta (ure, kocke, kuće, cvijeta, bicikla itd.) – lijeva strana takvih crteža vrlo je iskrivljena i izostavljene su pojedinosti. Isto tako, tim bolesnicima vrlo je teško prepoznati običan predmet kad je prikazan pod neuobičajenim kutom gledanja (bolesnici imaju velikih poteškoća s mentalnom rotacijom slike predmeta).

Topografska dezorijentacija: Bolesnici s ozljedama tjemnog režnja često se izgube na putu kroz poznatu okolinu, npr. od kuće do radnog mjesta. Oni s ozljedama desnog tjemnog režnja često mogu (riječima) točno opisati ispravni put, ali ga nisu u stanju nacrtati niti njime stvarno prohodati od početka do kraja. Očigledno, kod takvih bolesnika poremećeno je prepoznavanje glavnih prostornih pokazatelja i njihovih prostornih odnosa, npr. dolazak do crkve na uglu ulice znak je da skrenemo udesno a ne ulijevo. Takvi bolesnici također griješe pri očitavanju geografskih karata ili auto-karata.

kinestetska mapa tijela i udova proračunava se na temelju kutova zglobova i stupnja istegnutosti mišića. Te osjetilne mape imaju različitu metriku i njihove koordinate treba nekako preračunati u zajednički koordinatni sustav čije je središte točka smještena na sredini između dva oka. Ta točka je **egocentar**, a koordinatni sustav što se oko te točke izgrađuje je **egocentrični prostor**.

Razmotrimo to na primjeru usklađivanja retinotopne mape vidnog polja i kinestetske mape očnih pokreta. Naime, za točno lokaliziranje gledanog predmeta u vidnom polju nisu dovoljne informacije iz same mrežnice (retinotopna mapa). Kad pogled usmjerimo na određeni predmet, njegova slika pada na foveju centralis, a slike predmeta lijevo i desno od gledanog predmeta smještene su desno i lijevo od foveje.

Retinotopne projekcije omogućuju prijenos tih informacija sve do asocijacijskih vidnih polja moždane kore. Međutim, mi vidni prizor i okolinu aktivno pretražujemo, neprekidno preusmjeravajući pogled, glavu ili cijelo tijelo. A svaki put kad pogled pomaknemo, slike predmeta klize po mrežnici. Zbog toga retinotopne koordinate ne mogu vjerno odslikati točan položaj predmeta u stvarnom prostoru – za to je potrebno znati i točnu usmjerenost pogleda u svakom času. Drugim riječima, retinotopne koordinate transformiraju se u koordinate stvarnog (egocentričnog) prostora tako što se retinalni signali usklađeno povezuju sa signalima što pristižu iz “prostora očnih i tjelesnih pokreta”, kodiranim u koordinatama kinestetske mape.

Ponovimo još jednom da je prvi stadij aktivnog gledanja usmjeravanje “duhovnog oka”, tj. pozornosti na određenu točku u vidnom polju. Stoga je čin usmjeravanja pozornosti na zanimljiv predmet već sam po sebi operacija združivanja retinalnih i motoričko-kinestetskih signala. Svijest o točnoj usmjerenosti pogleda, tj. točno usmjeravanje pozornosti, temelji se na učinkovitom prevođenju retinotopnih i kinestetskih koordinata u koordinate egocentričnog prostora.

Isto vrijedi i za aktivni dodir, tj. transformacije u somatosenzibilnoj sferi. Da bi se ruka usmjerila prema čaši, moramo biti svjesni ne samo položaja čaše nego i položaja ruke prije početka pokreta. A da bi bili svjesni položaja vlastite ruke, pozornost moramo usmjeriti na odgovarajući dio “sheme tijela”, tj. lokalizirati ruku unutar tzv. personalnog prostora. Tek nakon toga, vidne osjetilne informacije mogu uspješno upravljati posezanjem ruke prema geldanom predmetu. Na temelju iznesenog, može se zaključiti da se naše misli i djela zapravo odvijaju u nekoliko psiholoških prostora:

Osobni (personalni) prostor je dio prostora što ga zauzima naše tijelo. Njegove su koordinate određene usmjerenošću tijela u odnosu na djelovanje sile teže, te položajem glave i udova (o čemu trajne obavješuju vestibularni i vidni sustav te sustav svjesne kinestezijske). Koordinatna mapa tog prostora je vjerojatno smještena u gornjem tjemenu reznjiću, a ishodište tog koordinatnog sustava je *referentna točka egocentrične lokalizacije*.

Peripersonalni prostor je dio prostora što izravno okružuje naše tijelo i unutar je doseg ruke (za posezanje, hvatanje i opipavanje predmeta). U tom dijelu okolnog prostora lokalizacija je najtočnija. **Ekstrapersonalni prostor** je sav preostali dio prostora, o kojem osjetne obavijesti dobivamo poglavito na temelju vida i sluha (ali i njuha). Koordinatna mapa peripersonalnog i ekstrapersonalnog prostora je smještena u donjem tjemenu reznjiću.

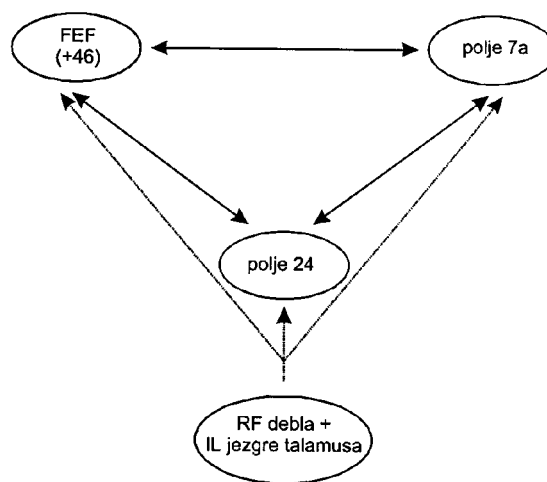
Sva tri prostora (personalni, peripersonalni i ekstrapersonalni) su definirana u odnosu na egocentar. Pojediniosti unutar ta tri prostora se najvjerojatnije ne pohranjuju u dugoročnom pamćenju – to bi bilo besmisleno, jer se položaj vratiju u odnosu na naš nos promijeni čim kroz ta vrata prođemo. U dugoročnom pamćenju se vjerojatno pohranjuju informacije o uzajamnim odnosima okolnih predmeta – taj se proces naziva **alocentrična referencija**. Primjerice, sjever i jug su alocentrične referentne točke određene položajem zemljinih polova. Slično tome, “uz stube i niz stube” se definira u odnosu na stubište, a ne na osobu koja se penje ili silazi. Međutim, lijevo i desno su egocentrične referentne točke,

jer njihova usmjerenost u stvarnom prostoru ovisi o tome na koju stranu je okrenuta osoba.

Sindrom jednostranog zanemarivanja je poremećaj usmjeravanja pozornosti

Neki bolesnici s jednostranim ozljedama moždanih polutki sustavno zanemaruju osjetilna zbivanja u suprotnoj polovici ekstrapersonalnog prostora. Primjerice, nakon ozljede desnog tjemenu reznja, ne obriju lijevu stranu lica, ne pojeduju hranu iz lijeve polovice tanjura, pišu samo po desnoj polovici papira, tijekom precrtavanja sustavno izostavljaju pojedinosti lijeve polovice crteža itd. Najteži oblik tog poremećaja (obično nakon obostranih ozljeda moždanih polutki) je **sindrom jednostranog zanemarivanja** (engl. hemi-neglect). Nešto blaži oblik (obično nakon jednostranih ozljeda) je **sindrom jednostrane nepozornosti** (engl. hemi-inattention). Najblaži oblik je **ekstinkcija** ili **simultanagnosia**. Naime, u takvom slučaju bolesnik primjereno odgovara na podražaje što se javi ili na lijevoj ili na desnoj strani. No, kad se dva osjetna podražaja istodobno (simultano) javi na obje strane, bolesnik ne obraća pozornost na podražaj što se javi na strani suprotnoj od moždane ozljede – dolazi do “gašenja”, tj. ekstinkcije podražaja na strani suprotnoj od ozljede.

Čini se da ozljede desnog tjemenu reznja poremete opću kvalitetu egocentrične reprezentacije prostora, poglavito iskrivljenim oslikavanjem one strane prostora što je uz lijevu ruku. Naime, bolesnik zanemaruje predmete na lijevoj strani čak i kad ga nagovaramo da pogleda ulijevo. Ne uočava obilježja lijeve polovice predmeta čak i kad je predmet u potpunosti smješten desno od bolesnika, a zanemaruje čak i lijevu stranu lijevog od dva predmeta smještena u potpunosti na desnoj strani. Bisiach i sur. su 1981. jednostavnim pokusom pokazali da je zbilja riječ o zanemarivanju lijeve strane stvarnog prostora, a ne poremećaju smjera zagledanja. Oni su bolesnicima dali da kroz usku pukotinu motre (nepomičnog pogleda!) slike što prolaze slijeva nadesno. Potom su ti bolesnici pri opisivanju viđenih slika opet sustavno izostavljali pojedinosti iz lijeve



Slika 42-1. Neuralna mreža što čini sustav pozornosti ima četiri ključne komponente: 1) retikularno-aktivacijsku (što omogućuje dovoljan stupanj povišene budnosti), 2) osjetno-spoznajnu (polje 7 s mapom ekstrapersonalnog prostora), 3) limbičko-motivacijsku (polje 24) te 4) izvršno-motoričku (polje FEF i okolina). Za pojedinosti vidi tekst.

polovice prizora, iako pri motrenju slika uopće nisu micali očima. Napokon, u mnogih bolesnika poremećaj nije samo u gledanju, nego i u pipavanju predmeta. Takvi bolesnici opipavaju samo desnu stranu predmeta, kao da lijeva ne postoji. U nekim psihološkim pokusima, isto je opisano i za lijevu polovicu slušnog polja (za zvuke što dolaze s lijeve strane).

Pritom valja istaknuti da tjemeni režanj stvara tek privremenu reprezentaciju egocentričnog prostora (potrebnu za djelovanje u danom trenutku), dok su alocentrični prostorni odnosi pohranjeni drugdje, u dugoročnom pamćenju. Primjerice, Bisiach i Luzzatti su 1978. od jedne skupine takvih bolesnika u Milanu zatražili da opišu zgrade na glavnom trgu kao da ih gledaju sa zvonika katedrale. Prema očekivanjima, bolesnici su pri opisu zanemarili zgrade smještene na lijevoj strani trga. Međutim, kad se od istih bolesnika zatražilo da trg opišu zamišljajući da na njega dolaze kroz ulicu nasuprot katedrali, bolesnici su potanko opisali zgrade s prethodne lijeve (a sada desne!) strane trga, a zanemarili one s prethodne dense (a sada lijeve!) strane trga. Slično tome, Marshall i Halligan su 1988. jednoj bolesnici s ozljedom desnog tjemenog režnja i sindromom jednostranog zanemarivanja pokazali fotografiju kuće čiju je lijevu stranu zahvatio požar, a potom fotografiju iste kuće prije požara. Bolesnica nije uočila nikakvu razliku između dvije fotografije. No, kad su je zapitali u kojoj bi kući radije živjela, spremno je odabrala onu s druge, a ne prve fotografije! To pokazuje da osjetne informacije iz lijeve strane prostora zasigurno prispijevaju do moždane kore, pa čak mogu biti i upamćene. No, te informacije ne uspijevaju prodrjeti u sferu svijesti tijekom procesa usmjeravanja pozornosti.

Na temelju iznesenog, može se zaključiti da ozljede donjeg tjemenog režnja razaraju neuralni sustav što usmjerava pozornost u suprotnu polovicu ekstrapersonalnog prostora. Pokusi na majmunima su pokazali da neuroni odgovarajućeg polja moždane kore (polje 7) reagiraju na tri vrste neuralnih signala:

- a) neuralne signale izazvane osjetilnim opažanjem,
- b) neuralne signale vezane uz pokrete zagledanja i posezanja rukom,
- c) limbičke signale što kodiraju motivacijsko stanje organizma.

Nalazi anatomskih istraživanja neuronskih veza donjeg tjemenog režnja majmuna posve su u skladu s fiziološkim nalazima: polje 7 povezano je i s unimodalnim vidnim i somatosenzibilnim poljima moždane kore, i s frontalnim poljem za očne pokrete (FEF) i prefrontalnim heteromodalnim poljima, kao i s paralimbičkim poljima prednjeg dijela cingularne vijuge i retrosplenijalnog područja. Te su veze pobliže opisane u sljedećim odlomcima. Sad je dovoljno istaknuti da su tri odvojena kortikalna polja (polje 7, polje FEF i polje 24) međusobno tijesno povezana, te da ozljede svakog od tih polja mogu uzrokovati pojavu sindroma jednostranog zanemarivanja (sl. 42-1). Pritom se čini da polje 7 sadrži spoznajnu mapu ekstrapersonalnog prostora, da polje 24 daje motivacijski naboj za usmjeravanje pozornosti, a polje FEF izravno upravlja usmjeravanjem pogleda prema zanimljivom predmetu. Naravno, moćne uzlazne projekcije iz moždanog debela i talamusa omogućuju stanje povišene budnosti, pa time i procese pozornosti. Ukratko, neuralna mreža što čini sustav pozornosti ima četiri ključne komponente:

1. Retikularno-aktivacijsku (ARAS i IL jezgre, što omogućuju dovoljan stupanj povišene budnosti).
2. Osjetno-spoznajnu (polje 7 s mapom ekstrapersonalnog prostora).
3. Limbičko-motivacijsku (polje 24).
4. Izvršno-motoričku (polje FEF što upravlja očnim pokretima, te okolna prefrontalna i premotorička polja što upravljaju svrhovitim pokretima ruku i ostalih dijelova tijela).

Sustav pozornosti je mreža razdvojenih, ali funkcionalno povezanih moždanih struktura

Heteromodalni parijetalni korteks je povezan s unimodalnim vidnim i somatosenzibilnim, te s paralimbičkim poljima moždane kore

U rezus majmuna, gornji tjemeni režnjic je citoarhitektonsko polje 5, a donji tjemeni režnjic je polje 7 (sl. 42-2). Međutim, u ljudskom mozgu i polje 5 i polje 7 su smješteni u gornjem parijetalnom režnjicu, dok donji tjemeni režnjic sadrži polja 39 i 40 (gyrus supramarginalis i gyrus angularis). Kako ozljede donjeg tjemenog režnja majmuna dovode do sličnih poremećaja kao i u čovjeka, danas se općenito vjeruje da podatke o neuronskim vezama i elektrofiziološkim svojstvima neurona polja 7, dobivene pokusima na majmunima, možemo primijeniti u tumačenju funkcija polja 39 i 40 u ljudskom mozgu. Isto tako, podaci o vezama i funkcijama polja 5 u majmunskom mozgu mogu se primijeniti u tumačenju funkcija polja 5 i 7 (gornji tjemeni režnjic) u ljudskom mozgu.

Polje 7 rezus majmuna se zapravo sastoji od 4 manja polja što imaju specifične neuronske veze, neuronalna svojstva i funkcije: polja 7a, 7b, 7m i 7ip (sl. 42-2). Polje 7a je dvosmjerno povezano s brojnim vidnim poljima moždane kore te s paralimbičkim korteksom (stražnji dio girusa cinguli, retrosplenijalna kora, gyrus parahippocampalis i praesubiculum). Polje 7ip je slabo povezano s paralimbičkim poljima, a povezano je također s vidnim asocijacijskim poljima – ali različitim od onih s kojima je povezano polje 7a. Nadalje, polje 7b također je oskudno povezano s paralimbičkim poljima, a posebno je po tome što je selektivno povezano sa somatosenzibilnim poljima moždane kore (polje SI, tj. 3,1,2; SII, tj. polje 43; SSA, tj. suplementno somatosenzibilno polje; polje 5). Polje 7m (na medijalnoj plohi hemisfere) ima zasebne veze s paralimbičkim, vidnim i somatosenzibilnim poljima moždane kore.

Ukratko, svako polje donjeg tjemenog režnja ima karakterističan skup neuronskih veza s unimodalnim asocijacijskim i paralimbičkim poljima moždane kore. Pritom su polja 7a i 7ip poglavito vezana uz vidna polja, polje 7b poglavito uz somatosenzibilna polja, a polje 7m je dvosmjerno povezano i s vidnim i sa somatosenzibilnim poljima. Ni jedno od tih polja nije povezano sa slušnom moždanom korom. Polja 7m, 7a i 7ip su opsežno povezana s nizom vidnih polja smještenih na medijalnoj strani hemisfere te u dubini parijeto-okcipitalnog i intraparijetalnog sulkusa. Pritom je u mnogim od tih vidnih polja predstavljen periferni dio vidnog polja – to je posve u skladu s nalazom da brojni parijetalni neuroni reagiraju na vidne podražaje smještene u perifernom dijelu vidnog polja. No, stražnji parijetalni korteks prima i talamokortikalne vidne informacije iz medijalnog dijela pulvinara i LP jezgre talamusa. Polje 7a je najopsežnije povezano s paralimbičkim

poljima. Gyrus cinguli (polja 23 i 24) je povezan sa sva četiri polja donjeg tjemenog režnja, a s parahipokampalnom vijugom je povezano uglavnom polje 7a. Takav ustroj kortikokortikalnih veza određuje i fiziološka svojstva neurona parijetalnog korteksa. Naime, mnogi parijetalni neuroni što reagiraju na vidne podražaje najbolje reagiraju na one vidne podražaje što imaju jasno motivacijsko značenje za organizam, npr. na prizor hrane kad je majmun gladan, ili vode kad je žedan. Osim toga, lijevi i desni donji tjemeni režnjici su opsežno povezani komisurnim (kalozalnim) projekcijama i međusobno i s drugim područjima moždane kore. To brojnim parijetalnim neuronima omogućuje da odgovaraju i na ipsilateralne vidne ili somatosenzibilne podražaje.

Heteromodalna polja čeonog i tjemenog režnja su dvosmjerno povezana

Heteromodalna polja donjeg tjemenog režnja su dvosmjerno povezana s dorzolateralnim prefrontalnim heteromodalnim poljima (područje oko sulcus principalis – sl. 42-2). Pritom je polje 7m povezano s polje 46, polje 7a s dnom sulcus principalis, a polje 7 b s ventralnom usnom sulcus principalis. Polje 7ip je povezano s kaudalnim krajem sulcus principalis i susjednim čeonim očnim poljem FEF (= 8A). Aksoni parijetalnih neurona završavaju u I., IV. i VI. sloju prefrontalnih polja (feedforward projekcije), dok aksoni prefrontalnih neurona završavaju u I. i VI. sloju parijetalnih polja (feedback projekcije).

Prefrontalna i parijetalna heteromodalna polja se projiciraju u ista ciljna područja

Prefrontalna i parijetalna heteromodalna polja se projiciraju u barem 15 ciljnih područja moždane kore (sl. 42-3). Pritom je karakteristično da su projekcije u paralimbička polja (*gyrus cinguli, cortex retrosplenialis, gyrus parahippocampalis*) **interdigitacijske**, što znači da završavaju kao radijalne i izmjenične (frontalna-parijetalna-frontalna, itd.) kolumnne aferentnih aksona u ciljnoj moždanoj kori. To znači da se prefrontalne i parijetalne informacije prenose na različite populacije ciljnih neurona.

S druge strane, projekcije u lateralni neokorteks (npr. *operculum parietale*, korteks gornjeg temporalnog žlijeba) su **laminarno komplementarne**, što znači da parijetalni aksoni završavaju u IV. i VI. sloju, dok prefrontalni aksoni završavaju vrlo gusto u I. sloju i uz to mnogo oskudnije u III. i V/VI. sloju. To znači da se u ovom slučaju prefrontalne i parijetalne informacije prenose na različite dijelove apikalnog dendrita istog ciljnog neurona. Sva ta prefrontalna, parijetalna, paralimbička i sljepoočna polja, što su međusobno povezana kortikokortikalnim projekcijama, imaju još jedno zajedničko svojstvo – sva primaju talamokortikalna vlakna iz medijalne jezgre pulvinara. Primjerice, jasno su dokazane projekcije iz pulvinara u sljedeća područja moždane kore: *gyrus cinguli* (stražnji dio), *gyrus parahippocampalis*, *operculum frontoparietale*, *operculum temporale*, *sulcus principalis*, *lobulus parietalis inferior et superior*. Ukratko, pulvinar može aktivirati golemu mrežu kortikalnih polja, a vjerojatno zajedničko obilježje tih polja je da su uključene u prostorno-vremensko usmjeravanje i ustrojavanje ponašanja.

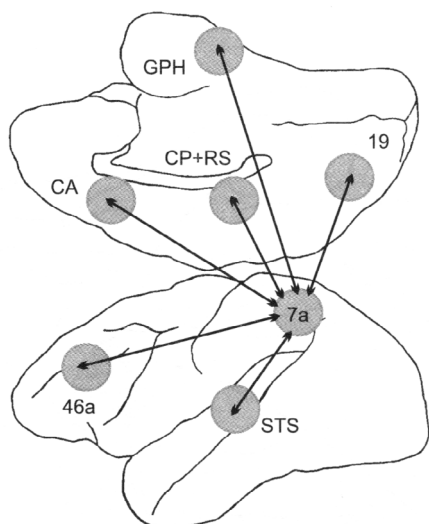
Usporedni parijeto-prefrontalni neuronski krugovi omogućuju usmjerene pokrete očiju i ruku prema željenom cilju

Opisana polja moždane kore nisu samo uzajamno anatomske povezane, nego imaju i brojne srodne funkcije. Primjerice, aktivnost neurona polja FEF (= 8A) se bitno pojača kad se majmun uzdrži od pokretanja očiju, ali pritom pamti prostorni položaj zanimljivog predmeta što se nakratko pojavio u perifernom dijelu vidnog polja, tj. izvan polja fiksacije. To je otprilike kao kad pažljivo uvodite konac u ušicu igle (pažljiva fiksacija pogleda na određen cilj), a pritom krajičkom oka spazite kako se vaš poznanik nakratko približio stolu i potom otišao, pa odlučite da ćete se nekoliko sekundi kasnije (čim konac uvedete u iglu) okrenuti prema stolu i pogledati je li štogod na njemu ostavljeno. Zanimljivo je da se na isti način ponašaju neuroni parijetalnog polja 7ip. Stoga se vjeruje da su neka područja prefrontalnog i parijetalnog korteksa dijelovi istog neuronskog sustava, uključenog u usmjeravanje pokreta očiju na temelju vidno-prostornih informacija. Pritom bi polje 7ip imalo ključnu ulogu u osjetno-motoričkoj integraciji i oblikovanju predstave prostora, dok bi prefrontalna polja 46 i 8A bila nužna u onim okolnostima u kojima se te predstave prostora rabe za započinjanje usmjerenih pokreta očiju, tj. za usmjeravanje pogleda. Jednako tako, vjeruje se da sličan, usporedni parijeto-prefrontalni krug, što povezuje polje 7a i dno *sulcus principalis* (dio polja 46) služi usmjeravanju pokreta ruke tijekom posezanja za željenim objektima. Aktivnost mnogih neurona polja 7a izravno je vezana uz voljne pokrete ruku, a čini se da su neuroni oba polja (7a i 46) uključeni u kodiranje prostornog pamćenja. I u ovom slučaju, uloga parijetalnog korteksa bi bila u oblikovanju i održavanju prostornih koordinata što predstavljaju lokaciju predmeta u prostoru, a prefrontalni korteks rabio bi to znanje u upravljanju pokretima ruke.

Čini se da su ta dva sustava uzajamno povezana, pa omogućuju koordinirane i svrhovite (cilju usmjerene) pokrete očiju i ruku. Naravno, u te su funkcije vjerojatno uključene i brojne druge strukture s kojima su prefrontalno-parijetalna polja povezana. U svakom slučaju, prethodno opisani primjeri sindroma jednostranog zanemarivanja jasno pokazuju da gyrus cinguli (paralimbičko polje 24) daje motivacijski naboj i značenje takvim usmjerenim pokretima. Prije usmjeravanja pogleda ili posezanja rukom prema nekom predmetu, valja prvo odlučiti je li taj predmet uopće vrijedan naše pozornosti! To vrijedi i za sve druge postupke – u svim tim situacijama se asocijacijska moždana kora suočava s istom kortikalnom verzijom Hamletove dileme: “činiti ili ne činiti, sad je pitanje!”.

Usporedni prefrontalni neuronski sustavi služe prostornom (gdje?) i predmetnom (što?) pamćenju

Majmuni s obostranim ozljedama polja 46 ne mogu obaviti zadatke (u kojima se tijekom pokusa traži odgođeni odgovor, tj. odgovor nekoliko sekundi nakon nestanka podražaja) u kojima je potrebno upamtiti prostorni položaj nakratko viđenog predmeta. No, ti majmuni i dalje uspješno pamte svojstva opaženih predmeta. S druge strane, majmuni s ozljedama ventralnog i orbitofrontalnog korteksa ne uspijevaju upamtiti vidna svojstva predmeta, npr. oblik, boju, ali i dalje uspješno pamte mjesto na kojem su taj predmet nakratko spazili. Snimanje aktivnosti pojedinačnih neurona u ta dva područja prefrontalnog korteksa potvrđuje opisane funkcionalne razlike – polje 46 je specijalizirano za



Slika 42-3. Pojednostavljeni dijagram osjetnih (vidnih – polje 19, te slušnih – *sulcus temporalis superior*, STS), paralimbičkih (*cingulum anterior*, CA, tj. polje 24; *cingulum posterior*, CP + *cortex retrosplenialis*, CR i *gyrus parahippocampalis*, GPh) i prefrontalnih (polje 46) projekcija u polje 7a (zbog jednostavnosti su izostavljena brojna kortikalna polja – npr. orbitalna, dorzomedijalna, premotorička). Pojednostavljeno prema Goldman-Rakic 1988.

radno pamćenje prostornih podataka, a polja 11-13 su specijalizirana za radno pamćenje neprostornih podataka. Nadalje, polje 46 je povezano s odgovarajućim vidnim poljima moždane kore (polja M-sustava u tjemenu reznju, za prepoznavanje kretanja i položaja) preko posrednika u tjemenu reznju; polja 11-13 su povezana s odgovarajućim vidnim poljima (polja P-sustava u sljepoočnom reznju, za prepoznavanje oblika i boja) preko posrednika u sljepoočnom reznju. Snimanjem moždanog protoka krvi, većinu tih nalaza na ljudskom mozgu je potvrdio Per Roland, a posljednjih godina (uz primjenu naprednijih metoda) i drugi istraživači.

Posebna obilježja sustava radnog pamćenja

Radno pamćenje je vrsta pamćenja što je aktivna i mjerodavna tek u kratkom razdoblju – obično nekoliko sekundi. Običan je primjer kratkotrajno upamćivanje novog telefonskog broja, kojeg pamtimo samo dok ga pozivamo. Po tom mjerilu (privremena korisnost ili značajnost), radno pamćenje razlikujemo od semantičkog ili proceduralnog pamćenja, kojim se dva povezana (asocirana) podatka odlažu u “moždanu arhivu”. Nasuprot takvom pamćenju, radno pamćenje je proces prizivanja i ispravne uporabe takvih stečenih znanja. Glavnu ulogu u procesima radnog pamćenja ima prefrontalna moždana kora. Naravno, ponašanje što je upravljano upamćenim zapravo je odraz aktivnosti brojnih neuronskih sustava – razumijevanje uloge prefrontalnog korteksa je tek prvi korak u poznavanju tih procesa. Iako se radno pamćenje može uspješno istraživati i u ljudi, ključne spoznaje o neurobiološkom ustrojstvu sustava radnog pamćenja i ulozi prefrontalne moždane kore dobivene su tijekom pokusa na majmunima. Potanku analizu uloge prefrontalnih neurona u procesima pamćenja omogućila je okulomotorička verzija klasičnog **testa odgođenog odgovora** (engl. *delayed-response task*). U takvom pokusu, majmun fiksira središnju točku televizijskog zaslona i uvježban je da tu točku i dalje fiksira

tijekom kratkotrajne (0,5 sec) pojave podražaja i tijekom susednog **razdoblja odgode** (3-5 sec). Tek potom majmun pogled usmjeri u onu točku vidnog polja u kojoj se prethodno pojavio podražaj. U ispravno provedenom pokusu, to usmjeravanje pogleda majmuna je vođeno isključivo pamćenjem mjesta na kojem se podražaj pojavio. Pored toga, moguće je (primjenom perimetrije) mapirati pamćenje ciljnih točaka u točno određenim dijelovima vidnog polja, točno nadzirati vremenski slijed događaja i precizno mjeriti latenciju odgovora, te putanju, brzinu i amplitudu očnih pokreta.

Prefrontalni neuroni imaju memorijska polja

Takvim je pokusima dokazano da prefrontalni neuroni imaju **memorijska polja**, što se definiraju kao oni položaji podražaja u vidnom polju na koje dotični neuron reagira najvećom frekvencijom okidanja akcijskih potencijala, tj. kodira samo tu prostornu točku vidnog polja. Nakon pojave i nestanka podražaja u svom memorijskom polju, takav neuron ostaje tonički aktivan tijekom razdoblja odgode (3-5 sec) a potom se njegova aktivnost naglo prekida – usporedno s početkom pokreta očiju prema toj točki. Bitno je da se taj neuron aktivira svaki put kad majmun mora upamtiti tu točku vidnog polja, ali se ne aktivira kad majmun mora upamtiti neku drugu točku vidnog polja. Štoviše, kad se podražaj pojavi u dijametralno suprotnoj točki vidnog polja, aktivnost neurona je inhibirana – prefrontalni neuroni imaju oponentna memorijska polja baš kao što neki vidni neuroni imaju kolor-oponentna receptivna polja!

Tu aktivaciju prefrontalnih neurona tijekom zadataka što uključuju radno pamćenje, najpogodnije je smatrati odrazom tekućih (engl. *on-line*) informacija. Nadalje, obrasci aktivnosti različitih prefrontalnih neurona vezani su uz tri podfunkcije radnog pamćenja – bilježenje podražaja, upamćivanje i motorički odgovor. Neki prefrontalni neuroni se fazno aktiviraju pri pojavi vidnog podražaja, neki se tonički aktiviraju tijekom razdoblja odgode (položaj podražaja se održava *on-line*, tj. *privremeno pamti*), a neki se fazno reaktiviraju pri početku pokreta upravljanog onim što je upamćeno.

Vodoravne ekscitacijske i okomite inhibicijske veze unutar radijalnih kolumni prefrontalnih neurona omogućuju nastanak memorijskih polja

Neurotransmitter piramidnih neurona je glutamat, a inhibicijskih interneurona je GABA. Interakcije piramidnih i nepiramidnih neurona imaju ključnu ulogu u oblikovanju memorijskih polja prefrontalnih neurona. Tijekom opisanih pokusa, pokazano je da interneuroni reagiraju odabirno na smjer te da su obrasci aktivnosti susednih piramidnih (ili nepiramidnih) neurona često nasuprotni – dok se neuron u jednoj radijalnoj kolumni aktivira, neuron susedne kolumne se inhibira. To pokazuje da su procesi inhibicije prema naprijed (*feed-forward inhibition*) bitni za nastanak memorijskih polja prefrontalnih neurona. Nadalje, piramidni neuroni srodnih kolumni su međusobno povezani dugim vodoravnim aksonskim kolateralama. U prefrontalnom korteksu rezus majmuna, od takvih se vodoravnih kolaterala (aksoni neurona II., III. i V. sloja) odvajaju čuperci sinaptičkih završetaka u pravilnim razmacima, pa tako nastaju uski (220-400 μ m) i vrlo dugi

(7-8 mm!) tračci čuperaka sinaptičkih završetaka (kolumne) – nalik kolumnama kortikokortikalnih aksona ili orijentacijskim kolumnama u vidnom kroteksu. Pritom se čini da funkcionalno srodni prefrontalni piramidni neuroni jedni druge izravno ekscitiraju, dok funkcionalno različiti piramidni neuroni jedni druge neizravno inhibiraju (preko inhibicijskih interneurona).

Dopaminski aferentni aksoni moduliraju aktivnost prefrontalnih neurona

Prefrontalna moždana kora prima brojne aferentne dopaminske aksone iz VTA (= A10) mezencefalona. I tu (kao i u motoričkom i cingularnom korteksu) dopaminski aksoni prave simetrične sinapse na dendritičkim spinama piramidnih neurona, a na tim istim spinama su smještene i ekscitacijske asimetrične glutamatne sinapse. Tako nastaju sinaptičke trijade, što dopaminskom sustavu omogućuju da modulira ekscitacijski prijenos impulsa između piramidnih neurona – pa time i izlazne funkcije moždane kore. Nadalje, prefrontalni neuroni imaju posebno mnogo dopaminskih D1 receptora i ti su receptori smješteni upravo na membrani dendritičkih spina. Stoga dopamin (i njegovi agonisti ili antagonisti) preko tih receptora može mijenjati aktivnost prefrontalnih neurona uključenih u spoznajne funkcije, npr. mišljenje i pamćenje.

To je posebno važno za razumijevanje patologije duševnih bolesti, npr. shizofrenije. Pokazano je primjerice da infuzija agonista glutamatnih receptora u prefrontalni korteks majmuna pojačava lučenje dopamina u tom dijelu korteksa, te da taj dopamin inhibira okidanje akcijskih potencijala piramidnih neurona. S druge strane, na kriškama ljudske moždane kore *in vitro* je pokazano da dopamin pospješuje ekscitacijski učinak agonista glutamatnih NMDA-receptora i da se taj učinak može poništiti primjenom antagonista dopaminskih D1 receptora.

U prilog novijim hipotezama o poremećenoj dopaminsko-glutamatnoj interakciji u prefrontalnom korteksu bolesnika sa shizofrenijom govore i sljedeći nalazi. Glavni poremećaji spoznajnih funkcija, emocija i motivacije u shizofreniji vrlo su nalik poremećajima do kojih dovode ozljede frontalnog režnja – poremećajima mišljenja, poremećajima pozornosti, nedostatku inicijative, planova i ciljeva, poremećajima emocionalnog života. Štoviše, nedavno je pokazano da shizofreni pacijenti pate od iste vrste poremećaja radnog pamćenja za usmjerene očne pokrete kao i majmuni s ozljedama dorzolateralnog prefrontalnog korteksa.

Ukratko, čini se da je prefrontalna moždana kora sjedište radnog pamćenja, te da je baš ta vrsta pamćenja poremećena u shizofreniji. Važnu ulogu u nastanku tog poremećaja imale bi promijenjene interakcije dopamina i glutamata u sinaptičkim trijadama na dendritičkim spinama prefrontalnih piramidnih neurona.

Evolucijsko značenje sustava radnog pamćenja

Radno pamćenje naizgled nema vitalnu funkciju – što je zadirajuće u privremenom upamćivanju nevažnog telefonskog broja? No, izgled vara, a do zabune dolazi uglavnom zbog nesvjesnog uspoređivanja prolaznog radnog pamćenja s dugoročnim pamćenjem. Naime, sposobnost radnog pamćenja je izraz sposobnosti mozga da u svijest prizove upamćene podatke u odsutnosti bilo kakvih izvanjskih i izravnih podražaja – i to je možda najbitniji

evolucijski napredak moždanog ustrojstva! Za većinu životinja, a i ljudi pod određenim okolnostima, što nije gledano nije niti mentalni sadržaj (daleko od očiju – daleko od srca). Radno pamćenje je ona vrsta neuralnog mehanizma (i psihološkog procesa) što **omogućuje povezanost i kontinuitet prošlih iskustava** (pamćenje kao stečevina procesa upamćivanja) **i trenutnih djelovanja**. Primjerice, radno pamćenje je uključeno u sve vidove spoznajne i jezične “obrade podataka” i ima ključnu ulogu i u oblikovanju i u razumijevanju rečenica (koje slušamo ili ih izgovaramo). Isto tako, radno pamćenje ima ključnu ulogu u mentalnoj aritmetici, igranju šaha i sličnih igara, maštanju, smišljanju planova – ukratko, u svim našim spoznajnim procesima.

Psihologija i anatomija učenja i pamćenja

Učenje i pamćenje su temelj ljudske osobnosti

Moćno razvijen mozak čovjeka čini vjerojatno najprilagodljivijim živim bićem, koje većinu svojih znanja i navika stječe doživotnim procesom učenja i upamćivanja. Stoga je jedinstvena i neponovljiva osobnost svakog čovjeka izravna posljedica jedinstvenog i neponovljivog procesa učenja i prikupljanja (upamćivanja) osobnog iskustva pohranjenog u svjesnom i podsvjesnom pamćenju. Upoznavanje bioloških temelja učenja i pamćenja stoga ključno pridonosi razumijevanju normalnog i poremećenog ponašanja ljudi. Naime, dobro je poznato da učenje pridonosi i nastanku nekih duševnih i tjelesnih (psihosomatskih) bolesti i poremećaja. S druge strane, neka načela učenja, otkrivena pokusima na laboratorijskim životinjama, već se uspješno primjenjuju u psihoterapiji takvih bolesnika. Štoviše, te se metode vrlo uspješno primjenjuju i u neurobiološkim i kliničkim istraživanjima posljedica moždanih ozljeda ili djelovanja različitih lijekova i droga.

Dvije glavne vrste učenja su neasocijacijsko i asocijacijsko učenje

Razlikujemo dvije glavne vrste učenja: neasocijacijsko i asocijacijsko. **Neasocijacijsko učenje** javlja se kad je organizam jednom ili ponavljano izložen jednoj vrsti podražaja, pa tako uči svojstva tog podražaja i upamćuje ih. U **asocijacijskom učenju**, organizam uči ili o međusobnom odnosu više različitih podražaja (**klasično kondicioniranje** Pavlovljevog tipa) ili o odnosu podražaja i vlastitog djelovanja (**instrumentalno ili operantno kondicioniranje** Thorndike-Skinnerovog tipa).

Habitucija i senzitivizacija su glavne vrste neasocijacijskog učenja

Glavne vrste neasocijacijskog učenja su habitucija i senzitivizacija. **Habitucija** je slabljenje reakcije organizma na ponavljani, a neštetni ili beznačajni podražaj (kad iznenada zabruji bušilica tijekom radova na cesti, obično se trgnemo, no ubrzo potom na tu buku ne obraćamo pozornost).

Senzitivizacija (= pseudokondicioniranje) je jačanje reakcije organizma na raznolike podražaje što se javi odmah nakon jednog snažnog i/ili štetnog podražaja (kad nas netko bocne iglom, a potom tek blago dodirne, trzamo se i na taj blagi dodir).

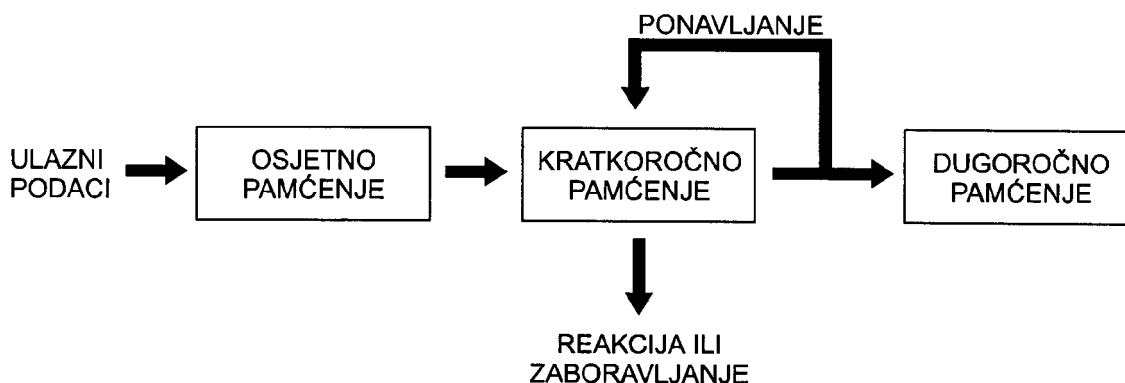
Jednostavni oblici asocijacijskog učenja su klasično i instrumentalno kondicioniranje

Mehanizmom **klasičnog kondicioniranja** učimo predviđati odnose između dva događaja (podražaja) u okolnom svijetu. Već taj mehanizam je načelno dovoljan da se objasni učenje jednostavnih odnosa, poput «kad kiša pada, ulice su mokre». S druge strane, mehanizmom **operantnog kondicioniranja** učimo predviđati odnose između određene vrste vlastitog ponašanja i posljedica do kojih to ponašanje dovodi. Već taj mehanizam načelno je dovoljan da se objasni učenje jednostavnih pravila, poput «kad izađeš na kišu bez kišobrana, pokisneš».

Proces pamćenja ima tri stadija

Slikovito govoreći, proces upamćivanja je nalik divovskoj operaciji skladištenja. Informacija se unosi u skladište pamćenja, odlaze na odgovarajuću «policu», a potom prema potrebi ponovo pronalazi u skladištu i iznosi iz njega, da bi poslužila tekućoj uporabi. Ukratko, proces dugoročnog pamćenja se odvija kroz tri stadija:

1. **Upamćivanje**: unošenje u skladište, tj. stjecanje, oblikovanje, kodiranje engrama (**engram** = memorijski zapis). Stručno se to kaže **akvizicija**.
2. **Pamćenje**: čuvanje u skladištu, tj. održavanje engrama. Stručno se to kaže **retencija**.
3. **Prisjećanje**: ponovno iznošenje iz mračnog skladišta na svjetlo svijesti, tj. aktivacija ili dekodiranje engrama. Stručno se to kaže **priziv**. No, kad je ranije upamćena informacija (npr. lice poznanika) izravno pred nama, onda nećemo kazati da se poznanikovog lica prisjećamo, nego da ga prepoznajemo. Dakle, poznanikovo lice možemo prizvati u sjećanje kad on nije tu ili ga



Slika 43-1. Prema modelu što su ga 1968. predložili Atkinson i Shiffrin, pamćenje ima tri zasebne cjeline: osjetno pamćenje, kratkoročno pamćenje i dugoročno pamćenje. Kratkoročno pamćenje je posrednik između osjetnog i dugoročnog, a u dugoročnom pamćenju pohranit će se oni podaci što se ponavljanjem neko vrijeme zadrže u skladištu kratkoročnog pamćenja.

možemo prepoznati kad pokuca na vrata. Stoga se postavljaju sljedeća pitanja: koji moždani mehanizmi omogućuju kodiranje engrama? Što je uopće fizička podloga engrama? Gdje su engrami u mozgu pohranjeni i kako se održavaju i čuvaju od propadanja? Kako svijest uspijeva aktivirati davno pohranjene engrame? Zbog čega neke engrame ne možemo prizvati u svijest iako su nam «na vrhu jezika» i baš su nam sad prijeko potrebni? Zbog čega se (je li se?) neki engrami trajno izgube, pa kažemo da smo zaboravili što smo ranije znali?

Atkinson i Shiffrin su podijelili skladište pamćenja u tri manja skladišta: osjetno, kratkoročno i dugoročno

Dobro poznat i široko prihvaćen odgovor na spomenuta pitanja su ponudili Richard Atkinson i Richard Shiffrin 1968. godine. Prema njihovom modelu, tri su glavna sustava pamćenja: osjetno pamćenje, kratkoročno pamćenje i dugoročno pamćenje (sl. 43-1). Prema tom shvaćanju, osjetilne informacije iz okoline prvo prispijevaju u odgovarajuća skladišta osjetnog pamćenja (vidnog – **ikoničkog**, slušnog – **eho-pamćenja**, te dodirnog – **haptičkog pamćenja**). Kapacitet osjetnih skladišta je *ograničen* i ona primljenu informaciju zadržavaju tek nekoliko trenutaka (dovoljnih da se na nju izravno reagira ili da se uoči njezino moguće značenje i važnost). Potom se ta informacija ili gubi ili se (ako je vrijedna upamćivanja) na neki način prenosi u kratkoročno pamćenje. I to pamćenje ima ograničeni kapacitet (obično zadržava informacije tek nekoliko sekundi ili nekoliko minuta), omogućuje privremeno zadržavanje primljene informacije ponavljanjem, dok je potrebna za kratkoročno djelovanje, a potom se informacija ili opet gubi ili se prenosi u dugoročno skladište i tamo pretvara u **trajni memorijski zapis** (engram).

Ukratko, kratkoročno pamćenje ima vrlo ograničen kapacitet i u njemu se informacija nakratko održava stalnim ponavljanjem (telefonski brojevi!), a dugoročno pamćenje ima golem kapacitet i sadrži trajne memorijske zapise (ispitno gradivo). Bitna pretpostavka tog modela je da informacije u dugoročno pamćenje prelaze tek nakon određenog broja ponavljanja u kratkoročnom pamćenju. Drugim riječima, kratkoročno pamćenje je prijeko potrebna postaja između osjetnog i dugoročnog pamćenja. Taj model pamćenja je i danas široko prihvaćen, no neka novija istraživanja potiču sumnje u njegovu ispravnost. Primjerice, Craik i Lockhart su 1972. pokazali da ponavljanje poboljšava upamćivanje samo onda kad se informacije ponavljaju na «dubinski» i smisleni način – pasivno ponavljanje ne dovodi do boljeg upamćivanja. Stoga je ta teorija nazvana **teorijom dubinske obrade podataka**. Vjerojatno najjasniji primjer nedostatka uzročne povezanosti između ponavljanja i dugoročnog pamćenja je opisao Neisser 1982. godine. Izvjesni profesor Stanford, prema vlastitom priznanju, tijekom 25 godina je najmanje 5.000 puta čitao istu molitvu prije obiteljskog objeda. No, tijekom psihološkog testiranja pamćenja, pokazalo se da profesor uopće tu molitvu nije upamtio i da se prisjeća tek nekoliko redaka!

Osim što takvi pokusi jasno ukazuju na slabosti Atkinson-Shiffrinovog modela i što podupiru shvaćanje Craika i Lockharta, to bi trebalo biti i jasna pouka studentima: ustrajno i automatsko ponavljanje čitanog teksta, bez aktivnog nastojanja da se zbilja shvati o čemu je riječ, neće

dovesti do stjecanja stvarnog znanja. Naravno, ponavljanje pridonosi upamćivanju – no, bitno je o kakvoj se vrsti ponavljanja radi. Korisne načine ponavljanja psiholog Baddeley je slikovito nazvao **robotovskim sustavima ponavljanja**.

Osjetno pamćenje zadržava primljene informacije 1 do 4 sekunde

Pretpostavite da ste u potpuno zamračenom kazalištu i da iznenada i vrlo kratko zabljesnu reflektori, pa na pozornici spazite neki složeni prizor. Bar neki će kazati da osjećaju kako su vidjeli cijeli prizor, no ipak se ne mogu prisjetiti svih pojedinosti. Stoga se postavlja zanimljivo pitanje: vide li ljudi (pri takvom kratkotrajnom izlaganju vidnom podražaju) veliku količinu informacija, ali mnoge od njih naglo «blijede», ili pak ljudi vide tek ograničenu količinu informacija, ali većinu njih upamte?

Na to je pitanje poznatim pokusom pokušao još 1960. odgovoriti George Sperling, koji je ispitanicima pokazivao 3 reda sa po 4 slova. No, taj se prizor na zaslonu video-uređaja pojavljivao kratkotrajno, poput bljeska u trajanju od svega 50 msec. Kad je Sperling potom od ispitanika zatražio da se prisjete što više opaženih slova, oni su se obično prisjetili svega 4 do 5 slova od 12 mogućih. No, kad je tražio da se prisjete samo nekih slova (npr. gornjeg, srednjeg ili donjeg reda slova), a pritom je zvučnim signalom različite visine naznačio koji red slova valja upamtiti (npr. visoki ton za gornji red), dobio je drugačije rezultate. Pritom je bitno da se zvučni signal javljao odmah nakon što je slika nestala – ispitanici su prvo spazili sva tri reda slova, a tek potom su doznali koji su red trebali upamtiti. Iznenađujući rezultat je bio da su ispitanici gotovo uvijek upamtili barem 3 slova odgovarajućeg reda, a ponekad i sva četiri.

Na temelju toga je Sperling zaključio da su ispitanici zapravo pamtili 9 do 10 slova (3x3), tj. da su se mogli prisjetiti 3 od 4 slova u bilo kojem nizu stoga što su tik nakon nestanka prizora još uvijek imali živu mentalnu sliku viđenog prizora. Ta je mentalna slika nazvana **ikona** (engl. icon – Neisser, 1967.), pa je stoga i to vidno osjetno pamćenje nazvano **ikoničkim pamćenjem**. Važno je istaknuti još jedan nalaz opisanog pokusa: ako se zvučni signal javio tek 1 sekundu nakon nestanka slike, ispitanici su znatno slabije rješavali test! To je pokazalo da je ikoničko pamćenje vrlo kratkotrajno i da se gubi za manje od jedne sekunde. Iako se isprva pomišljalo da je ta ikona zapravo tek naknadna slika na mrežnici (zaostatak aktivacije fotoreceptora), danas se općenito vjeruje da je ona ipak izraz kratkotrajne neuralne aktivnosti u samom mozgu. Kasnije se pokazalo da do slične pojave dolazi u slušnom sustavu. No, slušno (eho) pamćenje je nešto otpornije i traje gotovo 4 sekunde.

Kratkoročno pamćenje: čarobni broj 7 i robotovski sustavi ponavljanja

Psiholog George Miller je 1956. objavio rad pod naslovom «Čarobni broj 7, plus ili minus dva: neka ograničenja naše sposobnosti obrade informacija» (The magical number 7, plus or minus two: some limits on our capacity for processing information). U tom radu, Miller je pokazao da je kapacitet kratkoročnog pamćenja ograničen na 5 do 9 pojedinačnih podataka. Pritom ti pojedinačni podaci mogu biti brojke, slova, besmisleni slogovi ili cijele riječi. Štoviše, pojedinačne podatke se može grupirati u nove pojedinačne podatke, pa se tako ukupna količina upamćenog (do

određene granice) može povećati. Razmotrite sljedeći

primjer:

I-B-M-N-A-T-O-E-U-I-F-O-R-H-A-Z-U

Teško da ćete nakon kratkog promatranja upamtiti svih 17 slova. No, ako uočite da je zapravo riječ o ovom nizu:

IBM-NATO-EU-IFOR-HAZU

vrlo je vjerojatno da ćete brzo i uspješno upamtiti svih pet skraćenica.

Na temelju takvih pokusa se uglavnom i vjerovalo u ispravnost Atkinson-Shiffrinovog modela, da je kratkoročno pamćenje radno pamćenje što u svijesti zadržava novopristigle informacije (poglavito verbalne ili vidne) za tekuću uporabu. Pritom je to skladište pamćenja vrlo ograničenog kapaciteta (najviše 5 do 9 pojedinačnih podataka), a kad novi podaci pristižu u skladište, stari se izbacuju iz njega (ako prije toga nisu prebačeni u dugoročno pamćenje). Što se duže pojedinačna informacija zadrži u kratkoročnom pamćenju (što je više puta ponovimo u sebi), to je veća vjerojatnost da će biti pohranjena u dugoročno pamćenje. Drugim riječima, vrijeme što ga određena informacija provede u kratkoročnom skladištu (inače vrlo kratko!) može se produljiti postupkom ponavljanja. No, ako zbog nečega dođe do interferencije (netko nas omete u nijemom ponavljanju telefonskog broja), informacija se gubi. Istaknimo razliku dvije vrste ponavljanja:

1. **Održavajuće ponavljanje:** ponavlja se konačni rezultat spoznajne aktivnosti (npr. upravo pročitani telefonski broj). Baš to je oblik ponavljanja na koji su u svom modelu mislili Atkinson i Shiffrin.
2. **Razrađujuće ponavljanje:** uključuje dublju i temeljitiju analizu informacije (npr. uočim da telefonski broj započinje s iste tri brojke kao i moj telefonski broj, te da su posljednje četiri brojke zapravo godina mog rođenja). Na taj oblik ponavljanja su ukazali Craik i Lockhart, a on omogućuje učinkovitije i smisljeno učenje.

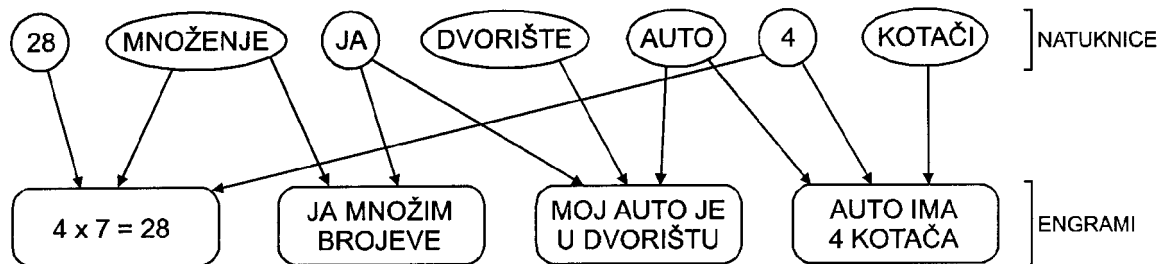
Razmotrimo još jednom kako pamtimo pročitani telefonski broj. Vjerojatno ga nijemo ponavljamo u sebi. Pritom vjerojatno skladište svog eho-pamćenja punimo osjetnim zapisom vlastitog govora. Ako to neprekidno ponavljamo, broj ostaje upamćen u eho-pamćenju. Ponavljanjem smo slušno eho-pamćenje pretvorili u sustav za zadržavanje vidne informacije (pročitano broj). Vlastito tijelo možemo i na druge načine rabiti kao sustav za zadržavanje informacija. Primjerice, broj 4 mogu pamti držeci ispruženim 4 prsta jedne ruke, a duljinu ulovljene ribe pamtim prislonivši ruke uz glavu i rep i potom hodajući do prijatelja s metrom. Ljudi su iznimno kreativni u izmišljanju različitih načina privremenog čuvanja informacija uporabom

vlastitog tijela. Pritom je posebno značajan govorni sustav, pa su taj psiholozi najbolje i istražili.

Baddeley je uporabu govornog sustava kao prolaznog skladišta pamćenja nazvao **sustavom fonološke petlje**. Taj sustav fonološke petlje ima dvije komponente: skladište sposobno da pohrani govorom izraženu informaciju te sposobnost govorenja u sebi (subvokalni govor). Pritom nije potrebno doista izgovarati riječi (ponavljamo u sebi) – prema tome, nema slušnog signala, pa fonološka petlja očito nije posve isto što i eho-pamćenje. Stoga je Baddeley to skladište nazvao **unutarnjim uhom**, a sposobnost govorenja u sebi **unutarnjim glasom**. No, očigledno su i unutarnje uho i unutarnji glas tijesno vezani uz vanjsko uho i izgovoreni glas. Različitim je pokusima pokazano da je taj sustav u stanju uskladištiti onu količinu informacije koja se može u sebi izgovoriti unutar 2 sekunde. Drugim riječima, taj sustav lakše upamti pet kratkih nego pet vrlo dugih riječi. Od onog što pročitaju ili čuju, *ispitanici mogu upamtiti ono što mogu ponoviti unutar 2 sekunde*.

Što je razlika fonološke petlje i Atkinson-Shiffrinove kratkoročne memorije? Oba sustava informacije usklađuju privremeno i temelje se na ponavljanju verbalnih informacija. Međutim, fonološka petlja nije postaja između osjetnog i dugoročnog pamćenja. Odnos između fonološke petlje i trajnog pamćenja nalik je odnosu lista bilježnice i trajnog pamćenja. List papira može biti vrijedno sredstvo za pohranu informacije (kao i fonološka petlja). No, to je privremeno skladište i gubitak papira znači gubitak informacije.

Opisan je i sličan sustav za privremeno skladištenje vidno-prostornih informacija (**vidno-prostorna crtanka**, engl. visuo-spatial sketch pad). Ukratko, Baddeley je opisao nekoliko takvih sustava i sve ih slikovito nazvao **robotovskim sustavima ponavljanja**, pretpostavivši također da njihovu međusobnu aktivnost usklađuje **središnji izvršitelj**. Taj izvršitelj je zasebni sustav, što također mora imati vlastito privremeno skladište informacija, jer prebacuje i prevodi informacije iz jednog robotovskog sustava ponavljanja u drugi ili ih iz tih sustava priziva. Razjasnimo to na jednostavnom primjeru množenja 37 x 28. Pokušajte to pomnožiti napamet i pratite vlastitu mentalnu djelatnost. Možda u sebi verbalno ponavljate brojeve da bi ih upamtili; možda zamišljate sliku papira na kojem množite ta dva broja (dakle, rabite ili fonološku petlju ili vidno-prostornu crtanku). No, to nije dovoljno. Uz to morate pamti da je vaša trenutna zadaća množenje ta dva broja, dokle ste u množenju dospjeli, te manje dijelove operacije (npr. 7 x 8 = 56). Sve te informacije privremeno u svom skladištu pamćenja pridržava središnji izvršitelj i na temelju toga određuje tijek rješavanja problema i uporabu robotovskih sustava



Slika 43-2. Engrami uskladišteni u dugoročnom pamćenju povezani su s različitim »natuknicama«, pa se mogu aktivirati pri specifičnim potrebama organizma. Ovisno o »natuknici« što ga aktivira, isti engram može se rabiti u različitim kontekstima.

ponavljanja.

Ključno je ovo: neke od potrebnih informacija nisu niti u osjetnom pamćenju niti u robovskim sustavima ponavljanja (npr. spomenuto predznanje množenja, da je $7 \times 8 = 56$). Te su informacije pohranjene u vašem trajnom pamćenju. Stoga je glavni problem kognitivne psihologije da otkrije mehanizme što takve informacije, koje nisu niti u osjetnom niti u kratkoročnom pamćenju, čine dostupnima u obavljaju tekućih djelatnosti organizma. Danas je prošireno uvjerenje da su takve informacije pohranjene u trajnom pamćenju, ali da pod određenim okolnostima dospijevaju u privremeno stanje «visoke aktivacije» i tako postaju dostupne središnjem izvršitelju. Time smo došli do glavnog pitanja: Kako su pojedinačni engrami pohranjeni u trajnom pamćenju i kako se mogu svrhovito međusobno povezati kad to ureba?

Narav dugoročnog pamćenja i uloga radnog pamćenja

Trajno pamćenje možemo zamisliti kao skup niza pojedinačnih engrama, a kapacitet tog pamćenja (bar teorijski) je neograničen. Svaki engram povezan je s različitim drugim elementima što ih možemo opaziti ili u okolini ili što su trenutačno smješteni u robovskim sustavima ponavljanja (sl. 43-2). Svaki element, što je povezan uz engrame, naziva se slikovito **naznaka, natuknica** (engl. cue). Kad pozornost usmjerimo na neku takvu naznaku, bilo u okolini, bilo u sustavu ponavljanja, dolazi do aktivacije pridruženih (asociranih) engrama u trajnom pamćenju. Drugim riječima, pristup engramima našeg trajnog pamćenja moguć nam je u mjeri u kojoj su dotični engrami aktivirani. Aktivirani engrami tako zapravo privremeno postaju dio kratkotrajnog pamćenja što služi ispunjenju neke trenutne zadaće ili funkcije. Stoga se danas umjesto starijih naziva «osjetno pamćenje, kratkoročno pamćenje, sustavi ponavljanja» često rabi novi izraz: **radno pamćenje** – da se naglasi kako je riječ o jedinstvenom sustavu s posebnom ulogom. Štoviše, pokusi na majmunima su pokazali da se to radno pamćenje po svemu sudeći temelji na funkcijama prefrontalne asocijacijske moždane kore. Dorzolateralni prefrontalni korteks bi mogao biti Baddeleyev središnji izvršitelj.

To je također jedan od razloga što je danas Craik-Lockhartov model jednog jedinstvenog procesa prihvatljiviji od Atkinson-Shiffrinovog modela dvojnog procesa (kratkoročnog i dugoročnog pamćenja). Craik i Lockhart su istaknuli da i snaga pamćenja i brzina zaboravljanja upamćenog ovise o dubini, tj. stupnju smislene obrade informacija tijekom učenja, te da tu obradu informacija obavlja jedan jedinstveni centralni sustav (nalik središnjem izvršitelju, tj. radnom pamćenju). Taj središnji sustav može informacije obrađivati bilo «plitko, površno» bilo «dubinski» (kad je pozornost usmjerena na značenje i smisao, a ne tek na izvanjska obilježja opaženog). Što je obrada informacija dublja i aktivnija, to je pamćenje vrsnije i dugotrajnije, jer se temelji na razumijevanju, a ne na «bubanju». To je, uostalom, potvrđeno brojnim novijim pokusima (koje ovdje ne možemo potanko opisivati).

Složeno asocijacijsko pamćenje u čovjeka može biti eksplicitno (deklarativno) ili implicitno (proceduralno)

Dosad smo spomenuli glavne vrste jednostavnog učenja. No, čovjeku su najzanimljiviji oni složeni oblici učenja što

su simboličke, tj. **značenjske** (semantičke) naravi – učenje govora, logičkih pravila, pravila dobrog vladanja, učenje ispitnog gradiva. Noviji pokusi na majmunima i klinički sindrom amnezije su nam pokazali da je te složene oblike učenja i pamćenja pogodno podijeliti u dvije temeljne skupine: eksplicitno (deklarativno) i implicitno (proceduralno) pamćenje. Ta se podjela u funkcionalnom pogledu temelji na razlikama u načinu pohrane i kasnijeg prisjećanja naučenog, a u strukturnom pogledu na činjenici da obostrane ozljede medijalnog dijela temporalnog režnja (hipokampus i okolne strukture) i nekih dijelova diencefalona uzrokuju teške poremećaje eksplicitnog ali ne i implicitnog pamćenja.

Eksplicitno pamćenje stječemo svjesnim naporom, a tako se i prisjećamo onog što smo procesom eksplicitnog učenja upamtili. Stoga takvo znanje možemo iskazati (deklarirati – otuda naziv deklarativno pamćenje, jer stečeno znanje možemo iskazati riječju, pismom ili nekim drugim simboličkim sredstvom). Onaj dio eksplicitnog pamćenja, u kojem su pohranjena životopisna zbivanja i uz njih vezane uspomene, nazvan je **pamćenjem epizoda (epizodno pamćenje)**. No, velik dio eksplicitnog pamćenja tiče se pojmova, simbola, značenja – to je **značenjsko (semantičko) pamćenje**, što ga neki psiholozi slikovito nazivaju mentalnim leksikonom. Tako ste upamtili značenje pojedinih riječi, stručne nazive i pojmove, kemijske formule itd.

S druge strane, mnogo toga smo postupno naučili i upamtili, a da zapravo ne znamo kako je do toga došlo. Trebale su godine da naučimo jesti žlicom i vilicom, zavezati vezice na obući, voziti bicikl, plivati. Ponavljanjem niza više ili manje uspješnih pokušaja (metodom pokušaja i pogreške) postupno smo stekli niz navika i ovladali nizom umijeća, što sad imaju podsvjesna i automatska obilježja, a ne znamo kazati kada i kako smo ih točno stekli. No, naša djela i postupci jasno pokazuju da tim znanjima i umjećima vrlo uspješno (ponekad zadivljujuće uspješno) vladamo. Podsvjesno (implicitno) smo naučili postupak (proceduru). Stoga psiholozi tu vrstu pamćenja nazvaše **implicitnim (proceduralnim) pamćenjem**.

Neuroanatomija pamćenja

Na području neurobioloških istraživanja pamćenja tijekom posljednjeg desetljeća je došlo do tri značajna napretka:

1. Spoznalo se da postoje dvije vrste pamćenja: eksplicitno i implicitno, te da te dvije vrste pamćenja počivaju na različitim moždanim mehanizmima.
2. Uspostavljen je životinjski model (na majmunu) amnezije (kliničkog poremećaja pamćenja u ljudi). I klinički nalazi i pokusi na majmunskom modelu pokazuju da je pamćenje zasebna moždana funkcija, vezana uz medijalni i prednji dio sljepoočnog režnja, a ozljede medijalnog dijela sljepoočnog režnja, diencefalona i mediobazalnog telencefalona poglavito pogađaju eksplicitno pamćenje. Te su spoznaje omogućile potanko istraživanje neuronskih veza i fizioloških svojstava neurona i neuronskih sustava značajnih za eksplicitno pamćenje.
3. Razvijene su nove tehnologije za proučavanje anatomske i funkcionalne svojstava ljudskog mozga *in vivo*: metode strukturne i funkcionalne

magnetske rezonancije (MRI i fMRI) te metoda pozitronske emisijske tomografije (PET).

Anterogradna amnezija: bolesnik H.M.

U rujnu 1953. kanadski neurokirurg W.B. Scoville (Montreal) je operativno odstranio prednji dio oba sljepoočna režnja mladom muškarcu (H.M.) koji je trpio od teške i neizlječive epilepsije. Tim su zahvatom odstranjene sljedeće strukture: vrh temporalnog režnja, *uncus* i *amygdala*, *formatio hippocampi* i susjedni dio parahipokampalne vijuge. Mladić se doista izliječio od epilepsije. No, javila se nova vrsta moždanog poremećaja: **anterogradna amnezija**. Svojstva tog poremećaja na ovom slavnom pacijentu su potanko proučena tijekom 30 godina sustavnog psihološkog testiranja (testove su pretežno obavile Brenda Milner, Susan Corkin i njihovi brojni suradnici).

Prvih dana nakon operacije, H.M. nije mogao prepoznati bolničko osoblje niti doći do kupaonice. Činilo se da nije u stanju orijentirati se unutar bolničke zgrade. Štoviše, činilo se da je poremećeno i njegovo pamćenje događaja što su prethodili operaciji (**retrogradna amnezija**). H.M. je posve zaboravio da je njegov omiljeni ujak umro pred 3 godine, a i kako je on sam dospio u bolnicu. No, nekih davnijih događaja se sjećao vrlo živo i točno. Nakon operacije, epileptični napadi su se pojavili još samo ponekad, ali mnogo rjeđe nego prije operacije i uz to su bili mnogo blaži (dakle, u tom pogledu je zahvat bio uspješan). Scoville je 1968. zabilježio da H.M. od operacije nema spolnih kontakata te da po svemu sudeći niti ne osjeća potrebu za tim. Njegovo je socijalno ponašanje izgledalo normalno, osim što se neprekidno ispričavao što je zaboravio imena ljudi s kojima se nakon operacije upoznao. Uredno se odijevao i jedino ga je trebalo podsjećati da se obrije. Govorio je normalno, vladao natprosječnim brojem riječi i razumio je smisao šala i viceva – čak i onih koji se temelje na igri riječi. Imao je i dalje natprosječnu inteligenciju, a nije bilo znakova promjena osobnosti. Njegov glavni problem je bio naučiti i upamtiti nove podatke, što se najbolje vidi iz sljedećeg opisa njegovog svakidašnjeg života tijekom prve godine nakon operacije (prvo neuropsihološko testiranje su obavili Scoville i Brenda Milner 1957. i utvrdili da se anterogradna amnezija nije nimalo ublažila).

Bolesnikova se obitelj preselila u novi stan, no ni 10 mjeseci nakon selidbe H.M. nije bio u stanju vratiti se kući sam (ali, pamtió je adresu starog stana!). Brenda Milner je 1966. ustanovila da H.M. nikako ne prepoznaje susjede koji njegovu obitelj redovito posjećuju već 9 godina (od 1957. nadalje), te da H.M. svakog dana iznova čita iste stare časopise. Pola sata nakon objeda H.M. više ne zna što se jelo. Nije ga se moglo samog ostaviti kod kuće, jer je svakog stranca puštao u kuću vjerujući da su to poznanici i prijatelji obitelji kojih se on ne može sjetiti.

Prvom neuropsihološkom testu H.M. je podvrgnut u travnju 1955. Kad je upitan koliko ima godina, odgovorio je 27 (umjesto 29) i kazao da je rođen u ožujku 1953. Činilo se da se gotovo uopće ne sjeća operacije. No, vrlo je uspješno riješio test inteligencije (IQ = 112), testove apstraktnog razmišljanja i osjetno-motoričke testove. Ali, posve je zakazao na testovima pamćenja. Ukratko, na testovima eksplicitnog pamćenja H.M. je bio posve neuspješan; no, sasvim je uspješno rješavao testove implicitnog pamćenja i mogao je naučiti nova motorička umijeća (iako nije mogao upamtiti da je to naučio!). Uz anterogradnu amneziju, imao

je i retrogradnu amneziju za zbivanja 3-4 godine prije operacije. Davnijih se događaja dobro sjećao. Kako nije bio u stanju naučiti ništa novo, izgleda da se mnogo življe sjećao davnih stvari i prepričavao ih je s osobitim zadovoljstvom. Primjerice, uživao je pričati duge zgode iz djetinjstva, prepričavati uspomene sa školskih blagdana, opisivati svoj prvi epileptički napad i kako je popušio prvu cigaretu. Nadalje, tijekom 1966. i 1967. H.M. je primljen u bostonsku kliniku i podvrgnut je nizu testova. Nakon prijema i smještanja u bolesničku sobu, H.M. je zvoncem pozvao dežurnu sestru i pitao gdje je, zbog čega je hospitaliziran, što ga je očigledno jako uzбудilo. Da je u bolnici, shvatio je gledajući oko sebe, a ne zbog toga što je zapamtio da ide u bolnicu!

Otac mu je umro u prosincu 1967. H.M. je u to doba bio razdražljiv i nemiran, a jedne večeri je jednostavno nestao iz kuće. No, potom se pokazalo da je zapravo bio izgubio jedan pištolj iz svoje zbirke, na koji je bio vrlo ponosan, pa ga je neutješno tražio sve dok nije otkrio da ga je odnio jedan rođak smatrajući ga svojim nasljedstvom. Čim je pištolj vraćen u zbirku, H.M. se smirio i mirno živio. Kad su ga dva mjeseca kasnije ispitivali o roditeljima, činilo se da ima tek neko vrlo mutno sjećanje o tome da mu je otac zapravo umro.

Kao i drugi bolesnici s anterogradnom amnezijom, H.M. je ipak mogao upamtiti neke događaje što su imali poseban emocionalni naboj. Primjerice, H.M. je znao da je umro papa Ivan XXIII i da je J.F. Kennedy ubijen, a također je znao kazati da je astronaut čovjek koji hoda po mjesecu (sva tri događaja nakon njegove operacije!).

Nakon očeve smrti, H.M. je zaposlen u rehabilitacijskom centru, gdje je upaljače za cigarete ulagao u kartonske okvire s rupicama. No, nije pamtió pojedinosti svog posla, a jednog dana dok su ga vozili kući, uputio je vozača na adresu starog stana (gdje je živio prije operacije).

U međuvremenu je H.M. ostario. Testovi tijekom 1970-tih i 1980-tih (Susan Corkin) su pokazali sljedeće. Kad su mu pokazivali slike slavnih ljudi, uspješno je prepoznao one od prije 1950., a uopće nije prepoznavao one iz 1960-1980-tih godina. Na pitanje koliko je star, odgovara 10 do 26 godina manje nego što stvarno ima. Ne prepoznaje vlastito sliku iz 1956. godine, niti sliku svoje majke iz 1976. godine (snimljenu na proslavi njegovog 50. rođendana). Isto tako, ne prepoznaje fotografiju žene koja se za njega brinula od 1953. do 1970. Pa ipak, opet pokazuje «otočice» novog znanja – primjerice, zna da je rock nova vrsta glazbe!

Uloga medijalnog temporalnog režnja

U medijalnom prednjem dijelu sljepoočnog režnja smještene su sljedeće strukture bitne za eksplicitno pamćenje:

hippocampus (= *cornu ammonis* + *gyrus dentatus* + *subiculum*) i susjedna mezokortikalna područja – *cortex entorhinalis* (polje 28), *cortex perirhinalis* (polje 35) te ostatak parahipokampalne vijuge i vrh sljepoočnog režnja.

Nakon pokusnih i specifičnih ozljeda neke od tih struktura, majmune testiramo posebnim inačicama psiholoških testova što inače služe dokazivanju amnezije u ljudi. To su primjerice testovi upamćivanja jednostavnih razlika predmeta (engl. retention of simple object discriminations) i istodobno učenje višestrukih parova objekata. Najpoznatiji takav test je «odgođeno nesparivanje s uzorkom jedinstveno za jedan pokušaj rješavanja» (engl. trial-unique delayed non-matching to sample). U tom testu prepoznavajućeg

pamćenja, majmunu prvo pokažemo predmet-uzorak. Nakon kratke odgode (nekoliko sekundi – stoga delayed), majmunu istodobno pokažemo predmet-uzorak i još jedan novi predmet. Zadaća majmuna je da premjesti novi predmet ako želi dobiti nagradu (narančin sok ili kikiriki). Dakle, majmun treba znati da novi predmet nije par s predmetom-uzorkom i da ga treba odstraniti (stoga non-matching to sample). U svakom novom pokušaju rabimo novi par predmeta (stoga trial-unique). Takvim testovima je jasno pokazano da majmuni s razorenim strukturama medijalnog temporalnog režnja zadatak ne uspiju riješiti ako je razdoblje odgode dugo, ali ga uspiju riješiti nakon kratkih odgoda. Slični su i rezultati testova bolesnika s amnezijom, pa se vjeruje da je taj test vrlo pogodan za proučavanje moždanih struktura bitnih za prepoznavajuće pamćenje (engl. recognition memory). Takvi pokusi su isprva oponašali kirurški zahvat na pacijentu H.M., pa su odstranjeni veliki dijelovi medijalnog sljepoočnog režnja – i hipokampalna formacija (H) i amigdala (A) i susjedni dio moždane kore: entorinalni, peririnalni, temporalni pol (+), pa je takva lezija nazvana H⁺A⁺ lezijom. Lezija H⁺A⁺ uzrokuje teški poremećaj pamćenja.

No, nešto blaži poremećaji pamćenja se jave i nakon manje, H⁺ lezije (odstranjeni su: *cornu ammonis*, *gyrus dentatus*, *subiculum*, *area entorhinalis* i susjedni dio parahipokampalne vijuge). Štoviše, pokazano je da H⁺A⁺ lezija uzrokuje teže poremećaje pamćenja ne zbog toga što su odstranjena amigdala, nego zbog toga što je odstranjen veći dio moždane kore. Kad su razorena samo amigdala (A lezija), a okolni korteks je ostao očuvan, majmuni su četiri različita testa pamćenja rješavali jednako uspješno kao i normalni majmuni, uključujući i gore opisani test. Nadalje, kad se kod majmuna s H⁺ lezijom razore još i amigdala (H⁺A lezija), poremećaj pamćenja ne bude teži nego što je kod majmuna s H⁺ lezijom.

Na temelju takvih nalaza, pozornost je usmjerena na moždanu koru u susjedstvu amigdala, tj. na *cortex perirhinalis* (polje 35) i *cortex entorhinalis* (polje 28). Peririnalno polje i susjedni kaudalni dio parahipokampalne vijuge su izvor gotovo 2/3 neuronskih veza za entorinalno polje, a entorinalno polje je glavni izvor projekcija za hipokampus. Pokazalo se da je peririnalno polje također bitno za procese pamćenja: kad H⁺ leziji pridodamo razaranje peririnalnog polja (H⁺⁺ lezija), poremećaj pamćenja je teži nego kod H⁺ ili H⁺A lezije, a također je dugotrajan.

Ukratko, svi ti pokusi jasno su pokazali da hipokampus i okolni peririnalni, entorinalni i parahipokampalni korteks imaju ključnu ulogu u pamćenju i učenju. Pritom njihova uloga nije tek prijenos informacija iz ostatka moždane kore u hipokampus, nego ta područja sadrže i neuronske krugove važne za pamćenje. Drugim riječima, da bi došlo do upamćivanja nečeg novog, nije uvijek nužno da informacije prođu kroz hipokampus – bar dio procesa upamćivanja odvija se u peririnalnom i entorinalnom korteksu.

Uloga hipokampusa u pamćenju

Stuart Zola-Morgan i Larry Squire su 1986. opisali bolesnika R.B., koji je dobio izraženi i dugotrajni poremećaj pamćenja (amneziju) nakon globalne ishemije mozga. Pacijent je kasnije umro, a obdukcija je pokazala da su moždana oštećenja pogodila jedino polje CA1 u oba hipokampusa. To je jedan od rijetkih izravnih dokaza u ljudi da već mala

ozljeda hipokampusa može uzrokovati amneziju i da hipokampus ima posebno važnu ulogu u procesima učenja i pamćenja. I neki noviji radovi, uz primjenu MRI metode, pokazali su da je hipokampus smanjen u bolesnika s ograničenim poremećajima pamćenja. S druge strane, PET studije u zdravih dobrovoljaca pokazale su da tijekom rješavanja psiholoških testova pamćenja (dopuniti ostatak riječi ako su napisana prva tri slova, prisjetiti se riječi s nedavno čitanog popisa ako su pokazana prva tri slova te riječi i sl.) do najvećeg porasta metabolizma (aktivacije) dolazi upravo u području hipokampusa i parahipokampalne vijuge. Pritom je značajno da nema porasta metabolizma u amigdalama. Odgovarajući pokusi su potom obavljani na majmunima i dobiveni su slični rezultati.

Ukratko, pokazano je da vrlo selektivna lezija (obostrano propadanje piramidnih neurona u poljima CA1 i CA2 hipokampusa, uz izraženo obostrano propadanje neurona što sintetiziraju neuropeptid somatostatin u polju CA4, tj. *hylus fasciae dentatae*) dovodi do specifičnog poremećaja pamćenja u majmuna – majmun zakazuje na testu nesparivanja s uzorkom (vidi ranije), ali uspješno rješava neke druge testove pamćenja. Ti nalazi navode na dva važna zaključka:

1. Hipokampus je važan za pamćenje – već djelomična ozljeda hipokampusa uzrokuje izražene poremećaje eksplicitnog pamćenja.
2. Potpuno razaranje amigdala neće uzrokovati poremećaje eksplicitnog pamćenja. No, amigdala su važna za druge vrste učenja i pamćenja. Primjerice, razvoj uvjetovanog straha i drugih oblika afektivnog pamćenja, tijekom čega se prethodno neutralni podražaji zbog ponavljanog negativnog iskustva trajno povezuju s neugodnim emocijama (odbojnošću, strahom, strepnjom ili tjeskobom).

Uloga amigdala u učenju i pamćenju

Jedna od značajnih funkcija amigdala je obrada vidnih podražaja što iskazuju emocionalno značenje u socijalnom kontekstu. Tipični takvi vidni podražaji su izrazi lica, mimika i geste. Primjerice, ljudi s obostranim ozljedama amigdala na licu drugih teško prepoznaju izraze straha. Danas se vjeruje da amigdala sudjeluju u neuralnoj obradi podataka vezanih uz osjećaj straha, pa ćemo stoga prvo ukratko opisati dokaze o vidnim i emocionalnim funkcijama amigdala. Posredstvom inferotemporalne moždane kore i moždane kore vrha sljepoočnog režnja, u amigdala pristižu složeno obrađene vidne informacije. Inferotemporalni korteks sadrži neurone što odabirno reagiraju na prizor lica ili izraze lica. Obostrane ozljede inferotemporalnog korteksa u ljudi dovode do pojave **prozopagnozije** (poremećaj prepoznavanja lica). No, jednostrane takve ozljede mogu poremetiti prepoznavanje emocionalnih izraza lica. U prilog shvaćanju da su amigdala tijesno uključena u emocije govori tijesna povezanost amigdala s autonomnim živčanim sustavom, te velika gustoća receptora za psihotropne lijekove ili neurotransmitere što mijenjaju osjećaj straha ili agresivnost (npr. benzodiazepine ili serotonin). Neki neuroni amigdala majmuna reagiraju na afektivno značenje osjetljivih podražaja (nagrada ili kazna), a majmuni s ozljedom amigdala su neosjetljivi na podražaje što inače izazivaju snažan osjećaj straha. Štoviše, u pokusima kondicioniranja takve majmune više ne možemo naučiti da se nakon pojave nekih podražaja uplaše.

U nedavnoj studiji je usporednom primjenom MRI metode i psiholoških testova kod bolesnika s vrlo selektivnim jednostranim ili obostranim ozljedama amigdala utvrđeno sljedeće:

1. Obostrana ozljeda amigdala poremeti prosudbu intenziteta straha iskazanog izrazom lica, poremeti prepoznavanje izraza straha na licu kao takvog, poremeti sposobnost prepoznavanja straha na licu što pretežno izražava neki drugi osjećaj, npr. iznenađenost pomiješanu sa strahom. Sposobnost prepoznavanja osobnosti dotičnog lica ostaje očuvana. Nema poremećaja brojnih vidova pojma "strah", što se mogu riječima opisati – dakle, lezija pogađa poglavito neverbalne, teško izrecive vidove osjećaja straha.
2. Jednostrane ozljede amigdala ne uzrokuju opisane poremećaje.

Dosad je uloga amigdala dobro proučena na primjeru straha. No, logično je očekivati da ozljede amigdala poremete i prepoznavanje drugih oblika izražavanja emocija, značajnih za uspostavu i odvijanje socijalnih kontakata i međuljudskih odnosa. Inače, funkcije ljudskih amigdala ranije su opisivane na temelju posljedica kirurških lezija ili električne stimulacije (tijekom neurokirurških zahvata).

Takva su klinička iskustva jasno ukazala na ulogu amigdala u strahu, agresivnosti i društvenom ponašanju.

Na temelju svih tih nalaza je zaključeno da amigdala djeluju kao asocijacijska zona konvergencije što omogućuje prepoznavanje značenja složenih podražaja (kao što su emocionalni izrazi lica) što su bitni za održavanje odnosa s drugim ljudima – npr. prepoznavanje ljubaznog osmjeha ili izraza prijetećeg bijesa, izraza prijekora ili tuge, održavanje homeostaze, te preživljavanje organizma (npr. prepoznavanje prijetećeg stava tijela lava spremnog za napad).

Prema tom shvaćanju, da se uoči kako je netko preplašen, amigdala prvo moraju primiti vidne informacije o izrazu lica dotične osobe, a potom svojim eferentnim vezama aktivirati opsežnu mrežu raznolikih moždanih struktura i tako u našoj svijesti oživjeti pojam straha i preplašenosti kojim potom protumačimo psihičko stanje promatrane osobe. Dakle, uloga amigdala bila bi da u odgovoru na određene osjetne podražaje istodobno aktivira mrežu neuralnih struktura u kojima je pohranjeno pamćenje svojstava nekog emocionalnog stanja. Stoga je razumno pretpostaviti da amigdala također imaju bitnu ulogu i u prvotnom učenju takvih podataka i formiranju koncepta straha, tuge, srdžbe itd.

Koliko je za ljudski život značajna ta uloga amigdala, najbolje pokazuju klasični pokusi s obostranim razaranjem amigdala u majmuna (Klüver-Bucy sindrom). Kad takve majmune vratimo natrag u kavez među druge majmune, oni pokazuju tako teške poremećaje socijalnog ponašanja, da im ubrzo bude dodijeljen ne samo najniži društveni status nego i ugrožen sam opstanak. Ti majmuni više ne prepoznaju socijalno značenje izraza lica i držanja tijela drugih majmuna, pa se ponašaju posve neprimjereno situaciji. Ne prepoznaju izraze namjera, socijalnog statusa, prijatne, upozorenja – pokušaju uzeti bananu od najsnažnijeg majmuna u skupini, ne prepoznajući jasni izraz prijatne na njegovom licu. Slikovito govoreći, ponašaju se socijalno neprilagođeno, poput slona u trgovini kineskim porculanom, pa stoga brzo propadaju niz ljestvicu hijerarhijskih odnosa majmunske zajednice, tonući na samo dno kao majmunski Lumpenproletariat. Implikacije takvih

nalaza za razumijevanje međuljudskih odnosa i agresivnosti su jasne, kao i važnost za upoznavanje mogućeg mehanizma učenja "pogrešnih obrazaca ponašanja".

Primjerice, jedna bolesnica (iz prethodno spomenute MRI i psihološke studije) je imala jasnu "povijest" donošenja socijalno neprimjerenih odluka, neprimjerenog ponašanja, neuspjeha u zadržavanju posla, nekoliko razvoda za sobom, te ovisnost o sustavu socijalne skrbi. No, ona nije bila društveni otpadnik. Osim po postojanju sustava socijalne skrbi i etičkih i humanističkih načela, ljudska zajednica se od majmunske razlikuje i po ovome: zahvaljujući jezičkim i spoznajnim sposobnostima, ljudi velik dio znanja o emocionalnim stanjima pohrane u skladište eksplicitnog pamćenja i mogu to riječima izraziti i u razgovoru s drugima analizirati, spoznati stvarni tijek i mehanizme odvijanja emocionalnih reakcija, pa time na njih utjecati. Ljudi imaju posebno razvijenu sposobnost da svoja amigdala uporbene samo za podsvjesno izazivanje stresa i emocionalno neprimjerenih reakcija, nego i za učenje novih, adaptivnijih obrazaca emocionalnog i socijalnog ponašanja. Posve je sigurno da jezik i spoznaja imaju golemu ulogu u složenim socijalnim i estetskim prosudbama i stavovima. No, cilj je ovog odlomka bio ukazati na temeljnu ulogu amigdala u tim procesima, posebice kad je riječ o razini nesvjesnog ili podsvjesnog.

Uloga diencefalona

Ozljede medijalnog dijela diencefalona mogu dovesti do teške amnezije. Sustavno proučavanje neuropatologije poremećaja pamćenja u **Korsakovljevom sindromu** je dovelo do proširenog shvaćanja da su za pamćenje bitne dvije strukture medijalnog diencefalona: mediodorzalna (MD) jezgra talamusa i *corpus mamillare*. No, neka novija istraživanja su pokazala da je zapravo riječ ne samo o leziji MD jezgre, nego i o razaranju ventralnog dijela lamine medularis interne i donjeg pedunkula talamusa, što prekine veze prednje (limbičke) jezgre talamusa s drugim moždanim strukturama. Pritom su svakako razorene i intralaminarne (IL) jezgre talamusa, a vjerojatno i veze talamusa i mediobazalnog telencefalona. Štoviše, ozljeda ventralnog područja talamusa skoro uvijek prekida i moćne projekcije što u talamus dolaze iz amigdala i moždane kore vrha temporalnog režnja te peririnalne moždane kore. Stoga, unatoč brojnim istraživanjima, nije razlučena uloga MD jezgre, IL jezgara i prednje jezgre talamusa u pamćenju. Ozljede mamilarnih tijela svakako ne uzrokuju teže poremećaje pamćenja. Ukratko, medijalno i intralaminarno područje talamusa očito ima neku ulogu u procesima pamćenja, no još smo daleko od točnog razumijevanja te uloge.

Strukture medijalnog temporalnog režnja su bitne za uspostavu dugoročnog eksplicitnog pamćenja, ali nisu skladište tog pamćenja

Strukture medijalnog temporalnog režnja (i vjerojatno medijalnog talamusa) su komponente neuralnog sustava pamćenja bitne za oblikovanje, ali ne i za uskladištenje dugoročnog eksplicitnog pamćenja. Pamćenje o tom sustavu ovisi tek neko vrijeme nakon učenja. Primjerice, bolesnici s amnezijom često se vrlo dobro sjećaju davnih događaja, a tome u prilog govore i pokusi na majmunima. Strukture medijalnog temporalnog režnja prijeko su potrebne za

učenje i postupno upamćivanje naučenog (u sferi eksplicitnog pamćenja). No, jednom učvršćeno trajno pamćenje pohranjeno je negdje drugdje, po svojoj prilici u neokortikalnim područjima moždane kore.

Štoviše, kratkoročno pamćenje i radno pamćenje ne ovise o funkcijama medijalnog temporalnog režnja. Jednako tako, razaranje medijalnih temporalnih struktura neće pogoditi razne oblike implicitnog učenja i pamćenja. Naime, čini se da uspostava eksplicitnog pamćenja ovisi o interakciji neokorteksa i struktura medijalnog temporalnog režnja, dok uspostava implicitnog pamćenja ovisi o interakcijama neokorteksa i strijatuma (kaudatus i putamen). Nadalje, klasično kondicioniranje osjetno-motoričkih navika i umijeća poglavito ovisi o funkcijama malog mozga, a učenje emocionalnih i motivacijskih sadržaja te klasično kondicioniranje autonomnih reakcija poglavito ovise o funkcijama amigdala i njihovim opsežnim vezama s frontalnim, parijetalnim i cingularnim korteksom.

Sinaptička plastičnost i stanični mehanizmi učenja i pamćenja

Učenje i pamćenje se temelje na pojavama sinaptičke plastičnosti

Učenje i pamćenje su posebna vrsta općenitije pojave – neuronske i sinaptičke plastičnosti. Neuroni imaju svojstvo plastičnosti, što znači da se mogu promijeniti i strukturno i funkcionalno, a te su promjene često trajne. Plastičnost je normalno obilježje fetalnih neurona tijekom razvoja mozga (**razvojna plastičnost**), no sad nas poglavito zanimaju pojave neuronske i sinaptičke plastičnosti u odraslom mozgu. Plastičnost otkrivamo u vrlo raznolikim pojavama, npr. toleranciji na lijekove, indukciji enzima, izrastanju aksonskih mladica nakon presijecanja živca ili ozljede mozga, ili u pojavama sinaptičke facilitacije i depresije. U odraslom mozgu možemo zapaziti različite oblike **sinaptičke plastičnosti**, što se temelje na različitim molekularnim mehanizmima. Temeljna pretpostavka današnjih neurobioloških istraživanja učenja i pamćenja je da se ti psihološki procesi temelje na posebnim oblicima sinaptičke plastičnosti, što uzrokuju trajne promjene **učinkovitosti sinapsi** (engl. synaptic efficacy). Vjeruje se da tijekom učenja i pamćenja dolazi do trajnih promjena sinaptičkih odnosa između neurona, bilo zbog strukturnih prilagodbi bilo zbog promjene unutarstaničnih biokemijskih procesa što potom promijeni način sinaptičke komunikacije neurona.

Učinkovitost sinapsi može se povećati ili smanjiti zbog promjena u presinaptičkom elementu (depresija, facilitacija, posttetanička potencijacija) ili zbog promjena u postsinaptičkom elementu (promjene osjetljivosti i broja receptora, promjene strukture, veličine i biokemijskog sastava postsinaptičke membrane i pridruženog postsinaptičkog zgusnuća, trajnije promjene biokemijskih procesa u postsinaptičkom neuronu, promjene ekspresije gena u postsinaptičkom neuronu) te, naravno, zbog istodobnih promjena i presinaptičkog i postsinaptičkog elementa.

Modulacija egzocitoze neurotransmitera je temeljno obilježje različitih oblika sinaptičke plastičnosti

Na staničnoj razini, temeljno obilježje raznolikih oblika sinaptičke plastičnosti je modulacija egzocitoze neurotransmitera. "Snaga", tj. amplituda postsinaptičkih potencijala se može mijenjati kao funkcija aktivnosti, tj. uporabe sinapse. Primjerice, nakon kratkotrajnog tetaničkog podraživanja presinaptičkog neurona, amplituda EPSP podraživanja presinaptičkog neurona se povećava, a to se povećanje može zabilježiti i nekoliko minuta (pa čak i nekoliko sati!) nakon prestanka podraživanja. Ta pojava je **posttetanička potencijacija (PTP)**; = posttetanička facilitacija). Ta je pojava još 1949. potanko opisana na primjeru monosinaptičkog refleksa mačke (sl. 44-1). Kasnije je pokazano da je riječ o **homosinaptičkoj plastičnosti**, jer je PTP posljedica promjene same te sinapse. Tijekom PTP dolazi do povećanja amplitude EPSP, a ponavljano podraživanje presinaptičkog aksona dovodi do sve veće

egzocitoze neurotransmitera (sl. 44-2). Danas poznajemo i druge vrste sinaptičke plastičnosti – **heterosinaptičku depresiju i heterosinaptičku facilitaciju**. Aktivacija jednog neuronskog puta može dovesti do slabljenja (depresije) ili pojačavanja (facilitacije) sinaptičke aktivnosti nekog drugog neuronskog puta.

Sve vrste kemijskih sinapsi su podložne homo- ili heterosinaptičkoj plastičnosti, a sinaptička plastičnost je po svemu sudeći ključni proces u staničnim mehanizmima učenja i pamćenja. Stoga su bitna ova pitanja: Jesu li određene vrste sinaptičke plastičnosti povezane s određenim vrstama učenja i pamćenja? Mogu li se elementarna obilježja učenja protumačiti svojstvima pojedinačnih neurona, ili su i ona odraz aktivnosti složenih neuronskih krugova?

Tijekom habituacije i senzitivacije mijenja se presinaptička egzocitoza neurotransmitera

Habituacija (navikavanje) je najjednostavniji oblik neasocijacijskog učenja, tijekom kojeg životinja ili čovjek ponavljanjem uči prepoznati i zanemarivati bezopasne i nevažne podražaje iz okoline. Primjerice, puž *Aplysia* ima poseban izbočeni organ za disanje (sifon) u kojem su škrge (sl. 44-3). Čim taj sifon dotaknemo, puž naglo uvuče i sifon i škrge (refleks uvlačenja škrge – sl. 44-3). No, ako sifon stalno iznova dodirujemo, puž se na to sve manje obazire i refleks postupno slabi, pa nakon nekog vremena puž škrge više ne uvlači nakon što dotaknemo sifon. Habituacija tog refleksa se temelji na **homosinaptičkoj depresiji** ekscitacijskih sinapsi između osjetnih neurona i interneurona i motoneurona uključenih u refleks. Do homosinaptičke depresije dolazi zbog toga što se smanji broj oslobođenih kvanta, tj. količina neurotransmitera izlučenog iz presinaptičkog završetka odgovarajućih sinapsi (smanji se učestalost egzocitoze sinaptičkih mjehurića). **Senzitivacija** je nešto složeniji oblik neasocijacijskog učenja. Ako pužu prvo bolno podražimo rep ili vrat, a potom dotaknemo sifon, refleks uvlačenja škrge se bitno pojača – nakon početnog bolnog podražaja, puž je preosjetljiv (senzitiviran) i na druge, neškodljive podražaje. Senzitivacija se temelji na promjeni aktivnosti istih onih sinapsi što su uključene u proces habituacije. Dakle, isti neuronski krugovi mogu biti uključeni u različite vrste učenja, no pritom je riječ o različitim vrstama sinaptičke plastičnosti. I u senzitivaciji dolazi do promjene egzocitoze neurotransmitera – no sad je riječ o pojačanoj egzocitozi, tj. o **heterosinaptičkoj facilitaciji**. Bolno podraživanje puževog repa ekscitira skupinu modulacijskih interneurona (sl. 44-4) što pojačavaju egzocitozu neurotransmitera iz presinaptičkog završetka osjetnog neurona (afherentni krak refleksa – sl. 44-4). Zbog toga se pojača aktivnost motoneurona (eferentni krak refleksa). Dotični modulacijski interneuroni sintetiziraju i egzocitozom u presinaptičku akso-aksonsku sinapsu izluče serotonin. Membrana presinaptičkog završetka osjetnog neurona sifona ima metabotropne 5HT-receptore, a vezanje 5HT za te

receptore na sljedeći način promijeni biokemijske procese u presinaptičkom završetku osjetnog neurona:

Aktivirani 5HT-receptor potiče stvaranje cAMP, a cAMP aktivira protein kinazu A (PKA). PKA potom fosforilira membranske K^+ kanale i oni se zatvore. Stoga se produlji trajanje akcijskog potencijala, a zbog toga ostanu dulje otvoreni Ca^{2+} kanali N-tipa, pa više Ca^{2+} prodre u presinaptički završetak osjetnog neurona. Izravnim mjerenjima je dokazano da je ta povećana količina Ca^{2+} dovoljna da dovede do pojačane egzocitoze neurotransmitera, pa time i do presinaptičke facilitacije. Zbog toga je produljena i pojačana aktivnost motoneurona, a time je pojačano i refleksno uvlačenje škrga nakon neškodljivog dodirnog podražaja (pojačano u usporedbi s uvlačenjem škrga nakon dodira sifona kojem nije prethodio bolni podražaj repa).

Sličnim pokusima su upoznati stanični mehanizmi drugih oblika sinaptičke plastičnosti, što su specifični za pojedine vrste jednostavnog asocijacijskog učenja. No, za nas je mnogo bitnije upoznavanje stanične podloge sinaptičke plastičnosti u hipokampusu sisavaca, jer je hipokampus ključna struktura za eksplicitno (epizodno i semantičko) pamćenje.

Snažna aktivacija ekscitacijskih sinapsi u hipokampusu uzrokuje pojavu dugoročne potencijacije (LTP)

Glavni neuronski krug hipokampalne formacije je **trisinaptički put**. Aksoni perforantnog puta sinaptički završavaju na zrnatim stanicama girus dentatusa. Aksoni zrnatih stanica kao mahovinasta vlakna odlaze u polje CA3 i tu sinaptički završavaju na piramidnim neuronima. Aksoni tih piramidnih neurona polja CA3 daju Schafferove kolaterale što sinaptički završavaju na piramidnim neuronima polja CA1. Sve tri sinapse su ekscitacijske i njihov je neurotransmiter **glutamat**.

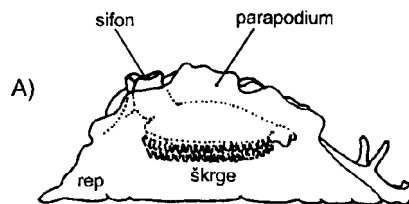
Timothy Bliss i Tjerre Lomo su 1973. pokazali da kratko tetaničko podraživanje perforantnog puta uzrokuje povećanje (potencijaciju) EPSP zrnatih stanica girus dentatusa, te da ta potencijacija može trajati satima, pa čak i danima. Stoga je ta pojava nazvana **dugoročna potencijacija (LTP = long-term potentiation)**. Kasnije je pokazano da se LTP javlja u sva tri dijela trisinaptičkog puta – no, svojstva i mehanizmi LTP u polju CA3 se razlikuju od svojstava i mehanizma LTP u poljima CA1 i GD.

Naime, da bi LTP nastao u GD ili CA1, tetanička stimulacija mora dosegnuti određeni intenzitet (to svojstvo LTP je **kooperativnost**). Štoviše, kad je slabo podraživanje jednog aferentnog puta (što samo po sebi ne može uzrokovati pojavu LTP) vremenski združeno (asocirano) sa snažnim podraživanjem drugog aferentnog puta (što samo po sebi uzrokuje pojavu LTP) dolazi do značajne pojave: LTP se javi i u slabo podraživanom putu (to svojstvo LTP je **asocijativnost**).

Nasuprot tome, pojava LTP u polju CA3 nije asocijativna: kad slabo podražujemo mahovinasta vlakna i istodobno jako podražujemo neki drugi snop aferentnih aksona za polje CA3, neće se pojaviti LTP u sinapsama mahovinastih vlakana. Nadalje, dok je pojava LTP u polju CA1 i DG ograničena samo na tetanički podraženi put (to svojstvo LTP je **specifičnost aferentnog ulaza ili sinaptička specifičnost**), snažno podraživanje mahovinastih vlakana

može uzrokovati pojavu **heterosinaptičkog LTP** u sinapsama drugih aferentnih aksona u polju CA3.

Ukratko, u polju CA3 je riječ o **ne-asocijacijskom LTP**, a u poljima CA1 i GD o **asocijacijskom LTP**. Kako nas baš zanima stanična podloga viših oblika asocijacijskog učenja (eksplicitnog pamćenja i učenja), dalje ćemo razmatrati samo pojavu LTP u polju CA1. U toj pojavi LTP bitnu ulogu imaju glutamat i njegovi receptori, Ca^{2+} i protein kinaze, te jedna neobična molekula plina: **dušični monoksid (NO)** koji u mozgu služi kao posebna vrsta volumnog neurotransmitera, tj. povratnog glasnika (engl. retrograde messenger).



Slika 44-3. A) Crtež puža *Aplysia*; uočite da dorzalni nabrani dio plašta (*parapodium*) okružuje sifon (organ za izbacivanje vode), a u dubini su skrivene škрге. **B)** Nakon što dotaknemo sifon, puž refleksno uvuče u dubinu plašta i sifon i škрге (refleks uvlačenja škrga), a pritom se također nabori parapodija sklope i prekriju sifon i škрге. Pojednostavljeno prema Kandel (1976).

Glutamatni NMDA-receptori imaju važnu ulogu u pojavi LTP

U sinapsi između Schafferovih kolaterala i piramidnih neurona CA1, egzocitozom izlučeni glutamat se veže na ionotropne i metabotropne receptore. No, za pojavu LTP ključna je aktivacija glutamatnih NMDA-receptora:

1. Kroz aktivirane AMPA i kainatne receptore u stanicu prodiru Na^+ i time je depolariziraju (što je već dovoljno za kratkotrajni sinaptički učinak). Ti receptori posreduju većinu brzih učinaka glutamata.
2. Kroz aktivirane NMDA-receptore u neuron osim Na^+ ulaze i Ca^{2+} . Dakle, NMDA-receptor je posebna vrsta ionskog kanala za Ca^{2+} .
3. Ca^{2+} je drugi glasnik što promjene električne ekscitabilnosti membrane pretvara u biokemijske promjene u neuronu. Otvaranje NMDA-receptornih kanala i utjecanje Ca^{2+} u neuron omogućuju nastanak trajnijih sinaptičkih učinaka, kao što je LTP.
4. NMDA-receptor je posebna vrsta kalcijevog kanala po tome što je dvostruko reguliran – i naponom (djelomičnom depolarizacijom stanične membrane) i ligandom (glutatomom). Da bi se NMDA-kanal otvorio, nije dovoljno da se na njega veže glutamat,

nego uz to i stanična membrana mora biti djelomično depolarizirana.

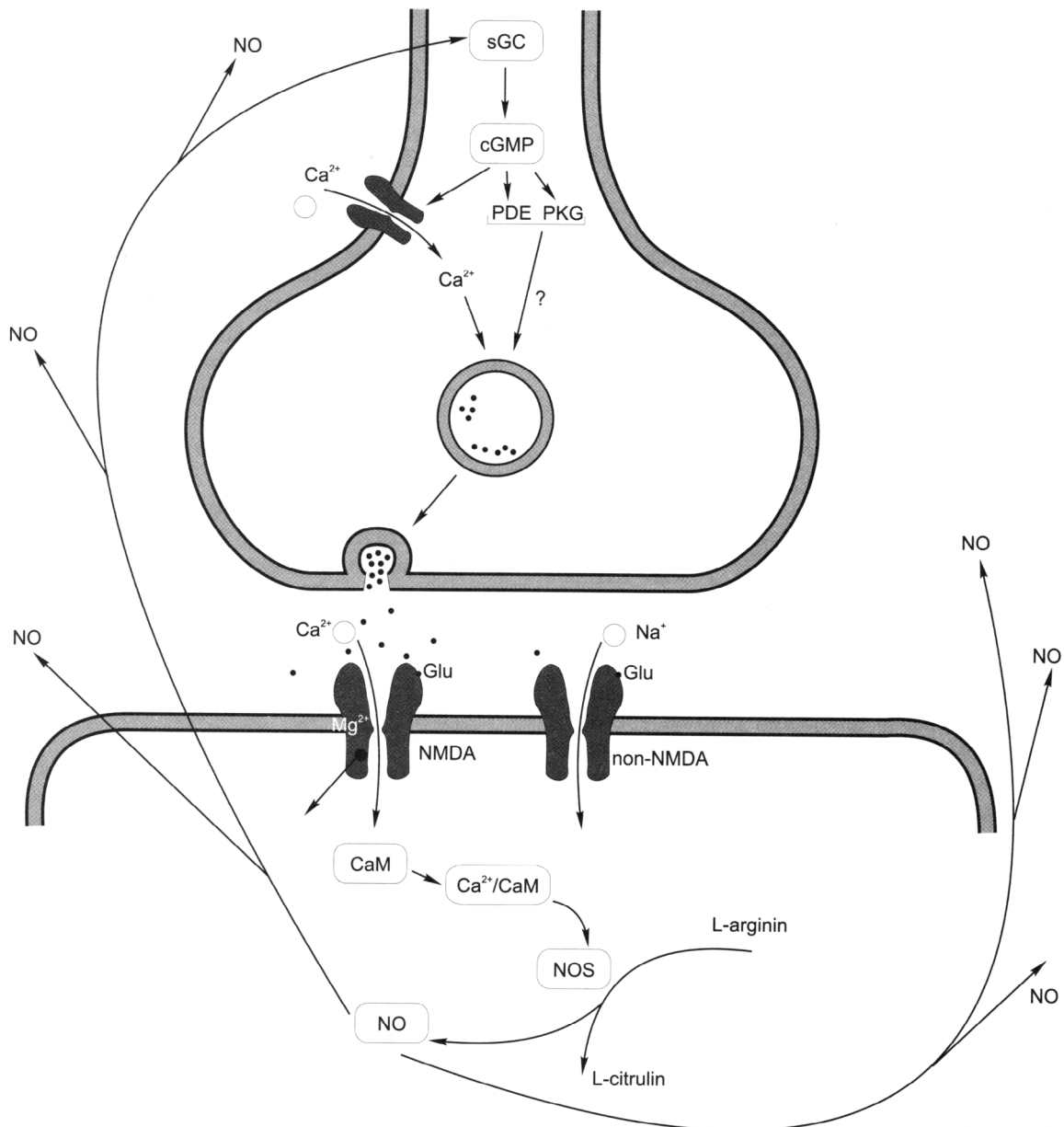
Kako se onda aktiviraju NMDA-kanali? Postsinaptička membrana sadrži i NMDA-receptore i kainatne i AMPA-receptore. Egzocitozom oslobođeni glutamat se veže istodobno za sve vrste svojih ionotropnih receptora na postsinaptičkoj membrani. Kainatni i AMPA-receptori se odmah aktiviraju, a kroz njih u postsinaptički neuron prodiru Na^+ i uzrokuju djelomičnu depolarizaciju stanične membrane. No, zbog čega glutamat također odmah ne aktivira i NMDA-receptore, kad se odmah na njih veže? Zbog toga što je mirujući NMDA-receptor začepjen ionom magnezija. Tek kad se membrana djelomično depolarizira (od -70 mV na -40 mV), Mg^{2+} iskoči iz kanala i Ca^{2+} mogu početi prodirati u postsinaptički neuron – ako je glutamat još uvijek vezan za receptor!

To ujedno pokazuje zbog čega se LTP ne javi uvijek, nego jedino nakon dovoljno intenzivne i dovoljno učestale aktivnosti presinaptičkih aferentnih aksona: samo ako se

istodobno aktivira dovoljan broj kainatnih i AMPA-receptora (i time dovoljno brzo i dovoljno snažno djelomično depolarizira postsinaptička membrana), otvore se i NMDA-receptorni kanali za prolaz Ca^{2+} dok je glutamat još uvijek vezan za NMDA-receptore.

Dušični monoksid (NO) je nova vrsta signalne molekule, a u mozgu djeluje kao povratni glasnik u procesu volumne transmisije

Nedavno je u središnjem i perifernom živčanom sustavu otkrivena nova vrsta signalne molekule – jednostavni plin **dušični monoksid, NO**. To je signalna molekula i u nizu drugih organa, a ima neobična svojstva. NO je zapravo plin (kao i CO) – mala, električki nenabijena (apolarna) molekula s jednim nesparenim elektronom. Zbog toga što je vrlo malen i apolaran, NO brzo i slobodno difundira kroz stanične membrane. Zbog toga što ima nespareni elektron, NO je vrlo reaktivan (radikal), s poluvijekom od 2-30



Slika 44-5. Mehanizmi sinteze NO u postsinaptičkom neuronu i uloga povratnog glasnika (aktivacija sGC u presinaptičkim aksonima).

sekundi (u živom tkivu obično 4-6 sekundi!) i čim prenese signal spontano se raspada (nastaju nitriti). Očito, NO se ne može uskladištiti u sinaptičke mjehuriće, niti oslobađati egzocitozom poput ostalih neurotransmitera, niti se vezati za postsinaptičke receptore. Pa ipak, NO je signalna molekula i pitanje je: Kako NO i pod kojim okolnostima nastaje u neuronima? Postoje li neki specifični NO-receptori?

Kad se glutamat veže na NMDA-receptore, kroz njih u neuron prodiru Ca^{2+} koji se vežu na kalmodulin (CaM) i nastaje aktivni kompleks Ca^{2+}/CaM . Taj kompleks potom aktivira posebni enzim - **sintetazu dušičnog monoksida, tj. NO-sintetazu (NOS)**. Taj enzim pretvara L-arginin u L-citrulin i pritom se oslobađaju stehiometrijske količine NO. NO brzo difundira iz stanice i veže se na hem-skupinu **solubilne gvanilil ciklaze (sGC)**, a sGC je smještena uglavnom u presinaptičkim završecima aksona i služi kao **receptor za NO**. Ta sGC je heterodimer što sadrži hem. Kad se NO veže za Fe^{2+} u porfirinskom prstenu hem skupine, Fe^{2+} iskoči iz ravnine porfirinskog prstena, promijeni se konformacija cijele molekule i enzim se aktivira. Aktivirana sGC stvara cGMP, a taj potom djeluje na ionske kanale, mijenja aktivnost fosfodiesteraza ili aktivira protein kinazu G (PKG). Glavni učinak aktivacije sGC u presinaptičkim aksonima je poticanje pojačane egzocitoze glutamata i time facilitacija sinaptičkog prijenosa (sl. 44-1, 44-2).

Drugim riječima, NO nastaje u aktiviranom postsinaptičkom elementu, a potom difundira i djeluje na receptor u presinaptičkom elementu. NO djeluje kao **povratni glasnik**. Štoviše, NO slobodno difundira, pa može djelovati na sve okolne elemente u kuglici tkiva određene veličine. Ta je kuglica malena (promjera 50-100 nm) jer se NO vrlo brzo raspada. Stoga je taj neobični način signalizacije nazvan **volumna transmisija**. Međutim, djelovanje NO u takvoj kuglici tkiva ipak je specifično. Naime, NO djeluje samo na neke presinaptičke elemente u toj kuglici, a uz to djeluje vrlo kratko, zbog sljedećih razloga: samo neki tkivni elementi sadrže sGC, a čini se da NO može aktivirati sGC samo u onim presinaptičkim završecima što su u času stvaranja i difuzije NO već bili aktivni. Dakle, NO slobodno difundira iz postsinaptičkog neurona i djeluje kao povratni glasnik što već aktivne presinaptičke aksone potiče na daljnju aktivnost. Taj jednostavni i precizni biokemijski mehanizam (sl. 44-5) temeljito mijenja dosadašnja shvaćanja o načinima i vrstama kemijske signalizacije između neurona.

Pojava LTP u CA1 polju hipokampusa je vjerojatna stanična podloga asocijacijskog učenja

Kako se vjeruje da je hipokampus ključna moždana struktura za konsolidaciju eksplicitnog pamćenja (tj. trajno upamćivanje podataka iz područja eksplicitnog učenja i pamćenja), pojava asocijacijskog LTP u polju CA1 je privukla golemu pozornost i danas se općenito vjeruje da je to važan stanični mehanizam takve vrste učenja i pamćenja. U danas uobičajenom pokusnom modelu (organotipna in vitro kultura kriške hipokampusa), pojavu LTP u polju CA1 se izaziva ovako: stimulacijskom mikroelektrodom tijekom jedne sekunde snažno električki (podražaj oko 100 Hz i dovoljnog intenziteta!) podražujemo Schafferove kolaterale. To je tetanički podražaj, a postupak je tetanizacija. Drugim (izvan- ili unutarstaničnim) mikroelektrodama snimamo

aktivnost postsinaptičkih piramidnih neurona CA1. Odmah nakon tetaničkog podražaja, amplituda EPSP piramidnih neurona se poveća oko 5 puta, a potom se tijekom nekoliko sljedećih minuta smanji na razinu samo 1,5 do 2 puta veću od početne. To je posttetanička potencijacija, rana i kratkotrajna faza pojačavanja sinaptičkog prijenosa. No, pod određenim okolnostima tetaničko podraživanje Schafferovih kolaterala dovodi do produljenog učinka – **pojave LTP**. Pritom je bitno upoznati specifične uloge presinaptičkog i postsinaptičkog elementa ne samo u pobuđivanju (**indukciji**) nego i u održavanju (**ekspresiji**) LTP. Posebice je bitno doznati postoji li neki posebni i za pojavu LTP nužni vremenski odnos između aktivnosti presinaptičkog i postsinaptičkog elementa.

Za pojavu trajnijih promjena učinkovitosti sinapsi, npr. LTP, prijeko je potrebna istodobna aktivnost presinaptičkog i postsinaptičkog neurona

Kanadski psiholog Donald Hebb je 1949. objavio vrlo utjecajnu knjigu o organizaciji ponašanja (*The Organization of Behavior*) i u njoj iznio teoriju da je biološki temelj procesa psihološke asocijacije istodobna nazočnost akcijskih potencijala u presinaptičkim i postsinaptičkim neuronima određenog neuronskog puta. To **Hebbovo pravilo (pravilo pre-post ko incidencije)** u slobodnom prijevodu s engleskog glasi ovako:

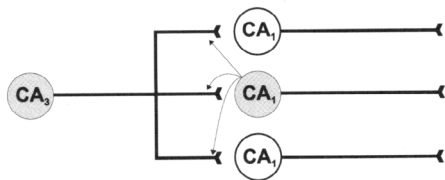
“Kad akson (presinaptičkog) neurona A trajno i ponavljano sudjeluje u ekscitiranju (postsinaptičkog) neurona B, u jednom ili u oba neurona javi se neki proces rasta ili metabolička promjena, pa zbog toga presinaptički neuron A ubuduće učinkovitije pobuđuje aktivnost postsinaptičkog neurona B”.

Dakle, do promjene učinkovitosti (jačanja) sinapse između A i B (tzv. **Hebbovska sinapsa**), dolazi samo kad postsinaptički neuron B počne odašiljati akcijske potencijale dok akcijski potencijali presinaptičkog neurona A još uvijek traju (sl. 44-10). Štoviše, pod tim okolnostima promjena biokemijskih procesa u jednom aktiviranom postsinaptičkom neuronu nekako može povećati “snagu” i susjednih istodobno aktivnih sinapsi, tj. sinapsi što ih uspostavljaju aksonski ogranci aktivnog presinaptičkog neurona. Očito se u toj teoriji skriva ideja o postojanju nekog povratnog glasnika, koji iz postsinaptičkog neurona odlazi do presinaptičkog završetka i nekako ga potakne na daljnju aktivnost, a pritom ne djeluje na okolne presinaptičke aksone što u tom času nisu aktivni – točnije, čija aktivnost nije u fazi s aktivnošću postsinaptičkog neurona. Stoga se odavno traga za takvim povratnim glasnikom, a dosad najuvjerljiviji kandidat je NO.

Pre-post ko incidencija je ključna za pojavu LTP u CA1 polju hipokampusa

Pojava LTP u CA1 polju ima asocijacijska svojstva karakteristična za Hebbovske sinapse: LTP se javlja tek ako su presinaptičke Schafferove kolaterale i postsinaptički piramidni neuroni CA1 polja istodobno aktivni. Pritom, naravno, tetanički podražaj mora biti dovoljno učestao. No, još je bitnije da taj podražaj mora biti dovoljno snažan da bi dosegnuo prag indukcije LTP – to svojstvo je **kooperativnost** zbog toga što je potrebno istodobno aktivirati određen broj presinaptičkih aksona (nije dovoljno snažno podražati tek jednu Schafferovu kolateralu).

No, svaki neuron prima raznolika aferentna vlakna i ima tisuće sinapsi. Stoga je bitno svojstvo LTP da se javlja samo u onim sinapsama što su u tom času dovoljno snažno podražene (tetanizirane) – LTP se ne javlja čak niti na susjednim sinapsama na istom postsinaptičkom neuronu ako su one u tom času neaktivne (misli se, naravno, na sinapse što ih uspostavljaju druge vrste aferentnih aksona, a ne podražene Schafferove kolaterale). To važno svojstvo LTP je **sinaptička specifičnost**, a takav LTP je **homosinaptički LTP**.



Slika 44-6. Asocijacijski (Hebbovski) LTP u CA1 polju hipokampusa. Istodobna nazočnost akcijskih potencijala u presinaptičkom aksonu (Schafferove kolaterale piramidnih neurona polja CA3) i u postsinaptičkom (CA1) piramidnom neuronu uzrokuje potencijaciju EPSP u aktiviranim sinapsama. Tu pojavu omogućuje povratni glasnik što se oslobađa iz postsinaptičkog neurona i facilitira egzocitozu glutamata iz ogranka presinaptičkog aksona – stoga se potencijacija može javiti i na susjednim, također aktivnim sinapsama (što ih uspostavljaju ogranci aktivnog presinaptičkog aksona).

To ne znači da se pod određenim okolnostima ne može asociirati aktivnost dva različita skupa aferentnih aksona. Primjerice, ako jedan aferentni put podražimo *slabim* tetaničkim podražajem, dok istodobno drugi aferentni put *snažno* tetaniziramo, LTP se može javiti u sinapsama obje skupine aferentnih aksona. To je **heterosinaptički LTP**, a to važno svojstvo LTP je **asocijativnost**. No, takav asocijacijski LTP se javlja jedino kad je aktivnost oba aferentna puta vremenski tijesno usklađena. Asocijacijski LTP se neće javiti kad je razmak između podraživanja prvog i drugog skupa aferentnih aksona veći od 100 msec! I one slabije podražene sinapse u tom slučaju su još uvijek aktivne – LTP se ne može javiti u neaktivnim sinapsama. Dakle, LTP se od PTP razlikuje po tome što za LTP nije dovoljno visokofrekventno podraživanje aferentnih aksona (kao u PTP), nego su za pojavu asocijacijskog LTP u CA1 potrebne i kooperativnost i asocijativnost. Štoviše, LTP je specifičan za sinapse aktivirane dotičnim podražajem. Primjerice, LTP uzrokovan aktivacijom sinapsi na apikalnom dendritu piramidnog neurona neće utjecati na aktivnost udaljenih sinapsi na bazilarnim dendritima istog neurona, no može utjecati na slabije aktivne susjedne sinapse na apikalnom dendritu.

Za indukciju LTP su ključna zbivanja u postsinaptičkom neuronu, a za ekspresiju LTP su posebno važna zbivanja u presinaptičkom aksonu

Slijed zbivanja što dovode do indukcije LTP u postsinaptičkom neuronu je prilično detaljno upoznat. Indukcija LTP ovisi o depolarizaciji postsinaptičke membrane, otvaranju NMDA-receptornih kanala, utjecanju Ca^{2+} u postsinaptički neuron i posljedičnoj aktivaciji niza biokemijskih procesa, a posebice aktivaciji CaM-KII i PKC te NOS. Bengt Gustafsson i Holger Wigström su iznijeli sljedeće dokaze o postsinaptičkoj indukciji LTP u CA1 polju hipokampusa:

1. Kad primjenom pikrotoksina blokiramo procese postsinaptičke inhibicije, tj. sinapse GABAergičkih interneurona, dođe do snažne facilitacije LTP.
2. Kad tijekom tetaničkog podraživanja Schafferovih kolaterala istodobno aktiviramo inhibicijske aferentne aksona, LTP oslabi ili izostane.
3. Kad tijekom tetaničkog podraživanja Schafferovih kolaterala drugom unutarstaničnom elektrodom istodobno hiperpolariziramo piramidni neuron CA1, LTP neće nastati.
4. Kad Schafferove kolaterale podražujemo slabim intenzitetom i nižom frekvencijom, a istodobno unutarstaničnom elektrodom depolariziramo piramidni neuron CA1, LTP ipak nastane iako je samo podraživanje aferentnih aksona preslabo da ga izazove. Također je pokazano da je za indukciju LTP prijeko potrebna aktivacija NMDA-receptora i utjecanje Ca^{2+} u postsinaptički neuron:

1. Kad u izvanstaničnu tekućinu dodamo spojeve što moćno vežu Ca^{2+} (npr. EGTA), Ca^{2+} ne mogu utjecati u neuron čak ni kad su NMDA-receptori aktivirani, a LTP se neće pojaviti.
2. Kad unutarstaničnom mikropipetom u postsinaptički neuron ubacimo Ca^{2+} , javi se rana faza LTP.
3. Kad specifičnim inhibitorom (APV = AP5) blokiramo NMDA-receptore, blokirana je i pojava LTP. To pokazuje da je za pojavu LTP ključno utjecanje Ca^{2+} kroz NMDA-receptore (a ne kroz naponske Ca^{2+} kanale).

No, dok su za indukciju LTP očito presudna biokemijska zbivanja u postsinaptičkom neuronu, za ekspresiju LTP je iznimno važna pojačana aktivnost presinaptičkog aksona. Barem dio “jačanja” sinapse što se opaža nakon indukcije LTP je uzrokovan pojačanom egzocitozom neurotransmitera iz presinaptičkog završetka aferentnih aksona, do koje dolazi djelovanjem povratnog glasnika NO. U prilog shvaćanju da je baš NO ključni povratni glasnik govore sljedeći nalazi:

1. Kad kompetitivne inhibitore NOS primijenimo istodobno dok tetanički podražujemo Schafferove kolaterale, neće se pojaviti LTP. No, taj učinak inhibitora se može poništiti ako istodobno također dodajemo veće količine L-arginina (preteče za sintezu NO) što se uspješno natječe s inhibitorima za katalitičko vezno mjesto NOS.
2. Kad tijekom tetaničkog podraživanja u izvanstaničnu tekućinu dodamo hemoglobin (taj na sebe moćno veže NO, kao i CO), neće se pojaviti LTP. Methemoglobin mnogo slabije veže NO i ne dovodi do opisane posljedice. Stoga je očigledno da hemoglobin na sebe veže povratni glasnik NO i time spriječi njegovo djelovanje na presinaptički akson.
3. Ako u izvanstaničnu tekućinu dodamo donore NO (npr. natrijev nitroprusid, hidroksilamin) tijekom tetaničkog podraživanja, sinaptički prijenos se pojača.
4. Tetaničko podraživanje presinaptičkih aksona uzrokuje bitno povećanje koncentracije cGMP u njima (sGC je receptor za NO, a sintetizira cGMP), a taj učinak blokiramo istodobnim davanjem inhibitora NOS.
5. Najnovija imunocitokemijska istraživanja napokon su i izravno dokazala da piramidni neuroni CA1 polja hipokampusa zbilja sadrže NOS i proizvode NO.