נוירואנטומיה תפקודית למדעי הקוגניציה 6125

ניצן ברזילי תשפ"א 2020

הסיכום הציל לך את הסמסטר? אם (ורק אם) בא לך לפרגן לי בקפה –
ko-fi.com/sikumim

תוכן עניינים

הרצאה 1 – הקדמה והתפתחות 4
הקדמה ורקע 4
שיטות מחקר 4
מאגרי מידע בתחום המוח 5
אינטליגנציה מלאכותית 5
ההיסטוריה של חקר המוח 5
מונחים חשובים 6
כיוונים ומישורים 6
קרום המוח The Meninges 8
חדרי המוח וה-Ventricles and location of the csf / CSF 8
אספקת הדם למוח 9
המערכת הגלימפטית והמערכת הלימפטית 9
תאים המרכיבים את מערכת העצבים 10
חומר אפור ולבן 10
מבנה המוח 10
חוט השדרה 12
התפתחות מערכת העצבים 12
התפתחות הקורטקס 15
הרצאה 2 – מבוא לאנטומיה – הקורטקס והחומר הלבן 16
פגמים מולדים בתהליך הנוירולציה 16
הקורטקס 16
שיטות צביעה של הקורטקס 17
שכבות הקורטקס 17
איך יודעים לבדוק את הקישור בין האנטומיה של הקורטקס לבין תפקודים שונים 17
קורטקס ראשוני וקורטקס אסוציאטיבי 18
מבנה כללי של המוח 18
קורטקס ראשוני 18
קורטקס אסוציאטיבי 19
מיפוי סומטוטופי Somatotopic mapping 19
תפקודי שפה 20
פגיעות מוחיות 20
האונות הפרונטליות 20
בחני את עצמך – אזורים במוח 21
החומר הלבן 22
סיבי פרוג'קשן 23
קורפוס קלוסום 23

מיילין.....24
הרצאה 3 – שיטות מחקר מוח בבני אדם.....25
שיטות מחקר ללוקליזציה מוחית.....25
EEG.....25
ECoG – Electrocoricography and simulation.....26
גירוי מוחי.....26
MRI מוחי.....26
הקשר בין פעילות מוחית לזרימת דם מחומצן.....27
PET – positron-emmition tomography.....29
FMRI – functional mri.....29
מחקר אנטומי אמצעות MRI.....29
דימות דיפוזיה באמצעות MRI.....30
תרגול 1.....31
הרצאה 4 – סוגי תאים במוח, גיוון עצבי, שיטות ויזואליזציה.....33
תאי גליה.....33
אוליגודנדרוציטים.....33
אסטרוציטים.....34
מיקרוגליה.....34
חדרי המוח.....35
הקשר בין המוח לגוף.....36
מערכת החיסון הפריפריאלית.....37
גיוון עצבי וסוגי נוירונים במוח.....37
איך מגדירים סוגי תאים.....38
שיטות ויזואליזציה של תאים במוח.....38
מחלות נוירודגנרטיביות.....39
הרצאה 5.....39
אפיון הגיוון התאי במוח.....39
אלקטרופיזיולוגיה.....39
קישוריות.....40
רקע פיזיולוגי הנדרש להבנת מחקר על הבדלים מולקולריים בין נוירונים.....40
דוגמאות לפעולת רצפטורים.....42
מחקר של גיוון מולקולרי בין נוירונים.....42
דוגמאות לשימוש במרקרים.....42
שיטות חדשניות לאפיון תאים.....43
Single Cell RNA.....43
סיווג תאים באמצעות אינטגרציה בין שיטות שונות.....44
פרקטיקה של שיטות מחקר תאי.....45

שיטות מחקר על בעלי חיים.....45
מידול המוח האנושי.....45
תרגול 2 – אספקת דם למוח.....45
אספקת דם למוח.....45
עורקים.....46
ורידים ונימים.....47
ה-CSF וה-Choroid plexus.....47
יצירת ה-CSF.....48
הרצאה 6 ותרגול 3 – מערכת העצבים הפריפריאלית והקשר שלה עם ה-CNS.....50
מערכת העצבים הפריפריאלית PNS.....50
מערכת ה-ENS-enteric nerve system.....51
גזע המוח והעצבים הקרניאליים.....52
גזע המוח.....52
עצבים קרניאליים.....53
עמוד השדרה והעצבים הספינאליים.....55
Spinal meninges.....56
חוט השדרה.....57
העצבים הספינליים.....57
תלמוס.....57
הרצאה 7 ותרגול 3 – רצפטורים סנסוריים וכאב.....59
רצפטורים.....59
רצפטורים סנסוריים.....59
סוגי רצפטורים.....59
מכנורצפטורים.....60
תרמורצפטורים ונוסיצפטורים.....60
סוגים שונים של אקסונים.....61
מסלולים סומטוסנסוריים עולים Ascending pathways.....61
העברת מידע.....63
אנקדוטות חשובות על המערכת הסומסטו סנסורית.....64
כאב.....64
איך כאב מועבר.....64
בקרה על כאב – מסלולים יורדים descending pathways.....65

הרצאה 1 – הקדמה והתפתחות

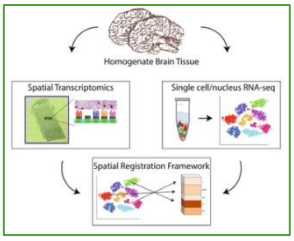
הקדמה ורקע

מונחים חשובים

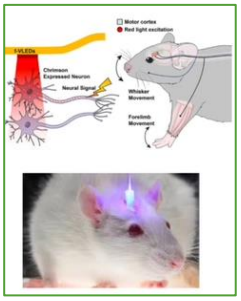
- אנטומיה: המבנה של איבר / גוף / אורגניזם
- פיזיולוגיה: הפונקציה שאורגניזם ממלא, צורת הפעילות והקשרים בינו לבין אורגניזמים אחרים
- נוירופיזיולוגיה: איך פועלת מערכת העצבים
- נוירואנטומיה תפקודית: הקשר בין מבנים אנטומיים במערכת העצבין ובין תפקידם הפיזיולוגי והחישובי. המערכת הביולוגית והפלט שלה (התנהגות) קשורות זו לזו.

שיטות מחקר

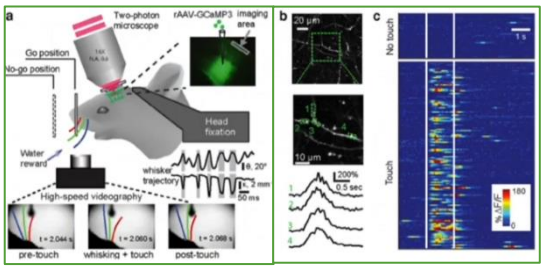
סוגי שיטות מחקר מודרניות בתחום מדעי המוח:



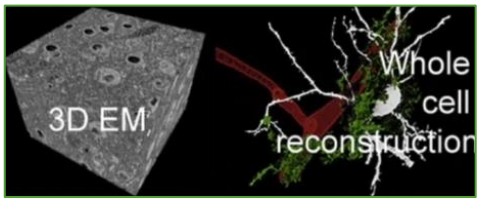
Single Cell RNA - שיטה שמאפשרת למפות את הביטוי הגנטי (RNA) בתא בודד. אפשר לאפיין תאים לפי ביטוי החלבונים שלהם, ולהבין את התפקיד שלהם ואת הפגמים בהם.



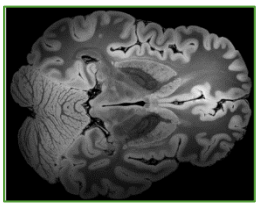
Optogenetic - בשיטה זו משתמשים בתעלה תלוית אור שמחדירים אותה בעזרת וירוסים לתוך מוח של חיה. זו תעלה שהגיע מאורגניזמים חד תאיים שמשתמשים בתעלות האלו כדי לייצר אנרגיה. לאחר שהנדסו את התעלות האלו גנטית, אפשר להחדיר אותם לנוירון או לאסטרוציט במוח של חיה, וככה אפשר לשלוט עליהם מבחוץ – כשמקרינים עליהן אור זה גורם לפתיחה של התעלה, שמובילה לשינוי פוטנציאל הממברנה (היפר-פולריזציה / דה-פולריזציה, תלוי בסוג התעלה). זה מאפשר להפעיל או להשתיק נוירונים מסוימים במוח של החיה ובכך משפיעים על תהליכים מוחיים.



CA Imaging - רישום ע"י אור. מכניסים חומרים פלורסנטיים שרגישים לכמות הקלציום (סידן) בתא, ואז אפשר לצלם את התאים ולראות שינויים בזמן אמת ברמות הקלציום, ובכך לקבל אינדיקציה לפעילות התא. ע"י מדידה של רמת הקלציום בתאים, אפשר לצלם הרבה מאוד תאים במקביל, ובכך לקבל רזולוציה מרחבית גבוהה וללמוד על פעילות של הרבה תאים במשותף.



Serial EM – גישה אנטומית שמשתמשת באלקטרו-מיקרוסקופיה תלת מימדית, ומודדת (ברזולוציה של תא בודד) את מבנה הנוירון באופן תלת מימדי (כולל למי הוא מחובר, מהם כלי הדם והאסטרוציטים הקרובים אליו וכו'). עושים את זה על מוח אמיתי של אנשים לאחר המוות.



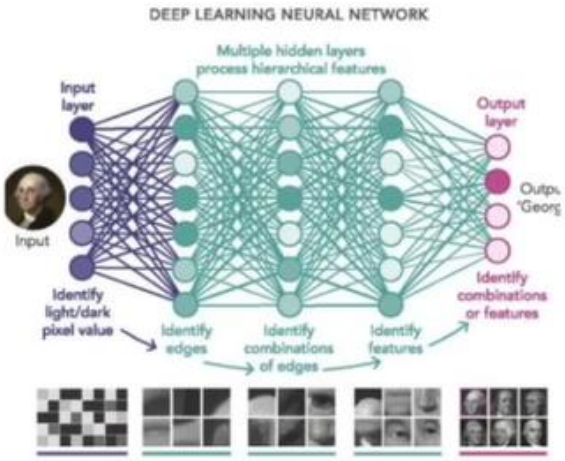
High Resolution MRI – MRI היא שיטת דימות של מוח חי של בני אדם. אפשר לראות את מבנה המוח ואת פעילות המוח.

Computational Modeling - שיטה שמתווספת לדאטא שנאסף ע"י השיטות שהוזכרו קודם (או שיטות נוספות). זוהי שיטה בה מנסים למדל נוירונים במטרה להסביר פעילות מוחית. משתמשים במידע שנאסף ומנסים לזהות מהו מודל הפעילות של הנוירונים. מנסים לגשת לתחום חקר המוח מנקודת מבט מתמטית-פיזיקלית.

מאגרי מידע בתחום המוח

- **HCP Human Connective Project –** פרויקט בו סרקו אלפי אנשים (גם מדידות של מבנה המוח וגם מדידות של פעילות המוח)) בחלוקה לעוברים, פעוטות, גילאי 6-21 וגילאי 36-100. ג
- **UK Bio Bank –** מאמץ רפואי כללי (לא רק במדעי המוח) בו לקחו כחצי מיליון איש ואספו מהם מידע רפואי נרחב. המידע נאסף לאורך זמן (כל נבדק בא למסור מידע לאורך הרבה שנים).
- HBP Human Brain Project – פרויקט של האיחוד האירופי, במסגרתו מנסים לעשות סימולציה של המוח בחלוקה ליחידות מוחיות.
- **Allen Institute –** מוסד פרטי שיצר את ה-Allen Brain Atlas שהוא מאגר מידע עצום על מוחות של אנשים ושל עכברים. הוא מכיל מידע גנטי, אנטומי, מרמת ה-RNA עד רמת ה-MRI. זהו פרויקט ששוחרר במלואו לקהילה המדעית.

אינטליגנציה מלאכותית



זוהי המקבילה הממוחשבת / טכנולוגית של המוח – תוכנה שמסוגלת לבצע פעולות שמזכירות את האינטליגנציה האנושית. נזכיר את התחום של רשתות נוירונים, שמחקה את האופן בו המוח פועל (ע"י "שכבות" המבצעות חלקים שונים מתור הפעולה הרצויה). התחום של אינטליגנציה מלאכותית מעלה איתו שאלות אתיות – האם מכונות יוכלו לבצע בחירות אתיות? האם נכון לתת להם לבצע בחירות אתיות?

ההיסטוריה של חקר המוח

פילוסופיים קלאסיים: פילוסופים יווניים מסוימים לא ייחסו למוח תפקיד חשוב.

- **אריסטו** התייחס למוח בתור אזור שמצנן את אדי החום הנפלטים מהלב. את חוסר חשיבותו של המוח הוא הוכיח ע"י עריפת ראשי תרנגולות שהמשיכו לפרפר מבלי למות.
- **אפלטון** כן ראה את חשיבות המוח, וטען שהמוח הוא המקום בו מתבצעת חשיבה, בהתבסס על כך שזהו האיבר הגבוה ביותר בגוף האדם ולכן הקרוב ביותר לאלים.

השינוי בתפיסות האלו הגיע מצפיה במלחמות הגלדיאטורים ברומא העתיקה. רופאים התחילו לראות את הקשר בין פגיעות המוח של הגלדיאטורים לבין שינויים בהתנהגות שלהם.

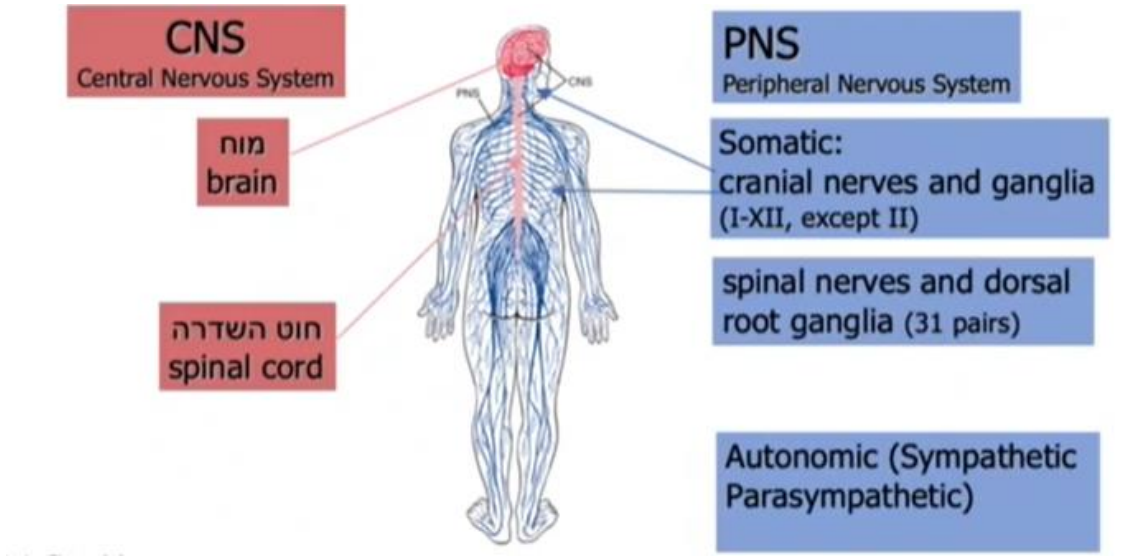
- **דקארט** (1600) היה הראשון שדיבר על חשיבותו היחודית של המוח. צפיה בפסלים הידראולים הביאה אותו למסקנה שלפיה גוף האדם פועל לפי "מערכת הידראולית פנימית" בה עוברים נוזלים המשפיעים על התחושות וההתנהגות. דקארט סבר שהמוח הוא המווסת של המערכת הזו. דקארט

יצר דיכוטומיה בין הנפש הלא פיזית לבין המוח הפיזי, כשמה שחיבר ביניהם לדעתו היא בולטת האצטרובל.

מחקר אנטומי:

- **אנדראס וסיליוס** (1564) נחשב לאבי האנטומיה המודרנית.
- **המאה ה19 –**
  - השתרשה תאורית הפרנולוגיה, לפיה תכונות האדם מושפעות ממבנה המוח. כלומר, ניתן לקשר בין מבנה הגולגולת של אדם לבין אישיותו ותכונות האופי שלו (כמו פשיעה לדוגמא). הפרנולוגיה היא פסוגו-מדע ויקטוריאני שאינה מקובלת היום.
  - השתרשה תאורית הלוקליזציה, לפיה לכל יכולת יש מיקום ספציפי במוח.
  - באותן שנים, התחיל מחקר מעמיק לגבי הקשר בין התנהגות פגוע לאזור מוחי פגוע (Harlow, Broca).
- **המאה ה-20:** קיומם של הרבה פגועי ראש לאחר מלחמות העולם אפשרה לנוירופסיכולוגים לנבא את מיקומה של היכולת הקוגניטיבית שנפגעה במוח (לפי צפיה בשינוי בהתנהגות למות האזור שנפגע פיזית אצל החייל).

מונחים חשובים

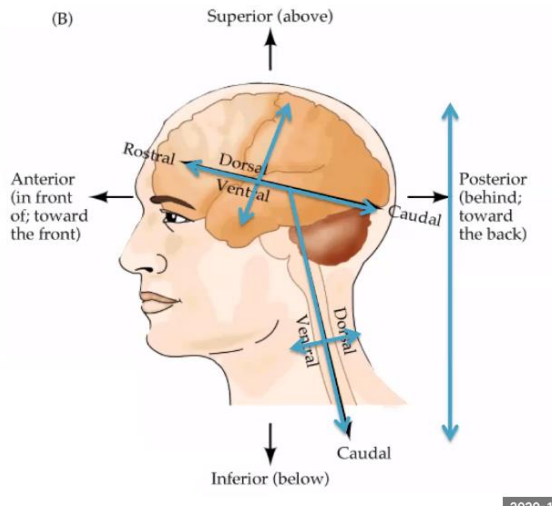


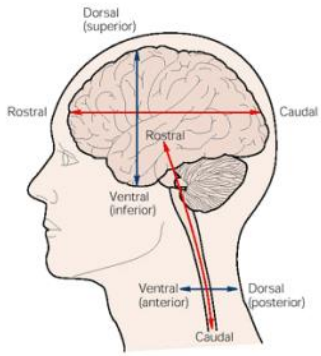
CNS היא מערכת העצבים המרכזית, הכוללת את המוח וחוט השדרה. ה-PNS היא מערכת העצבים ההיקפית, הכוללת את כל שאר העצבים בגוף.

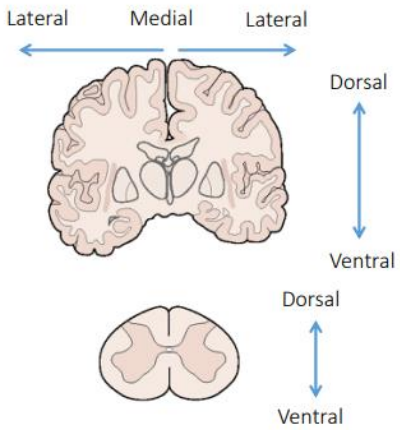
כיוונים ומישורים

ניתן לחלק את המיקום והכיוון של מרכיבים במערכת העצבים המרכזית ל-3 צירים:

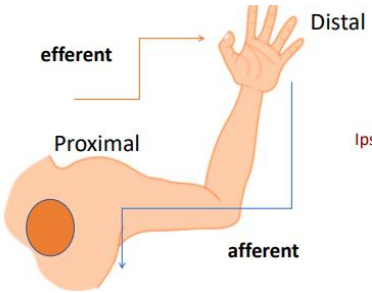
1. רוסטרלי-קאודלי (זנב-ראש)
2. דורסלי-ונטרלי (גב-בטן). כיוון שבני אדם הולכים על שניים, הכיוון שמכונה דורסלי כולל גם את קודקוד הראש אך גם את העורף.
3. מדיאלי-לטרלי (אמצע-חוץ)
4.

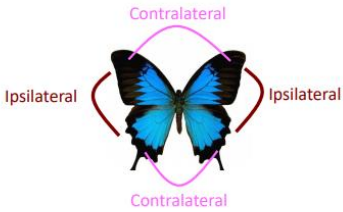






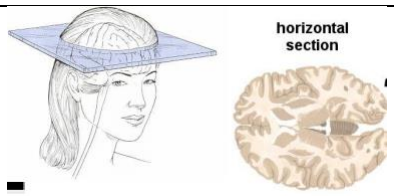
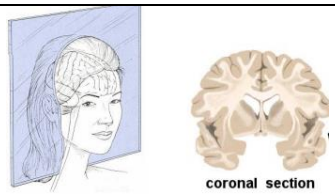
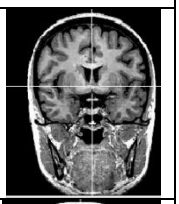
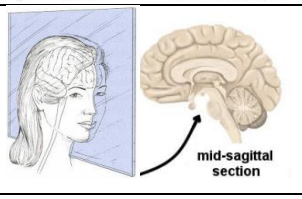
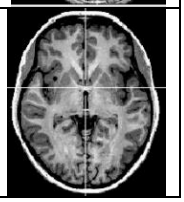
מונחים נוספים





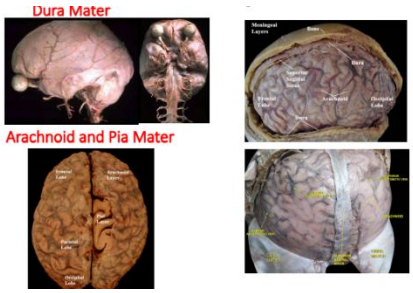
1. Efferent – יוצא כלפי חוץ
2. Afferent – נכנס כלפי פנים
3. Proximal – קרוב
4. Distal – רחוק
5. Ipsilateral – באותו הצד של הגוף
6. Contralateral – בצד שונה של הגוף

מישורי חלוקה

הוריזונטלי / אקסיאלי / Horizontal Transverse / Axial – חתך אופקי (מקביל לרצפה)		
קורונלי Coronal – חתך אנכי לרוחב (כמו לחתוך את המוח לפרוסות של לחם)		
סגיטלי Sagital – חתך אנכי לאורך (לחתוך באותו מישור של הקו המפריד בין ההמיספרות)		

קרום המוח THE MENINGES

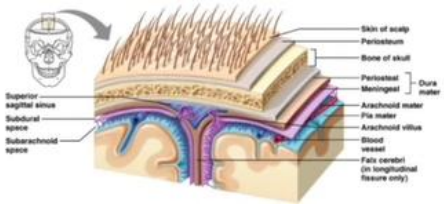
תפקידו להגן ולכסות את ה-CNS, להגן על כלי דם, ולהכיל את ה-CSF.



Dura Matter – השכבה החיצונית והעבה ביותר. יש אזורים (שזקוקים ליותר הגנה, כמו ה-Flax Cerebri שמכיל סינוס משמעותי Superior Sagital Sinus שבין ההמיספרות , או האזור שבין הצרבלום והמוח שנקרא Tentorium Cerebelli) שבהם היא מורכבת משתי שכבות – Periosteal שיותר קרוב לגולגולת ו-Meningeal שיותר קרובה למוח.

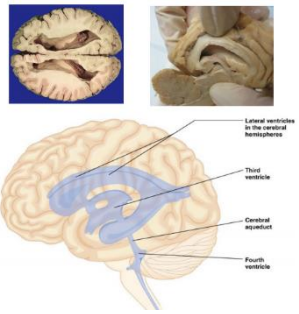
Arachnoid – השכבה האמצעית (רכה וספוגית) המכילה את כלי הדם. שכבה זו מלאה בנוזל השדרה CSF, מכילה פתחים שמאפשרים ניקוז של ה-CSF.

Pia Matter – השכבה הפנימית ביותר, שכבה דקה העוטפת ישירות את המוח עצמו וצמודה לכל קפל שלו. נמצאת מעל הנימים ו<u>אינה</u> חלק ממחסום הדם-מוח.



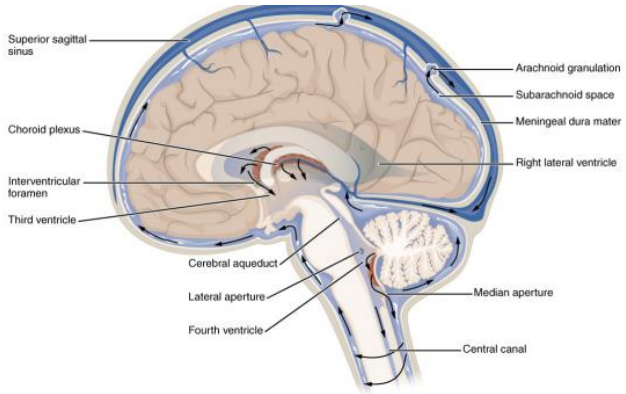
יש קרום גם ב-PNS, אך שם יש רק את השכבות של הפיה והדורה שלובות זו בזו.

חדרי המוח וה-CSF / VENTRICLES AND LOCATION OF THE CSF



במוח יש חדרים המלאים ב-CSF (אשר מיוצר ב-chroid plexus שבתוך החדרים. כיוון שיש מגע בין תאי הדם שמחוץ למוח לבין התאים האלו, המשמשים בתור מחסום הדם-מוח, מתאפשרת העברה של נוטריינטים מהדם אל המוח, תוך סינון מסוים שמאפשר בקרה על החומרים העוברים מהדם למוח). ה-CSF מתחלף במלואו משהו כמו 4 פעמים ביום. תפקיד ה-CSF היא לאפשר למוח לצוף על מנת לספוג זעזועים. כמו כן, הוא אוסף פסולת מהמוח ומכניס אליו חומרי הזנה.

יש שני חדרים לטרליים, וחדר שלישי המתחבר באקוודוקט לחדר הרביעי. במקרה של מחלת ההידרוצפלוס, יש תקלה בניקוז ה-CSF מהמוח ונוצר לחץ פנים גולגלתי על המוח שגורר פגיעה מוחית. מתקנים את זה ע"י ניתוח בו מכניסים נקז שמנקז את ה-CSF.

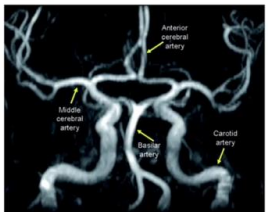


אספקת הדם למוח

בערך 15-20% מהדם בגוף מגיע למוח. אספקת הדם למוח כולו היא קבועה, אך החלוקה של הדם בתוך המוח משתנה לפי הצורך. עורקים מספקים דם מחומצן, גלוקוז ועוד, בעוד ורידים משנעים דם לא מחומצן חזרה אל הלב, ומפנים פחמן דו חמצני ופסולת מטבולית.

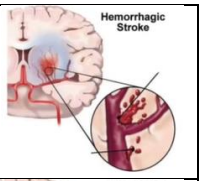
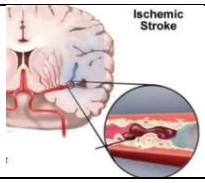
עורקים קרוטידים – עורקים המובילים דם לחלק הקדמי של המוח.

עוקרים ורטברלים – עורקים המובילים דם לחלק האחורי של המוח.

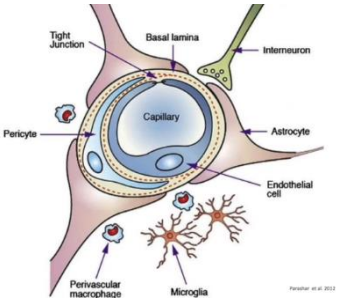


מעגל וויליס – יש יתירות בכלי הדם הנכנסים למוח, על מנת לאפשר למוח להמשיך לקבל אספקת דם גם במקרה של פגיעה בחלק מהעורקים הנכנסים למוח.

שבץ – תקלה באספקת הדם למוח:

שבץ מדמם Hemorrhagic stroke הוא מקרה בו דם פורץ למוח וגורם לנזק סביבו.	
שבץ איסכמי / חסימתי Ischemic stroke הוא מקרה בו יש חסימה של כלי דם שלא מאפשרים לדם להגיע לאזורים מסוימים במוח.	

מחסום הדם-מוח - כלי הדם המוח מוקפים באוסף של תאים שמונעים זרימה ישירה של חומרים ישירות מתוך הדם למוח. גם קצב הזרימה מבוקר ע"י המוח (אסטרוציטים ותאים נוספים) המשנים את עובי כלי הדם ובכך מבקרים את קצב זרימת הדם בו.

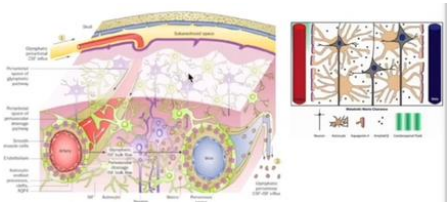


המערכת הגלימפטית והמערכת הלימפטית

שתי מערכות של נוזלים במוח.

המערכת הלימפטית – מערכת הקשורה למערכת החיסון. ה-Lymphathic vessels משנעים Lymph, שזהו נוזל שקוף המכיל תאים חיסוניים ופסולת לבלוטות הלימפה. אפשר למצוא אותה בחלקים ההיקפיים של המוח.

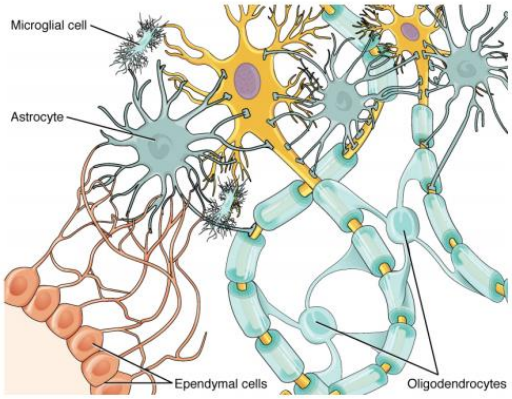
המערכת הגלימפטית – מערכת בה יש תנועה של נוזל בין העורק לוריד לאורך התאים, מה שמאפשר פינוי של פסולת בתוך הרקמה. זה חשוב מאוד, ואם זה לא עובד באופן תקין תתרחש פגיעה שעשויה לגרום לאלצהיימר. תהליך פינוי הפסולת הזה מתרחש בעיקר בזמן שינה.



תאים המרכיבים את מערכת העצבים

יש שני סוגים של תאים במערכת העצבים (בערך חצי-חצי בכמות):

- **נוירונים:** התאים הבסיסיים של המוח, מעבדים את המידע ומעבירים אותו הלאה.
- **תאי גליה Glia:** תאים תומכים בנוירונים. יש כל מיני סוגים של תאי גליה:
  - **אסטרוציטים** נמצאים מסביב לנוירונים ותומכים בנוירון (מבחינה מטבולית ועוד)
  - **תאי מיקרוגליה** מעורבים בפינוי פסולת מהנוירונים.
  - **אוליגודנדרוציטים** מתלפפים סביב האקסונים ומייצרים את ציפוי המיילין מסביב לאקסון.



חומר אפור ולבן

- **חומר אפור Grey Matter –** אזורים שמכילים את גופי התאים והדנדריטים (וגם הרבה אסטרוציטים ומיקרוגליה).
- **חומר לבן White Matter –** אזורים שמכילים אקסונים מכוסי מיילין (וגם אוליגודנדרוציטים).

במוח האנושי זה מחלק בערך חצי-חצי בין חומר אפור ללבן.

- **Nuclei (ב-CNS) / Ganglion (ב-PNS) –** צבר של תאים הקשורים זה לזה מבחינה פונקציונלית.
- **Cortex –** אזור שבו החומר האפור יוצר מבנה של שכבות המכסה חלקים של ה-CNS

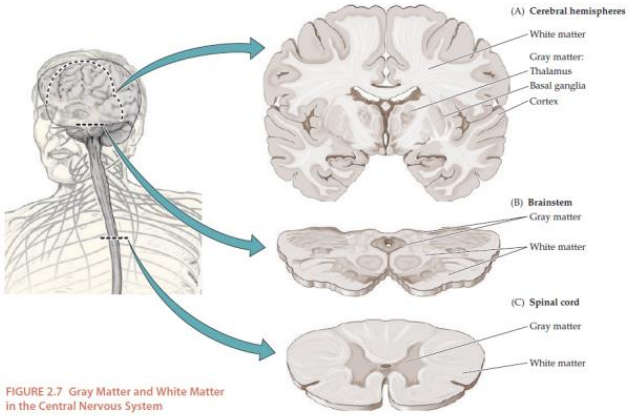
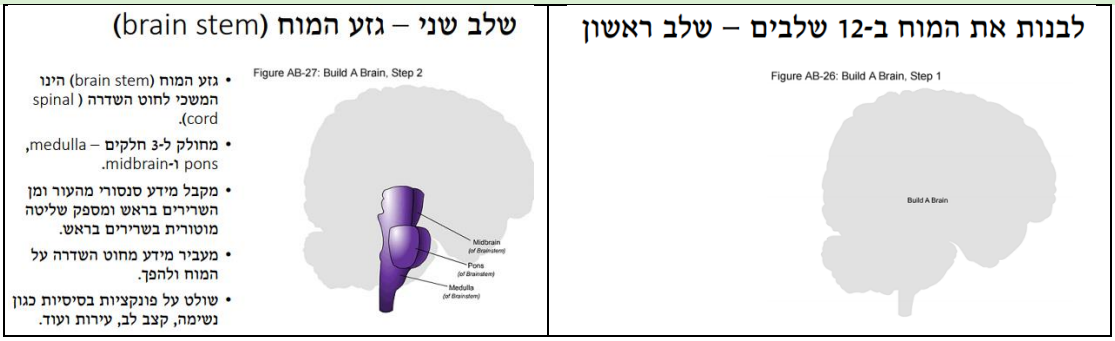


FIGURE 2.7 Gray Matter and White Matter in the Central Nervous System

לתתי מבנים ומסלולים של החומר הלבן יש שמות שונים – fasciculus, funiculus, lemniculus, penduncle, tract.

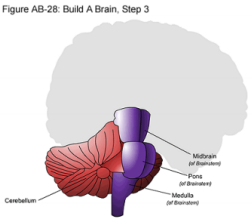
מבנה המוח



שלב שלישי – הצרבלום (המוח הקטן) (Cerebellum)

- הצרבלום נמצא מאחורי ה-pons, ומחובר אל גזע המוח באמצעות מספר מערכות סיבים (fiber tracts) הקרויות **peduncles**.
- יש לו תפקיד חשוב בבקרה, תיאום ותזמון מוטורים, וכן בשמירה על שיווי משקל ובלמידה מוטורית.

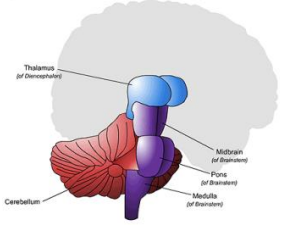
Figure AB-28: Build A Brain, Step 3



שלב רביעי – התלמוס (Thalamus)

- התלמוס הוא תחנת ממסר תחושתית בדרך לקורטקס, דרכה עוברים מסלולים מכל החושים, מלבד חוש הריח.
- התלמוס מעביר גם מידע מוטורי, ומשתתף בלולאת הקורטקס-basal ganglia – תלמוס – קורטקס.

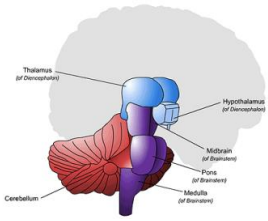
Figure AB-29: Build A Brain, Step 4



שלב חמישי – ההיפותלמוס (Hypothalamus)

- ההיפותלמוס שולט בפונקציות רבות, כולל רעב, צמא, כאב, הנאה ורבייה.
- פונקציה חשובה נוספת של ההיפותלמוס היא בקרה של ההיפופיזה (hypophysis, or pituitary gland), אשר בתורה מבצעת בקרה של רמות ההורמונים בגוף.

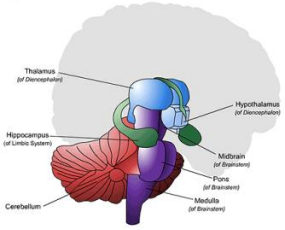
Figure AB-30: Build A Brain, Step 5



שלב שישי – ההיפוקמפוס (Hippocampus)

- ההיפוקמפוס הוא חלק מהמערכת הלימבית.
- הוא מעורב באיחסון ויצירה של זכרון.

Figure AB-31: Build A Brain, Step 6



שלב שביעי – החדרים (Ventricles)

- במוח קיימים חללים גדולים הקרויים חדרים (ventricles), המלאים בנוזל צרברו-ספינלי (cerebrospinal fluid).
- ישנם 4 חדרים (כאן אנחנו רואים שניים – החדרים הלטרלים).

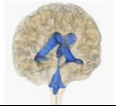
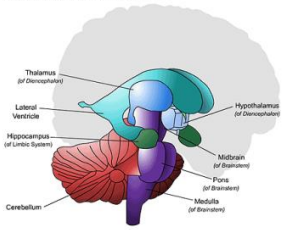


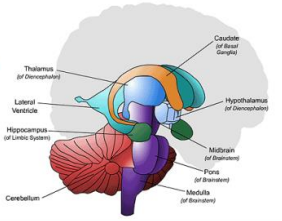
Figure AB-32: Build A Brain, Step 7



שלב שמיני - basal ganglia - (Caudate)

- ה-basal ganglia הוא סט של גרעינים תת קורטיקלים (כאן אנחנו רואים את אחד מהם – הקאודט caudate).
- הם מעורבים בפונקציות מוטוריות, אוקולומוטוריות, קוגניטיביות ורגשיות.

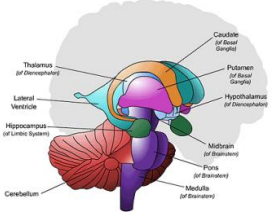
Figure AB-33: Build A Brain, Step 8



שלב שמיני - basal ganglia - (Putamen)

- הפוטמן (putamen) והקאודט (caudate) נקראים יחד striatum, ומהווים יחד את גרעיני הקלט למערכת של ה-basal ganglia.

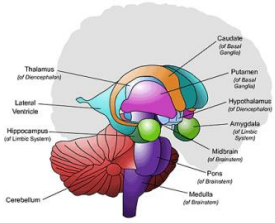
Figure AB-34: Build A Brain, Step 9



שלב עשירי – האמיגדלה (Amygdala)

- האמיגדלה (amygdala) קשורה ביצירת תגובה רגשית, במיוחד של תוקפנות ופחד.
- כמו כן היא חשובה בביטוי של רגשות ובתפישה של רגשות.

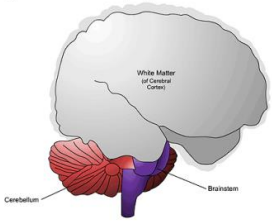
Figure AB-35: Build A Brain, Step 10



שלב 11– החומר הלבן (White Matter)

- החומר הלבן מכיל אקסונים הנמשכים מחלק אחד לחלק אחר של המוח, ומהמוח לחוט השדרה.

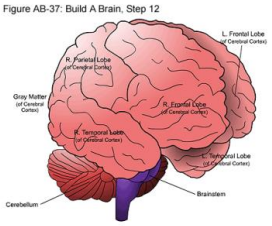
Figure AB-36: Build A Brain, Step 11



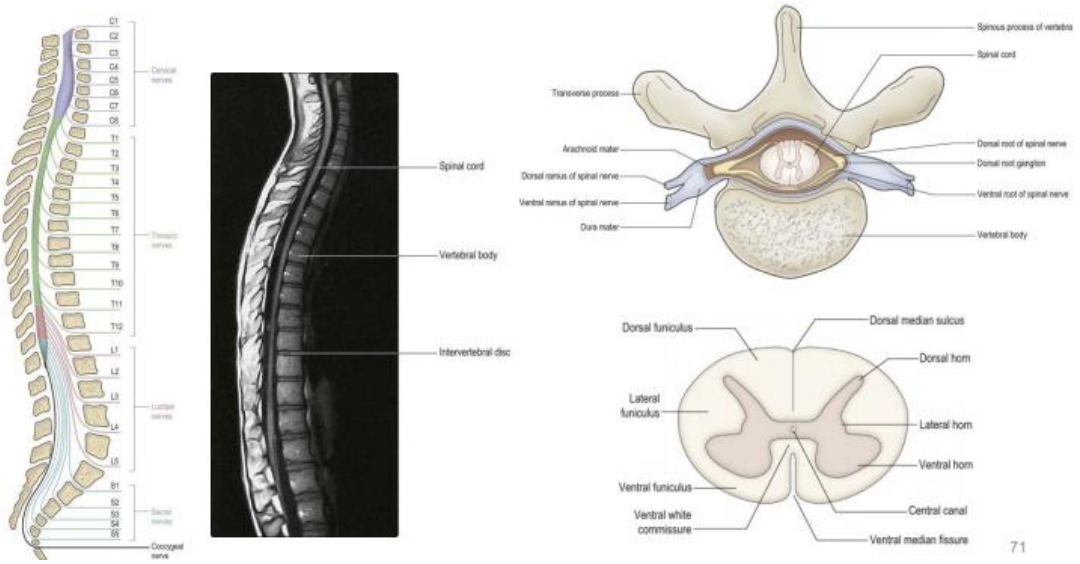
שלב 12– החומר האפור (קליפת המוח) Gray Matter (Cerebral Cortex)

- הקורטקס הוא שכבה מקופלת מאד ודקה מאד של גופי תאים של תאי עצב.
- היא אחראית על פונקציות רבות, כולל פונקציות מוטוריות, סנסוריות, ופונקציות קוגניטיביות גבוהות.

Figure AB-37: Build A Brain, Step 12



חוט השדרה



חוט השדרה יוצא מתחתית ה-Medula, מוגן ע"י 32 חוליות מהן יוצאים 32 זוגות עצבים אל הגוף. זהו חלק ממערכת ה-CNS. המבנה פה הוא "הפוך" – החומר הלבן הוא בחוץ, והחומר האפור הוא בפנים. העצבים היוצרים מחוט השדרה מעבירים מידע סנסורי ומוטורי אל המוח וממנו.

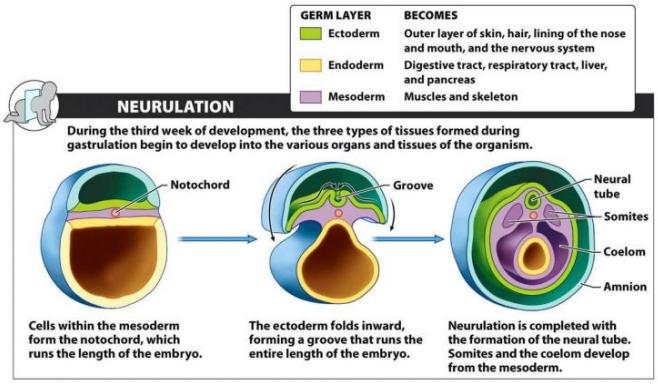
התפתחות מערכת העצבים

במהלך ההתפתחות העוברית, המוח מתפתח מקבוצה של כמה תאים ששוקלים כמיקרוגרם, לרקמה ששוקלת 800 גרם בלידה ו-1,400 גרם המוח הבוגר – גידול של בערך פי מיליארד!

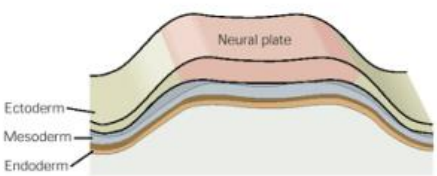
בשלב שלפני התפתחות מערכת העצבים, העובר מורכב מ-3 שכבות תאים עיקריות, שכל אחת מהן תתפתח לחלקים שונים בגוף:

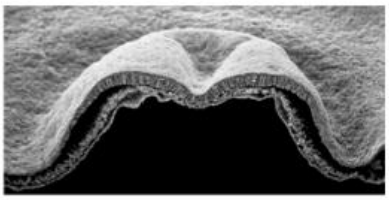
1) **אנדודרם Endoderm:** עור, נוירונים במוח, תאי פיגמנט
2) **מזודרם Mesoderm:** שרירים, שרירי שלד, תאי דם אדומים
3) **אקטודרם Ectoderm:** תאים בריאות, תאים בלבלב

נוירולציה היא השלב בו ה- Neural plate מתחילה להתקפל וליצור את ה- Neural tube (הצינור העצבי).

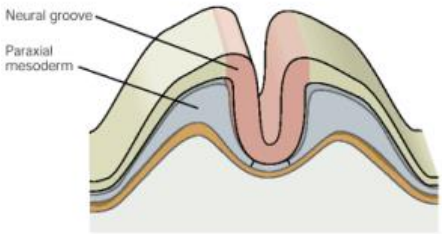


יום 16 – ה- Neural plate נוצר מהאקטודרם

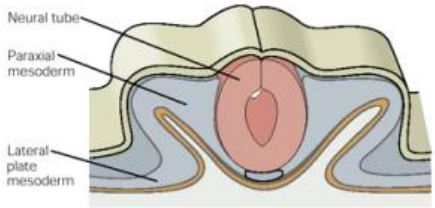


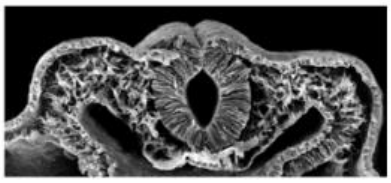


יום 18 – ה-Neural plate מתקפלת ליצירת ה-Neural grove

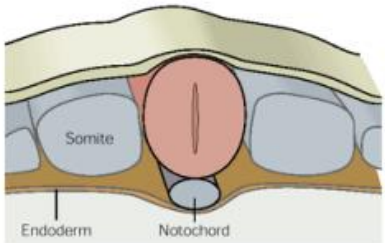


יום 21 – סגירה של הקפל הדורסלי יוצרת את ה- Neural tube





יום 28 – השלמת ההתפתחות של ה-Neural tube



האיזור הקאודלי של ה-Neural tube יוצר את חוט השדרה, בעוד שהאיזור הרוסטרלי יוצר את המוח..

תאי ה-Neural crest (שכבה שבין ה-Neural tube לאקטודרם) מתפתחים ל:

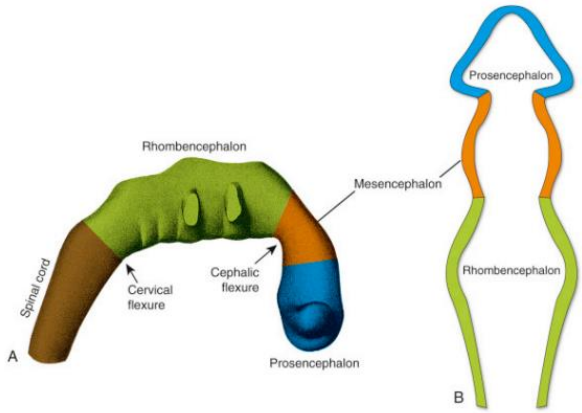
- נוירונים סנסוריים בעצבים הספינאליים
- עצבים קרניאלים
- נוירונים במערכת העצבים האוטונומית
- תאים נוספים ב-PNS

התעלה העצבית (Neural tube) עצמה מתפתחת לכל ה-CNS.

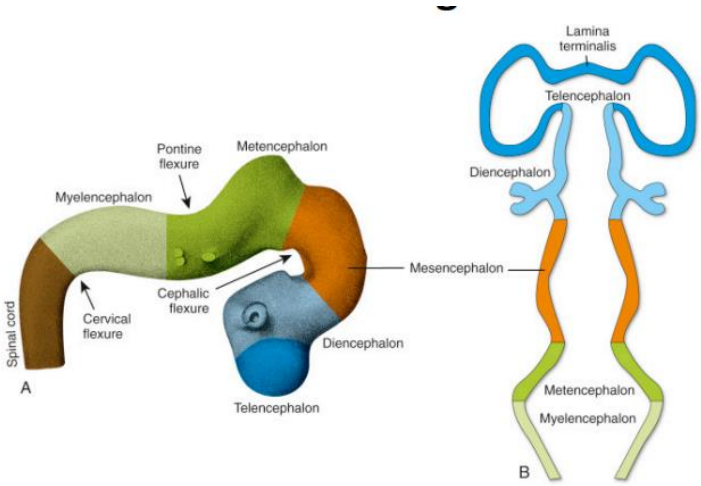
Three vesicle stage

במהלך השבוע הרביעי להתפתחות העוברית, התאים מתחלקים במהירות. התרבות התאים אינה אחידה לאורך ה-Neuraltube, וכתוצאה מכל נוצרות 3 וסיקולות (בועיות) מוח:

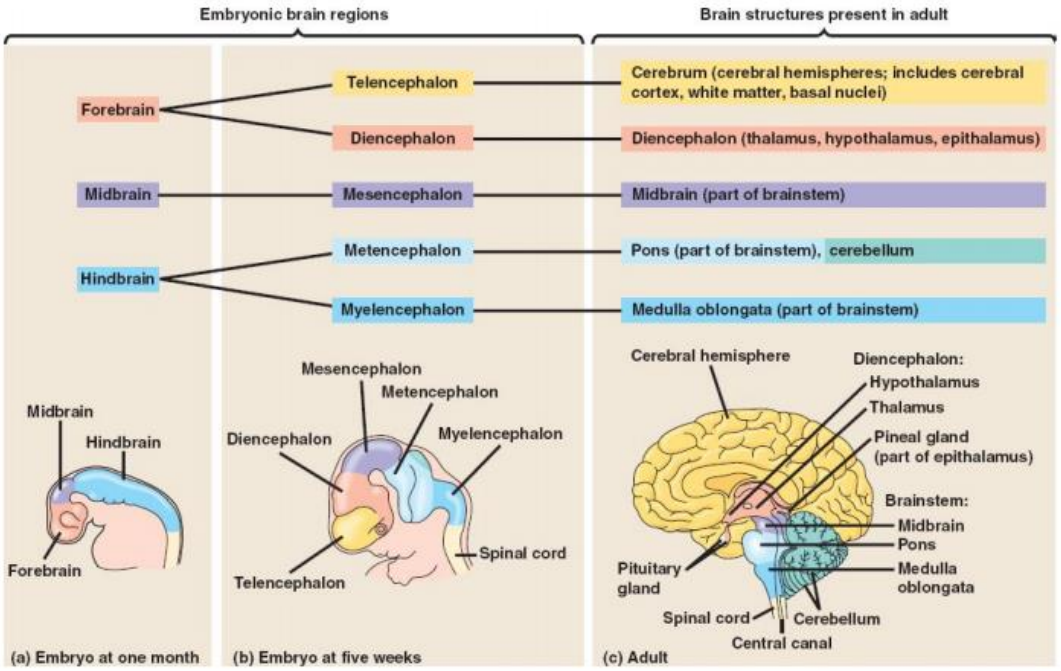
המוח הקדמי	Forbrain	Prosencephalon
המוח האמצעי	Midbrain	Mesencephalon
המוח האחורי	Hindbrain	Rombencephalon



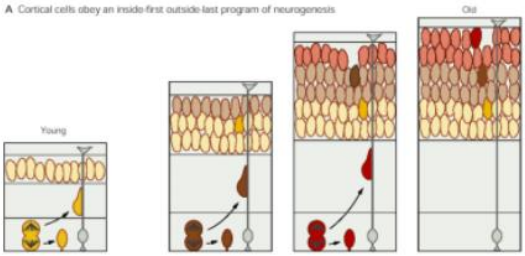
Five vesicle stage



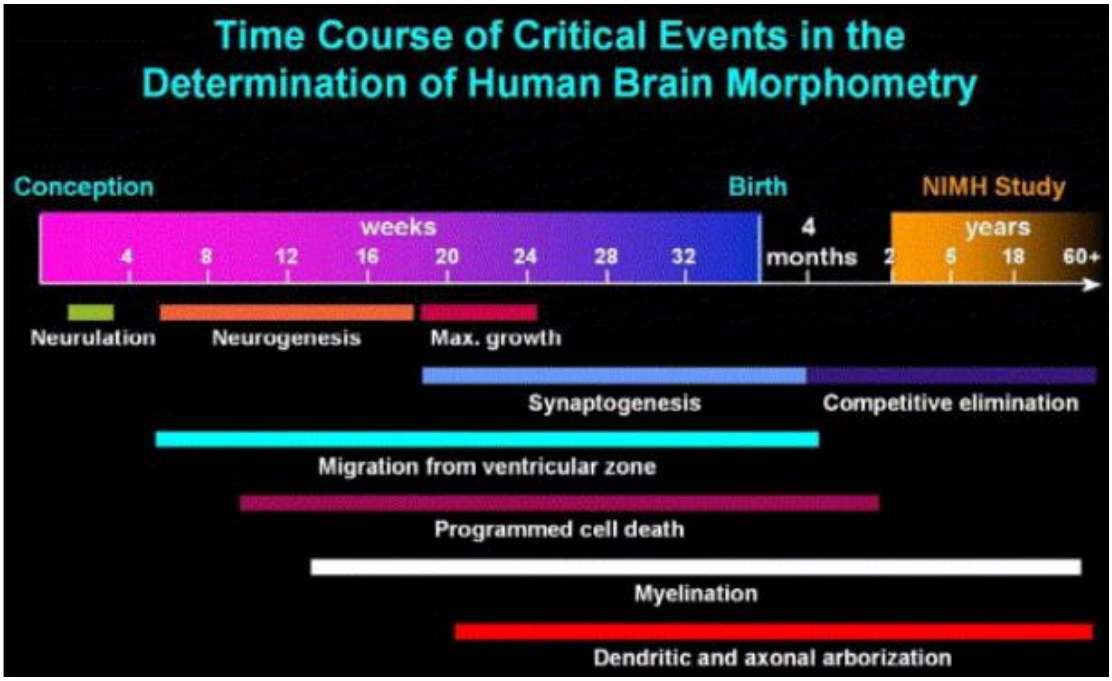
איך זה נראה בתום ההתפתחות?



בהתחלה הקורטקס הוא חלק, וככל שהמוח מתפתח הקורטקס נהיה יותר ויותר גבשושי. לאחר הנוירולציה מתחילה להתבצע חלוקה מסיבית של תאים.



- בהתחלה, מתבצעת **חלוקה סימטרית** – תאי הבת זהים לחלוטין לתאי האב. הם כבר לא פלוריפוטנטיים אלא מולטיפוטנטיים (יש להם מספר אפשרויות מצומצם לתפקידים). מתבצעות הרבה מאוד חלוקות סימטריות. התאים שנוצרו מהחלוקות יוצרים מעטפת סביב החלל שנמצא במרכז צינור העצבים, שנקראת **Sub-Ventricular Zone** או האזור הונטריקולרי. ככל שמתרחשות יותר חלוקות, השכבה הזו מתעבה.
- במקביל, מתחילים להווצר הקרומים של המוח (הם לא נוצרים מצינור העצבים עצמו אלא מרקמות אחרות). בהתחלה (בערך באותו הזמן כמו החלוקות הסימטריות הראשונות) מתפתחת ה-Pia (השכבה הכי פנימית).
- בנוסף ובמקביל לחלוקות הסימטריות, מתבצעות גם **חלוקות א-סימטריות** כחלק מתהליך ה- **Cell differentiation** (התהליך בו תאי עובר מתמיינים לרקמות שונות) וה-**Cell proliferation** (תהליך צמיחה / שכפול תאים / נוירוגנזה)**.** מחלוקות אלו נוצרים שני תאים – תא אחד שזהה לתא האב, ותא אחד יוניפוטנטי (עם תפקיד אפשרי אחד). התאים הראשונים שנוצרים בחלוקות הא-סימטריות הם תאי גליה רדיאליים. הם מתחילים לשלוח שלוחות כלפי חוץ התא (אל עבר ה-Pia).
- בשלב מסוים, החלוקות הא-סימטריות יוצרות נוירונים. הנוירונים הראשונים מנצלים את השלוחות שיצרו תאי הגליה הרדיאליים, ו"מטפסים" עליהן עד שהם מגיעים ל-Pia (מבפנים, כלומר הם לא חוצים אותה) ויוצרים שכבה פנימית שצמודה אליה. התהליך הזה נקרא **Cell Migration.**
- אחרי שהשכבה הזו נוצרה, התאים הגליאליים הרדיאליים דוחפים את ה-Pia החוצה. אז נוצרים עוד נוירונים שמטפסים על תאי הגליה הרדיאליים עד למיקום החדש של ה-Pia, ויוצרים שכבה נוספת. יש שישה מחזורים כאלו, שבסופם (בערך בשבוע ה-16) נוצרו שש השכבות של קליפת המוח (ה-Cortex).
- מתרחש תהליך ה-**Axon Guidance:** כשהנוירון מגיע למיקומו הסופי, הוא שולח חרוט צמיחה (Growth Cone) שהוא "אקסון מתפתח" / נוריט (כלומר עוד אין לו טרמינל בקצה). חרוט הצמיחה עוקה אחרי הכוונה כימית עד למיקום היעד שלו (שהוא דנדריט איתו הוא רוצה להקים סינפסה). רק אם יש התאמה כימית (כלומר סוג הנוירוטרנסמיטר זהה) בין הנוריט לתא הפוסט סינפטי, תיווצר סינפסה (התהליך הזה נקרא **סינפטוגנזה** או **Synapse Patterning**). אחרת, חרוט הגדילה ימשיך להתפתח עד שימצא תא פוסט סינפטי אחר שכן יש לו התאמה איתו. תהליך הסינפטוגנזה מתחיל באמצע ההריון, וממשיך עד גיל 5 בערך.
- **אפופטוזה –** נוירון שלא הצליח לייצר סינפסות יעבור מוות תאי מתוכנן (אפופטוזה). אנחנו נולדים עם בערך פי 2 מהנוירונים שאנחנו צריכים, ומחציתם מושמדים בתהליך הזה.
- **גיזום סינפטי Synaptic Pruning –** בערך בגיל 5 מתחיל תהליך של גיזום סינפטי – פירוק של סינפסות עודפות.
- **מייליניזציה –** תהליך יצירת המיילין סביב האקסונים שקורית לאורך כל החיים.



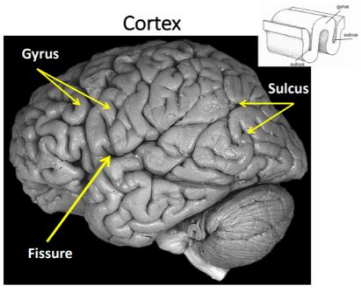
הרצאה 2 – מבוא לאנטומיה – הקורטקס והחומר הלבן

פגמים מולדים בתהליך הנוירולציה

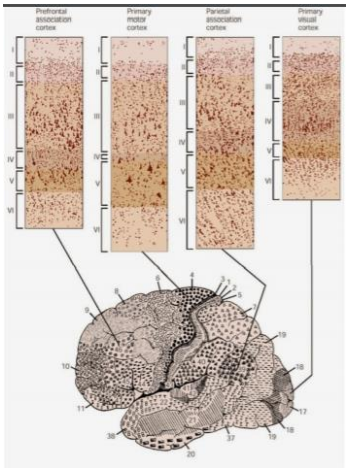
פגמים בתהליך הנוירולוציה יובילו לפגמים בהתפתחות מבנים סמוכים. חומצה פולית בהיריון מולידה את הסיכון לפגמים שכאלו. **אננצפליה Anencephaly** היא פגיעה בנוירולציה בחלק הקדמי (של הראש), **מיאלוסכיזיס Myeloschisis** היא פגיעה בנוירולציה בחלק האחורי, שגורמת להפרעה בסגירה של חוליות עמוד השדרה על חוט השדרה (מצב שנקרא ספינה ביפידה Spina bifida).

הקורטקס

הקורטקס הוא קליפת המוח, שהיא מבנה המורכב מקפלים רבים. הבליטות נקראות **ג'יירוס gyrus** והחריצים נקראים **סולקוס sulcus**. כשהחריץ מאוד עמוק הוא מכונה **פיסורה fissure**.



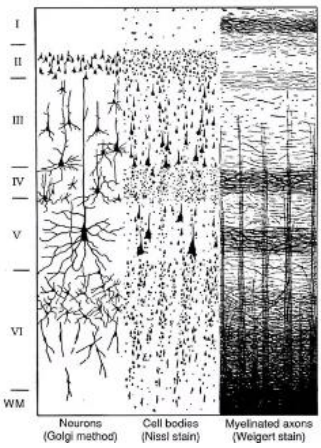
שיטות צביעה של הקורטקס

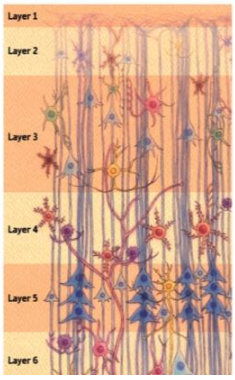


- **Nissl Staining** – צביעה שמסמנת את חומצות הגרעין בתא, כשהצבע בתמונה מתאר את ריכוז הגרעינים בתא. הצביעה הזו מאפשרת לראות כי הקורטקס בנוי משכבות. בתמונה מימין ניתן לראות שמבנה השכבות של הקורטקס משתנה בין אזורים שונים במוח לפי התפקיד שלהם.

זה התגלה בתחילת המאה ה-20 ע"י חוקר בשם **ברודמן Broddman** שהסתכל על מוח ספציפי וסימן את הגבולות בין אזורי המוח לפי השכבות בקורטקס. עד היום משתמשים במיפוי שהוא ביצע. יש הרבה קבוצות מחקר בעולם כיום שמנסות לשכלל את העבודה של ברודמן, לדוגמא קבוצה שמשתמשת בכלים של עיבוד תמונה (שמושמשות על תמונות של מוח שבוצע בו nissl staining) לטובת מדידת השינוי בעובי הקורטקס לאורך התמונה. הם עושים זאת במוחות רבים על מנת לאסוף דאטא שניתן להסיק ממנו על מבנה הקורטקס באזורים שונים.

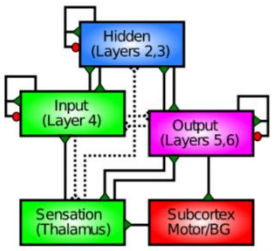
- **Recapture borders –** צביעה באמצעות הרצפטורים (ולא הגרעינים), שמאפשרת להראות שוני בין השכבות.
- **Myelin borders –** אפשר לזהות לפי מיקום המיילין את השינויים בשכבות הקורטקס. V1 היא קורטקס ראשוני, V2 היא קורטקס אסוציאטיבי (שמקבל אינפורמציה מ-V1).





שכבות הקורטקס

- שכבה 6 – הוצאת הפלט לתלמוס
- שכבות 5,6 - רוב השכבות של סיגנלי הפלט שיוצאים החוצה מהקורטקס
- שכבה 5 – יציאות לגזע המוח
- שכבה 4 – מקבלת את רוב הקלט הסנסורי (בעיקר בקורטקס ראשוני)
- שכבות 1,2,3 – קישורים לפונקציונליות פנים-קורטיקלית (מעבר מידע בתוך הקורטקס עצמו ולא תקשורת בין הקורטקס לחלקים אחרים במוח)



כשמסתכלים על כל השכבות אחת ליד השניה, ניתן לזהות **עמודות** שעוברות דרך כל השכבות. היפותזת העמודות טוענת שהעמודות הקורטיקליות הן הבסיס של כל יחידה פונקציונלית ב-cerebral cortex. כלומר מתייחסים לעמודה כמו בתרשים מימין – כלומר קיים קשר של קלט-פלט בין השכבות השונות בעמודה.

איך יודעים לבדוק את הקישור בין האנטומיה של הקורטקס לבין תפקודים שונים

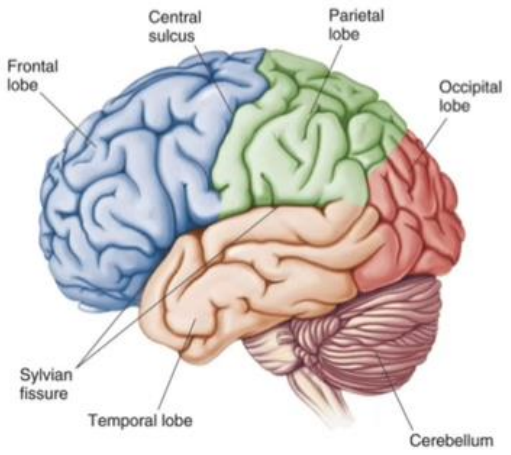
- בדיקה של ההשפעה של פגיעות מוח שהתרחשו באופן טבעי על הפגיעה בתפקוד.
- בדיקה של הפעילות החשמלית באזורים שונים במוח במהלך התנהגויות שונות.
- גירוי של אזורים שונים במוח, והערכה של ההשלכות ההתנהגותיות שהן יגררו.

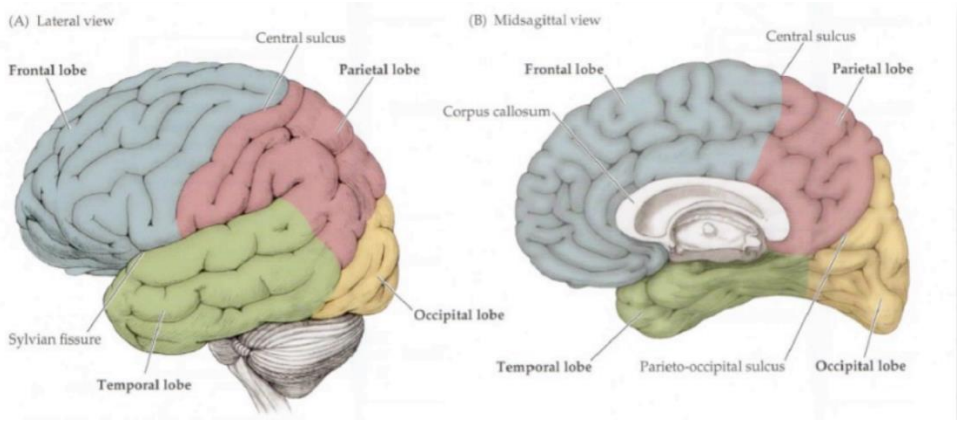
מבנה כללי של המוח

חלוקה כללית של המוח – המוח מחולק לשתי המיספרות (ימנית ושמאלית), וכל המספרה מחולקת לארבע אונות Lobes באופן הבא:

- האונה הפרונטלית (בכחול)
- האונה הפריאטלית (בירוק)
- האונה האוקסיפיטלית (באדום)
- האונה הטמפורלית (בורוד)

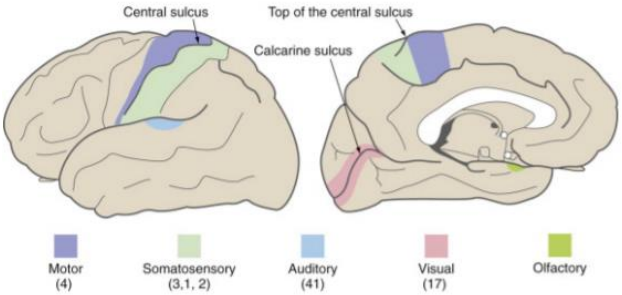
קונטרה-לטרליות: כל המיספרה אחראית על קבלת תחושות ומידע חזותי מהצד הנגדי של הגוף, וכמו כן על השליטה המוטורית בצד הנגדי. ההמיספרות מחוברות ע"י ה**קורפוס קלוסום.**

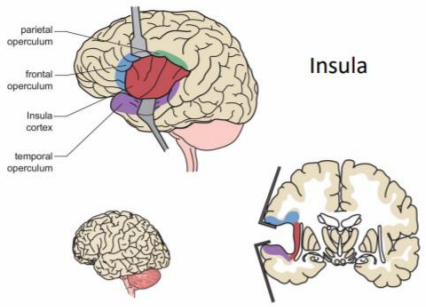




קורטקס ראשוני

כל אונה מכילה **אזור קורטיקלי ראשוני primary cortical cortex.** יש קורטקס אודיטורי ראשוני (באונה הטמפורלית), קורטקס סומטו-סנסורי ראשוני (באונה הפריאטלית), הקורטקס המוטורי הראשוני (באונה הפרונטלית) והקורטקס הויזואלי הראשוני (באונה האוקסיפיטלית).





עוד אזור שהוא בקורטקס ראשוני הוא **האינסולה,** שהיא קפל פנימי שרואים אם פותחים את הקורטקס. היא מכילה בין היתר חלקים שמעוררים תחושות של צמא ורעב.

קורטקס אסוציאטיבי

האזורים האסוציאטיבים בקורטקס הם חלקים המקבלים מידע מהאזורים הראשוניים בקורטקס (למעט הקורטקס המוטורי שלא מקבל מידע מבחוץ אלא מוציא "פקודות" החוצה). אפשר לחלק אותם בין:

- Unimodal association areas: מקבלים מידע מסוג אחד (סומטו-סנסורי / אודיטורי / ויזואלי / מוטורי).
- Multimodal association areas: מקבלים מידע ממקורות שונים (למשל גם ראייתי וגם שמיעתי), ומתרחש בהם עיבוד מורכב. יש כאלו באונה הפרונטלית, ובחיבור של האונה הפריאטלית והטמפורלית.

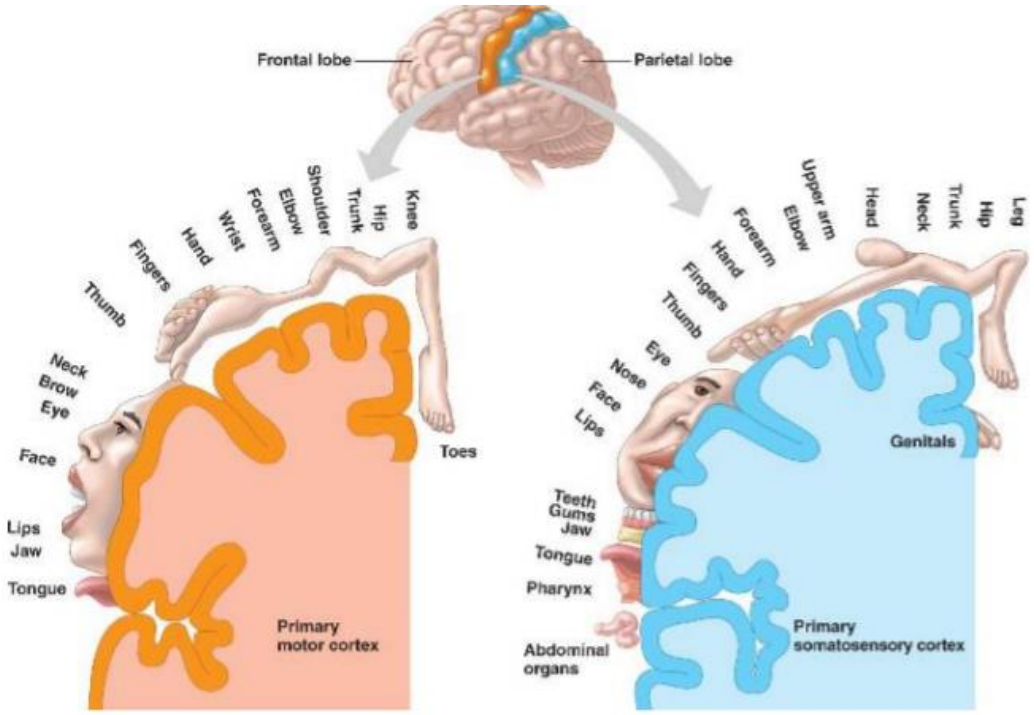
אצל בני אדם , רוב פני השטח של המוח נחשבים לקורטקס אסוציאטיבי. הפונקציות שמתבצעות בו כוללות בין השאר:

- עיבוד סנסורי גבוה
- תכנון מוטורי
- עיבוד והפקת שפה
- קשב מרחבי-ויזואלי
- התנהגות חברתית
- חשיבה אבסטרקטית

למעשה, בכל התפקודים האלו משתתפות רשתות קורטיקליות ותת-קורטיקליות (כלומר הפונקציות שמבוצעות בו לא קורות רק בו אלא גם באזורים אחרים מחוץ לקורטקס).

מיפוי סומטוטופי SOMATOTOPIC MAPPING

כשמסתכלים על קורטקסים ראשוניים (אבל גם במקומות אחרים), נוכל ליצור מפה של התכונה לאורך הקורטקס. לדוגמא הקורטקס הסומטו-סנסורי (בכחול בתמונה) או הקורטקס המוטורי (בורוד בתמונה).



הרעיון שקיים סידור מרחבי שמייצג את התכונה או הפעולה שהקורטקס מבצע קיים גם בקורטקסים נוספים, לדוגמא בקורטקס האודיטורי (שבו ניתן למפות את החלקים בקורטקס שמעבדים צלילים בטון גבוה לעומת אזורים שמעבדים צלילים בטון נמוך). ניתן לעשות מיפוי דומה גם לקורטקס הויזואלי.

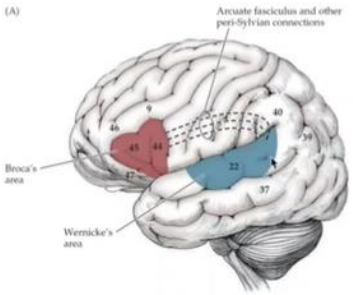
לוקליזציה של פונקציות בקורטקס – מחקרים עם פגועי ראש ומחקרי הדמיה עם נבדקים בריאים, הראו על חלוקה תפקודית בקורטקס שיש לה משמעוויות והשלכות קליניות:

- אזורים קורטיקליים אחוריים מעורבים בייצור מידע סנסורי, ובעיבוד ואחסון מידע
- אזורים קורטיקליים קדמיים מעורבים בהתנהגות מוכוונת מטרה – תכנון, הוצאה לפועל, בקרה וגמישות בעת ביצוע פעולות. זאת תו"כ תיווך בין דחפים / צרגים / מטרות לבין תנאי המציאות.

עם זאת, "לוקליזציה" של פונקציות לא עושה צדק עם המציאות – בפועל רשתות של מבנים קורטיקליים ותת-קורטיקליים מתווכות את תפקודי המוח.

לטרליזציה של פונקציות בקורטקס – למרות הסימטריה הרבה בין ההמיספרות, יש פונקציות שנוטות להיות לטרליות, כלומר שהעיבוד שלהן מתבצע בעיקר בהמיספרה אחת. עם זאת, התפיסה שיש "מוח שמאלי" ו"מוח ימני" שאחד מהם אנליטי ואחד מהם יצירתי לא נחשבת כנתמכת מדעית.

תפקודי שפה



דוגמה לפונקציה הממוקמת בעיקר בהמסיפרה אחת היא **שפה** – המיספרה שמאל דומיננטית לתפקודי שפה ב-95% מהאנשים הימניים, וב-60-70% מהאנשים השמאליים. יש את **אזור ברוקה Broca** (בורוד בתמונה, באונה הפרונטלית השמאלית) שאחראי על רכישת שפה, **ואזור ורניקה Wernicke** (בירוק בתמונה, באונה הטמפורלית השמאלית) שאחראי על הבנת ועיבוד שפה. בין האזורים האלו מקשר סיב שנקרא **Arcuate Fasciculus** (מקווקוו בציור), ואם מתבצעת בו פגיעה זה יכול להוביל לבעיות שפתיות.

תפקודי שפה נשענים על רשת, שבה המבנים המרכזיים מקושרים עם אזורים אסוציאטיביים קדמיים ואחוריים, עם מבנים תת-קורטיקליים, ועם ההמיספרה הנגדית.

פגיעות מוחיות

אפזיה Aphasia היא הפרעה בעיבוד שפה, הנגרמת מפגיעה בהמיספרה הדומיננטית. אפזיה מתבטאת גם בשפה מדוברת וגם בשפה כתובה.

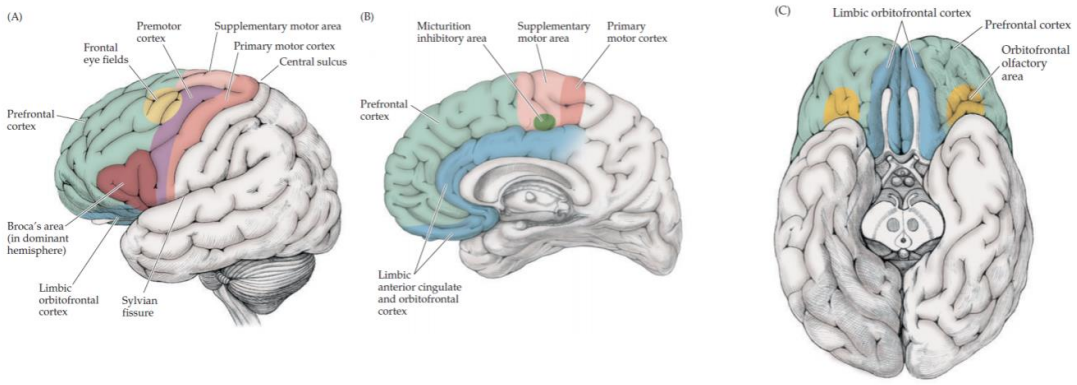
- אפזיית ברוקה גורמת לירידה בשטף הדיבור – הנפגע ידבר במשפטים קצרים מאוד, בלי הרבה מילות קישור. כמו כן תתבצע ירידה בפרוזודיה (האינטונציה של הדיבור), כלומר יתקיים דיבור טלגרפי ומונוטוני ללא מבנה תחבירי. תתרחש ירידה ביכולת השיום, וביכולת החזרה על מילים ומשפטים. אפזיה עלולה להוביל לתסכול רב ולדיכאון.
- אפזיית ורניקה גורמת לירידה בהבנת שפה. הדיבור לעומת זאת הוא שוטף, בעל אינטונציה ומבנה תחבירי תקין. אך הדיבור חלול, חסר משמעות ומלא בטעויות פרפרזה (החלפת מילים במילים דומות מבחינה סמנטית או פונולוגית). גם כאן יש ישירה ביכולת השיום וביכולת החזרה על מילים. אנשים הלוקים באפזיית ורניקה לעתים אינם מודעים למצבם.

תסמונת הזנחת צד Hemineglect Syndrome קשורה לרוב לשבץ באוני פריאנטלית או פרונטלית ימנית. אנשים עם התסמונת נוטים להתעלם מגירויים שנמצא בצד הנגדי לפגיעה (לא אוכלים מהצד השמאלי של הצלחת, לא מגלחים לחי אחת, מתקשים להפעיל שרירים לכיוון גירויים בכיוון הנגדי). הם מגלים דריכות וערנות נמוכות, מה שמחמיר את הליקויים שלהם. לרוב המטופלים לא מודעים לפגיעה, שכן היא מערבת את הייצוג הפנימי של העולם ושל הגוף.

האונות הפרונטליות

האונות הפרונטליות מתווכות את הפונקציות המפותחות ביותר אצל בני אדם בהשוואה ליצורים חיים אחרים. הן מאפשרות לנו לתפקד באופן יעיל ובהתאמה לסיטואציות חברתיות.

- **בתמונה הימנית (מבט מלמטה):** ניתן לראות את האזור האולפקטורי שאחראי על ריח (בצהוב), האזור האורביטופרונטלי שאחראי על המערכת הלימבית שמשפיעה על רגשות (בכחול).
- **בתמונה המרכזית (מבט בחתך מיד סגיטאלי):** האזור המוטורי הראשוני (בורוד) והמשלים (בצהוב).



עוד תפקידים של האונות הפרונטליות הם:

- תפקודים שמאפשרים התנהגות מוכוונת מטרה
- יכולות שמגויסות בכדי לגרום לנו אושר והצלחה
- תפקודים שמגויסים כשאנחנו לא אמורים לפעול "על אוטומט"
- תיווך בין דחפים לבין תנאי המציאות, וקבלת החלטות בהתאם
- מהווה מעין מרכזייה שמקבלת מידע מיתר חלקי המוח, שעושה אינטגרציה למידע ומקבלת החלטות

אזורים מרכזיים

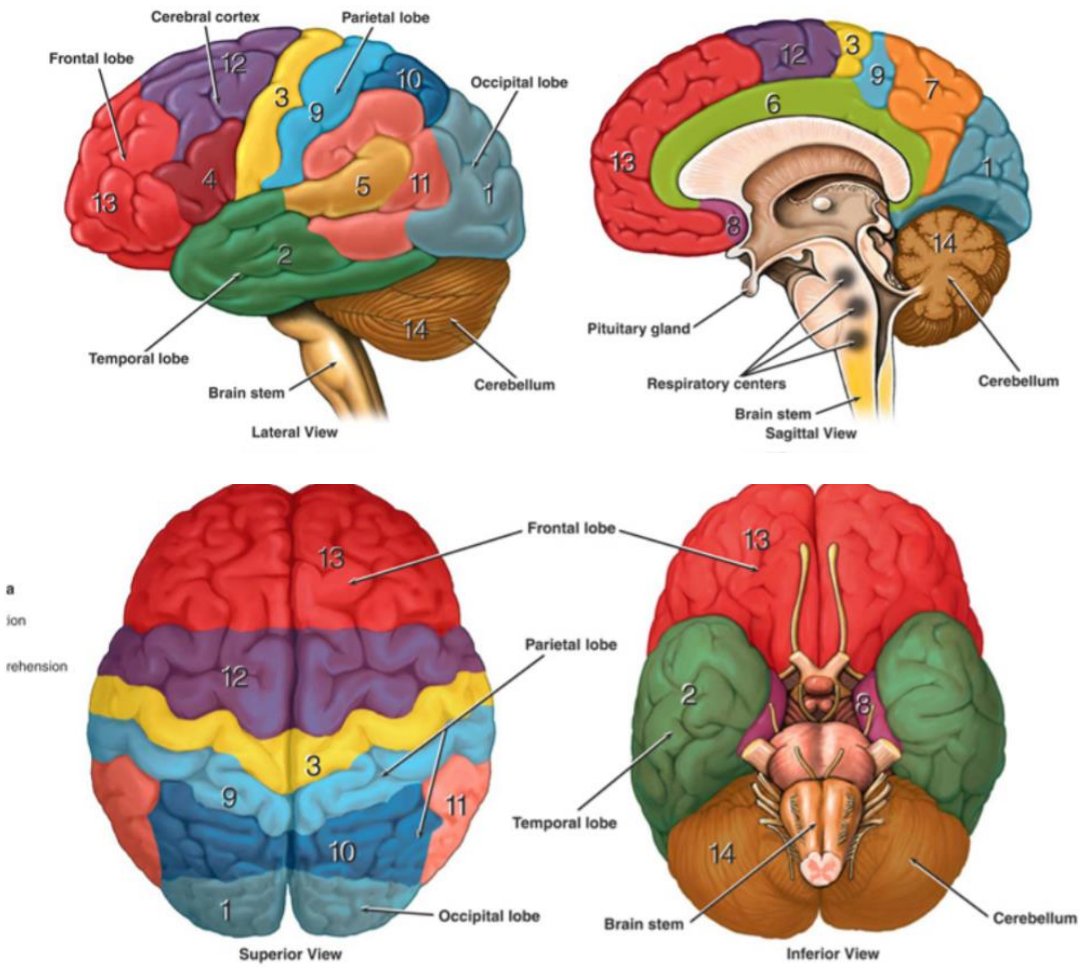
הקורטקס הפרה-פרונטלי מקושר לאזורים רבים במוח. על בסיס תבניות הקשרים והדמיות פונקציונליות, נהוג לחלק את האונות הפרה-פרונטליות לשני אזורים מרכזיים –

- **Dorsal prefrontal cortex** – אזור עם קשרים נרחבים עם אזורים סנסוריים אסוציאטיביים. חשוב לזכרון עבודה. פגיעה באזור זה מקושרת לירידה ביכולות תכנון, פתרון בעיות, ושמירה על קשב וריכוז.
- **Ventromedial prefrontal cortex** – אזור עם קשרים נרחבים עם אזורים לימביים, והוא קשור לתפקודים רגשיים וחברתיים. פגיעה באזורים אלו מובילה לאימפולסיביות וחוסר יכולת לדכא תגובות לא רצויות.

מקרה מפורסם הוא הסיפור של פיניאס גייג', שחווה תאונה קשה בה מוט עבר דרך המוח שלו ופגע בהרבה אזורים, ביניהם האונה הפרונטלית הימנית שלו. לפני התאונה הוא היה אחראי, חרוץ, אינטליגנטי וחברותי, אך לאחר הפגיעה הוא נהיה הפכפך, עקשן, ולא מתחשב במוסכמות חברתיות. במחקר שנעשה כ-150 שנה לאחר הסיפור, הסיקו החוקרים כי אחד האזורים המרכזיים שנפגעו הוא ה- Ventromedial Prefrontal cortex.

בחני את עצמך – אזורים במוח

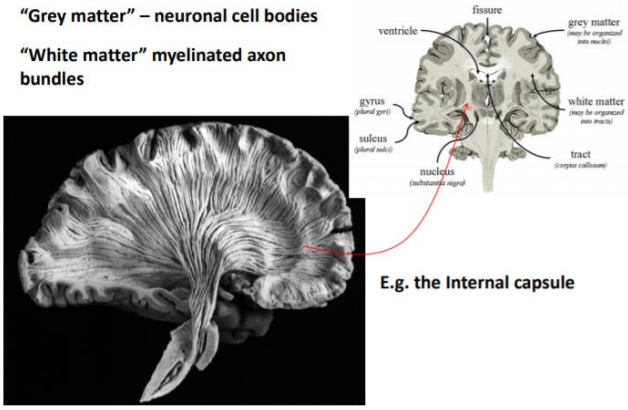
מקרא:



החומר הלבן

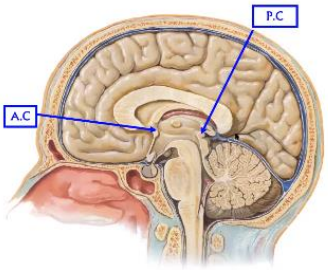
החומר הלבן הוא ריכוז של אקסונים שמאפשרים העברת מידע בין אזורים שונים בקורטקס וגם מחוצה לו. קיומו של חומר לבן תלוי בגודל המוח (ככל שהמוח יותר גדול, יש בו יותר חומר לבן).

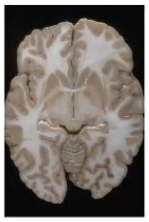
החלוקה בין חומר אפור לחומר לבן:



יש כמה סוגים של חומר לבן (Cerebral Fiber Systems):

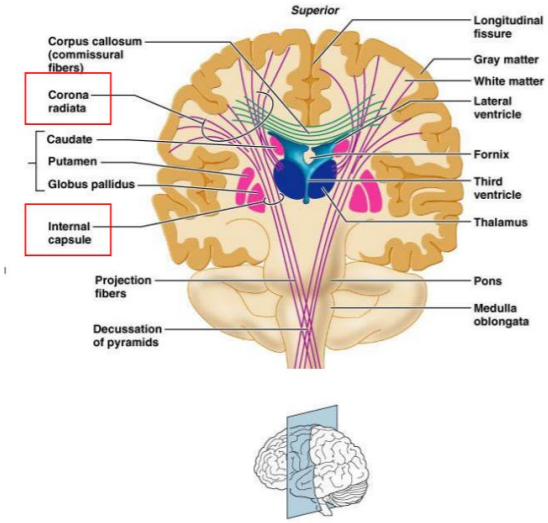
- **סיבים אסוציאטיביים Association fibers –** מקשרים בין קורטקסים באותה המיספרה (לדוגמא – סיב ה-Arcuate Fasciculus שמקשר בין שני אזורי שפה – אזור ורניקה ואזור ברוקה).





•**סיבים קומישוראלים Commissural** – מקשרים בין שתי ההמיספרות. **Anterior & Posterior Commissure** הן שתי נקודות שמשמשות לסימון לטובת מחקר, כלומר הן משמשות בתור "ראשית הצירים" שמתאפסים לפיה. הם נמצאים קרוב לקצוות של הקורפוס קלוסום.

•**סיבי פרוג'קשן Projection Fibers –** מחברים את הקורטקס עם חלקים נמוכים ב-CNS (כלומר מחבר בין אזורים קורטיקליים לאזורים לא קורטיקליים). לדוגמא ה-Corona Radiata וה- Internal Capsule שהם סיבים המגיעים לתלמוס. אלו למעשה שמות של אזורים שונים באותו הסיב.

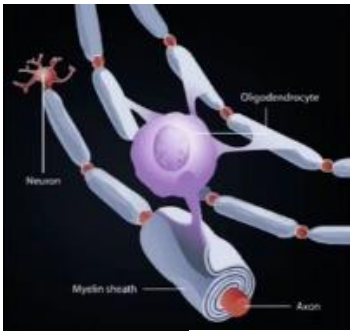


סיבי פרוג'קשן

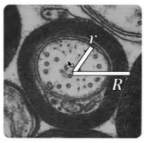
- **קורונה רדיאטה Corona Radiata** היא מערכת סיבים שמחברת בין הקורטקס לאזורים תת קורטיקליים (אזורים שמתחת לקורטקס כמו הצרבלום, גזע המוח, עמוד השדרה וכו'). היא מכילה גם מסלולים עולים (שהם מסלולים סנסוריים) ומסלולים יורדים (שהם מסלולים מוטוריים).
- **Internal Capsule –** נמצא בין הפוטאמן לתלמוס. זה אזור מאוד צר שעוברים בו כמעט כל המסלולים המוטוריים של תנועה רצונית, לכן המשמעות של שבץ באזור הזה הוא שיתוק. הוא למעשה ההמשך של הקורונה רדיאטה.

קורפוס קלוסום

- **קורפוס קלוסום** הוא מערכת הסיבים הגדולה ביותר שמחברת בין ההמיספרות. יש מקרים נדירים בהם אנשים נולדים בלי קורפוס קלוסום, והם עדיין מצליחים לתפקד בלעדיו בצורה חלקית. כיוון שהקורפוס קלוסום מכיל סיבים שמחברים בין הרבה אזורים שונים במוח, ניתן לחלק אותו לאזורים – כאשר כל אזור מייצג חיבור של אזור קורטיקלי אחר. גודל האקסונים משתנה בין אזורים בקורפוס קלוסום. גודל האקסונים מעיד על מהירות ההולכה שלהם.



מיילין הוא למעשה ליפופים של **אולגיודנדרוציטים** על האקסונים של הנוירונים ב-CNS על מנת לאפשר בידוד של החשמל העובר באקסון. זה קורה בעיקר באקסונים ארוכים יחסית. גם ב-PNS ישנו ייצור מיילין, אך שם הוא מתבצע ע"י **תאי שוואן Schwann Cells.** ההבדלים העיקריים בין אוליגודנדרוציטים לתאי שוואן הוא שכל אוליגודנדרוציט עוטף מספר אקסונים שונים, בעוד כל תא שוואן עוטף אקסון אחד בלבד. כמו כן, במקרה של פגיעה באקסון, ב-CNS הפגיעה היא בלתי הפיכה, לעומת ב- PNSשם תאי השוואן נשארים במקום הפגיעה ומשאירים צינורית שהאקסון יוכל לגדול לתוכה מחדש.

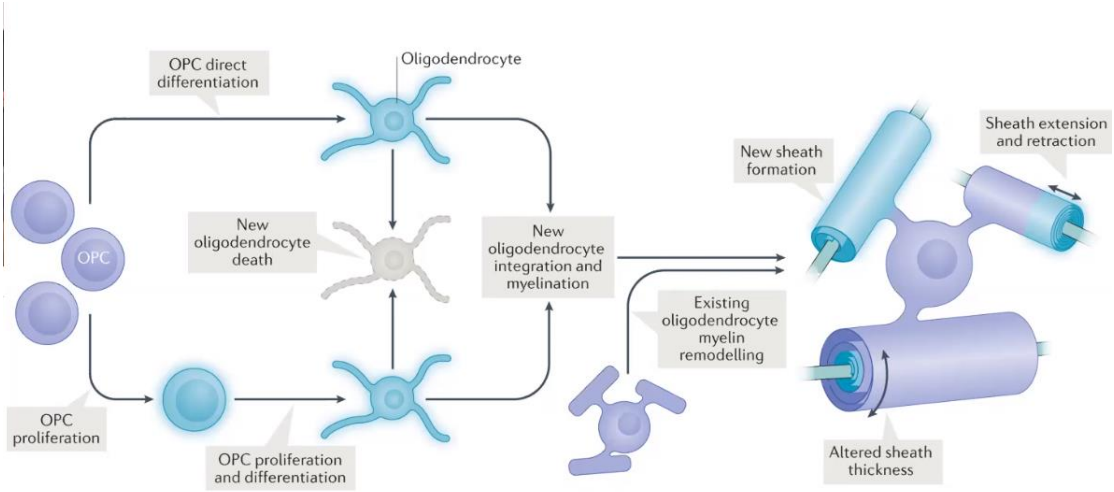


$g = r/R$

ה-G Ratio הוא היחס בין גודל האקסון לבין הרדיוס של האקסון (כולל המיילין). היחס הזה יכול להשתנות, ובהתאם לשנות את יכולת ההולכה באקסון.

תהליך הליפוף של האוליגודנדרוציטים סביב האקסון קורה מבפנים החוצה – כלומר כל השכבה החדשה ביותר היא הצמודה ביותר לאקסון, והשכבה הישנה ביותר היא החיצונית (והדחוסה ביותר).

תהליך המיילניזציה מתרחש לאורך כל החיים, אך בתקופות מסוימות מתרחש יותר מהר. פגיעה במיילין פוגעת ביכולת ללמוד יכולות חדשות. קיימת מחלה זיהומית כרונית בשם **Multiple Schlrosis** בה נפגעים האוליגודנדרוציטים ולכן נפגע ייצור המיילין ובכך יכולת ההולכה של האקסונים ב-CNS. המחלה גוררת ירידה בתפקודים הנוירולוגיים, שעשויה להתרחש לאורך זמן, עד להגעה לשלב הפרוגרסיבי בו נוצר נזק נוירולוגי בלתי הפיך. אין למחלה תרופה, רק תרופות שיכולות להאט את תהליך ההתפתחות שלה.



על הקשר בין מיילין לפלסטיות המוח (היכולת ללמוד דברים חדשים)

מחקרים חדשים טוענים ש-OPC-ים (תאים שהם פרקורסרים לאולידודנדרוציטים, כלומר תאים שיכולים להתפתח לאוליגודנדרוציטים) קיימים ברקמה, כך שבמקרה הצורך יתפתחו אוליגודנדרוציטים שייצרו מיילין. לפי המחקרים, אוליגודנדרוציטים חשדים נוצרים במוח לאורך המוח מתוך אותם OPCים.

במחקר אחר מנעו מעכברים לייצר אוליגודנדרוציטים חדשים מה-OPCים, ובדקו איך זה משפיע על הלמידה שלהם. נתנו לעברים לרוץ על גלגל מוכר, והם עשו זאת בלי בעיה. לעומת זאת, כשהציגו להם גלגל שהצריך למידה של פעולה מוטורית חדשה ולא מוכרת, העכברים שפגעו להם בתהליך המיילניזציה לא הצליחו ללמוד איך להשתמש בגלגל החדש.

במחקר נוסף, השתמשבו באופטוגנטיקה כדי להפעיל את הקורטקס המוטורי של עכברים (באופן שמחקה את מה שקורה במוח בזמן למידה) מה שהוביל ליצירה של אוליגודנדרוציטים חדשים באזור זה, מה שיכול להעיד על כך שהפעלה של אזור חדש במוח מגביר את חלוקת הOPC שבהן החלוקות הפכו לאוליגודנדרוציטים ואת ייצור המיילין באזור המופעל.

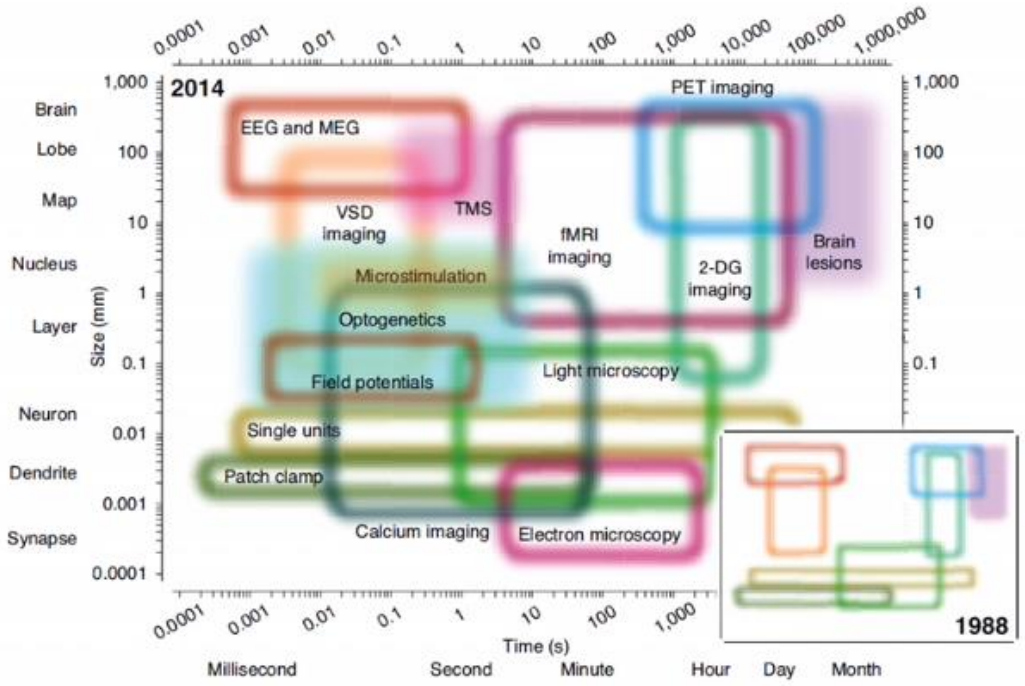
תסמונת וויליאמס (תסמונת הכוללת פגיעות קוגניטיביות כתוצאה ממוטציה מחלבון מסוים ב-DNA). במחקר מאוניברסיטת ת"א, בו בחנו עכברים עם אותה המוטציה, וגילו שיש שינוי בכמות האקסונים ובכמות המיילין במוח שלהם. המחקר הציע שהתסמונת למעשה גוררת פגיעה בחומר לבן במוח.

הרצאה 3 – שיטות מחקר מוח בבני אדם

שיטות מחקר ללוקליזציה מוחית

1. תיאורי מקרה בודדים (של אנשים שעברו פגיעה מוחית באזור מסוים ובעקבות כך חוו פגיעה בתפקוד קוגניטיבי כלשהו, יכולים להעיד על לוקליזציה של התפקוד הקוגניטיבי לאזור במוח שנפגע)
2. דיסוציאציה בין נזק מוחי לתפקוד:
   a. דיסוציאציה פשוטה – מצב בו לחולים עם פגיעה באותו המיקום במוח יש את אותה הפגיעה התפקודית.
   b. דיסוציאציה כפולה – לחולים עם פגיעה במיקום מסוים יש פגיעה בתפקוד א' אך לא פגיעב בתפקוד ב', ולחולים עם פגיעה במיקום אחר יש דפוס הפוך. (לדוגמא – אזורי ורניקה וברוקה והקשר להפקת והבנת דיבור)
3. הדמיה סקטוריאלית ופונקציונלית (CT, DTI, MRI, PET, EEG, ERP, fMRI).
4. אלקטרופיזיולוגיה – LFP, single or multi-cell recording.

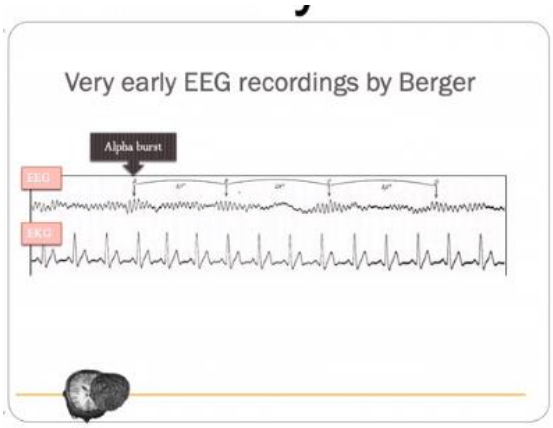
להלן תיאור של מה הרזולוציה שכל שיטת מחקר מאפשרת (בסקלה של מוח-סינפסה ובסקלה של זמן הבדיקה ממילישניה לחודש):

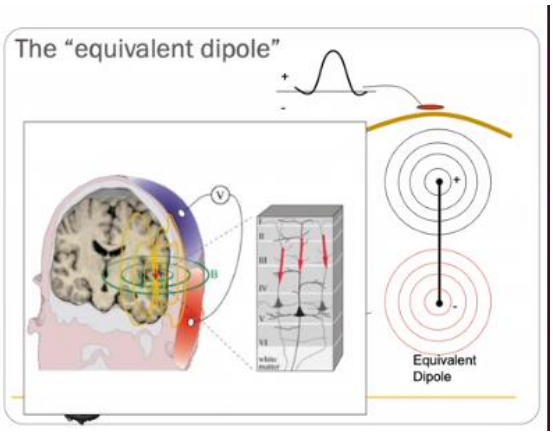


EEG

מאפשר למדוד פעילות חשמלית בקורטקס מבחוץ – מניחים אלקטרודות על הקרקפת (מבחוץ באופן לא פולשני), והן מסוגלות לזהות הפרשי מתח שנוצרים מיריה בו זמנית של הרבה נוירונים סמוכים. אלו מדידות

ממש טובות לנושאי רזולוציית זמן (כלומר הפרשי זמנים בין יריייה ליריייה) אך פחות קל להעיד באמצעותן על המיקום של הנוירונים שירו. בדומה ל-EEG ישנו גם MEG שנותן תוצאות דומות בשיטה שונה (מגנטית ולא חשמלית).



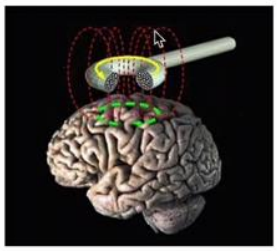


ECOG – ELECTROCORICOGRAPHY AND SIMULATION

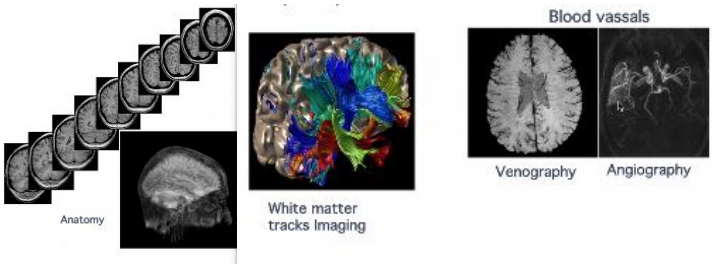
משמש בחולי אפילפסיה – מניחים אלקטרודות ישירות על המוח (מתחת לגולגולת) ומחכים להתקף אפילפטי. זה מאפשר דברים דומים כמו EEG למעט זה שיש לו רזולוציה מרחבית הרבה יותר טובה.

גירוי מוחי

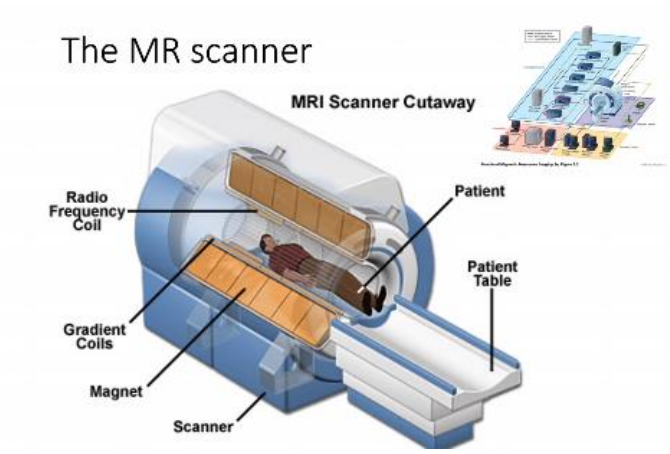
אפשר באמצעות גירוי מוחי חיצוני לעורר או לדכא יכולות ספציפיות.



MRI מוחי



באמצעות MRI מוחי אפשר למדוד מאפיינים של הרבה רקמות בתוך המוח. אפשר ב-MRI ליצור תמונות שמדמות חתכים שונים של המוח (של אדם שלם וחי), אפשר לבחון חומר לבן, אפשר לבחון כלי דם, פעילות מוחית ועוד.



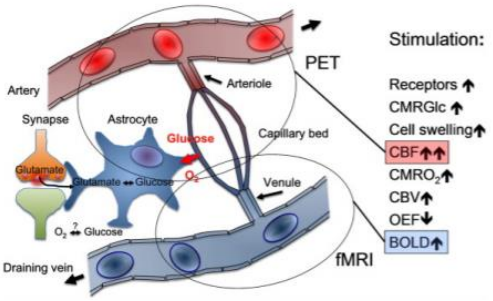
MR הוא סורק גדול המבוסס על מגנט בצורת חבית שהנבדקת נכנסת לתוכו. המכשיר משרה שדה מגנטי מאוד חזק (בעוצמת 15K-90K גאוס, כאשר לצורך השוואה מגנט מקרר הוא 200 גאוס).

השדה המגנטי מכונה b0 (b-zero) ועוצמתו נמדדת ביחידות טסלה (טסלה = 1000 גאוס). לא תמיד יוצרים זרם חזק, אבל הוא תמיד קיים במכשיר. הפרוטונים של המימן במולקולות המים ברקמות במוח הם בעלי ספים מגנטי, ובכניסה למכשיר MRI עם שדה מגנטי מאוד חזק, הספין נכנס לפאזה לכיוון המגנט ונוצר וקטור מגנטי. תהליך החזרה מהשינוי בספין חזרה למצב הטבעי נקרא רלקסציה, ואותו ניתן למדוד באמצעות אלקטרודות מבחוץ למוח. בחומר הלבן תהליך הרלקסציה יותר מהיר מאשר בחומר האפור – זה נובע מכך שבחומר הלבן יש יותר ליפידים שמעודדים רלקסציה. באמצעות ההבדל הזה ברלקסציה בין החומר הלבן והאפור, אפשר להבדיל בתמונות MRI בין חומר אפור ולבן.

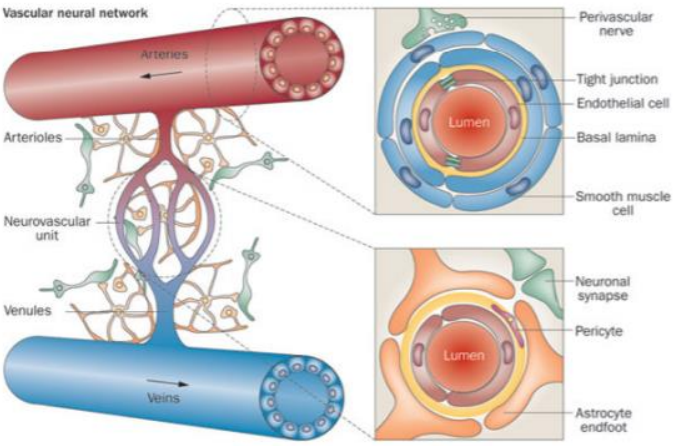
יש שני סוגים של רלקסציה:

- רלקסציה T1 – מייצגת את כמות הזמן שלוקח לתדירות לחזור לערכה המקסימלי הראשוני. רקמות עם ערך T1 נמוך יחזרו לערך הראשוני מהר יותר, ואחרות עם ערך גבוה יחזרו אליו לאט יותר באופן שיפיק סיגנל חזק יורת שיתורגם לנקודה בהירה יותר בתמונת ה-MR.
- רלקסציה T2 – מייצגת את כמות הזמן שלוקח לסיגנל ה-MR לדעוך. ערך T2 נמוך מעיד על סיגנל שדועך מאוד מהר, וערך T2 גבוה מעיד על סיגנל שדועך לאט, ויתבטא בנקודה בהירה יותר בתמונת ה-MR. ברלקסציה מסוג זה מתבצעת יציאה מפאזה, שעשויה לקרות בעקבות אינטראקציה עם פרוטונים אחרים, או השפעות אי הומוגניות של השדה המגנטי בסביבה. כיוון שהדם מכיל ברזל / המוגלובין (שהוא מתמגנט כאשר הוא מחומצן), רקמות שמכילות הרבה דם מחומצן יחזירו סיגנל יותר חזק, ורקמות שמכילות יותר דם לא מחומצן יחזירו סיגנל יותר נמוך. זה חשוב כי רמת החימצון של הדם משתנה בפעילות מוחית. זהו הפרמטר שמשמש בבדיקות fMRI, שמאפשרות לעקוב אחר שינויים בפעילות המוח בזמן אמת. ההפרש בסיגנל המוחזר מרקמה עם דם מחומצן לעומת לא מחומצן הוא ממש קטן (פחות מאחוז), אך הוא מדיד. בזכות זה אפשר לבדוק אקטיבציה של אזורים במוח, וגם לבצע הפרדה בין אזורים בקורטקס ולזהות תת אזורים קורטיקליים.

הקשר בין פעילות מוחית לזרימת דם מחומצן



כיצד פעילות סינפטית גורמת לשינויים ברמת החימצון של הדם? בזמן פעילות סינפטית, אסטרוציטים שיושבים ליד הסינפסה חשים את הסיגנל שהועבר כתוצאה מפוטנציאל הפעולה. אותם אסטרוציטים שולחים סיגנל לכלי הדם שגורם להם להזרים יותר דם מחומצן לאזור. זה יגרום לכך שיהיה יותר דם (גם בנפח וגם בזרימה) ולכן יותר המוגלובין מחומצן, באופן שיוצר שינוי שניתן למדוד ב-fMRI. ככל שהדם פחות מחומצן, הרלקסציה יותר מהירה (הדעיכה יותר איטית, והסיגנל יותר חלש).

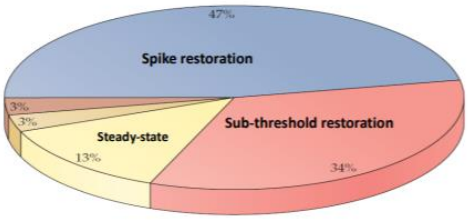


יש הבדל משמעותי בקצב זרימת הדם (CBF – Cerebral blood flow) בין החומר הלבן במוח לבין החומר האפור (בחומר האפור יש הרבה יותר כלי דם ולכן יותר דם, מה שמקל על האפשרות למדוד את השינויים בזרימת הדם בחומר האפור ולהסיק מכך על שינויים בפעילות בו). כמות כלי הדם ברקמה משתנה בין אזורים קורטיקליים שונים.

במוח ישנן יחידות הקשורות לפעילות נוירונלית הנקראות **Neurovascular units,** שבתיווך האסטרוציטים משפיעות על זרימת הדם בכלי הדם הצמודים אליהן באמצעות כיווץ והרחבה שלהם. נתאר את התהליך:

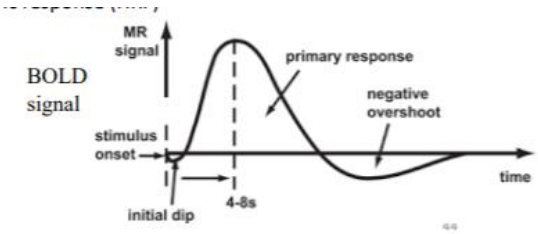
- נוירון משחרר גלוטמט, שמזוהה ע"י האסטרוציט שמפרש זאת בתור עדות לפעילות נוירונלית.
- האסטרוציט שולחן סיגנלים שמעודדים עליה של זרימת הדם לאזור.
- מתבצעת זרימת יתר של דם לאזור (כלומר יותר דם משצריך כדי להחזיר את המשאבים שהושקעו בפעילות הנוירונלית).

מעבר לכך, האסטרוציט מעורב בפירוק של גלוקוז ללקטאז שהנוירון יכול להשתמש בו לייצור ATP. כלומר, האסטרוציט מנהל את המשק המטאבולי של המשאבים הנחוצים לתפקודו של הנוירון.



מה שדורש כל כך הרבה אנרגיה בפעילות מוחית, הוא החזרה לפוטנציאל שיווי המשקל של הממברנה. לאחר פעילות סינפטית היונים צריכים לחזור לצדה השני של הממברנה (כנגד מפל הריכוזים של היונים עצמם), וזה משהו שמצריך הרבה אנרגיה מהנוירון. זה נכון לכל שינוי בפוטנציאל הממברנה, גם למקרים sub-threshold, בהם לא נוצר אפילו פוטנציאל פעולה.

ראשית המחקר על הקשר בין זרימת דם לפעילות מוחית: מחקר של מוסו מהמאה ה-19 על אנשים עם גולגולת חלקה (שמאפשרת לראות דרכה ויזואלית את השינויים בזרימת הדם) היה אחד המקרים הראשונים בהם יחסו זרימת דם מוגברת לפעילות מוחית. בניסוי אחר הוא המציא מכשיר שמדד את ההבדל בין המשקל של הראש למשקל של הרגליים כדי לבחון את הגידול בזרימת הדם למוח בעת פעילות מוחית.



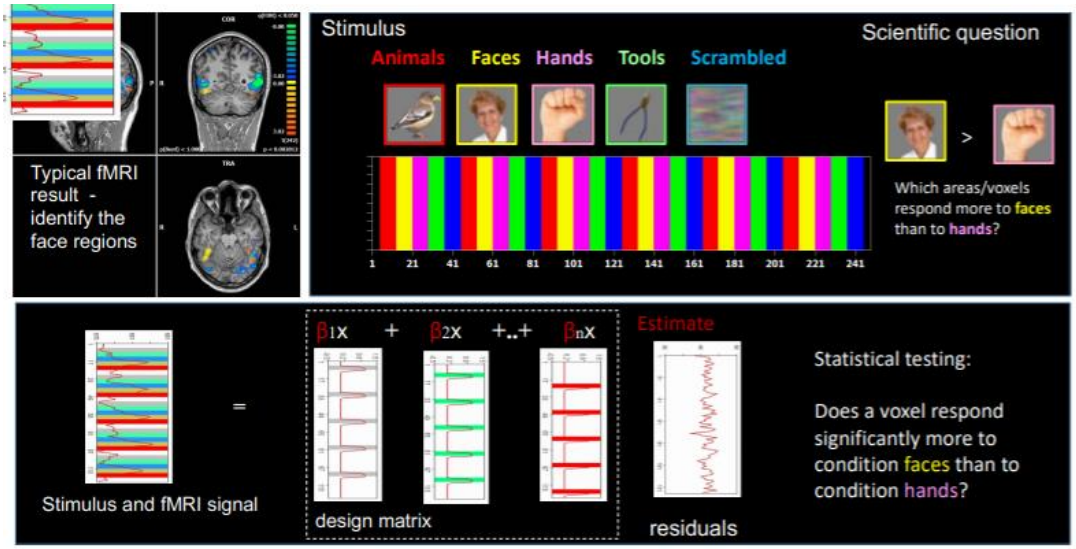
במחקר עדכני שמעיד על הקשר בין זרימת דם לפעילות מוחית אצל עכברים, מדדו את השינוי בחמצן ברקמה (CMRO) והשינוי בזרם הדם (CBF) ונפח הדם (CBV) שמאוחדים למדד המכונה BOLD. המחקר הראה שהעליה בפרמטרים האלו התרחשה באיחור לעומת הזמן בו התרחשה הפעילות הנוירונלית עצמה. למרות שיש כמות נמוכה של דם מחומצן מיד לאחר הפעילות העצבית, לאחר בערך 4 שניות נראה גידול מאוד גדול בכמות הדם המחומצן (שידעך לאחר מכן ויחזור למנוחה (הגידול הזה מכונה **תגובה המודינאמית Hemodynamic**). לכן חשוב לזכור כי **BOLD** הוא מדד הקשור לפעילות עצבית אך מתרחש בעיכוב מסוים לאחר שהיא התרחשה.

PET – POSITRON-EMMITION TOMOGRAPHY

זוהי שיטה שהקדימה את ה-fMRI ואפשרה לצפות בקשר בין פעילות מוחית ל"נשימה" של הרקמה (פרמטרים כמו שימוש בגלוקוז וחמצן ע"י הרקמה). בשיטה זו מזרק לדם חומר רדיואקטיבי (לדוגמא גלוקוז מסומן רדיואקטיבית) כך שאפשר לזהות את הקרינה מהאזור במוח שמשתמש יותר בגלוקוז. בדיקות אלו הראו שהרבה פעמים יש עליה בזרם הדם (וכתוצאה מכך עליה בכמות הגלוקוז או החמצן הזמינים באזור מסוים במוח), לא בהכרח יש שימוש במשאבים האלו ע"י המוח (כלומר זה שיש עליה ברמת הגלוקוז באזור מסוים לא בהכרח מעידה שאותו אזור באמת משתמש ביותר גלוקוז).

FMRI – FUNCTIONAL MRI

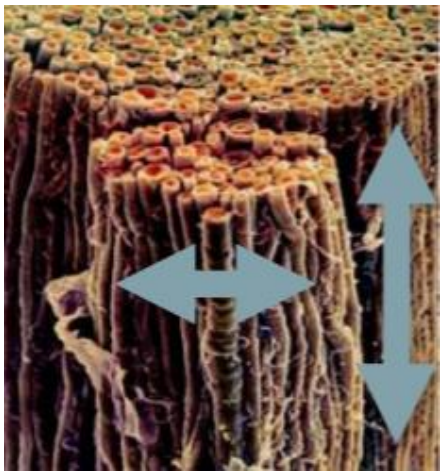
בניסוי fMRI נותנים לנבדק אוסף של גירויים שונים, מכפילים את כולם בתגובה ההמודינאמית, ומצפים לקבל פלט בדמות סיגנל BOLD שמכיל עליות וירידות עם קורלציה לגירויים אליהם חשפנו את הנבדק. אפשר באמצעות ה-fMRI לזהות איפה במוח התרחש סיגנל שכזה, וכך לעשות לוקליזציה לתכונות מסוימות (לדוגמא לזהות אזור שמופעל בזיהוי פנים אך לא בזיהוי נוף).



מחקר אנטומי אמצעות MRI

באמצעות כלים של עיבוד תמונה אפשר לעבד תמונות MRI ולהסיק מהן על האנטומיה של המוח:

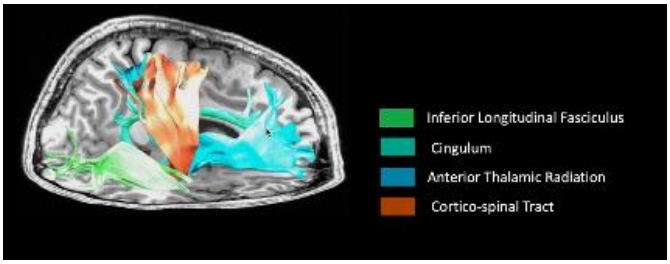
- אפשר לעשות סגמנטציה בין חומר אפור לחומר לבן, ולמדוד את העובי של השכבות בקורטקס. כך אפשר להשתמש במידע על עובי הקורטקס כדי לחקור תחומים שונים (כיצד העובי משתנה בגיל, במחלות מסוימות וכו').
- אפשר לחקור באמצעותם מיילניזציה של האקסונים במוח. ככל שיש יותר רלקסציה T1 זה מעיד על כמות גבוהה יותר של מיילין.

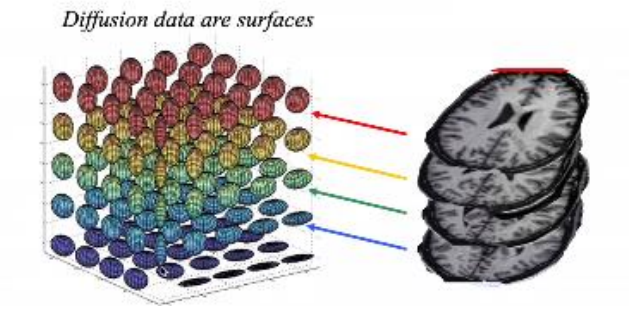


מים תמיד נעים ומתפשטים במרחב, וככל שהם יותר מפוזרים (כלומר שהדיפוזיה גדולה יותר), הסיגנל החוזר מהם של ה-MRI יהיה חלש יותר. ב-MRI מסתמכים גם על זה שיש הבדלים בכמות הדיפוזיה באזורים שונים במוח – לאורך המסילות של חומר לבן יש משמעותית יותר דיפוזיה לאורך האקסונים לעומת בניצב לאקסונים. לכן בצילום בניצב לאקסונים יהיה הרבה יותר איבוד סיגנל (שזה מדיד). אז מודדים את איבוד הסיגנל שנוצרת כתוצאה מהדיפוזיה, ואפשר לזהות באמצעותה את הכיוון של האקסונים שצולמו.

אניזוטרופיה Anisotropy מתייחסת לצורה של האליפסה שמייצגת את כמות הדיפוזיה במדידה תלת מימדית. ככל שהיא יותר אליפטית (ופחות כדורית) היא מעידה על יותר מיילין. המדד הזה מעיד על יכולות קוגניטיביות – רמת האניזוטרופיה באזוריום מסוימים במוח תלויה ביכולת הקוגניטיבית (לדוגמא באזורי שפה, ככל שהשפה יותר חזקה רמת האניזוטרופיה תהיה גבוהה יותר). לא ברור מה הסיבה לקשר הזה בין היכולות הקוגניטיביות לרמת האניזוטרופיה.

טרקטוגרפיה הוא התהליך בו מאתרים מסילות של חומר לבן באמצעות מידע שמבוסס על דיפוזיה. לאחר שמאתרים את הכיוון של אקסונים בצילום (כפי שהוסבר למעלה), אפשר לאחד את זה לכדי תיעוד של מסילות אקסונים שלמות והכיוון שלהן.



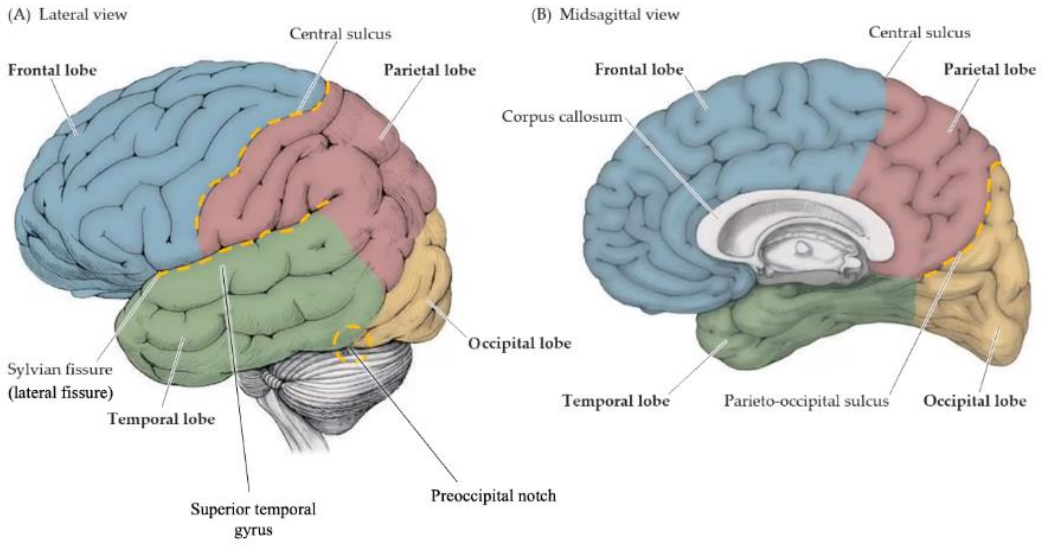


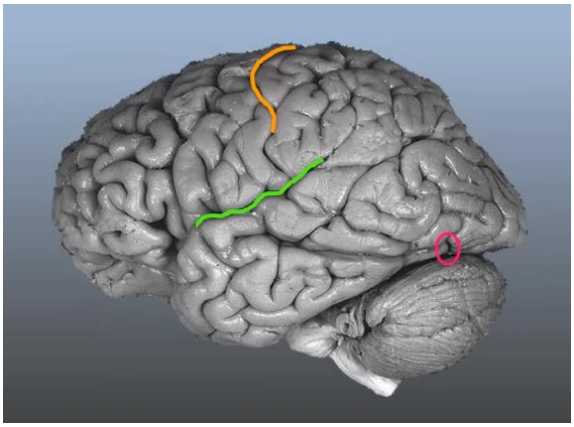
אפשר להשתמש במיפוי טרקטוגרפי לכל מיני סוגים של מטרות:

- מחקר קישוריות – כיצד אזור אחד מחובר לאזורים אחרים?
- מקרו-מבנה – איזה תוואי הקישור עובר דרך החומר הלבן?
- מיקרו-מבנה – מהו הסידור של החומר הלבן? מה התכונות הפיזיקליות שלו?
- תפקוד – מהן ההשלכות התפקודיות? מהן ההשלכות הקליניות של ההבנה הזו?
- אטלסים של סיבים – ניתן לזהות את כל הסיבים השונים במוח ולמפות אותם

תרגול 1

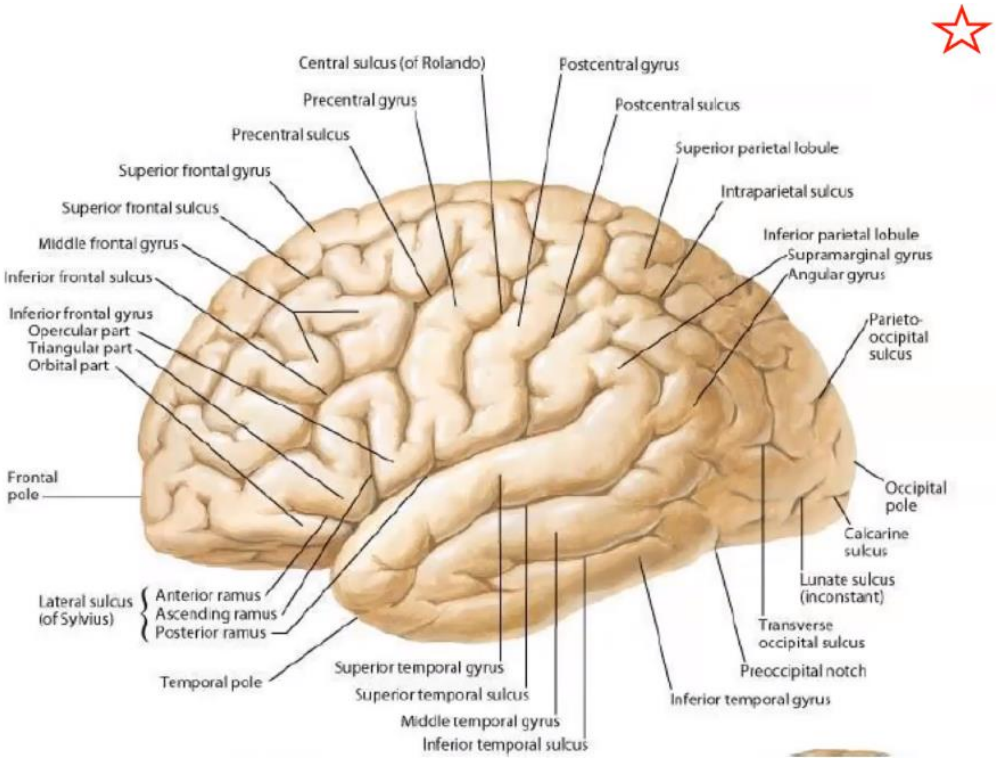
דרכים לזהות את הגבולות בין האונות:





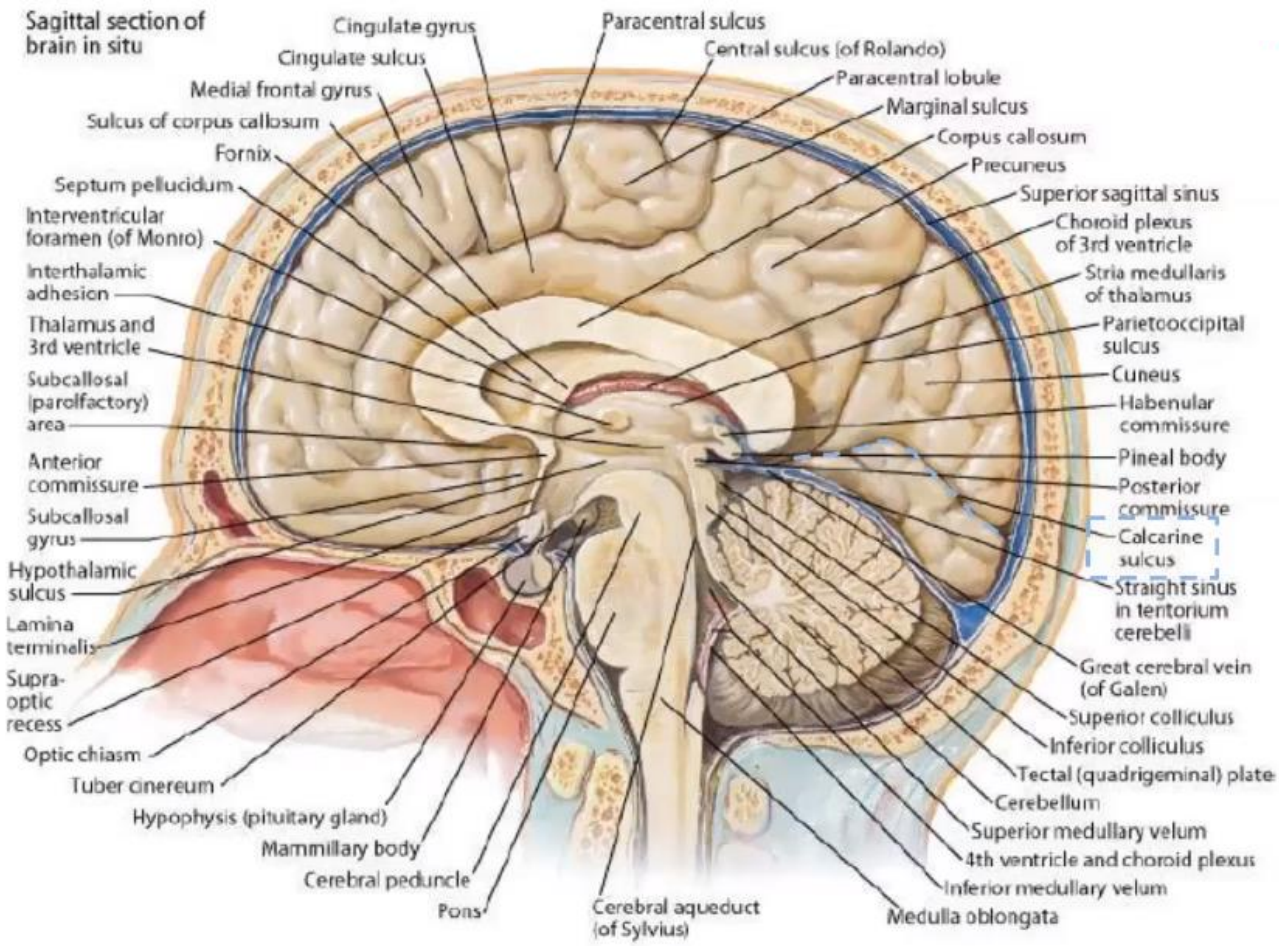
- Central Sulcus (בכתום)– גבול בין האונה הפריאטלית והפרונטלית
- Sylvian Fissure (בירוק)– גבול בין האונה הטמפורלית לבין האונה הפריאטלית והפרונטלית
- Parieto-occipital Sulsus – מפריד בין האונה הפריאטלית והאוקסיפיטלית
- Preoccipital notch (בורוד)– מסמן את ההתחלה של האונה האוקסיפיטלית

כדי לסמן את הגבול של האונה האוקסיפיטלית, מסמנים קו דמיוני בין ה-Preoccipital notch וה- Parieto-occipital Sulsus.



סולקוסים וג'יירוסים חשובים

- **האונה הפרונטלית:** מכילה שני סולקוסים חשובים – Inferior frontal sulcus ו- Superior frontal sulcus. שני הסולקוסים האלו יוצרים שלושה ג'יירוסים – Inferior frontal gyrus, Middle frontal gyrus, Superior frontal gyrus. בין האונה הפרונטלית והאונה הפריאטלית ישנו ה-Central sulcus, בחלק הקדמי (Anterior) שלו יש את ה-Precentral gyrus (בו נמצא הקורטקס המוטורי הראשוני), כשמצידו השני של הג'יירוס נמצא ה-Precentral sulcus.
- **האונה הפריאטלית:** נתחיל מה-Postcentral gyrus (שמכיל את S1 – הקורטקס הסומטרו סנסורי הראשוני), ואחריו ה-Postcentral sulcus. יותר אחורה נמצא ה-Interparietal sulcus שחוצה את האונה הפריאטלית.
- **האונה הטמפורלית:** יש בה שני סולקוסים גדולים- Inferior temporal sulcus וה- Superior temporal sulcus. הם יוצרים 3 ג'יירוסים – Inferior temporal gyrus, Middle temporal gyrus, Superior temporal gyrus.
- **האונה האוקסיפיטלית:** יש את ה-Calcrine sulcus, שסביבו בנוי V1 (הקורטקס הויזואלי הראשוני).
- **בנוסף,** חשוב להכיר את ה-Cingulate Sulcus, שהוא סולקוס מאוד גדול שמתחתיו נמצא ה-Cingulate gyrus.



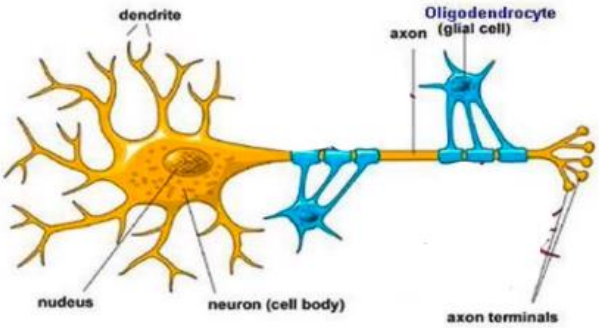
הרצאה 4 – סוגי תאים במוח, גיוון עצבי, שיטות ויזואליזציה

תאי גליה

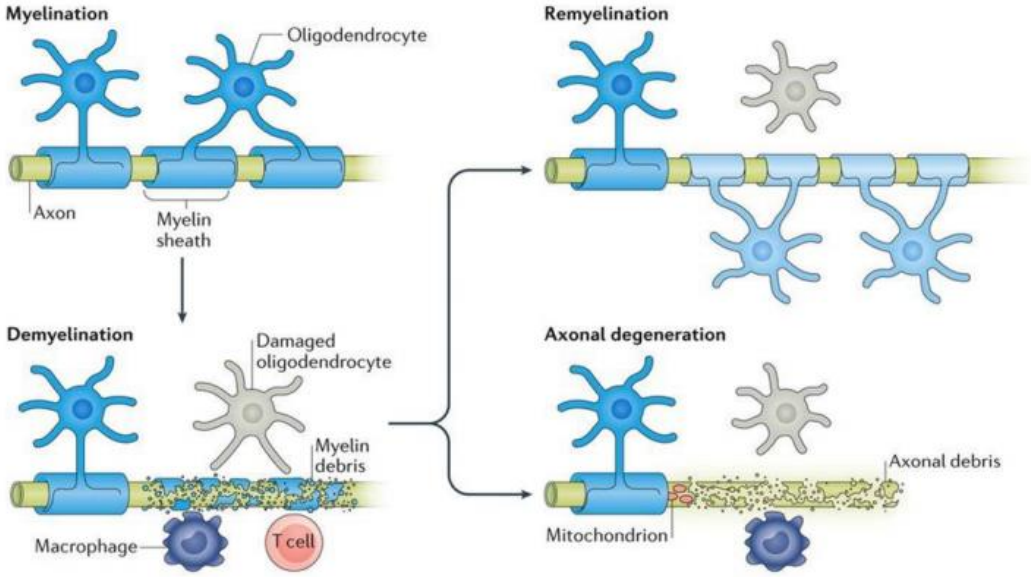
במוח יש כמה סוגי תאים:

- נוירונים
- תאי גליה / Ependymal Cells (אוליגודנדרוציטים, מיקרוגליה, אסטרוציטים)

אוליגודנדרוציטים



בתמונה – אוליגודנדרוציטים (בכחול) עוטפים אקסון של נוירון (בכתום) ויוצרים שכבת מיילין מקוטעת, המופרדת במרווחים המכונים Nodes of Renvier. המיילין עדיין מחובר לאוליגודנדרוציט, ששומר על התקינות של המיילין. כל נוירון עובר מיילניזציה ע"י יותר מאוליגודנדרוציט אחד, וכל אוליגודנדרוציט עשוי לייצר מיילין עבור יותר מנוירון אחד. כל אוליגודנדרוציט מייצר עשרות "תהליכים", כאשר כל תהליך כזה יוצר מקטע בודד של מיילין על אקסון כלשהו.



אם אוליגודנדרוציט נפגע, המיילין שהוא יצר על האקסון נפגע ביחד איתו. התהליך הזה הוא בר תיקון – במקרה התקין (בתמונה הימנית העליונה) אוליגודנדרוציטים חדשים ייצרו מיילין חדש במקום הפגוע בתהליך שנקרא Remyeliniation. בתרחיש הלא תקין, בהם לא יוצר מיילין חדש במקום המיילין הפגוע, תתרחש פגיעה באקסון והוא יתפרק בתהליך הנקרא Axonal Degeneration.

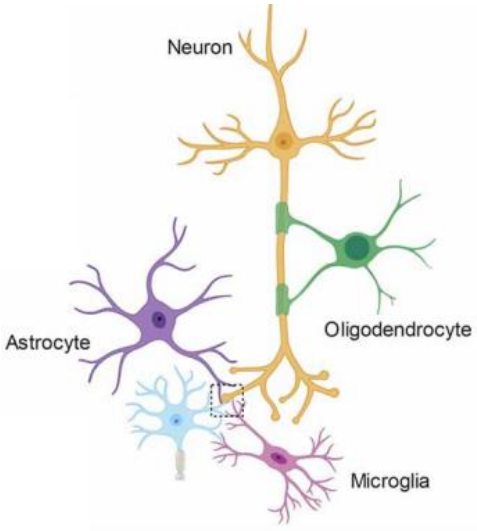
Oligodendrocytes Precursor Cells – OPC הם תאי גליה שיודעים להפוך להיות אוליגודנדרוציטים, והם מצויים בכל ה-CNS. במקרה הצורך הם הופכים (בתהליך הדרגתי) להיות אוליגודנדרוציטים.

תאי שוואן הם תאים בעלי תפקיד מקביל לאוליגודנדרוציטים (ייצור מיילין), אך בניגוד לאוליגודנדרוציטים, הם לא נמצאים ב-CNS אלא ב-PNS. יש להם תפקיד חשוב גם ברגנרציה של נוירונים לאחר פגיעה באקסון – הם יוצרים מעין תעלה שהאקסון יכול לצמוח לתוכה. אלו גם תאי גליה אשר מתחלקים לשני סוגים של תאים:

- Myelinating Schwann Cells - עוטפים אקסונים במיילין, אך הם עושים זאת בשיטה מעט שונה – הם ממש מלפפים את עצמם סביב האקסון (בשונה מהאוליגודנדרוציטים ש"שולחים זרועות"). כל תא שוואן שכזה יוצר מקטע מיילין בודד.
- Non-Myelinating Schwann Cells – מקיפים אקסונים בעלי קוטר קטן על מנת להגן עליהם.

אסטרוציטים

אסטרוציטים הם תאי גליה שמאוד נפוצים ב-CNS. יש לו הרבה תפקידים:



1) תפקיד מבני ביצירת המבנה הפיזי של המוח
2) שמירה על הומאוסטזיס בנוזל הבין תאי במוח – עזר לשמור על רמה קבועה של יונים בנוזל הבין תאי, ומפרישים / אוספים יונים כדי להחזיר את הנוזל לאיזון.
3) תמיכה במטבוליזם של הנוירונים – הנוירונים משתמשים בגלוקוז כדי לייצר אנרגיה, והאסטרוציטים (שמייצרים אנרגיה מגלוקוז באופן יעיל יותר מנוירונים) משחררים לקטט שמשמש את הנוירונים לייצור אנרגיה בקלות.
4) שמירה על מחסום הדם-מוח – האסטרוציטים משתמשים ב-End-feet שלהם כדי לשמור על מחסום הדם מוח.
5) תחזוקה של הסינפסות – האסטרוציטים מנקים את המרווח הסינפטי (מפנים את הנוירוטרנסמיטורים העודפים מהסינפסה).
6) תפקיד במצבי פגיעה מוחית – האסטרוציטים עוברים ממצב מנוחה למצב אקטיבי, בו ייוצרו אסטרוציטים נוספים אשר ינדדו למקום הפגיעה, אשר יצרו מעטפת סביב מקום הפציעה (במטרה למנוע נזק לאזורים נוספים במוח).

מיקרוגליה

תאי מיקרוגליה הם תאי גליה, אך הם שונים מאוד מאסטרוציטים ואוליגודנדרוציטים כיוון שהם מגיעים ממקור עוברי אחר (הם נוצרים מהמזודרם ולא מהאקטודרם). תאי המיקרוגליה הם תאים חיסוניים מקומיים במוח (הם נשארים תמיד במוח ולא יוצאים ונכנסים ממנו). התפקידים שלהם הם:

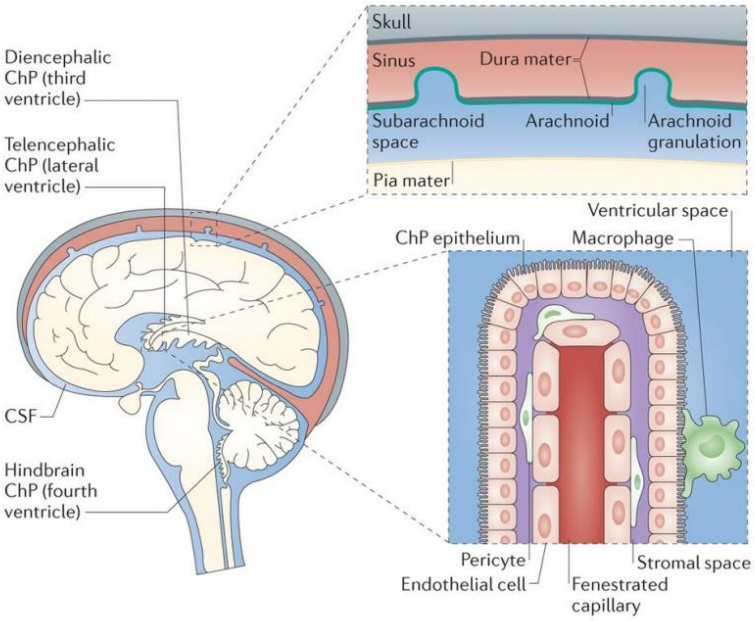
1) לשמור על ההומאוסטזיס של הריקמה
2) הגנה חיסונית
3) תקשורת עם תאים אחרים (תאים במוח ותאים חיסוניים מחוץ למוח)

המצב הרגיל של תאי המיקרוגליה הוא מצב מנוחה **Resting State,** בו הם מפקחים על הרקמה ומחפשים אירועים חשודים (מחלה, חיידק, תא שניזוק וכו'). אם הם מוצאים פגיעה כלשהי, הם עוברים למצב ראקטיבי **Reactivate State** בו הם מטפלים בזיהום או בפציעה שהם זיהו. במצב זה הם משחררים מולקולות ציטוטוקסיות (שיכולות להרוג חיידקים שיש בסביבה). לאחר מכן הם משדרים לתאים אחרים באזור מידע על קיומה של הפגיעה על מנת לעשות לאותם התאים ראקטיבציה ולצרף אותם לטיפול בפגיעה. בנוסף, הם עושים **פעילות פגוציטוזית** ("בליעה" של בקטריה / חידק / סינפסה פגועה / תאי מוח פגועים). לבסוף הם עושים תהליך של Antigen Presentation בו הם מחזיקים בממברנה שלהם חלקים קטנים מהגוף הזר שהם בלעו כדי שתאי חיסון אחרים יוכלו לזהות אותו ולהגיב בהתאם במקרה הצורך.

כמו כן, תאי המיקרוגליה מעורבים בתהליך ה-Synaptic Pruning, תהליך בו מוסרות סינפסות מיותרות. זהו תפקיד חשוב ביצירה של קשרים ב-CNS. כמו כן, תאי המיקרוגליה מעורבים בשלב ה-Axon Guidance בשלבים העוברייים, כלומר הם מסייעים לאקסונים להתפתח לכיוונים הנכונים וליצור את סינפסות בצורה תקינה. הם מעורבים בעובר גם בבגרות בנוירוגנזיס.

נוירוגנזיס הוא תהליך היצירה של נוירונים מתאי גזע נוירונליים. אמנם תאי עצב לא מתחדשים בבגרות, אבל כן קיימת נוירוגנזה גם בבגרות באזורים מסוימים של המוח (לדוגמא בהיפוקמפוס).

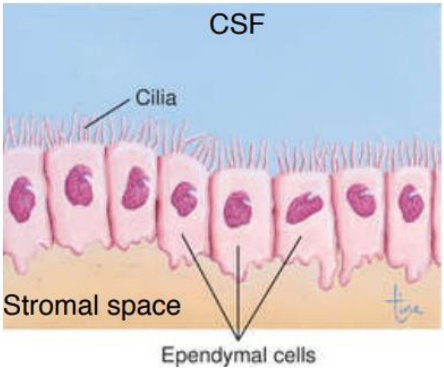
חדרי המוח



Meninges

Choroid plexus: A network of cells and blood vessels, including a bilayer of **epithelial** cells that secret the CSF.

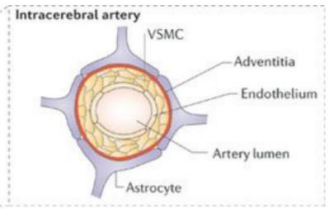
Nature Reviews | Neuroscience

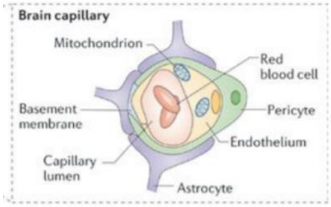


האזור החיצוני ביותר במוח נקרא קרום המוח Meninges ומורכב משלוש שכבות – דורה, ארכנואיד ופיה. ה-CSF נמצא בין הפיה לארכנואיד.

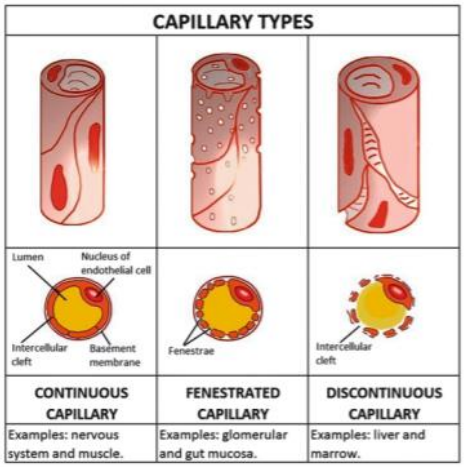
בתוך המוח ישנם את החדרים, שבקצוותיהם נמצאים תאי ה-Choroid Plexus שהם רשת של תאים המורכבים משכבה כפולה של תאי אפיטל, אשר מייצרים את ה-CSF. הם מורכבים מתאי דם, המוקפים בשכבת ה-Stromal שאחריה נמצאים תאי אפיטל שאחראים על היצירה של ה-CSF. התאים האלו מקבלים חומרים מהדם ומחליטים אלו מהם להכניס ל-CSF. מה שקובע אילו חומרים יכנסו ל-CSF הוא מידע שמגיע מהדם ומתאים אחרים. הם מכוסים במעין זרועות קטנים שנקראות Cilia שהתזחות שלהן עוזרות להזיז את ה-CSF. אותם תאי אפיטל, המכונים תאי אפנדימה Ependynal Cells, עוטפים את כל החדרים ומפרידים בין ה-CSF למוח.

הקשר בין המוח לגוף



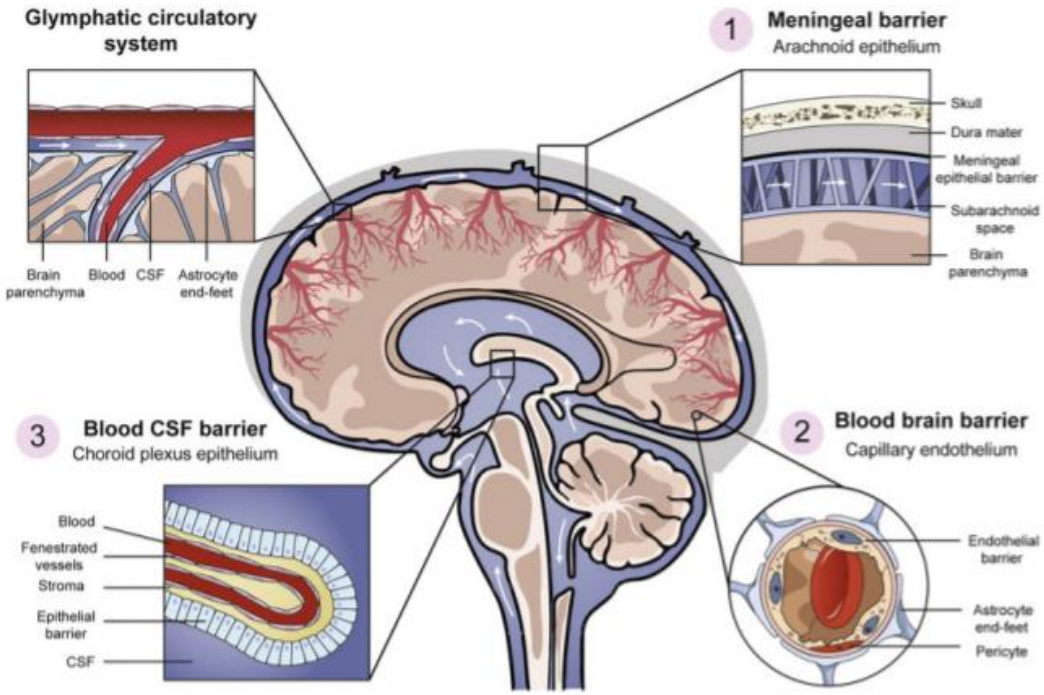


מערכת העצבים הפריפריאלית PSN מרשתת את כל הגוף (כל האיברים הפנימיים והחיצוניים) המתקשרת באופן ישיר עם ה-CNS. קשר נוסף בין ה-CNS וה-PNS הוא מערכת הדם – שלא רק מעבירה נוטריינטים אלא גם משמשת לתקשורת בין המוח והגוף. המוח כולו מכיל הרבה מאוד כלי דם. העורקים שמובילים דם למוח נמצאים בחלק העליון של המוח, והורידים והנימים הם אלו שנכנסים פנימה לעומק המוח. כל כלי הדם המגיעים למוח בנויים בצורה שיוצרת מחסום בררני שלא מאפשר למולקולות גדולות להכנס לתוך המוח. כל וריד במוח, המכונה **קפילרה רציפה Continuous Capillary** מצופה בצורה הדוקה בתאי אנדותל ובתאי פריציט, שמחוברים ביניהם בחלבונים שגורמים לכך שלא יהיה ביניהם רווח (זה למה היא נקראת רציפה). מסביב לכך יש ממברנה Basement Member שמספקת הגנה, וכן אסטרוציטים.

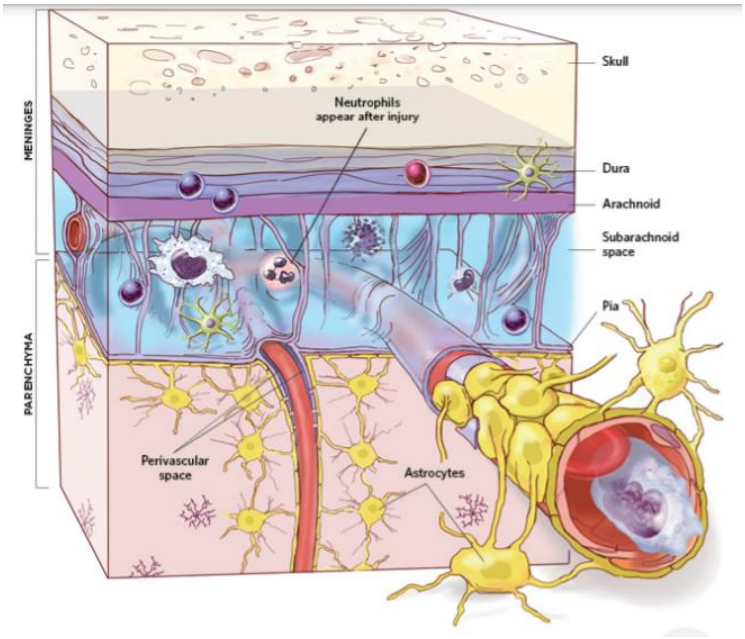


סוג אחר של ורידים המכונה **Fenestrated Capillary** מכילים חורים קטנים (קיימים לדוגמא ב-Choroid Plexus). סוג נוסף הוא **Discontinuous Capillary** (שקיים לדוגמא בכבד). ה

מה **שלא יכול** לעבור את מחסום הדם-מוח הוא מולקולות הידרופיליות ופתוגנים, ומה **שכן יכול** לעבור הם נוטריינטים ומים. כמו כן, מתבצע סילוק פסולת מהמוח דרך הדם, פעולה שהיא קריטית לפעילות תקינה של המוח. מחסום הדם-מוח מורכב מכמה רכיבים – מחסום קרום המוח, מחסום הדם-מוח, ומחסום הדם-CSF.

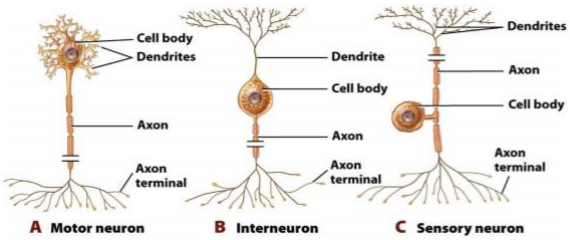


מערכת החיסון הפריפריאלית

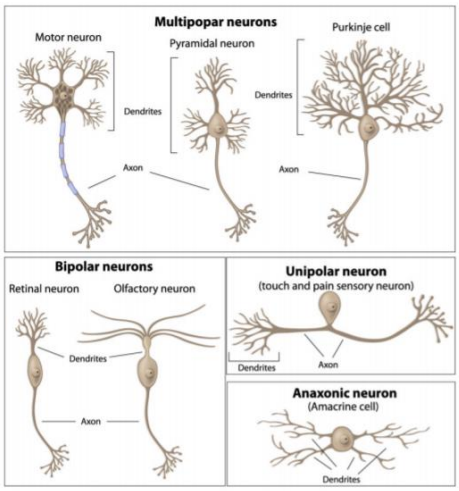


התאים של מערכת החיסון חשובים מאוד להגנה על הגוף מפני פתוגנים. מערכת החיסון מתחלקת ל-Innate Immune System (מכילה בין היתר מקרופגים, שמאוד דומים לתאי מיקרוגליה) ול-Adaptive Immune System. התאים במערכת החיסון הפריפריאלית עוברים בדם, ועוזרים להעביר אינפורמציה בין רקמות שונות למוח (ע"י הפרשה של מולקולות קטנות). בנוסף, במקרה של התקפה פתוגנית, מערכת החיסון עוזרת למוח, ובמקרים שכאלו תאי מערכת החיסון במוח נרתמים לעזרה. בשכבה שמתחת לפיה, המכונה **פרנקימה Parencima**, יש הרבה תאים חיסוניים שיכולים להעביר למוח מולקולות קטנות שעוזרות לתקשר עם האסטרוציטים ועם תאים אחרים במוח. כמו כן, גם ב-Choroid Plexus יש תאים חיסוניים. אותם תאים חיסוניים נמצאים במצב רדום כל עוד האזור בריא. במצב זה הם חשים את סביבתם בחיפוש אחר סכנות. אם הם מזהים סכנה, הם יעברו ראקטיבציה וישלחו סיגנלים שיגרמו לתאים נוספים להגיע לאזור על מנת להתמודד עם הפגיעה.

גיוון עצבי וסוגי נוירונים במוח



נוירונים במוח שונים מאוד זה בזה גם במורפולוגיה וגם בתפקוד. **נוירונים מוטוריים** (העשויים להיות ארוכים בצורה יוצאת דופן) מכילים עצים דנדריטיים מאוד עמוסים ואקסון מאוד ארוך. **אינטרנוירונים** בנוי כך שמצד אחד של גוף התא יוצא אקסון, ומהצד השני יוצא עץ דנדריטי מסועף. **נוירונים סנסוריים** מכילים אקסון שיוצא מגוף התא, שמתפצל לשני כיוונים – אחד מהם הופך לעץ דנדריטי והשני לטרמינלים.

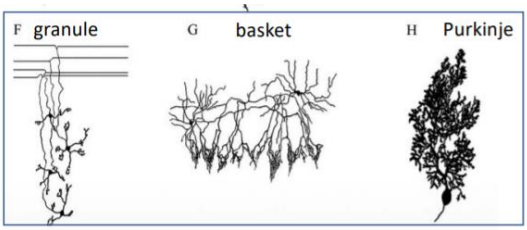


צורות מורפולוגיות שמאפשרות להבדיל בין סוגי נוירונים:

1. צורות של האזור הדנדריטי ושל האקסון
2. דפוסי הסתעפות שונות
3. גודל הסומה והמיקום שלו לאורך האקסון
4. צפיפות העץ הדנדריטי

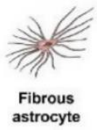
צורות חשובות:

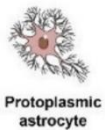
- **נוירון מולטיפולארי:** שיש להם יותר משני תהליכים שיוצאים מהסומה (לדוג' נוירון בהיפוקמפוס או בצרבלום)
- **נוירון בי-פולארי:** מכיל שני תהליכים שיוצאים מהסומה (לדוג' נוירון המעורב בראיה או בריח).
- **נוירון יוניפולארי:** שמגוף התא יוצא אקסון אחד שמתפצל לשני כיוונים (דנדריט וטרמינל) .
- **נוירון אנקסוני -** אין לו אקסון בכלל אלא רק דנדריטים.



דוגמאות לנוירונים הנמצאים בצרבלום:

- נוירונים גרנולריים – אקסון בצורך T, מספר דנדריטים שאין להם כמעט ענפים
- תאי Basket – יש להם מספר דנדריטים עם הרבה ענפים
- תאי Purkinje – עצים דנדריטיים מאוד מסועפים, אקסון פשוט





גיוון באסטרוציטים: כשמדברים על גיוון באותו סוג תא, זה נכון לא רק אצל נוירונים, אלא גם אצל תאים אחרים. לדוגמא גם לאסטרוציטים יש סוגים – Fibrous שנמצא בעיקר באזורים לבנים, ו-Protoplasmic שנמצא בעיקר באזורים אפורים. אפשר לזהות גם את ההבדל בצורה בין אסטרוציט אקטיבי וראקטיבי (אם כי זה נחשב אותו סוג של תא רק במצב אחר).

איך מגדירים סוגי תאים

בשכבות שונות בקורטקס אפשר לראות סוגים שונים של נוירונים, והניתוח הזה עוזר להבין את הפונקציונליות של מבנים שונים במוח. קיימות מספר סיבות למחקר של גיוון תאי במוח:

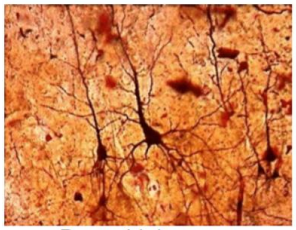
- יצירה של רשימת "חלקים" המרכיבים תאים שונים
- לגלות פונקציונליות של תאים
- להיות מסוגלים לסווג תאים לקבוצות, ולשחזר ניסויים על תאים מאותה קבוצה
- להבין את האבולוציה של המוח האנושי
- לחקור מחלות נוירודגנרטיביות
- להיות מסוגלים לעשות מניפולציה גנטית לתאים

אין דרך אחת לסווג תאים. פעם היו מסווגים רק לפי הצורה של הנוירון, היום מסווגים גם לפי פרמטרים גנטיים, מולקולריים, וסביבתיים (למי הוא מקושר – ממי הוא מקבל מידע ולמי הוא מעביר מידע). עם זאת, לא היינו רוצים להגדיר תא לפי המיקום שלו (כלומר היינו רוצים להגדיר סוג של תא, שיכול להופיע במספר אזורים שונים במוח).

איך מאפיינים צורה של נוירון היום (בהשוואה לשיטות הידניות שהשתמש בהן ראמון י קחאל) –

1. שלב ראשון – צובעים ומצלמים (במיקרוסקופ חדשני) נוירון בודד
2. שלב שני – רקונסטרוקציה ממוחשבת (יצירת מודל ממוחשב שמתאר את המבנה של הנוירון) שיכולה להיות ידנית, חצי אוטומטית או אוטומטית.
3. שלב שלישי – קלסיפיקציה (לאחר שיש לנו מודל של הנוירון, צריך לסווג אותו לסוג מסוים באופן ממוחשב).

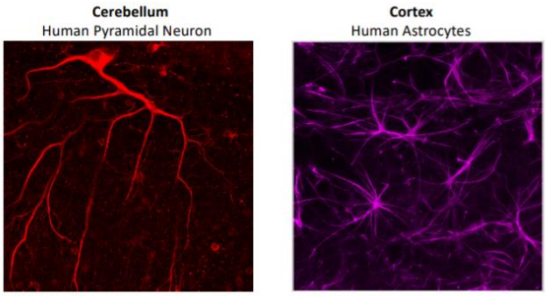
שיטות ויזואליזציה של תאים במוח


Pyramidal neurons

Hippocampus

שיטת גולג'י Golgi: צביעה סלקטיבית באמצעות כסף שמאפשרת לעשות ויזואליזציה לתאים תחת מיקרוסקופ. התאים יופיעו בשחור על רקע שקוף (מימין).

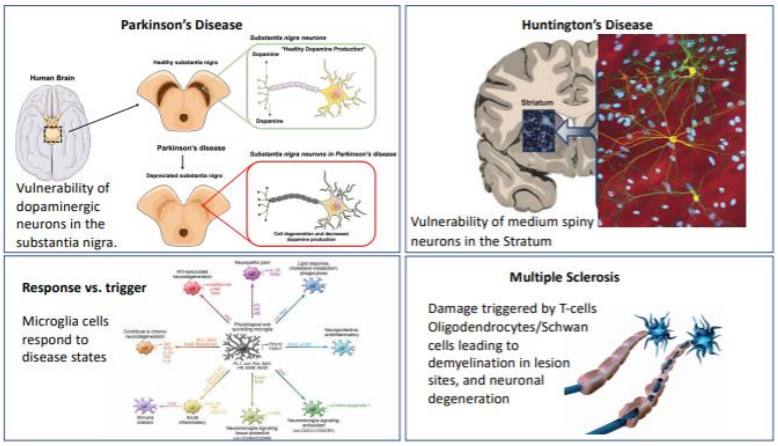
סנטיאגו ראמון י קאחל Ramon y Cajal – ערך מחקר באמצעות צביעת גולג'י, ויצר אטלס של נוירונים (מבנים נוירונים, זיהוי של סוגי נוירונים, זיהוי קיומם של חרוט הגדילה של אקסונים ועצים דנדריטיים).



כיום יש שיטות מיקרוסקופיה וויזואליזציה יותר מתקדמות. ישנן גם צביעות יותר ספציפיות המיועדות לוגי תאים מסוימים, לדוגמא צביעת Immuno-Staining על בסיס חלבונים פלורסנטיים (שמקורם באצות), שאפשר לראות אותם זוהרים תחת תאורה מסוימת. הצביעה מתבצעת ע"י צירוף של חלבון פלורסנטי לחלבונים מסוימים שנכנסים לתאים.

סוג נוסף של צביעה הוא צביעה באמצעות מניפולציה גנטית בה מכניסים רצף גנטי (שלא נמצא בו באופן טבעי) שגורם לו לייצר חלבון פלורסנטי.

מחלות נוירודגנרטיביות



- **טרשת נפוצה –** מחלה בה יש פגיעה באוליגודנדרוציטים ותאי השוואן (שאחראים לייצור מיילין). זו מחלה אוטואימונית (מערכת החיסון תוקפת את עצמה) – תאי חיסון עוברים את מחסום הדם-מוח ותוקפים אוליגודנדרוציטים.
- במחלת **פרקינסון** נראה פגיעה בנוירונים דופמינרגיים ב- Substantial Nigra.
- במחלת **האנטינגטון** נראה הרס של נוירונים ספציפיים בשם Medium Spiny Neurons ב-Stratum.

תאי מיקרוגליה מעורבים בהרבה מחלות, ולא ברור אם הם הגורם למחלה או שהם רק מגיבים לה. במספר מחלות נפוצות (אלצהיימר, פרקינסון ודמנציה) יש הצטברות לא רצויה של חלבונים מסוימים, מה שגורם לכך שתאי מיקרוגליה יעברו ראקטיבציה על מנת לפרק את החלבון העודף.

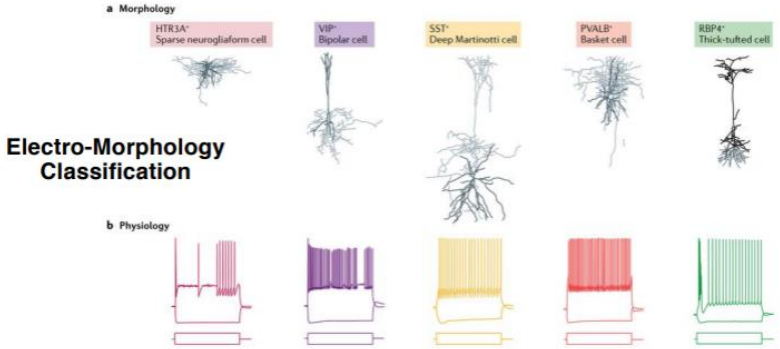
הרצאה 5

אפיון הגיוון התאי במוח

נזכיר דרכים נוספות (שלא הוזכרו בשיעור הקודם):

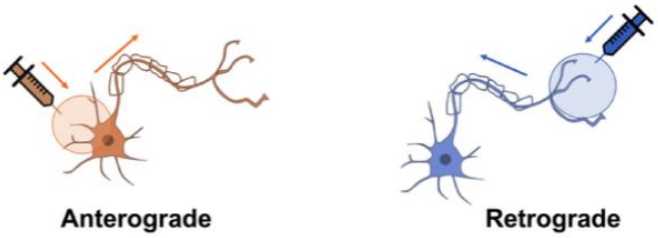
- ישנם אלגוריתמים שמאפשרים לעשות קלסיפיקציה לסוגים שונים של נוירונים לפי מהבנה העץ הדנדריטי שלהם.
- במעבדה בעברית לקחו נוירונים באותה שכבה בקורטקס, ולאחר מכן מיפו את המבנה של כל נוירון. לאחר מכן הפעילו עליהם אלגוריתם שמיפה אותם לסוגים (נוירונים בעלי עץ דנדריטי צר ונוירונים בעלי עץ דנדריטי רחב). המחקר הראה שאפשר לראות שבכל שכבה בקורטקס יש הרבה סוגים של נוירונים, ולא רק סוג אחד. השוואה לעכבר הראתה שיש הבדל גדול במבנה של העץ הדנדריטי של נוירונים למול נוירונים של אדם.

מדדים אלקטרופיזיולוגיים (כמו שונות בתגובה בין נוירונים, פוטנציאל הממברנה במנוחה, קצב הירי בתגובה לגירוי) ניתנים למדידה, וכך ניתן להשוות בין נוירונים שונים במוח על בסיסם. אפשר גם לשלב בין מידע אלקטרופיזיולוגי למידע מבני (מורפולוגי), כלומר לראות איך סוגים שונים של נוירונים (בעלי צורות שונות) הם בעלי תכונות אלקטרופיזיולוגיות שונות.



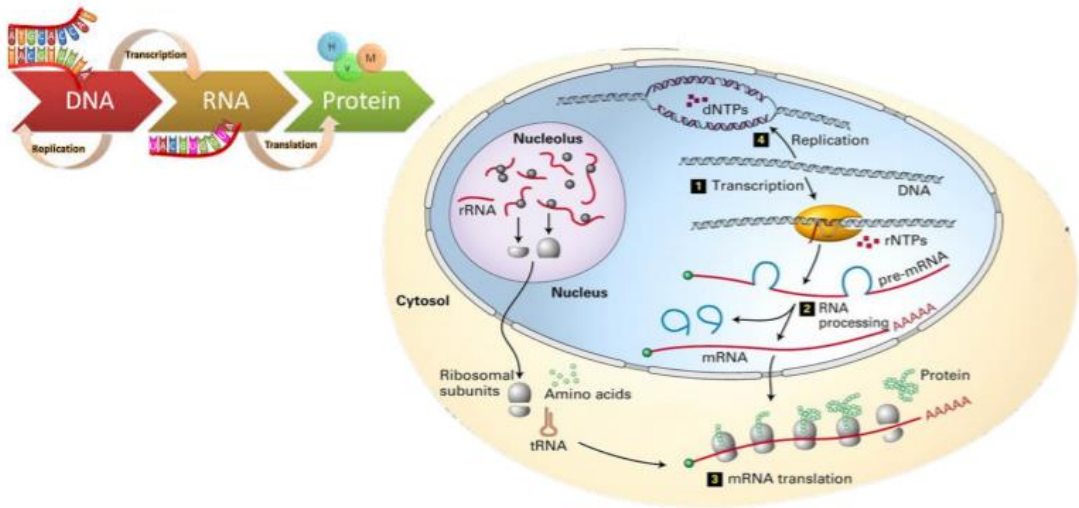
קישוריות

ניתן לסווג נוירונים גם לפי הקישוריות שלהם, כלומר מאיזה נוירונים הם מקבלים מידע, ולאיזה נוירונים הם מעבירים מידע. קיימות מספר שיטות למעקב אחר קישוריות במוח:



- **שימוש בצבענים** שמזרקים באזור מסוים במוח ומאפשרים לעקוב על הקישוריות של הנוירונים. צבען מסוג **Anterograde** מזרק לאזור גוף התא של הנוירון, ומאפשר לעקוב אחר ה**פלט** שלהם, כלומר לאן הם שולחים את האקסון שלהם (צבע שהולך עם כיוון האקסון). צבען מסוג **Retrograde** מזרק ליד הדנדריטים של הנוירון, ומאפשר לעקוב היכן נמצאים גופי התאים שלהם, כלומר לזהות מאיפה מגיע ה**קלט** שלהם (צבע שהולך נגד כיוון האקסון).
- שימוש ב-fMRI, כלומר הפעלה מלאכותית של אזור במוח וצפיה ב-fMRI בחיפוש אחר אזורים אחרים שמופעלים כתוצאה מכך.

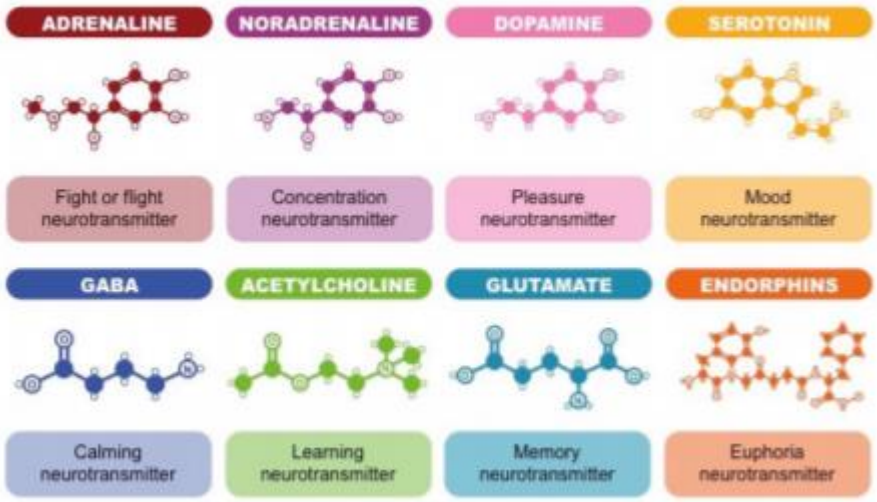
רקע פיזיולוגי הנדרש להבנת מחקר על הבדלים מולקולריים בין נוירונים



ה-DNA הוא מולקולה גדולה שנמצאת בגרעין של התא, שמכילה מידע גנטי. קטעים ממנה מועתקים ל-RNA, שנושאת אינפורמציה המשמשת ליצירת חלבונים. ה-RNA יוצא אל הציטופלסמה בגוף התא, שם הוא מתורגם לחלבונים. מדידת החלבונים בתא ברגע נתון מאפשרת לזהות באילו תהליכים התא עוסק באותו הזמן.

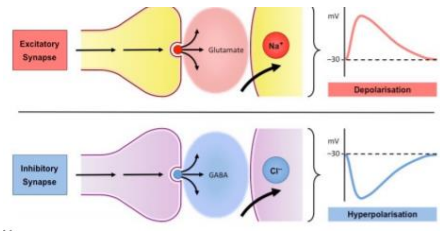
אורגנלים בנוירון – בנוירון יש גופי תא יחודיים (מעבר לאורגנלים שנמצאים בכל תא כמו גרעין, מיטוכונדריה וכו'). מה שמייחד את הנוירונים הוא אקסונים ארוכים במיוחד, וכן הדנדריטים והסינפסות. החלבונים שמיוצרים בציטופלסמה ע"י "הנחיות" ה-RNA משמשים גם ליצור של נוירוטרנסמיטרים.

תקשורת בין תאים – גבול התא, הנקרא ממברנה, הוא גבול חדיר חלקית, כלומר על מנת שתתבצע תקשורת בין התא למה שמחוץ לו, צריך לעבור את הממברנה. זה מבוצע ע"י תעלות שנמצאות בממברנה, שמאפשרות הכנסה של יונים נחוצים לתוך התא או הוצאה שלהם מחוץ לתא. דרך נוספת לעבור את הממברנה היא באמצעות רצפטורים, שיודעים לחוש סיגנלים מסוימים ולבצע פעולות כתוצאה מכך (לדוגמא לפתוח תעלות, אך לא רק). כלומר, התא הפרה סינפטי משחרר לסינפסה נוירוטרנסמיטרים, והרצפטורים של אותו נוירוטרנסמיטר בתא הפוסט סינפטי קולט את הנוירוטרנסמיטר ומבצע פעולה מסוימת כתוצאה מכך. דוגמאות לנוירוטרנסמיטרים ותפקידיהם:



- **אדרנלין, נוראדרנלין:** נדבר עליהם בהמשך כשנלמד על מערכת העצבים הפריפריאלית
- **דופמין:** פגיעה בשליטה עליו מובילה למחלת הפרקינסון

לא כל הנוירוטרנסמיטרים עושים את אותה פעולה במעבר האינפורמציה בין נוירונים. אפשר לחלק אותם לשני סוגים:

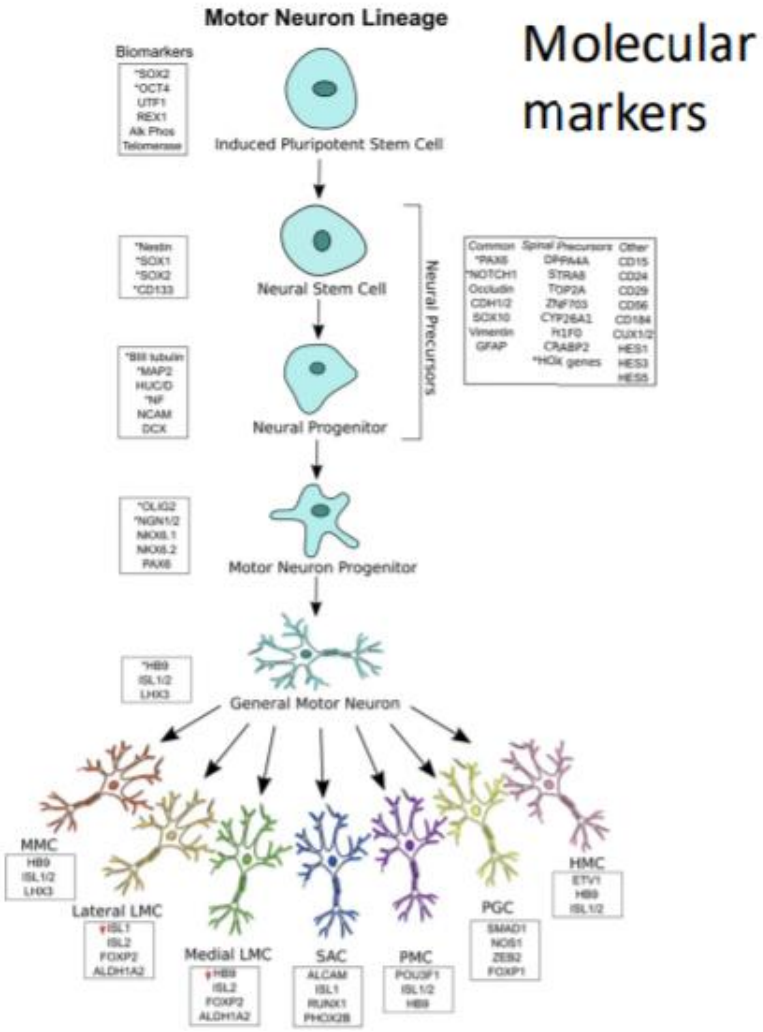


- **נוירוטרנסימטרים מעוררים Excitatory** (לדוגמא גלוטמאט) – שמעודדים כניסה של יונים חיוביים לתא הפוסט סינפטי, מה שגורם לעליית מתח הממברנה ומגביר את הסיכוי ליצירת פוטנציאל פעולה.
- **נוירוטרנסמיטרים מעכבים Inhibitory** (לדוגמא GABA) שמוריד את הסיכוי ליצירת פוטנציאל פעולה בתא הפוסט סינפטי.

דוגמאות לפעולת רצפטורים

- **רצפטורים לאצטילכולין –** יש כל מיני סוגים של רצפטורים לאצטילכולין שלכל אחד מהם יש פעולה אחרת, נתמקד ברצפטורים לאצטילכולין. זהו רצפטור שהוא גם תעלה. כאשר האצטילכולין נקשר לרצפטור, התעלה נפתחת ומתאפשר כניסה של יוני נתרן ואשלגן (יונים חיוביים). זוהי תגובה מהירה מאוד.
- **רצפטורים לאפינפרין –** כשהאפינפרין נקשר לרצפטור, הרצפטור מתחיל לייצר "שליח שניוני" Second Messenger בכמות גדולה (כלומר חישה של קשירה יחידה ברצפטור מובילה ליצירה של הרבה סיגנלים כתוצאה מכך). זוהי פעולה יותר איטית אך יותר "רחבה", כלומר גורמת ליצירה של הרבה סיגנלים.
- **רצפטורים שלא מגיבים לליגנד (נוירוטרנסמיטר) –** לדוגמא רצפטורים שמושפעים מאור שנמצאים ברטינה (בעין).

מחקר של גיוון מולקולרי בין נוירונים



ניתן לסווג נוירונים לפי סוגי הנוירוטרנסמיטרים שהם מייצרים (זה המאפיין היותר משמעותי שיותר מעיד על הנוירון), ולפי סוגי הרצפטורים שיש להם. **מרקרים מולקולריים** הן מולקולות יחודיות (של גן / חלבון) שנמצאות רק בסוג מסוים של תאים (ולא בתאים אחרים). בדוגמא מימין ניתן לראות נוירון מוטורי העובר מספר שלבי התפתחות (בשלב העוברי), כאשר בסוף שלבי ההתפתחות נוצרים מספר סוגים של נוירונים מוטוריים שבכל אחד מהם ניתן למצוא ספר סוגים של מולקולות שקיימות רק באותו סוג תאים (ומהוות אינדיקטור לסוג התא). בניגוד למחקר של נוירוטרנסמיטרים בתא מסוים, אשר מעיד על הפונקציונליות של התא, זיהוי של מרקר מולקולרי לא מעיד בהכרח על פונקציונליות התא בו הוא נמצא, אלא רק על <u>הסוג</u> שלו.

דוגמאות לשימוש במרקרים

- לקחו Primary Neurons מהקורטקס, וביצעו בו צביעה לאצטילכולין. זה אפשר לזהות ולאפיין תאים שמשחררים אצטילכולין.
- דוגמה למרקר שאינו נוירוטרנסמיטר – צבעו DCX, מרקר לגנים של נוירונים חדשים (שנוצרו לאחרונה). זה אפשר לראות נוירונים חדשים בהיפוקמפוס.

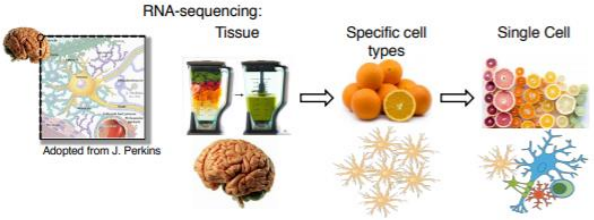
כשמדברים על מדידות מולקולריות, מדברים על מולקולות בכל הגדלים – מולקולות גנומיות (כמו RNA, DNA), מולקולות של חלבונים, ומולקולות מטבולומיות. מה שישפיע על סוג המולוקולות שנבחר להסתכל עליהן הוא כמות המידע שהן יכולות לספק לנו על סוג התא (לדוגמא מולקולת DNA לא מעידות על סוג התא, לעומת חלבונים שמעידים הרבה על סוג התא). לרוב נמדדות דווקא מולקולות RNA כיוון שהן גם אינפורמטיביות וגם יש כלים שמאפשרים למדוד אותן בצורה טובה.

- **DNA Sequencing –** ב-1977 חוקר בשם **סנגר** פיתוח שיטה בשם Sanger Sequencing שאפשרה למדוד רק קטע DNA קצר בזמן קצר. ב-2008 פותחה שיטה בשם Next Generation Sequencing שמאפשרת למדוד מיליוני מולקולות DNA בזמן קצר ועלות כספית נמוכה.
- **RNA Sequencing** – זוהי השיטה המרכזית שמשתמשים בה לאפיון סוגים של תאים. היא מאפשרת למדוד באופן רחב היקף את המולקולות שיש בתא, כאשר המדידה מספקת רשימה של כל מולקולות ה-RNA שיש בתא והכמות שלהן בתא. האינפורמציה הזו יכולה לאפשר לזהות מרקרים שמבדלים סוגים מסוימים של תאים.

שיטות חדשניות לאפיון תאים

SINGLE CELL RNA

אם נעשה RNA Sequencing לחלק קטן של המוח, נקבל ניתוח של הרבה תאים שנמצאים באותו אזור. לכן השלב הבא הוא להפריד את התאים באזור שדגמנו לסוגים שונים על מנת שנוכל לבחון אותם (ממש להפריד פיזית). בשנים האחרונות התפתחה שיטה בשם Single RNA Sequencing. בשיטות טכנולוגיות מורכבות מפרידים תאים בודדים מתוך רקמת המוח, מבודדים את הגרעין של כל תא, מבצעים עליו RNA Sequencing. לאחר מכן משתמשים בשיטות אנליטיות של Machine Learning על מנת לנתח את המידע שנאסף מכל תא בנפרד כדי להסיק מסקנות רחבות יותר. כלומר, בודקים RNA בתאים בודדים אחד אחרי השני, ואז מסווגים אותם לסוגים (Clusterים) שונים לפי המידע שעלה בבדיקה, ואז מנסים ולאפיין את המאפיינים היחודיים של כל סוג (המרקרים היחודיים שלו) על מנת לזהות תאים דומים לו בהמשך.



התמונה מימין מציגה את ההבדל בין RNA Sqeuencing (המושווה ל"שייק פירות" – בו בודקים את ה-RNA על מצבור של תאים שנדגם ביחד מאותו אזור מבלי לדעת מה שייך לאיזה תא) לבין Single Cell RNA Sequencing (המושווה להסתכלות על כל פרי בנפרד).

היום יש שיטות שמאפשרות למדוד כ-10,000 תאים ולבצע עליהם Single Cell RNA Sequencing בניסוי בודד. משתמשים בזה כדי ליצור מפות נרחבות של סוגי תאים לפי אזורים במוח ובמצבים שונים של המוח.

דוגמאות למידע שמוסק מאפיון תאים בודדים

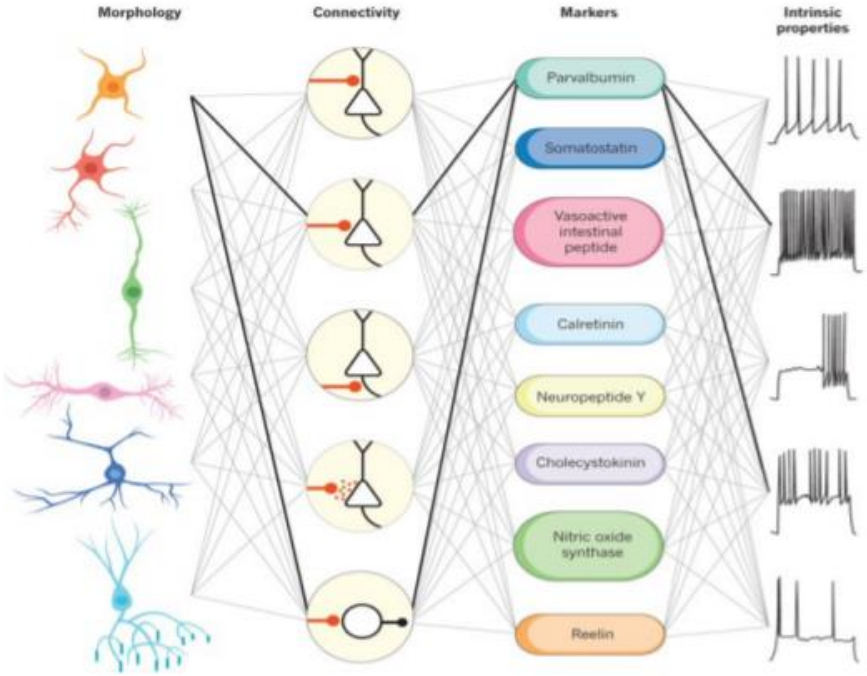
- ראינו בעבר מיפוי של סוגי תאים בקורטקס. ניתן לראות אילו סוגים של נוירונים מופיעים באיזו שכבה. אם מסתכלים רק על הרמה המורפולוגית (צורה), אנחנו מוגבלים רק לצורה של הנוירון. במחקר שנעשה ב-2018 אפיינו שני אזורים שונים בקורטקס של עכברים (תוך מיפוי של יותר מ-20,000 תאים וסיווג שלהם לקבוצות). במחקר זוהה מגוון אדיר (עשרות סוגים ייחודיים) של קבוצות ייחודיות של תאים באותם אזורים במוח שנדגמו. כלומר גם את הקטגוריות הראשיות (לדוגמא "נוירונים שמפרישים GABA") אפשר לחלק להרבה מאוד תתי-קטגוריות שנבדלות זה מזה ב-RNA.
- בודדו תאים מהרטינה של עכבר, עשו להם RNA Sequencing, ולאחר מכן עשו אנליזה וסיווג של התאים לקבוצות. לא הסתכלו על כל התאים ברטינה, אלא רק על נוירונים ביפולאריים. כשסיווגו את הנוירונים מצאו חלוקה של 15 תתי-סוגים של תאים ביפולריים, וגילו ש-13 מהם נחקרו בעבר,

אך 2 מהם היו סוגים חדשים שלא זוהו בעבר. הם מצאו מרקר לכל אחד מסוגי התאים, והשתמשו בו כדי לצבוע אותם במוח ולחקור את המורפולוגיה שלהם. זה אפשר לקשר את המידע המולקולרי למידע המורפולוגי. מה שהיה מפתיע במה שהם גילו הוא ששני הסוגים החדשים לא הראו מורפולוגיה קלאסית של נוירון בי פולארי (ששולח אקסונים לשני כיוונים). זה הוביל אותם לחקור את ההתפתחות של התאים האלו (במוח העוברי) ולגלות שהם מתחילים כנוירונים בי פולאריים ואחד האקסונים שלהם מתנוון במהלך ההתפתחות שלהם.

- **אטלס מולקולרי-תאי:** ניתן ליצור אטלסים של תאים שמורכבים ממספר אנשים, ואז לחקור באמצעותם הבדלים בין התאים במוח, הבדלים שנוגעים לפרמטרים כמו גיל, מין, מחלות מוחיות וכו'.

סיווג תאים באמצעות אינטגרציה בין שיטות שונות

בהרבה מקרים, נרצה לשלב בין מספר שיטות שונות (המסתבבות על מורפולוגיה, קישוריות, אלקטרופיזיולוגיה והבדלים מולקולריים) על מנת לסווג תאים.



דוגמאות לאינטגרציה בין שיטות:

- **Patch-Seq –** שיטה המשלבת אלקטרופיזיולוגיה ומורפולוגיה. מאפשרת למדוד מידע מתאים בודדים באמצעות Patch (אלקטרודה שמוחדרת לגוף התא). אפשר להשתמש באלקטרודה גם כדי לרשום את המידע החשמלי בגוף התא, גם כדי להזריק אליה צבען, וגם כדי להוציא ממנה RNA (כמובן שבכל פעם צריך לבחור שימוש אחד, אי אפשר גם להזריק אל התא צבען וגם לשאוב את תוכן התא כדי להוציא ממנו RNA).
- **Retro-Seq –** שיטה שמשלבת קישוריות ו-Single Cell Rna. לאחר הזרקת צבען, בוחרים תאים באזור מרוחק שנצבעו ע"י הצבען, ומשתמשים ב-Single Cell RNA Sequencing כדי לאפיין אותם.
- **לוקליזציה:** לעתים אנחנו רוצים לבחון את התאים בתוך אזור מסוים בתוך המוח. שיטות חדשניות של מיקרוסקופיה מאפשרות לנו להסתכל על כמה מרקרים שונים באותו האזור במוח.
- **Spatial Transcription –** שיטה מאוד שונה מ-Single Cell RNA, בה לוקחים (פיזית) אזור מסוים מהמוח ומודדים בנפרד את התאים שבו מבלי להפריד ביניהם פיזית (כדי לא לאבד את המידע המרחבי אודות המיקום שלהם בסביבה ממנה נלקחו).

פרקטיקה של שיטות מחקר תאי

- **דימות Imaging** של חלבונים, RNA, DNA. מבוצעים על חתיכות רקמה ממוחות אנושיים לאחר המוות.
- **גנומיקה** של RNA ו-DNA - מבוצעים על חתיכות רקמה / תאים בודדים ממוחות אנושיים לאחר המוות.
- **מטבוליטים** - מבוצעים על חתיכות רקמה ממוחות אנושיים לאחר המוות.

כלומר, כל השיטות מבוצעות על רקמות מתות, ולא ניתן לבדוק בהן תהליכים דינאמיים. כדי לחקור תהליכים דינאמיים יש לחקור מוחות חיים אנושיים (תוך כדי ניתוחים נוירוכירורגיים שמבוצעים בכ"מ), אך זוהי אפשרות יקרה ונדירה. לכן לרוב חוקרים על בעלי חיים.

שיטות מחקר על בעלי חיים

- **אופטוגנטיקה:** דרך שמאפשרת לעשות אקטיבציה לתאים מאוד ספציפיים במוח באמצעות אור.
- **כמוגנטיקה:** דרך שמאפשרת לעשות אקטיבציה לתאים מאוד ספציפיים במוח באמצעות חומרים.
- **מניפולציות גנטיות:** בשיטות של הנדסה גנטיות אפשר לגרום לתא מסוים לבטא גן מסוים שהוא לא ביטא קודם. כך אפשר לראות את ההשפעה של הגנים על מחלות לדוגמא.

מידול המוח האנושי

יש כל מיני דרכים למדל את המוח האנושי:

- לעבור מבני אדם למודלים של חיות. במקרים האלו חשוב להבין במה המוח של החיה דומה למוח האנושי ובמה הוא שונה ממנו, כדי להבין איזו תכונה נכון לחקור באיזו חיה. החיה שהכי קרובה אלינו במבנה הגנטי והמוח היא שימפנזה.
- לקחת תאים ממוח עוברי ולגדל את התאים בצלחת פטרי. כך אפשר לבחון את ההתפתחות לאורך זמן. החסרון הוא שזה ממדל את התאים בלבד ולא את המבנה המוחי כולו, וכן מאפשר לחקור מוח עוברי בלבד ולא את המוח הבוגר.
- **Stem Cells -** לקחת תאי גזע, ולפתח אותם (באמצעות מתן סיגנל מתאים) לסוגי התאים שנרצה. זו שיטה מוגבלת כיוון שאין גישה להרבה תאי גזע אנושיים. המגבלה היא שזה לא עוזר למדל מחלות. ניתן לקחת תא מסוג שונה (לדוגמא תא עור), ולהפוך אותו (בתהליך הפוך) למשהו שדומה לתא גזע שניתן למיין לסוגים שונים של תאים (זה מכונה- **iPs** - Induces pluripotent cells). ניתן לקחת תאים מאנשים חולים, לבצע להם עריכה גנומית כדי לתקן את הפגיעה, ולהחזיר אותם לאדם החולה. לדוגמא, תיקון של תאים דופמינרגיים שנפגעו אצל חולי פרקינסון.
- **Brain Organoids –** שיטה בה לוקחים תאי גזע, ובמקום למיין אותם לנוירונים, גורמים להם ממש ליצור מוח קטן בתוך מבחנה. היתרון של המודל הוא שהוא תלת מימדי ומעיד על המבנה של המוח ולא רק על התאים הבודדים בתוכו. זו שיטה חדשה יחסית ומוגבלת – כיוון שלא קיימים כלי דם, יש גבול לגודל שהמוח יכול להתפתח אליו (למרות שעובדים על שילוב של תאי דם במודלים). כמו כן לא ברור כיצד המוחות האלו מעידים על מוח אנושי אמיתי (למרות שחלק מהשיטות מדגימות דמיון מרשים למוח אנושי). בחלק מהמחקרים מנסים "לגדל" אזורים מסוימים במוח, ולא את המוח כולו.
- לקחת חתיכות ממוח אנושי חי (חתיכות שהוצאו בניתוח לדוגמא) ולהמשיך לגדל אותו במעבדה.

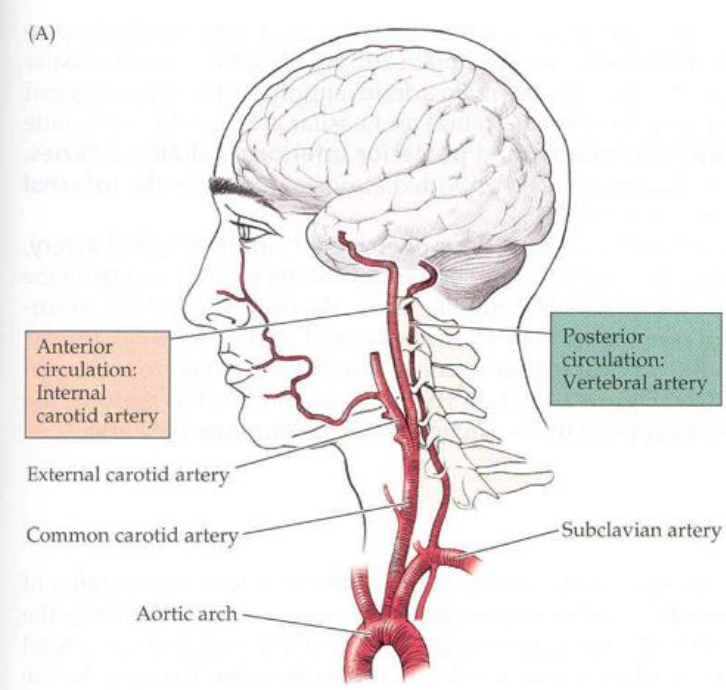
תרגול 2 – אספקת דם למוח

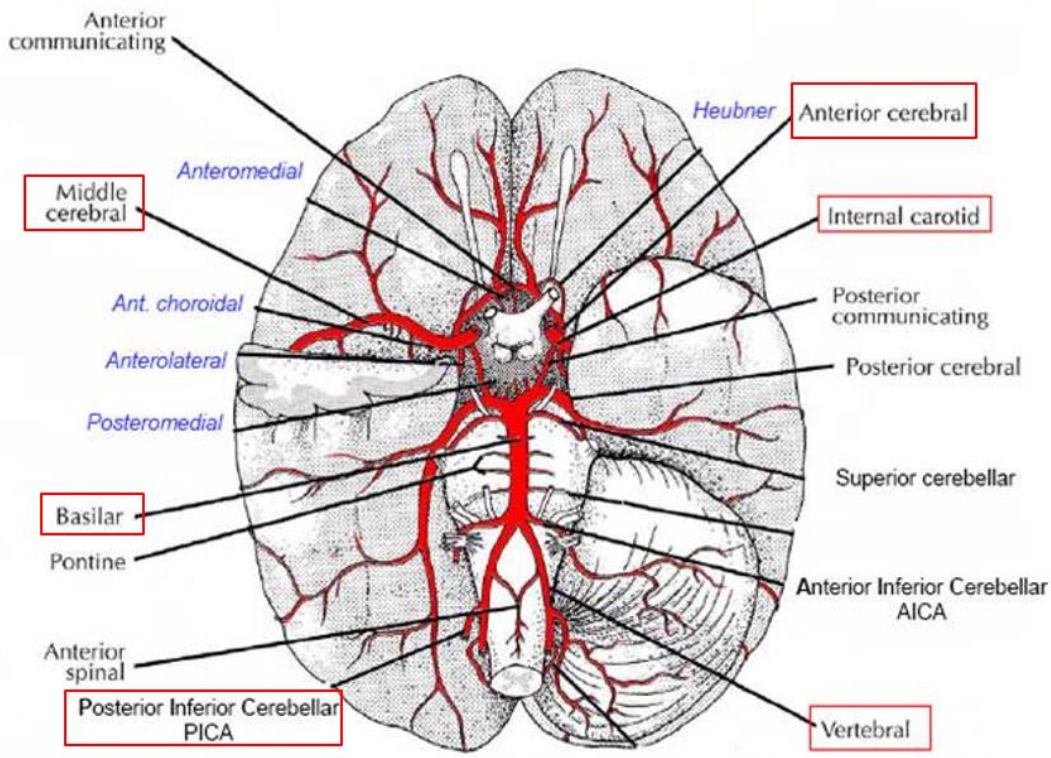
אספקת דם למוח

תפקידה של אספקת הדם למוח היא קריטית, כיוון שהמוח זקוק להרבה מאוד דם, וחייבים לשמור על אספקת דם רציפה אך מבוקרת (על מנת למנוע כניסה של פתוגנים למוח). יש מעבר של נוטריינטים בין דם למוח, אך לא כל הדם עובר ישירות (בעקבות מחסום הדם-מוח שמסנן אילו מרכיבים מהדם יכנסו למוח). עם זאת, זה שמחסום הדם-מוח קיים, לא אומר מן הסתם שדם לא מגיע למוח.

עורקים הם כלי דם מהלב אל כיוון האיבר. כיוון שהוא מגיע מהלב, הוא מכיל יותר גלוקוז וחמצן בהשוואה לדם לורידים. עורקים במוח עוברים ב-sub arachnoid space. יש שני עורקים עיקריים במוח:

1. **ה–Vertebal Arteries** הם שני עורקים שמגיעים מכל צד של המוח, נפגשים באזור הפונס ומתחברים לעורק אחד גדול בשם **Basilar Artery**. הוא עובר על החלק הונטרלי של גזע המוח. הם מספקים את רוב הדם לצרבלום ולגזע המוח.
2. **הקרוטיד הפנימי Internal Carotid Artery** הוא העורק העיקר שמספק דם למוח (הוא העיקרי שמספק דם להמיספרות).





כמו כן ישנו העורק הפחות משמעותי **External Carotid** שמספק דם לאיזור הפנים והגרון.

נשים לב שבחלק יותר אנטריורי של המוח, ההמשך של ה– Basilar מתחבר לInternal Corotid. למעשה ה-Basilar מתפצל ויוצר את ה-**Circle of Willis**, שגורם לכך שיש יתירות באספקת הדם למוח כך שבמקרה של שבץ (כלומר ממש באזור של המעגל עצמו, כי אם יש חסימה באחד מהפיצולים שיוצאים מתוכו זה כבר לא יעזור), עדיין תתקיים אספקת דם לכל חלקי המוח. כך שאאם יש חסימה בעורק מסויים, למשל ב Internal Carotid, באופן תיאורטי ניתן לעקוף אותה ע"י הזרמת הדם דרך הcommunication arteries מה- Basilar

אל האזורים שהקרוטיד הפנימי (שכרגע פגוע, נניח) מספק אליהם דם (ולהיפך). מערכת העורקים המוחית בעצם בנוייה כך, שהיא יודעת לעקוף חסימה. (מצב כזה לא קיים בלב, נניח).

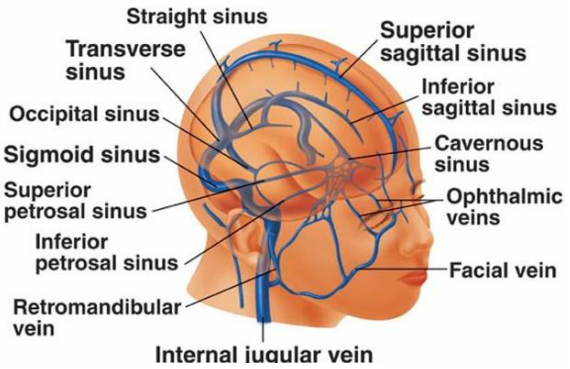
עם זאת חשוב להדגיש שגם עם הפיצוי של הדם שקיים אם עורק נחסם – חסימה בעורקים חשובים הוא שבץ מאוד רציני. (גם אם מעגל וויליס מצליח לפצות על הדם שלא עובר בעורק מסוים). נשים לב שכשאר עורק נסתם, עדיין דם חלקי ממשיך להגיע לאיזורים שהוא מספק אליהם דם. כלומר, הנוירונים עדיין מקבלים דם באופן חלקי, ולא נמצאים במצב של מוות מידי. מצד זה לא סותר את העובדה שאותו דם שלוקה בשבץ החסימתי יחווה ירידה בתפקוד (בהיקפים שונים כתלות במקום החסימה). נבחין שחסימה בעורקים של המעגל כן "נותנת" לרופאים עוד זמן קריטי להצלת המטופל (בזכות החיפוי). עבור עורקים שכבר יוצאים ומתפצלים ממעגל וויליס – האפשרות לפיצוי דם במקרה חסימה היא הרבה יותר נמוכה.

ורידים ונימים

ורידים הם כלי דם מהאיבר חזרה אל הלב. בדם שבורידים יש פחות נוטריינטים בהשוואה לדם בעורקים. הורידים במוח עוברים בתוך ה-dura. **נימים -** המעבר העיקרי של חומרים בין כלי הדם לתאים (ולנוירונים בפרט) מתבצע על ידי הנימים. כמו כן, הנימים מחברים בין עורקים ווורידים. הנימים עוברים כבר מתחת ל-pia. אחרי שנים עובר דרך הפיה, הוא עובר שוב דרך הsub arachnoid space. כל האיזורים הנראים בציור הם איזורים של ניקוז. מדובר בורידים. מה שקורה באיזורי ניקוז זה שהנימים מתחברים לורידים, שבתורם כבר עוברים בדורה.

סינוסים הם ורידים רחבים שמשמשים לניקוז.

<u>סינוסים וורידים שצריך לזכור:</u>



- **Superior Sagittal Sinus**: עובר ב– flax cerebri (האזור בין ההמיספרות שבו הדורה מתפצלת). אליו מתנקז הרבה דם מהמוח.

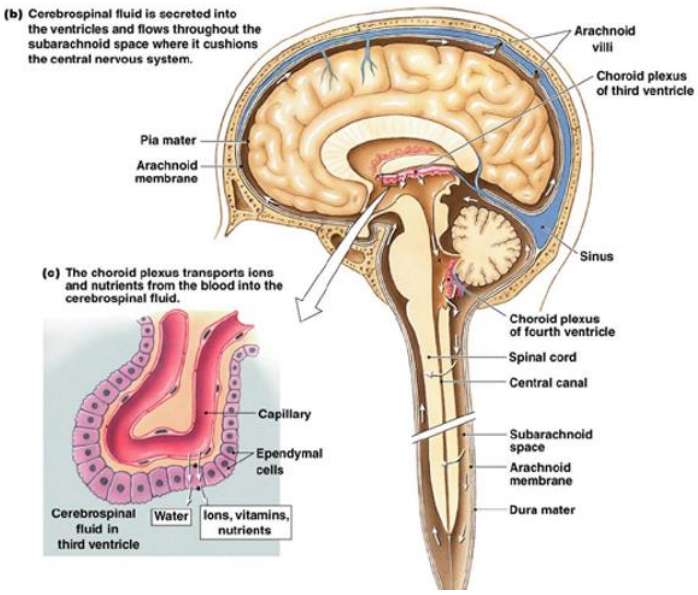
- **Transeverse Sinus** : סינוס שמנקז דם מאיזורים תת קורטיקליים בעיקר. מנקז גם בחלקים פנימיים של ההימספרות, ובחלקים של הבאזל גנגליה והתלמוס.

- **Internal Jugular Vein** וריד גדול ועיקרי שהרוב המוחלט של הדם במוח מנוקז דרכו..

ה-CSF וה-CHOROID PLEXUS

ברגע שהCSF יוצא מהחדרים, הוא בעצם נמצא בכל הsub arachnoid space, למרות שכיוון הזרימה הכללי שלו הוא כלפי מטה. הוא זורם לכיוון מטה ב – Central Canal (בצד הדורסלי) ועולה חזרה מעלה בצד הונטרלי לכיוון החיבור בין ההמיספרות. גם CSF שנמצא באזור הצרבלום זורם כלפי מעלה לכיוון החיבור בין ההמיספרות.

כל המערכת של הCSF מבוססת על לחץ (היחס בין כמות ה-CSF שנוצר לעומת הכמות שמנוקזת בכל רגע נתון). יש יותר לחץ על הנוזל ולכן הוא זורם מהר יותר מדם לדוגמא. בעקבות הלחץ הזה, ישנם גם איזורים בהם הCSF מתחלף יותר מהר או יותר לאט (כמו באזור התחתון בו הוא צריך להתנגד לכוח המשיכה).



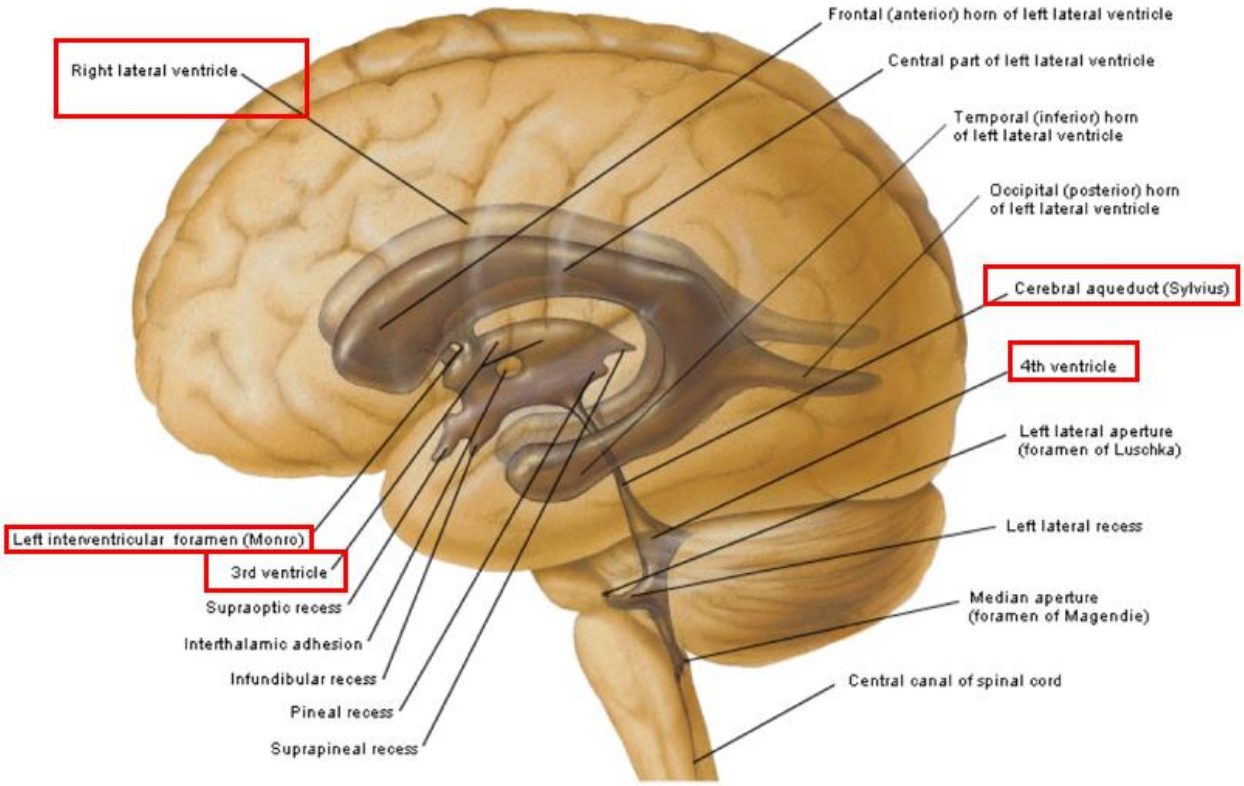
רוב הCSF נמצא דווקא ב-sub arachnoid space ולא בחדרים. יש הבדלים בנפח הCSF בחדרים בין אנשים שונים. פעם חשבו שCSF הוא סינון של הדם אבל היום כבר יודעים שזה לא נכון. היום יודעים שה chorid plexus לא רק מסנן את הדם אלא גם מפריש CSF. בין ה-CSF לחומר המוחי אין מחסום, וכל חדירה של חומר ל-CSF מאפשרת חדירה חופשית שלו למוח.

תפקידי ה-CSF

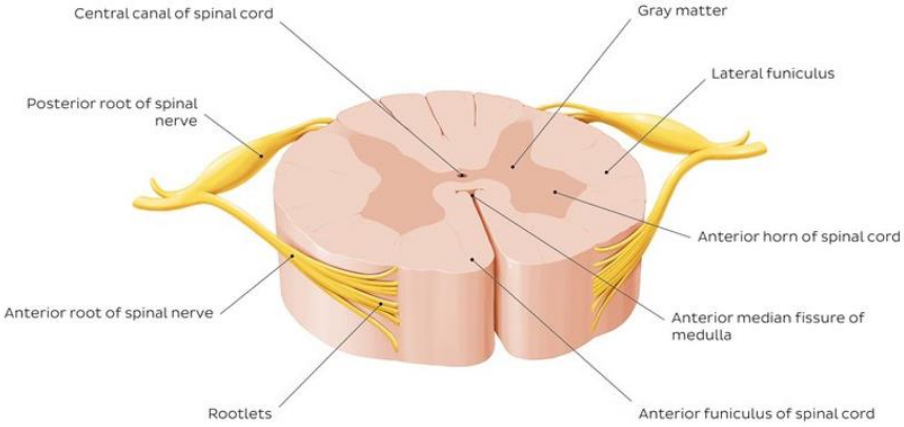
- הגנה וריפוד של המוח
- הורדת המשקל הסגולי והלחץ על הגולגולת
- סילוק פסולת מאזורי המוח
- מודולציה של אזורים שונים במוח ע"י העברת הורמונים

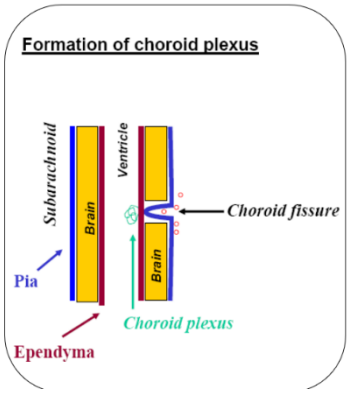
נפח ה-CSF בכל רגע נתון הוא 140-200 מ"ל והוא מוחלף 3-4 פעמים ביום. הוא מורכב באופן שונה מהדם, בכך שהוא מכיל פחות חלבונים וסוכרים ויותר יונים, ורמת החומציות שלו נמוכה יותר. ניתן להשתמש ב-CSF על מנת לאבחן מצבים פתולוגים שונים – כגון איתור פתוגנים במוח, בדיקה של תאי דם מסוימים ועוד.

יצירת ה-CSF



הCSF עובר מהחדרים הלטרלים (חדר אחד בצורת C בכל אחד מהצדדים של המוח) אל החדר השלישי, שנמצא בין ההמיספרות והתלמוסים (השמאלי והימני). החיבור בניהם נקרא **interventicular foramaen** / **foraman of Monro** (יש אחד ימני ואחד שמאלי, והם נמצאים בין החדרים הלטרלים לחדר השלישי) והם חלק ממערכת החדרים. מתוך כל חדר לטרלי יוצא foraman שמחבר אותו לחדר השלישי. מה שמחבר בין החדר השלישי לחדר הרביעי הוא ה-**Cerebral Aquaduct** שעוברת באמצע של המידבריין. החדר הרביעי נמצא בין הפונס לצרבלום. משם הנוזל עובר לחוט השדרה דרך ה-Central Canal (חור קטן במרכז חוט השדרה).

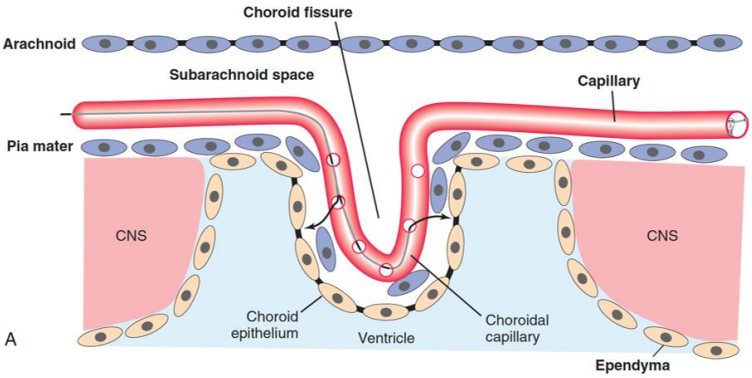




בכל החדרים יש cxlorid plexus ונוצר CSF. גודל החדרים מעיד על גיל המוח. ככל שהמוח יותר זקן, החדרים שלו יותר גדולים כיוון שיש מוות של חומר מוחי, והחדרים ממלאים את החלל שנוצר כתוצאה ממוות זה.

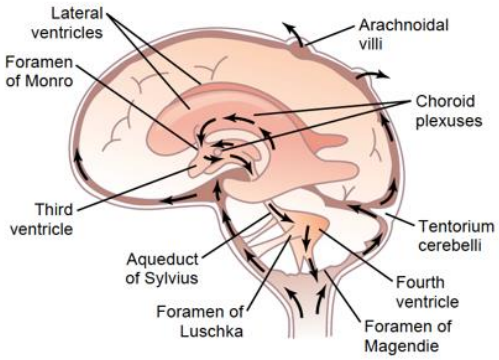
ה-**Choroid plexus** הוא הרקמה היוצרת את ה-CSF שנמצאת ברצפת החדרים הלטרליים, בתקרת החדר השלישי ובחדר הרביעי. רקמה זו נוצרת כקיפול של הפיה לעבר החלל התוך מוחי עד שהיא באה במגע עם ה**אפנדימה** (שכבת האפיתל המרפדת את החללים מבפנים).

בציור ניתן לראות במרכז בלבן את החלל של החדר (המבנה דומה בכל החדרים). באדום ניתן לראות את הקירות של החדרים שמורכבות מתאי אפנדימה. השכבה הבאה (בצהוב) היא חומר מוחי. בכחול יש את שכבת הפיה, שכאשר נים מגיע אליה הוא "דוחף" אותה לתוך החומר המוחי עד שהיא נוגעת בשכבת האפנדימה, כאשר השקע הזה שנוצר נקרא Choroid fissure ובקצה שלה (במפגש בין הפיה לאנדימה) זהו ה- Choroid Plexus (בירוק).



כלומר, נוטריינטים שעוברים מהדם ל-CSF עוברים שלוש ממברנות – של הנים, של הפיה ושל האפנדימה.

Active Transport הוא מעבר של חומר כנגד מפל הריכוזים שלו (לדוגמה רפולריזציה אחרי פוטנציאל פעולה דורש הכנסה של נוירונים לתא כנגד מפל הריכוזים). בהקשר ל-CSF, עובר נתרן מהדם ל-CSF ב-Active Transport.



ה-CSF לא רק נוצר בדם אלא גם מתנקז לדם (רובו כאמור עולה בין שתי ההמיספרות ואז מתנקז דרך ה-Arachnoid Villi . אל ה-Superior Sagital Sinus. ה-CSF מנוקז לתוך הוריד, כיוון שהלחץ שה-CSF יוצר גדול יותר מלחץ הדם, דם מהוריד לא יכול לחזור לתוך הזרם של ה-CSF ו"לזהם" אותו.

הרצאה 6 ותרגול 3 – מערכת העצבים הפריפריאלית והקשר שלה עם ה-CNS

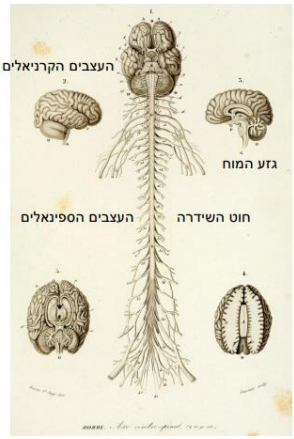
נתחיל מלדבר על האזור הסומטו-סנסורי בקורטקס, אליו מגיעה כל האינפורציה הסומטו סנסורית (בחלוקה לאזורים לפי האיברים בהם התבצעה החישה). בשיעורים הקודמים הזכרנו כמה דרכים בהם המוח והגוף מתקשרים – לדוגמא מערכת הדם (דרך מוגבלת ומאוד איטית), ומערכת העצבים הפריפריאלית PNS (שמהירה יותר, ומאפשרת להעביר מידע מהמוח ואל המוח).

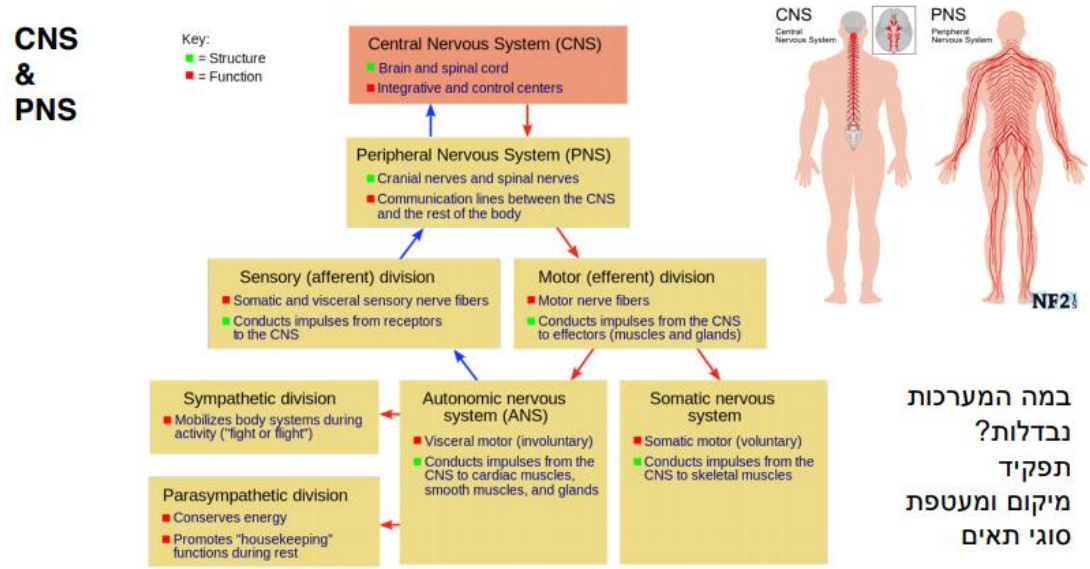
מערכת העצבים הפריפריאלית PNS

מערכת העצבים הפריפריאלית מורכבת משני סוגים של עצבים:

- **עצבים ספינאליים –** עצבים שיוצאים / נכנסים לעמוד השדרה
- **עצבים קרניאליים** – עצבים שמגיעים לגזע המוח בעיקר מהראש והצוואר, ויוצרים גרעינים בגזע המוח.

העצבים האלו מהווים את התקשורת העיקרית של ה-CNS עם שאר הגוף.



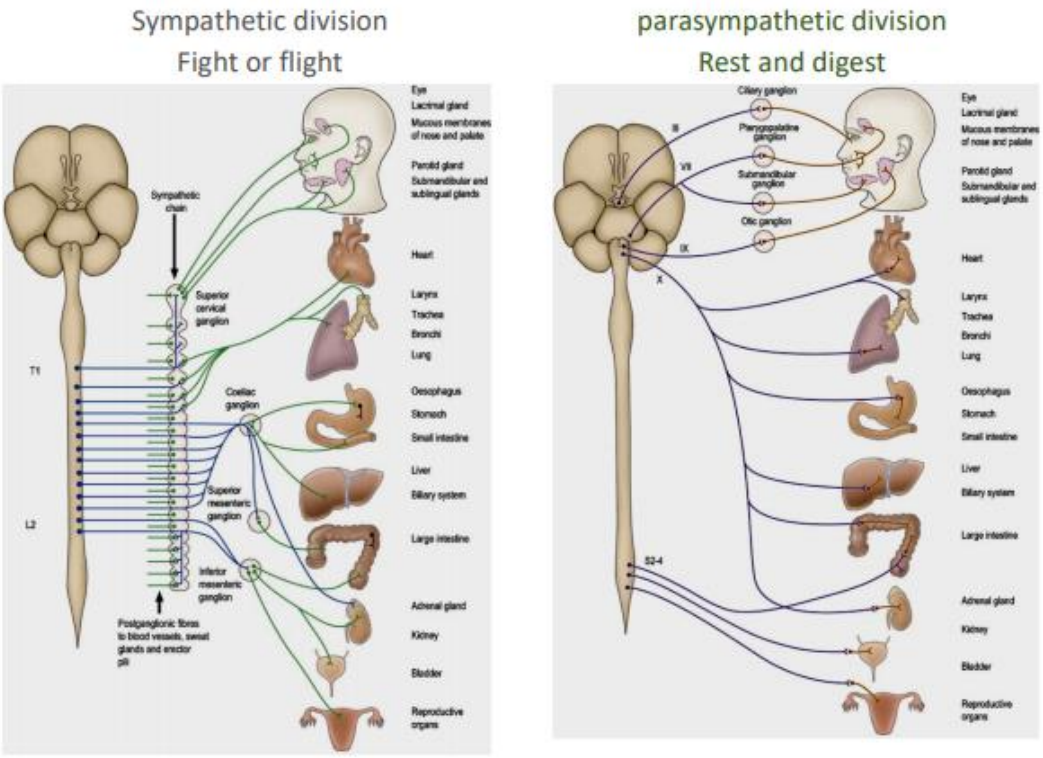


במערכת העצבים המרכזית יש אינטגרציה של מידע מהרבה מקורות שונים, ובה מתבצע שקלול של המידע וקבלת החלטות בעקבותיו. במערכת העצבים הפריפריאלית מתבצעת מסירה וקבלה של מידע מה-CNS (באמצעות העצבים הספינאליים והקרניאליים). המטרה הראשית של מערכת העצבים הפריפריאלית היא כאמור לבצע תקשורת בין ה-CNS לשאר הגוף. מערכת העצבים הפריפריאלית מתחלקת לשניים:

- **מערכת העצבים הסנסורית / Afferent –** במערכת זו יש עצבים סנסוריים (שהם סומטיים / ויסרליים) והיא מעבירה מידע מרצפטורים שנמצאים בכל הגוף למערכת העצבים המרכזית. מדובר לא רק בחמשת החושים אלא גם תחושות נוספות (כמו כל התחושות שמצוינות בתמונה משמאל), כמו כאב, טמפרטורה, מיקום האיברים שלנו (Proprioception, שנמדדת ע"י אורך השרירים והגידים) ועוד. אפשר לחלק את מערכת העצבים הסנסורית לשני חלקים:

- **המערכת הסומטית:** אחראית לקשר עם איברים חיצוניים יותר ולתחושות כמו מגע, כאב, לחץ, רעד, טמפרטורה ומיקום איברים (גפיים, עור). בנוסף אחראית על חוש השמיעה, הראיה ושיווי משקל. סוג המידע שיתקבל תלוי בסוג הרצפטור הסומטו-סנסורי.
- **המערכת הויסראלית:** אחראית להעביר מידע על האיברים בתוך הגוף – מתיחה שלהם, כאב, טמפרטורה, שינויים כימיים, בחילה ורעב. בנוסף אחראית על חוש הטעם וחוש הריח.

- **מערכת העצבים המוטורית / Efferent –** במערכת זו יש עצבים מוטוריים, והיא מעבירה מידע ממערכת העצבים המרכזית לכל אחד מהשרירים והאיברים. מערכת זו מתחלקת ל:
  - **מערכת סומטית –** אחראית על תנועות רצוניות (נשלטות).
  - **מערכת אוטונומית ANS –** שולטת על שרירים ויסרליים (שרירים פנימיים שעוטפים איברים, אלו שרירים לא רצוניים – כמו לב, בלוטות וכו'). מערכת זו מתחלקת ל:
    - **המערכת הסימפטטית** – רשת העצבים שיוצאת מעמוד השדרה לאיברים שונים בגוף. מערכת של "מצב המנוחה" / התפקוד התקין – היא מעבירה פקודות של "שגרה", כמו ניהול משק הדם במצב שגרה (נגיד להעביר דם למערכת העיכול לאחר האוכל). נמצאת בחלקים האמצעיים של חוט השדרה.
    - **המערכת הפרא-סימפטטית** – רשת עצבים שיוצאת מגזע המוח או מהחלק התחתון של עמוד השדרה לאיברים שונים בגוף. זוהי מערכת של מצב "הלחם או ברח", וגורמת לשינוי פיזיולוגי מאוד מהיר (כמו הזרמת אדרנלין, הסטת דם ממערכת העיכול ללב ועוד). נמצאת בחלק העליון והתחתון של חוט השדרה.

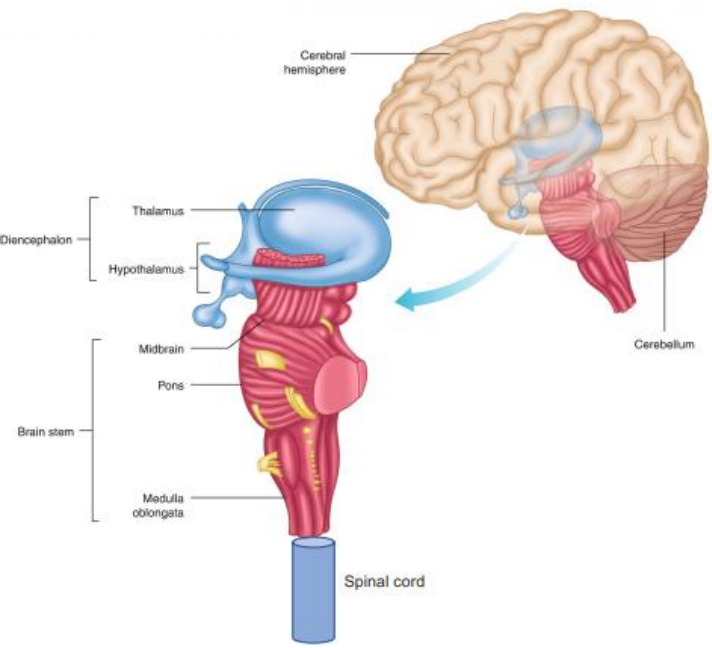


מערכת ה-ENS-ENTERIC NERVE SYSTEM

זוהי מערכת עצבים של המעי שפועלת בנפרד ממערכת העצבים הפריפריאלית. היא כוללת מעגלים עצביים ששולטים על התנועה, זרימת הדם, הפרשת חומרי עיכול, ספיגת חומרים מהמזון, ופעולות חיסוניות ואנדוקרינית (הורמונלית) במעיים. פעילות המערכת הזו קריטית לפעולת המעי. המערכת הזו מקושרת למערכת הסימפטטית והמערכת הפרא-סימפטטית.

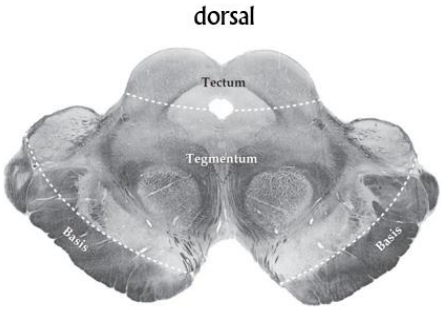
גזע המוח

זהו אזור קטן יחסית אך חשוב מאוד מבחינה קלינית. זהו האזור הקדום ביותר מבחינה אבולוציונית. הוא בעל אנטומיה דחוסה ושלל תפקודים. פגיעה מינורית בו יכולה להיות הרת אסון.



תפקידי גזע המוח:

- התפקיד המרכזי של גזע המוח הוא שליטה על זרם ההודעות בין המוח לבין שאר הגוף. בין היתר ישנן מסילות של אקסונים שעוברים בתוך גזע המוח ומגיעים לקורטקס ולצרבלום. נמצאים שם גם עצבים קרניאלים (שהם חלק ממערכת העצבים הפריפריאלית) שאוספים מידע מהראש והצוואר ומתחברים ישר לגזע המוח (לאזורים שנקראים "גרעינים", שהם אזורים שמגיעים אליהם הרבה עצבים).
- שליטה על פעולות גופניות בסיסיות כמו נשימה, בליעה, דופק, לחץ שם, מודעות.
- אחראי למעגל השינה והערות.



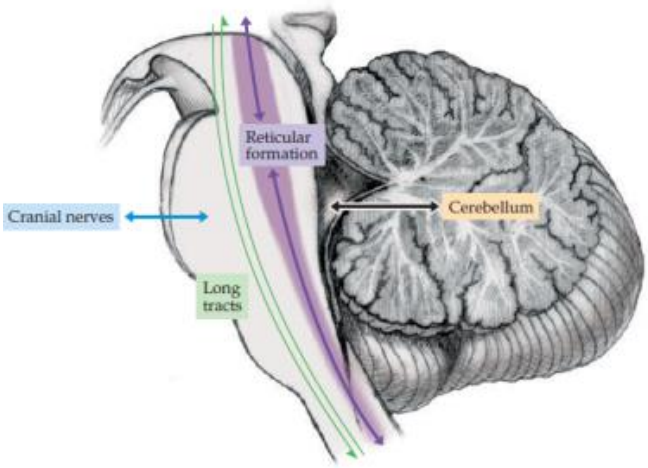
גזע המוח מורכב משלושה חלקים –

- **מידבריין Midbrain –** אליו מגיעה אינפורמציה שקשורה לראיה, שמיעה, תנועת עינים ותנועות הגוף. בנוי משלושה חלקים:
  - **טקטום** (דורסלי ל- Cerebral Aquaduct)
  - **טגמנטום** (בחלק שאנטריורי ל-Cerebral Aquaduct)
  - **Crus Cerbert** / Basis (בחלק הכי אנטריורי) שמכיל כמעט רק מסלולים מוטוריים.
- **פונס Pons –** בו יש מעבר אינפורמציה שקשורה לרפלקסים, תנועה מוטורית וניתוח (אנליזה) של תחושות סנסוריות.
- **מדולה אובלונגטה Medulla Oblongata –** אחראית לתפקודים חיוניים של הגוף (כמו נשימה, דופק) הקשורים למערכת האוטונומית, כמו כן מכילה מסילות שעוברים בהן אקסונים מוטוריים וסנסוריים.

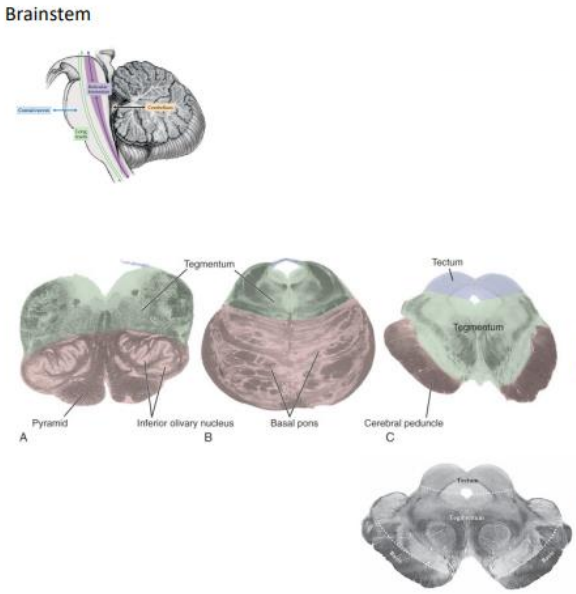
יש אזור נוסף שנקרא **Reticular Formation (התצורה הרשתית)** שהוא אוסף של גרעינים לאורך גזע המוח, ואחראי למעגל השינה-ערות ולתפקודים מוטוריים, אוטונומיים ורפלקסיים (כמו נשימה, קצב לב, טונוס שרירים ויציבה). הוא נמצא באזור של הטגמנטום. יש לו פונקציות אינטגרטיביות (כלומר הוא מקבל אינפורמציה ממקורות שונים ועושה להן אינטגרציה).

נסתכל על חתך **אורכי** של גזע המוח. נראה שאפשר לחלק את החלקים הפנימיים שלו ל:

- מסילות ארוכות של חומר לבן (מסילות של אקסונים שמקשרים בין המוח לגוף), שמהווים את רוב הנפח של גזע המוח.
- מסלולים וגרעינים הקשורים לצרבלום.
- גרעינים של עצבים קרניאליים ומבנים סמוכים.
- ה-Reticular Formation.



נסתכל כעת על חתכים **רוחביים** שונים של גזע המוח:



בחתכים ברמות השונות של גזע המוח ניתן לראות שלושה אזורים בסיסיים:

Tectum.1 (“roof”)- האזור הפוסטריורי למערכת החדרים. האזור היחידי בו יש רקמה נוירונלית משמעותית הוא הטקטום במידבריין.

Tegmentum.2 (“covering”)- האזור האנטריורי למערכת החדרים. הוא כולל את רוב המבנים שקיימים בגזע המוח (גרעינים, מסלולים סנסוריים reticular formation וכו')

Basis.3- האזור הוונטרלי ביותר. כולל בעיקר מסלולים מוטוריים שיורדים מהקורטקס אל חוט השדרה, אל גרעינים של עצבים קרניאליים ואל גרעינים בפונס.

עצבים קרניאליים

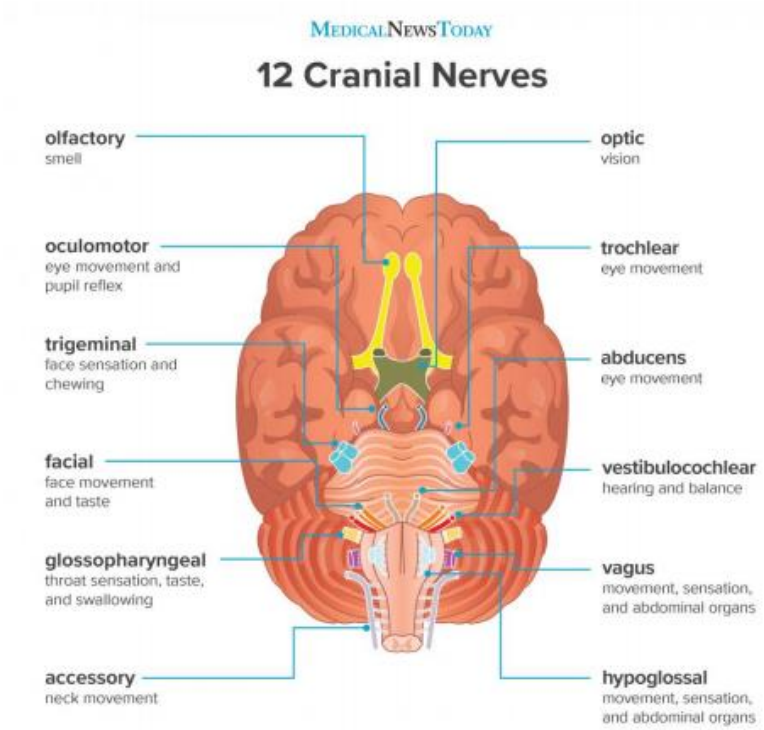
רובם מגיעים לתוך גזע המוח ויוצרים שם גרעינים, כאשר לכל גרעין יש מיקום ותפקוד משלו. לפי נעמי אין צורך לדעת את **כל** 12 הגרעינים השונים, אלא רק להבין אילו אינפורמציה העצבים הקרניאליים מעבירים. רובם מגיעים לאזורים שונים של גזע המוח (המידבריין, הפונס והמדולה) ויש רק 2 עצבים קרניאליים שלא מגיעים לגזע המוח – העצב האולפקטורי (שהוא חלק ממערכת הלימבית) ותצלובת הראיה Optic nerve. רוב שאר הגרעינים מעבירים אינפורמציה שקשורה לפנים ולצוואר (תנועת עיניים, תחושה בפנים ובצוואר, בליעה, שיווי משקל ועוד). חלק מהעצבים הקרניאליים הם רק מוטורים או רק סנסוריים, וחלקם הם גם מוטוריים וגם סנסוריים.

נזכיר גם את **עצב ה-Vegus** שהוא עצב מאוד ארוך שעובר בהרבה איברים שונים בגוף (לב, ריאות, מערכת העיכול, אוזן ועוד). יש לו גם תפקיד מוטורי (מעביר פקודות ללב, לריאות ועוד) וגם תפקיד סנסורי (מעביר מידע מהלב, הריאות ואיברים נוספים בגוף). הוא מכסה את כל חלל הבטן.

המיפוי המדויק של העצבים הקרניאליים, אפשר לעשות בדיקה רפואית פשוטה של התפקוד כדי לזהות פגיעה בעצבים הקרניאליים (לדוגמא בדיקה פשוטה של תנועות עיניים יכולה להעיד על פגיעה בגרעין 3 / 4 / 6).

בשונה מהמערכת הספינאלית, אם יהיה עצבוב של המערכת האוטונומית בעצב קרניאלי כלשהו, זה יהיה בהכרח של המערכת הפרא-סימפטטית (כי עצבובים סימפטיים מגיעים מהחלק המרכזי של חוט השדרה, כלומר לא נמצאים בחלק העליון שלו בצמוד לגזע המוח).

עצבים קרניאליים שחשוב להכיר:

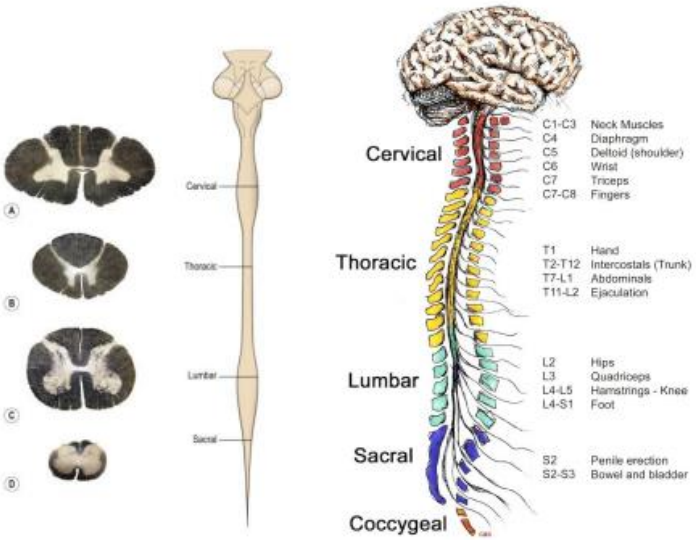


- **1 – אולפקטורי:** בעל תפקיד סנסורי בלבד (ריח). ל-Olfactory tract תפקיד מרכזי בניתוח הריח, והיא מעבירה את האינפורמציה הסנסורית (שמגיעים מהרצפטורים באף) ישירות לאזורי הריח בקורטקס. העצב הנו אך ורק החלק שמחבר בין רצפטורי הריח לבין הבאלב (הגרעין) ואינו כולל את האולפקטורי טראקט. זהו מידע איפסי-לטרלי, כלומר לא חוצה לצד השני של המוח.
- **2 – אופטי:** העצב הראייתי מגיע מהרטינה אל ה-optic chasma. מידע משדה ראיה שמאלי משתי העינים מנותב ימינה, ומידע משדה ראיה ימני מנותב שמאלה. המידע ממשיך ב-optic tract לתלמוס ולגרעינים נוספים. הגרעין המרכזי שלו לא נמצא בגזע המוח אלא בתלמוס.
- **3 – אוקולומוטורי:** אחראי לתנועה הצידה של גלגל העין (שולט על 4 מתוך 6 השרירים המזיזים את גלגל העין) ושרירי העפעף. כמו כן יש בו רכיב ויסרלי מוטורי שאחראי על רפלקסים באישון. כלומר, התפקיד שלו מוטורי בלבד.
- **5 – טריג'מינלי:** בעל תפקיד סנסורי (מעביר מידע סנסורי מהפנים – מגע וכאב), ותפקיד מוטורי (הפעלת שרירי הלעיסה בלסת). זה עצב גדול ועבה.
- **7 – Facial:** בעל תפקיד מוטורי סומטי (שרירי הבעות פנים), מוטורי ויסרלי (עצבוב פרה-סימפטתי של בלוטות רוק), סנסורי סומטי (מגע מאזור האוזן), וסנסורי ויסרלי (טעם משני שליש הקדמיים של הלשון).
- **8 – Vestibulocochlear:** מעביר מידע סנסורי מהאוזניים – שמיעה ושיווי משקל. מידע אודיטורי מגיע ל-Cochlear Nucleus במדולה, מידע וסטיבולרי מגיע ל-Vestibular Nuclei וישירות לצרבלום.
- **10 – ואגוס:** הוא שונה מעצבים אחרים בכך שחוץ מעצבוב הראש והצוואר הוא ממשיך לשאר הגוף ומעצבב עצבים פנימיים. יש לו תפקיד מוטורי (שרירים רצוניים של הלוע וחלק משרירי הלשון), תפקיד מוטורי ויסרלי (עצבוב פרא-סימפטטי – שליטה בשרירים חלקים בבלוטון, בגרון ובבטן), תפקיד סנסורי ויסרלי (מידע סנסורי מאיברים פנימיים, מידע מרצפטורי מתיחה וכמורצפטורים באאורטה). בנוסף יש לו רכיבים סנסוריים חלקיים באוזן, וחלק קטן בקלט הסנסורי שקשור לתחושת הטעם.

עמוד השדרה והעצבים הספינאליים

יש 31 זוגות של עצבים ספינאליים שמסודרים בזוגות סימטריים (סה"כ 62 עצבים ספינאליים) שמכניסים / מקבלים מידע מעמוד השדרה. אורכו של עמוד השדרה אורכו 42-45 ס"מ והוא בעל קוטר מקסימלי של 1 ס"מ. הוא מחולק ל-31 מקטעים בחמישה אזורים שונים:

- Cervical (8 מקטעים)
- Thoracic (12 נקטעים)
- Lumbar (5 מקטעים)
- Sarcal (5 מקטעים)
- Coccygeal (מקטע אחד).

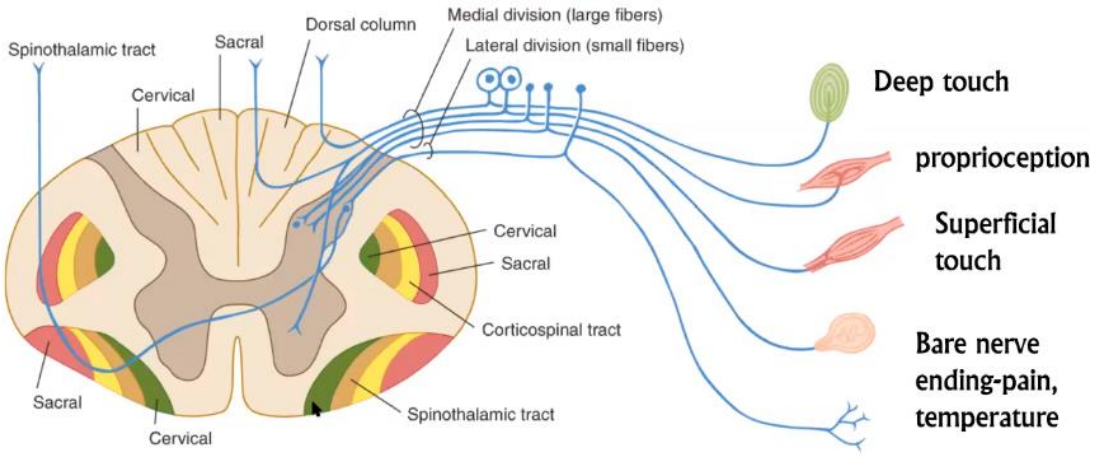


עובי ומבנה עמוד השדרה משתנה בין החלקים השונים שלו – הצורה אמנם דומה באופן כללי, אך הצורה והקוטר משתנים בין האזורים השונים כפי שניתן לראות בתמונה מימין.

עצב הוא לא חיבור בין שני נוירונים, אלא אחת משתי אפשרויות:

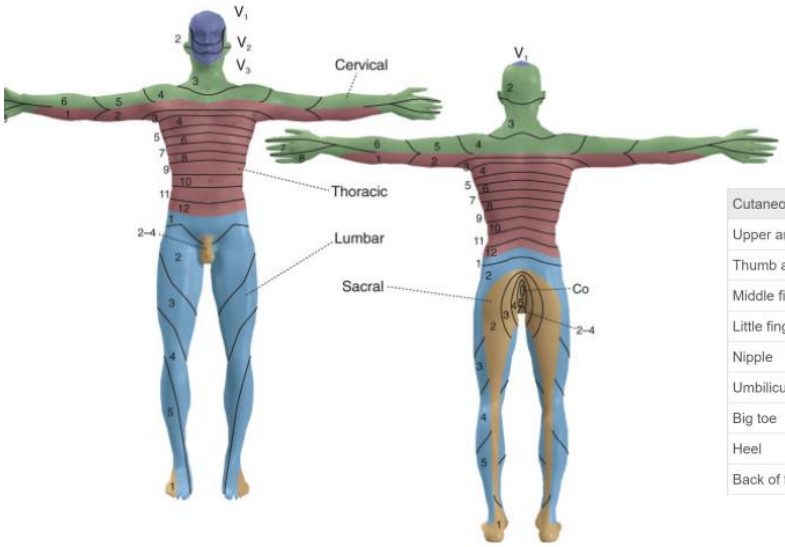
- **עצב סנסורי:** חיבור בין רצפטורים סנסוריים של חוש כלשהו לבין נוירון.
- **עצב מוטורי:** חיבור בין נוירון מוטורי לבין שריר.

עצב פתוח הוא עצב סנסורי שאין לו רצפטור בקצה, אלא מבנה שמזכיר סינפסה, ומזהה גירויים חזקים מספיק שיעבירו מידע אמפליטודי – כלומר לא מעביר אינפורמציה מורכבת אלא רק עוצמה.



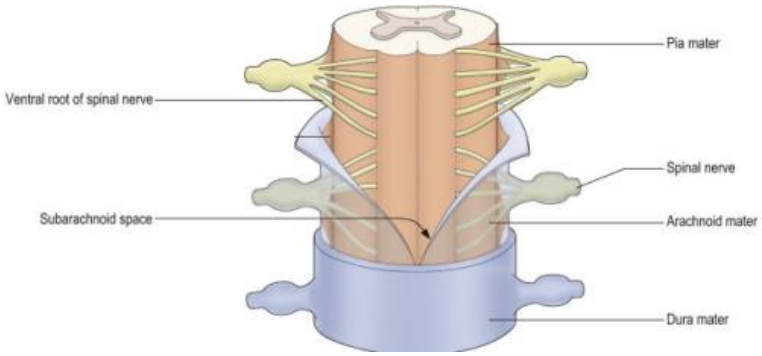
קיים סידור סומטטופי של סוגי הרצפטורים והקלטים בחוט השדרה – כלומר ניתן למפות את האזורים בחומר הלבן אליהם מגיע מידע מסוגים שונים של רצפטורים וממקומות שונים בגוף. כלומר, המידע הזה נשאר מופרד (לפי איברים וסוגי רצפטורים) ממש עד שהוא מגיע לקורטקס.

כל עצב ספינאלי מקשר בין אזור אחר בגוף למוח, כאשר בוצע מיפוי של התפקוד שלהם. באופן כללי עצבים הנמצאים נמוך יותר בעמוד השדרה מעצבבים אזורים נמוכים יותר בגוף. בתמונה למטה ניתן לראות מיפוי של ההשלכות של פגיעה באזורים שונים של עמוד השדרה (המיפוי נקרא מבנה דרמטומי).



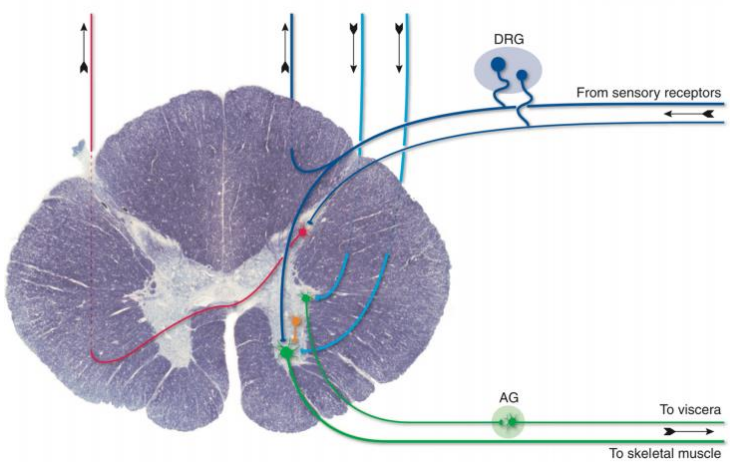
Cutaneous Area	Cord Segment
Upper arm (lateral surface)	C5
Thumb and lateral forearm	C6
Middle finger	C7
Little finger	C8
Nipple	T4
Umbilicus	T10
Big toe	L5
Heel	S1
Back of the thigh	S2

SPINAL MENINGES



קרום המוח (meninges) עוטף גם את חוט השדרה והעצבים הספינאליים. כמו במוח, הוא מורכב מהשכבות דורה, ארכנואיד ופיה. בשכבת ה--sub arachnoid space יש את נוזל ה-CSF שעוטף את עמוד השדרה.

נביט בשרטוט הבא שמדגים את כניסת ויציאת המידע לחוט השדרה:

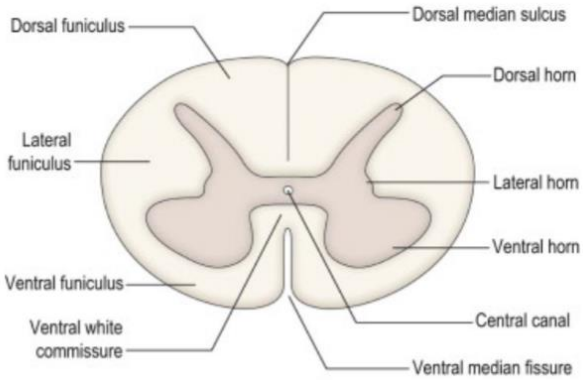


בטורקיז ניתן לראות את האקסונים של עצבים מוטוריים שמעצבבים נוירונים מוטוריים שגוף התא שלהם יושב בחוט השדרה (בירוק). האקסונים של הנוירונים המוטוריים האלו יוצאים מחוט השדרה ומעצבבים איברים בתור חלק ממערכת העצבים הפריפריאלית.

בכחול ניתן לראות אקסונים של עצבים סנסוריים שמגיעים ממערכת העצבים הפריפריאלית ונכנסים לתוך חוט השדרה. בחוט השדרה נמצאים נוירונים שניוניים שמעבירים אותו (באמצעות אקסונים ארוכים) למוח.

אותם עצבים סנסוריים יכולים להעביר מידע גם באופן לוקלי (לנוירונים שנמצאים בחוט השדרה). כמו כן ישנם נוירונים לוקליים (אינטרנוירונים).

חוט השדרה

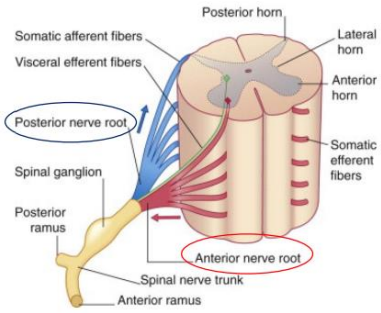


חוט השדרה מתחלק ל**חומר אפור** (בשונה מהמוח, זה החלק הפנימי) שכולל את:

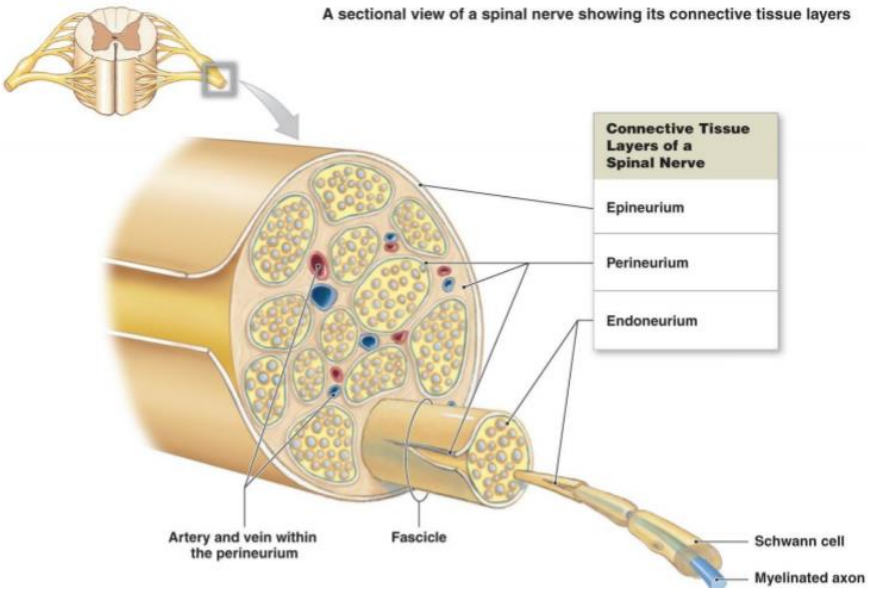
- Posterior (dorsal) horn שמכיל אינטרנוירונים סנסוריים ועצבי פרוג'קשן
- Anterior (ventral) horn שמכיל נוירונים מוטוריים,
- Intermediate grey matter (lateral horn) אזור ביניים שממנו יוצאים נוירונים מוטוריים שקשורים למערכת האוטונומית

כמו כן יש גם **חומר לבן** שכולל את ה- Posterior, Anterior וה- Lateral Funiculi.

העצבים הספינליים



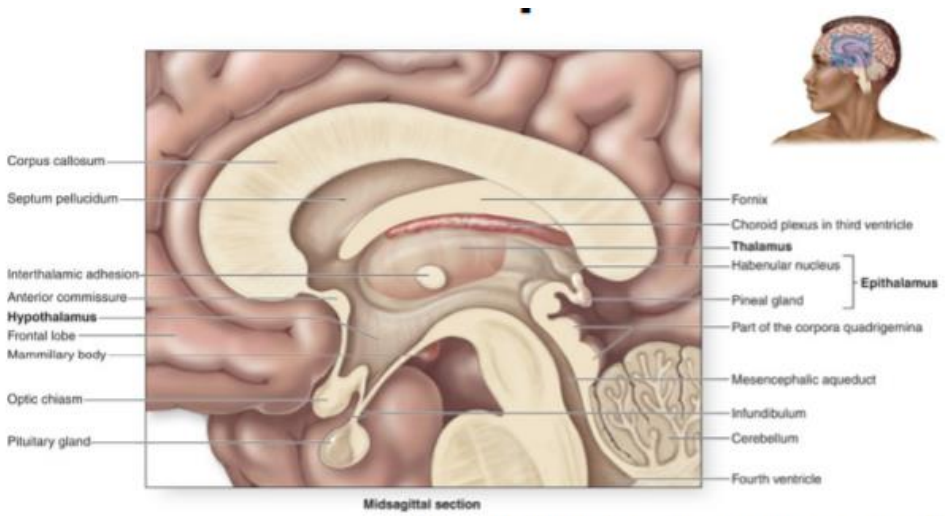
בחוט השדרה מערכות מוטוריות נמצאות באזורים ונטרליים / פוסטריורי (אחורי, בכחול בציור), ומערכות סנסוריות נמצאים באזורים דורסליים / אנטריוריים (קדמיים, באדום בציור). מכל מקטע של חוט השדרה יוצאים **Dordal (posterior) root** ו-**Ventral (anterior) root** היוצרים ביחד זוג עצבים ספינליים בכל מקטע (סגמנט).



כל עצב ספינלי הוא למעשה אוסף של הרבה מאוד אקסונים שמסודרים יחד במבנה ברור. ניתן לראות בציור אקסון בודד (עטוף במיילין ע"י תאי שוואן), כאשר אוסף של אקסונים כאלו מתלכד יחד למבנה בשם Fascicle שעטוף בממברנה. העצב הספינלי מכיל הרבה Fascicles וכן תאי דם.

תלמוס

התלמוס הוא חלק מהדיאנצפלון, והוא מקושר להרבה מאוד אזורים במוח. הדיאנצלפלון מחולק לכמה חלקים:



הדיאנצפלון מורכב מארבעה חלקים (דורסלי לוונטרלי):

1. **Epithalamus**- החלק הדורסלי הפוסטריורי, כולל את ה- pineal וה- habenula
2. **Thalamus** (= חדר ביוונית)
3. **Subthalamus** – החלק הוונטרלי הלטרלי (שייכים פונקציונלית לגרעינים הבזליים)
4. **Hypothalamus** – החלק הוונטרלי המדיאלי

ה**תלמוס** הוא המבנה הגדול ביותר בדיאנצפלון. הוא בעל מבנה אובלי סימטרי המקיף את החדר השלישי. הוא מורכב מיותר מ-20 גרעינים שונים, השולחים אקסונים לכל חלקי הקורטקס, לגזע המוח ולחוט השדרה. הוא מקבל קלט מכל הסיבים הסנסוריים (מלבד חוש הריח), ומהווה תחנת ממסר ובקרה על מסלולים סנסוריים ומוטוריים. בנוסף, יש לו קשרים ענפים עם המערכת הלימבית, הצרבלום והגרעינים הבזליים.

תפקידים מרכזיים של התלמוס:

- מהווה תחנת ממסר שמקשר בין מידע סנסורי לקורטקס.
- תחנת בקרה שבה יש סינון של המידע שיגיע לקורטקס בכל נקודת זמן (גם מידע מהקורטקס עצמו – כלומר מידע יוצא מהקורטקס, עובר עיבוד בתלמוס וחוזר לקורטקס). כלומר, המידע אינו תמיד עובר במלואו.

לתלמוס יש שני סוגים של קלט:

- Specific inputs – המידע הספציפי שהגרעין יעביר לתחנה הבאה (כולל גרעינים סנסוריים, מוטוריים ולימביים)
- Regulatory inputs – קלט שמגיע מהקורטקס, מה-reticular nuclei ומה-reticular formation.

הרוב המוחלט של הקלט (65% מהקלט) הוא רגולטורי. רוב הנוירונים באזור זה הם אינטרנוירונים (שמכילים גוף תא עם אזור דנדריטי ואקסון ארוך לכיוון אחד), כאשר רובם הם אינטרנוירונים ארוכים שמחברים בין אזורים שונים, אך יש גם אינטרנוירונים לוקליים שאחראיים לבקרה.

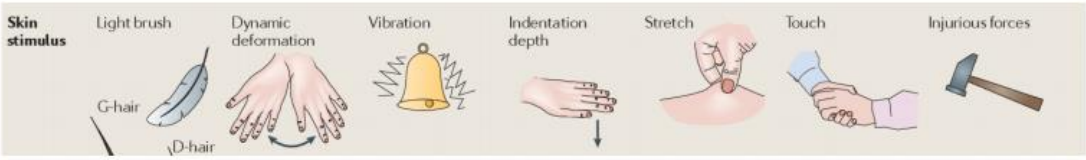
בתלמוס יש גרעין בשם VPL שמקבל מידע מהמסלולים הסומטוסנסוריים העולים.

הרצאה 7 ותרגול 3 – רצפטורים סנסוריים וכאב

רצפטורים

רצפטורים סנסוריים[1]

המודולים של המערכת הסומטוסנסורית כוללים – מגע, לחץ, ויברציה, כאב, פרופריוספציה, טמפרטורה, קינסטזיה (תפיסה של תנועה). המידע שעובר כולל מידע על סוג הגירוי, מיקום הגירוי, משך הזמן והעוצמה שלו.

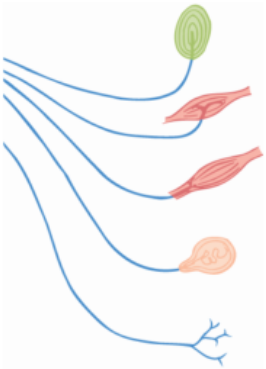


מידע סומטוסנסורי מועבר מהגוף באמצעות נוירונים שמעצבבים נוירונים בחוט השדרה. המידע עובר דרך הנוירון הסנסורי (תא הרצפטור) אל עמוד השדרה ומשם למוח. יוצא דופן הוא מידע סנסורי מהראש, הפנים וחלל הפה, שלא מועבר לחוט השדרה אלא באמצעות העצב הקרניאלי הטריג'מינלי (העצב הקרניאלי החמישי) ודרך גזע המוח.

תפקידי **הרצפטור** הוא להתמיר גירויים לפוטנציאלי פעולה, ולהעביר את המידע למערכת העצבים המרכזית. הרצפטור הספציפי בקצה הנוירון הסנסורי קובע את סוג הגירוי אותו הנוירון חש – מכני, כימי או תרמי. סוגי התאים נבדלים גם במעטפת ובמיילין.

סוגי רצפטורים

נחלק את הרצפטורים לסוגים לפי ה-**Adequate Stumulus** שלהם, כלומר סוג הסיגנל שהם הכי רגישים אליו:



1. **כמורצפטורים:** מזהים את הנוכחות של כמיקלים. ריח, טעם וגירויים פנימיים רבים (כמו PH וריכזים מטבוליים).
2. **מכנורצפטורים:** מזהים מגוון כוחות מכניים, כמו:
   - רצפטורים למגע
   - רצפטורים שמנטרים אורך ומתח בשרירים
   - רצפטורים אודיטוריים
   - רצפטורים וסטיבולריים
3. **פוטורצפטורים:** מזהים אור (לדוגמא רצפטורים ויזואליים ברטינה)
4. **תרמורצפטורים:** מזהים שינויים בטמפרטורה.
5. **Nociceptor-ים**: מזהים כאב. משלבים רמה שונה של רגישות לשינויים מכניים, תרמיים, וכמיקליים.

אצל חיות יש רצפטורים מעניינים נוספים, כמו נחשים שיש להם רצפטורים של אינפרא-אדום שמאפשרים להם לזהות את החום שנפלט מהטרף שלהם, ציפורים שיש להן מגנטורצפטורים שעוזרים להם לנווט, או דגים מסוימים שיש להם אלקטרורצפטורים שעוזרים להם לנווט במים.

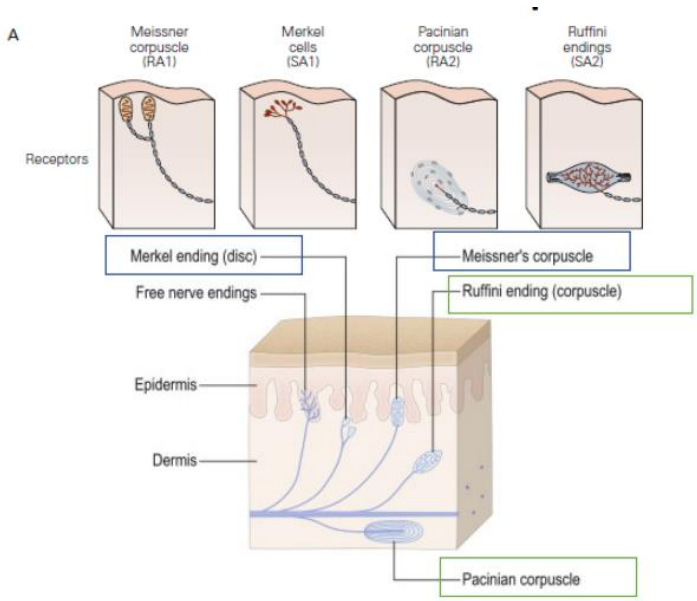
---

[1] ראיתי את התרגול לפני שראיתי את ההרצאה, אז הרבה חלקים בסיכום של ההרצאה נראים מאוד חלקיים ביחס לכמות המידע שנאמר בה – זה רק בגלל שהחומר הזה כבר סוכם בסיכום התרגול שבעמודים הקודמים 😊

בין רצפטורים שונים יש שוני ב**שדה הרצפטיבי** (מאיזה אזור הם מעבירים סיגנל – ככל שהרצפטור מכסה שטח יותר גדול נאמר שהשדה הרצפטיבי גדול יותר). יש רצפטורים שמכסים אזור גדול (לדוגמא רצפטורים למגע בגב) ויש רצפטורים מאוד ממוקדים (כמו רצפטורים למגע בקצות האצבעות). היחס בין היצוג של המידע בקורטקס לבין גודל השדה הרצפטיבי הוא הפוך – ככל שהשדה הרצפטיבי יותר גדול, הייצוג בקורטקס הוא יותר קטן (כי יש פחות אינפורמציה שצריך לעבד).

מכנורצפטורים

שני סוגים עיקריים של מכנורצפטורים שנבדלים זה מזה בעומק בו הם נמצאים:



- **רצפטורים חיצוניים:** הנוירון מעצבב מספר איברי חיישן (10-15 חיישנים). השדה הרצפטיבי קטן וממוקד. יש שני סוגים של רצפטורים חיצוניים:
  - SA1 (Slowly Adaptive) - מאופיין בכך שהוא יורה רק כאשר הגירוי משתנה.
  - RA1 (Rapidly Adaptive) - מאופיין בכך שהוא בעל קצב ירי קבוע בכל זמן הגירוי.
- **רצפטורים עמוקים:** הנוירון מעצבב איבר חיישן יחיד. השדה הרצפטיבי גדול. גם כאן יש את אותם שני סוגים של רצפטורים:
  - SA2 (Slowly Adaptive) - מאופיין בכך שהוא יורה רק כאשר הגירוי משתנה.
  - RA2 (Rapidly Adaptive) - מאופיין בכך שהוא בעל קצב ירי קבוע בכל זמן הגירוי.

רצפטורים לפרופריוספציה הם גם מכנורצפטורים - הקלט ה-afferant משרירי השלד מספק מידע על מיקומם היחסי של איברי הגוף, והוא מגיע משני סוגים של מכנורצפטורים:

- **Golgi tendon organ –** איבר הגיד ע"ש גולג'י. נמצא בין השריר והגיד ומספק מידע על מתיחת השריר.
- **Muscle Spindle –** כישור השריר. נמצא במקביל לסיבי השריר הרגילים ומספק מידע על אורך השריר.

תרמורצפטורים ונוסיצפטורים

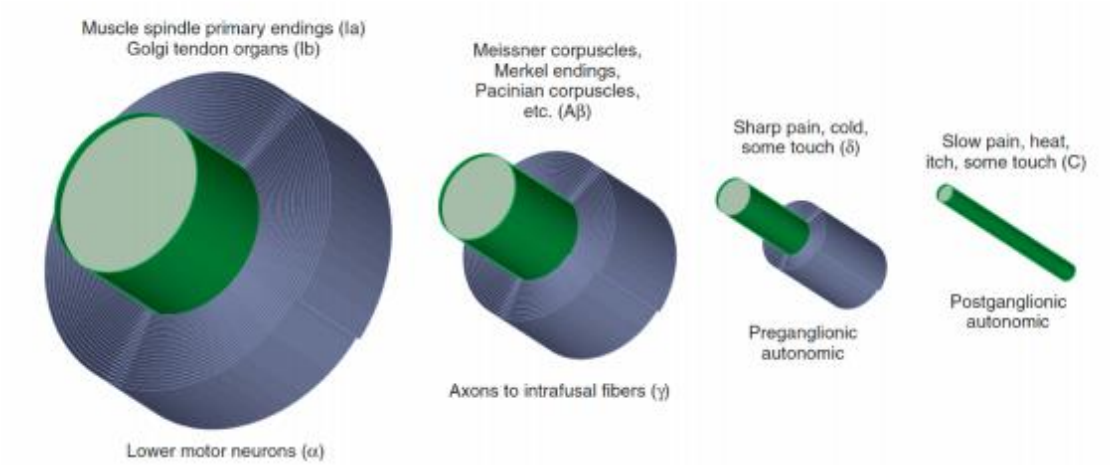
אלו רצפטורים למגע שאינו דיסקרימינטיבי (מגע שאינו קשור לזיהוי גודל, צורה ומרקם ע"י העור) / טמפרטורה / כאב, והם כולם סיבי עצב בעלי קצוות חופשיים (שאינם מצופים בממברנה והרגישות שלהם מאוד גבוהה).

תרמורצפטורים – יש כמה סוגים של תרמורצפטורים – כאלו שמזהים חום (מ-35 מעלות ל-45 מעלות) וכאלו שמזהים קור (מ-17 מעלות עד 35 מעלות). התרמורצפטורים שמזהים טמפרטורות קיצוניות יותר מתויגים כנוסיצפטורים (רצפטורים לכאב). חלקם מגיבים גם למולקולות שמגיעות מצמחים (לדוגמא מנטה שיוצרת תחושת קרירות ופלפלים חריפים שיוצרים תחושת חום). תרמורצפטורים מגיבים לשינוי טמפרטורה באופן הדרגתי – כלומר קצב הירי יעלה ככל שהטמפרטורה גבוהה יותר.

מגע לא דיסקרימנטיבי עובר ע"י מכנורצפטורים עם סף הפעלה גבוה – high-threshold mechanoreceptors. אלו מכנורצפטורים שמגיבים לכל גירוי חזק, שיורים בקצב גבוה שמצביע על משך הגירוי, ומספקים מידע על הגירוי והשפעתו.

נוסיצפטורים – לרוב הנוסיצפטורים יעבירו את המידע דרך אקסונים חסרי מיילין (אקסונים בעלי מיילין יהיו יותר סלקטיביים לסוג הגירוי ויעבירו כאב באופן מהיר יותר). נוסיצפטורים יכולים לעבור **סנסתיזציה –** כלומר להגיב באופן חזק יותר לאותו הגירוי (להתחיל להיות רגישים לגירוי שלא היינו רגישים אליו קודם). ברוב הרקמות יש נוסיצפטורים רדומים – הם יתחילו להגיב למגוון גירויים רק לאחר נזק לרקמה. סנסתיזציה יכולה להוביל ל**היפרלגסיה –** תגובה מוגברת לגירוי מכאיב.

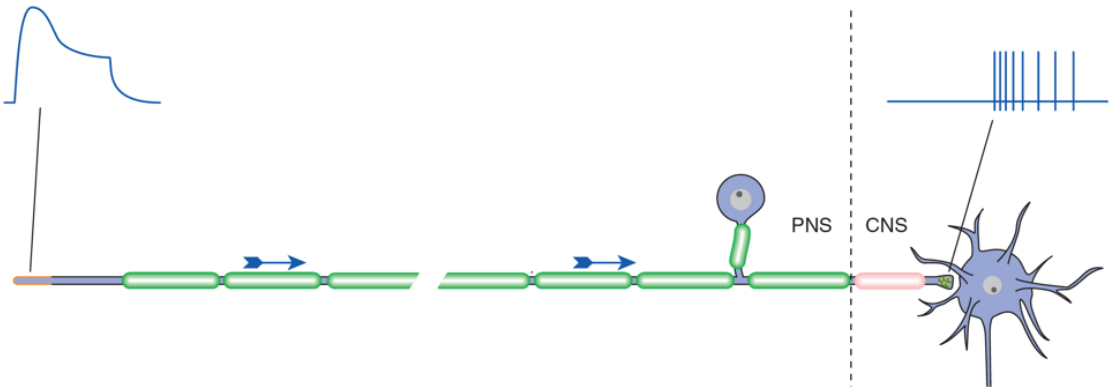
סוגים שונים של אקסונים



נוירונים נבדלים זה בזה בעובי האקסון ובעובי מעטפת המיילין שלהם (אם קיימת), כמו שניתן לראות בתמונה (כאשר ככל שהאקסון עבה יותר ועטוף ביותר מיילין הוא מהיר יותר). אקסונים של כאב יהיו דקים יחסית, ולפעמים יהיו עטופים במיילין (לדוגמא קור עז יהיה עטוף במיילין). מכנורצפטורים יהיו יותר עבים מתרמו רצפטורים ונוסיצפטורים (שמתחלקים למגוון עוביים שונים, ורק חלקם עטופים במיילין).

מסלולים סומטוסנסוריים עולים ASCENDING PATHWAYS

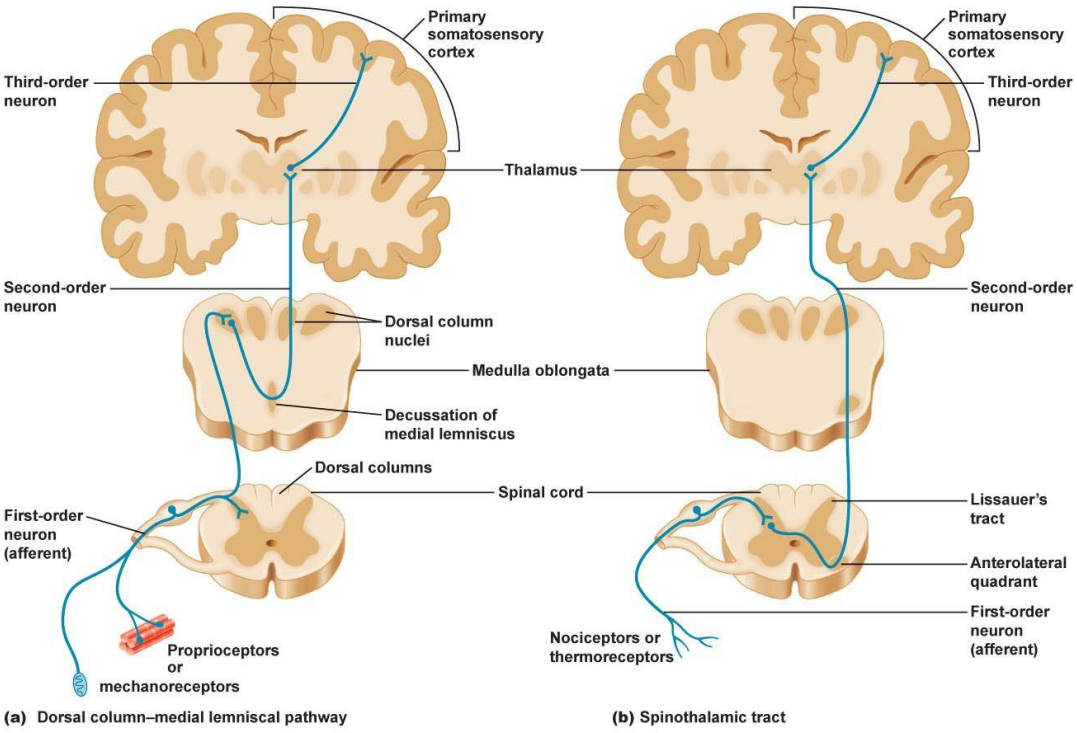
מידע סומטוסנסורי מהגוף מועבר באמצעות נוירונים שגופיה תאים שלהם נמצאים ב-**dorsal root ganglion**. ההבדל בין התאים הסנסורים השונים הוא מהו הגירוי הספציפי אותו התא מעביר, ומהו המסלול שהענף המרכזי עושה מהרגע שהגיע לחוט השדרה. הנוירונים בגנגליון הזה הם מיוחדים – גוף התא שלהם נמצא במערכת העצבים הפריפריאלית. אלו נוירונים יוניפולאריים (שיש להם אקסון ואין להם דנדריטים). האקסון מתחלק ל-2:



- **ענף פריפרי לאקסון:** ענף אל הפריפריה (מקבל מידע סנסורי ומתמיר אותו לפוטנציאלי פעולה). אם הגירוי המתאים לסוג הרצפטור יתרחש, יפתחו תעלות יונים. אם הגירוי מספיק חזק זה יוביל לפוטנציאל פעולה (זה שונה מרוב המקרים שהכרנו עד עכשיו, בהם פוטנציאל הפעולה התרחש

בגוף התא – שכן כאן הוא מתרחש בקצה האקסון). פוטנציאל הפעולה עובר לאורך האקסון (בלי להכנס לגוף התא) וממשיך עד מערכת העצבים המרכזית.

- **ענף מרכזי לאקסון:** ענף אל מערכת העצבים המרכזית (אל חוט השדרה או גזע המוח). ישנם שני מסלולים סומטו סנסוריים מרכזיים אל הקורטקס:
  - **Dorsal column - מסלול שמעביר פרופריוספציה ומגע, לחץ, רעד מפרופיורצפטורים ומכנורצפטורים (משמאל בתמונה).** מידע מגיע מהרצפטור לאקסון של הנוירון, שעובר דרך ה-dorsal root ganglion (שם נמצא גוף התא שלו, ומתבצע המעבר בין הענף הפריפרי למרכזי), ונכנס ל-CNS דרך הזרוע הדורסלית של העצבים הספינאליים (הוא לא יוצר שם סינפסות עם נוירונים). הוא עולה במסילות של חומר לבן במעלה חוט השדרה ובאותו הצד של הגוף לכיוון גזע המוח. זה מבצוע בסידור סומטטופי (כלומר ניתן למפות לאיזה איבר כל מסילה שייכת). כשהאקסון מגיע למדולה בגזע המוח, שם האקסון נגמר והמידע מועבר דרך הסינפסות לסדרה של גרעינים שנמצאת במדולה. בשלב זה הנוירון הבא חוצה לצד השני של המוח, ועולה לכיוון התלמוס שם הוא נגמר. בתלמוס המידע מועבר דרך סינפסה לנוירון נוסף שעולה לקורטקס הסומטו-סנסורי הראשוני. כלומר, מהרצפטור ועד לקורטקס המידע עובר לאורך שלושה נוירונים בלבד (מהרצפטור למדולה, מהמדולה לתלמוס, ומהתלמוס לקורטקס).
  - **Spinothalamic tract - מסלול שמעביר כאב וטמפרטורה מנוסיצפטורים ותרמורצפטורים (מימין בתמונה).** מידע מגיע מקצוות עצבים פתוחים ויוצר פוטנציאל פעולה באקסון של הנוירון הראשון. כמו במסלול הקודם שתיארנו, גם כאן הנוירון דרך ה-dorsal root ganglion (שם נמצא גוף התא שלו, ומתבצע המעבר בין הענף הפריפרי למרכזי), ונכנס ל-CNS דרך הזרוע הדורסלית של העצבים הספינאליים. אך בשונה מהמסלול הקודם שתיארנו, כאן נוצרת סינפסה כבר בחוט השדרה, שנמצאת בקרן הדורסלית. שם המידע מועבר לנוירון הבא, שחוצה לצד השני ויוצא דרך הקרן הונטרלי, דרך מסילות חומר לבן שנמצאות בחלק האנטריורי, משם הוא עולה ישירות לתלמוס. בתלמוס יש סינפסה נוספת בה המידע עובר לנוירון שמגיע לקורטקס הסומטו-סנסורי הראשוני.



© 2011 Pearson Education, Inc.

שני המסלולים מסודרים באופן סומטוטופי. הקשרים הסינפטיים לאורך המסלול יכולים לעבור מודולציה על ידי נוירונים אחרים.

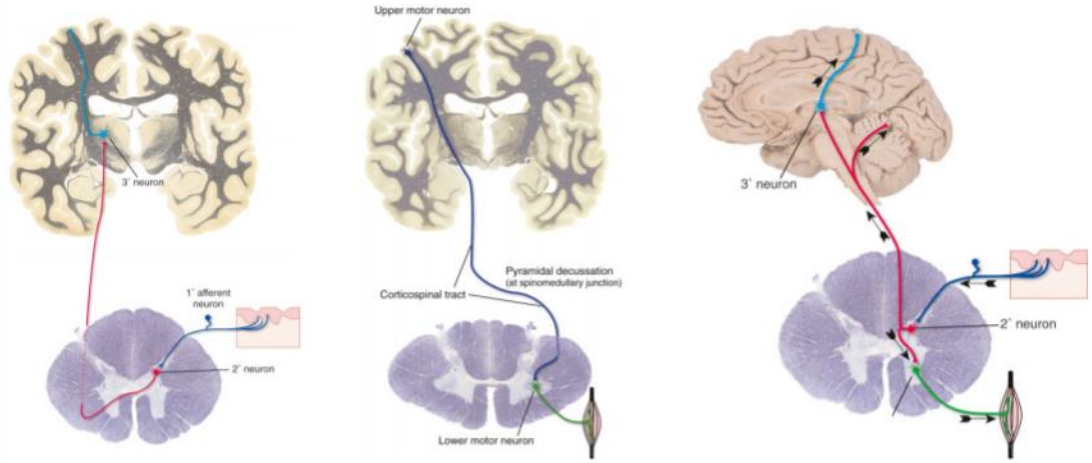
דמיון בין שני המסלולים:

- שני המסלולים מורכבים משרשרת של שלושה נוירונים:
  - Primary afferents- גופי התאים נמצאים ב- DRG (שמקבל מידע מרצפטור)
  - אקסונים של נוירונים מסדר שני- נכנסים דרך ה-Dorsal Horn, חוצים את קו האמצע בנקודה כלשהי ומגיעים אל התלמוס.
  - אקסונים של נוירונים מסדר שלישי- יוצאים מהתלמוס ומגיעים אל ה- primary somatosensory cortex
- תמיד מתרחשת חציה לצד השני של הגוף

שוני בין המסלולים:

- <u>מיקום הנוירון מסדר שני:</u> ב-Dorsal Horn בחוט השדרה / במדולה בגזע המוח.
- <u>מיקום התרחשות החציה לצד השני של הגוף:</u> במדולה / כבר בחוט השדרה.
- <u>מסלול העליה למוח:</u> ישירות מהאזור הדורסלי / במסילות חומר לבן באזור הונטרלי.

העברת מידע



- בציור השמאלי – מידע מנוירונים סנסוריים מגיע לאזור ה-dordal horn, שם הוא פוגש נוירון שניוני שמעביר דרך החומר הלבן (tracts) מידע אל המוח.
- בציור האמצעי – נוירון מוטורי מקבל מידע מה-motor cortex ויוצא מה-venral horn כדי להעביר מידע לשרירים.
- בציור הימני – מידע סנסורי שמגיע דרך עמוד השדרה מועבר גם באופן לוקלי. המידע שמגיע למוח לא מגיע ישירות אל הקורטקס הסנסורי, אלא עובר דרך התלמוס.

מלבד שני המסלולים שהזכרנו, לטובת יתירות ישנם ה-**Additional Anterolateral Pathways / המערכת האנטרולטרלית** (זהו שם כללי למספר מסלולים שונים, שמה שמשותף להם הוא שהם אינם שני המסלולים העולים שהזכרנו קודם, ושהם מעבירים מידע מנוסיצפטורים למוח). הם מתחלקים למספר מסלולים שכל אחד מהם מעביר מידע רלוונטי אחר שקשור לכאב -

- **Spinoreticular tract**-מגיע לתלמוס דרך תחנות ב- Reticular formation. קשור לרכיב רגשי ולרכיב של עוררות ביחס לכאב.
- **Spinomesencephalic Tracts –** מגיע על ה-PAG (מוסבר בהמשך) ואל ה-Superior Culiculi, קשור לבקרה על כאב.

- **Spinohypothalamic Tracts –** מדיע אל הגרעינים בתלמוס ובהיפותלמוס, קשור לרכיב האוטונומי של כאב.

אנקדוטות חשובות על המערכת הסומסטו סנסורית

- **מידע סנסורי מהפנים והראש:** ישנם מסלולים מקבילים למסלולים העולים שגם מעבירים תחושות סנסוריות – אלו מסלולים שמעבירים מידע מרצפטורים בראש ובפנים, שעוברים דרך העצב הקרניאלי החמישי אל התלמוס.
- **העברת מידע סנסורי שלא לקורטקס:** רוב הקלטים הסנסוריים מעבירים מידע לא רק לקורטקס. לדוגמא, מידע מקומי (בתוך חוט השדרה) משמש לרפלקסים. כמו כן, בגזע המוח חלק מהמידע מנותב לצרבלום. בנוסף.

כאב

אלודיניה - גירוי שבאופן נורמלי לא גורם לכאב, שהופך להיות מכאיב. יש כמה אפשרויות שיכולים להסביר אלודיניה:

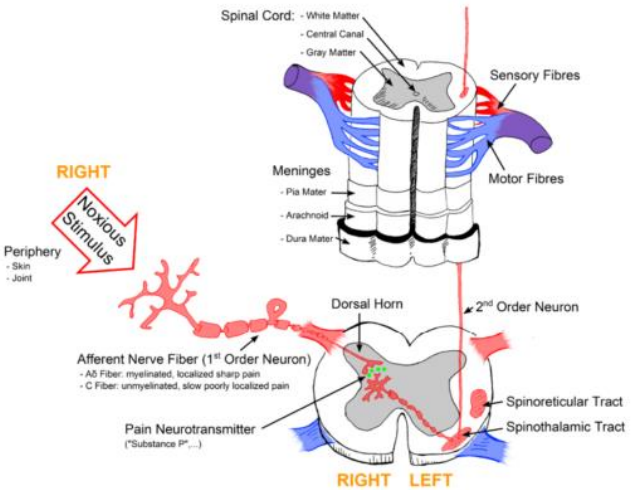
- שינוי באזור הרצפטור - הפרשת ציטוקינים ונוירוטרנסמיטרים ע"י תאים באזור הפגוע
- Central Sensitization – סנסיתזציה שמתרחשת ברמת ה-CNS, שכוללת (בין השאר) עליה בגודל השדה הרצפטיבי, עליה בתגובתיות של התאים וירידה בסף ההפעלה.
- Nociceptive axon reflex – גורם לבצקת ולאדמומיות מסביב לאזור הפגיעה.

תאורית שליטת השער בכאב טוענת שגירוי של מגע יכול לדכא תחושת כאב ע"י "חסימת השער" להולכת סיגנל הכאב ל-CNS. כלומר, במצב בו יש שני נוירונים (נוסיצפטור ומכנורצפטור שמעביר מידע על מגע) מעצבבים את אותו רצפטור מקומי, וקיים נוירון מקומי (אינטרנוירון) אינהיביטורי שבהנתן סיגנל מהמכנורצפטור, מבטל (עושה אינהיביציה) לנוסיצפטור, וסיגנל הכאב לא מגיע למוח.

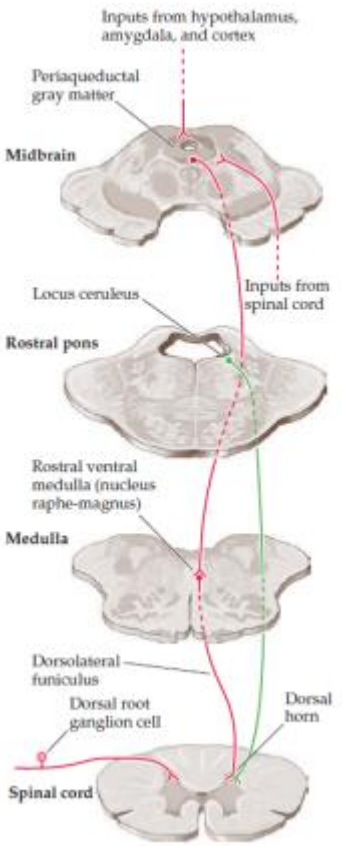
כאב ויסרלי טהור הוא כאב שמורגש באזור של איבר פגוע, והוא מורגש ככאב עמוק ועמום.

כאב מוקרן Referred pain הוא כאב הנתפס כנובע ממקום מסוים, למרות שמקום הגירוי המכאיב אינו נמצא בו (לדוגמא התקף לב שמורגש בתור כאב בזרוע). זה נגרם כתוצאה מהתכנסות מידע סומטי וויסרלי בחוט השדרה. כלומר, אם יש שני נוירונים (סומטי וויסרלי) שמגיעים (פיזית) לאותו אזור בחוט השדרה ואל אותו נוירון שניוני שאמור להעביר את המידע למוח. לכן העובדה ששניהם מגיעים לאותו נוירון שניוני עשויה לגרום ל"בלבול" בנוגע למקור הכאב.

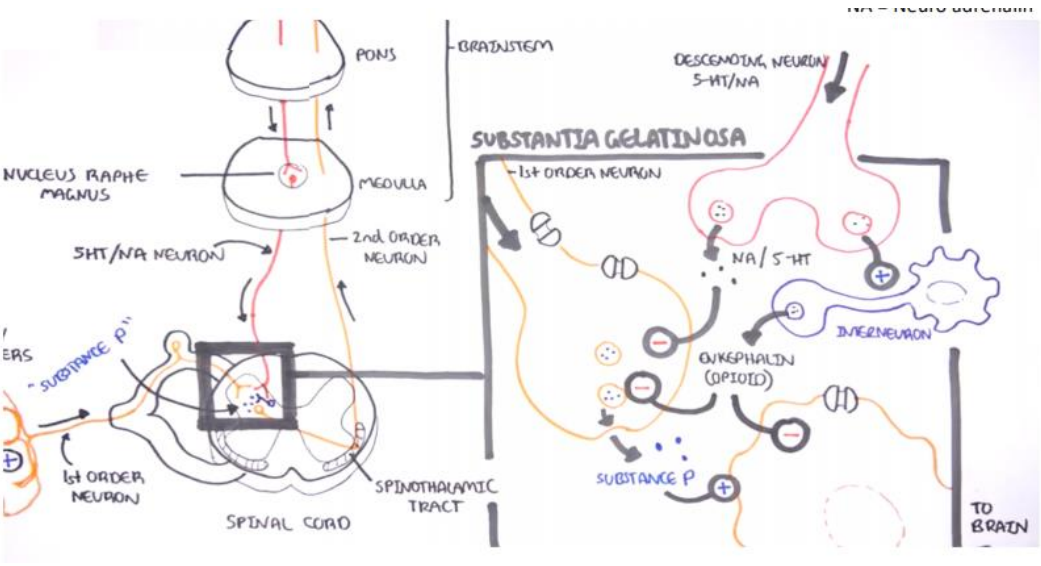
איך כאב מועבר



רצפטורים לכאב (נוסיצפטורים או תרמורצפטורים) הם למעשה קצה כלי עצב חשוף ללא כל מיילין (מסומן בחץ בציור). המידע עובר בנוירון הראשון עד לסינפסה הראשונה שנמצאת ב-Dorsal Horn בחוט השדרה. שם המידע עובר (באמצעות Pain Neurotransmitter) לנוירון מהסדר השני, שעובר ל-Ventral Horn בצד השני של הגוף, ועולה למוח במסילות חומר לבן (Spinalthalamic tract). המידע עובר בהן עד לתלמוס, ומשם מועבר דרך נוירון מסדר שלישי לקורטקס.



למערכת העצבים יש מספר מסלולים לבקרה על תחושת הכאב, שיכולים להשפיע בכל התחנות לאורך מסלול העברת הסיגנל. ל-**Periaqueductal grey area** המכונה **PAG** יש תפקיד מרכזי בבקרה על כאב. זהו אזור שנמצא בגזע המוח, שמקבל קלט על הגירוי המכאיב מה-Spinomesencephalic Tract ומהקורטקס וההיפתולמוס. ה-PAG שולח פלט על **גרעיני ראפה** שנמצאים בפונס ובמדולה, והם מפעילים נוירונים סרוטונרגיים שמעצבבים ויוצרים אינהיביציה על העברת סיגנל הכאב במסלול הספינותלמי. במילים פשוטות – כשה-PAG מקבל סיגנל שמעיד על כאב, הוא גורם לירידה של מידע במסלול היורד עד לאזור בחוט השדרה ממנו התקבל הסיגנל על הכאב, כדי להפסיק את התחושה של הכאב. יש שני מסלולים בהם הוא יכול לרדת – מסלול ראשון (מסומן באדום) יורד דרך המדולה, ומסלול שני (מסומן בירוק) שיורד מהפונס ישירות ב-tract עד להגעה למקום הרלוונטי בחוט השדרה. כשהסיגנל מגיע בסוף המסלול היורד למקום הרלוונטי בחוט השדרה, הוא משחרר שם נוירוטרנסמיטר (נוראדרנלין / סרוטונין) שמשתיקים (מדכאים) את פוטנציאל הפעולה של הנוירון מסדר שני במסלול העולה. אך הנוירוטרנסמיטר שמעביר הנוירון מהמסלול היורד אינו היחיד שמשפיע על היכולת של הנוירון מסדר שני במסלול העולה להעביר את הסיגנל של הכאב למוח – יש שם גם נוירון לוקלי אינהיביטורי שנמצא בחוט השדרה. הוא מפריש נוירטורנסמיטר בשם **אופיאט** **Opiate** שמדכא גם את הנוירון מסדר ראשון וגם את הנוירון מסדר שני במסלול העולה. כשזה קורה זה יוצר עצירה הרמטית של סיגנל הכאב העולה למוח.

אפשר לגרום באופן מלאכותי לשיכוך כאב ע"י השפעה על כל אחת מהנקודות במעגל. לדוגמא, אפשר להפעיל את ה-PAG, או לשחרר אופיאטים (שמונעים את העברת סיגנל הכאב העולה למוח).

קישור לסרטון בנושא מעגל הכאב