

פיזיולוגיה של ההתנהגות למדעי הקוגניציה

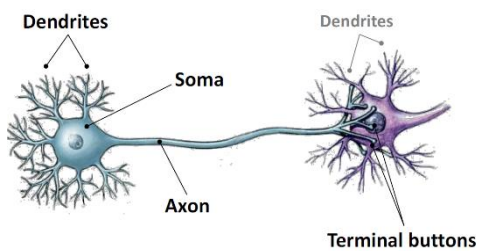
ניצן בחילי 2019-20 תש"פ



פרק 2 – תאים במערכת העצבית.....	2
הניירון.....	2
מבנה הניירון.....	2
ייצור חלבונים בתא.....	4
תאים תומכים.....	6
תקשורת בתוך הניירון.....	9
פוטנציאל הפעולה בממברנה.....	9
תקשורת בין ניורונים.....	11
פרק 3 – מבנה מערכת העצבים.....	15
כיווני מבט.....	15
חיתוכי מוח.....	15
מערכת העצבים המרכזית CNS.....	16
התפתחות ה-CNS.....	17
היווצרות המוח.....	19
מוח קדמי - טלנצפאלון.....	19
מוח קדמי - דיאנצפאלון.....	21
מוח אמצעי – מזנצפאלון.....	22
מוח אחורי – מטאנצפאלון ומיילצפאלון.....	22
מוח השדרה.....	23
מערכת העצבים ההיקפית CNS.....	23
פרק 4 – ניורופרמקולוגיה.....	26
אתרי פעולה.....	26
ניורטרנסמיטרים.....	27
פרק 6 – ראייה.....	32
אנטומיה של העין.....	33
פרק 9 – שינה.....	36
שלבי השינה.....	36
תהליכים פיזיולוגיים בשינה.....	37
המעגל העצבי.....	39
הפרעות שינה.....	40
פרק 13 – למידה וזיכרון.....	41
סוגי למידה.....	41
סוגי זכרון.....	41
מבנה ההיפוקמפוס.....	42
תפקידו של רצפטור ה-NMDA ב-LTP.....	43

פרק 2 – תאים במערכת העצבית

הנוירון



סומה (גוף התא) – מכיל את גרעין התא ואת מרבית המנגנונים האחראיים לתהליכי החיים בתא.

דנדריטים – נמצאים בקצה האקסון, מאפשרים קליטת מסרים לנוירונים אחרים דרך הסינפסה.

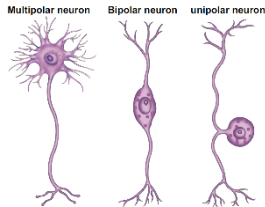
אקסון – מבנה גלילי ארוך ודק המעביר מידע מגוף התא של נוירון לטרמינלים שלו.

טרמינלים – גולה קטנה המצויה בקצה כל אחד מסעיפי האקסון, הטרמינל יוצר סינפסה עם נוירון אחר.

סינפסה – צומת בין טרמינל של אקסון לממברנה של תא אחר.

סוגי נוירונים

נוירון מוטורי – נוירון המצוי במערכת העצבים המרכזית ושולט על התכווצות שריר או הפרשה מבלוטה.

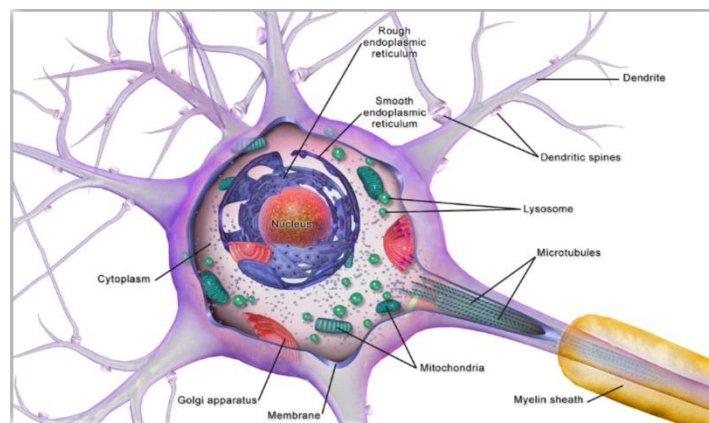


אינטרנוירון – נוירון המצוי כולו בתוך תחומי ה-CNS.

נוירון דו קוטבי – נוירון בעל אקסון אחד ודנדריט אחד היוצאים משני קצוות נגדיים של גוף התא.

נוירון חד קוטבי – נוירון שמגוף התא שלו יוצא אקסון אחד בלבד.

מבנה הנוירון



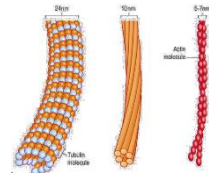
ממברנה – מגדירה את הגבול של הנוירון. מורכבת משכבה כפולה של מולקולות שומניות. בתוך הממברנה יש מגוון של מולקולות חלבון שלכל אחת מהן תפקיד. חלק מהם מזוהים חומרים מחוץ לתא (כמו הורמונים) ומעבירים מידע על נוכחותם לחלק הפנימי של התא. אחרים שולטים על פנים התא, ומרשים לחומרים לעבור את הממברנה ולהכנס. חלבונים אחרים משמשים כטרנספורטרים, שבאופן אקטיבי נושאים מולקולות לתוך התא.

יש יותר מ-6,000 סוגים שונים של חלבונים בממברנה –

1. Channels – תעלות שמאפשרות לחומרים להכנס לתא
2. Transporters – משאבות שדוחפות החוצה או מכניסות פנימה חומרים לפי הצורך של התא

3. Receptors – חיישנים המרגישים מה קורה בסביבת התא
4. Enzymes – מאפשרים זירוז של פעילויות ביוכימיות שמתקיימות בתא
5. Attachments Proteins – חלבונים קשירה – מאפשרים קשרים בין תאים או בין התא לרקמה אחרת (גידים, עצמות וכו').
6. Cell-cell recognition – חלבוני זיהוי – ה"סמל" שמסמן למערכת החיסון מהו "אני" ומה "לא אני". כך מערכת החיסון יודעת את מה צריך לתקוף.

פנים התא מכיל רשת של סוגי חלבון בשם **ציטוסקלטון** והיא זו שנותנת לנוירון את הצורה שלו (כמו שלד). היא עשויה משלושה סוגי חלבון, המחברים זה לזה לכדי מסה אחידה. העבה מבין הסוגים הוא **מיקרוטובולס** שמורכב מ-13 סוגי חלבון המסודרים סביב ליבה חלולה. חלבון בשם **קינזין** משנע וסיקולות לאורך המיקרוטובולים מהסומה



לטרימינל.

העברה אקסופלסמית (Axoplasmic transport) - התהליך האקטיבי שמעביר חומרים דרך מסלולים במיקרו-צינורות לאורך האקסון. יש שני סוגים של העברה אקסופלסמית:

- **אנטרוגרדיד (Anterograde)**

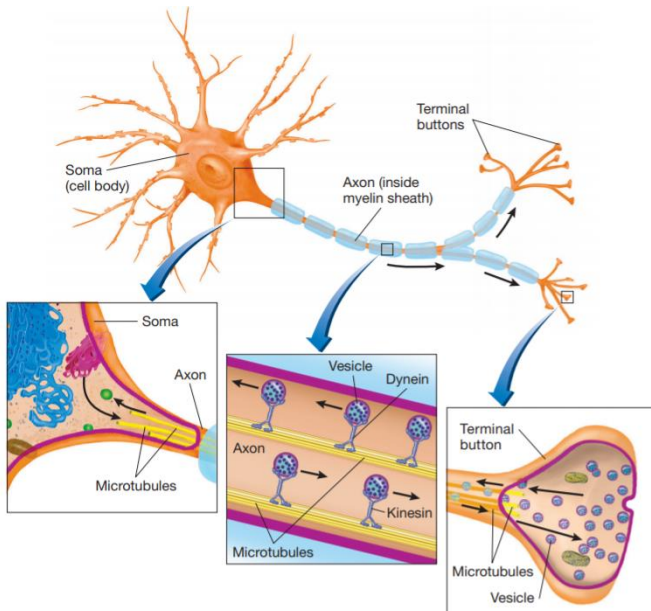
(axoplasmic transport) - תנועה

מהסומה לטרמינלים. אנטרו = לכיוון החזית. הפעולה הזו מבוצעת ע"י מולקולות של חלבון בשם **קינזין**, שלוקחת את המטען שרוצים להעביר מגוף התא דרך מיקרו-צינורות באקסון ועד לכפתורי הטרמינלים. זו פעולה מאוד מהירה.

- **רטרוגרדיד (Retrograde axoplasmic)**

(transport) - תנועה מהטרמינלים

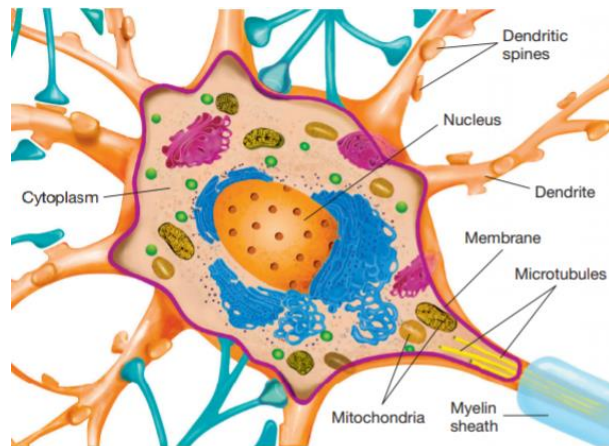
לסומה, באמצעות חלבון שנקרא **דינאין**. איטית פי 2 מאנטרוגרדיד.



ציטופלסמה היא מורכבת ומשתנה משמעותית בין סוגים שונים של תאים. היא עשויה מג'ל סמי-נחלי שממלא את החלל שבתוך הממברנה. היא מכילה מבנים קטנים בתוכה, שהשם הכללי עבורם הם **אורגנלים** ("איברים קטנים").

גרעין – מבנה בתוך הסומה, שמכיל את הגרעינון והכרומוזומים.

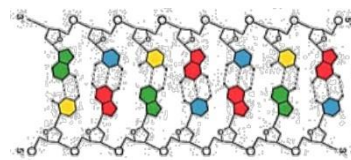
גרעינון (נוקלאולוס) הוא מבנה עגול שבתוך הסומה. הוא סגור בתוך גרעין. הגרעינון אחראי לייצור **ריבוזומים** (מבנים קטנים שמעורבים בניתוח חלבונים). הכרומוזומים (שמורכבים משרשראות ארוכות של DNA) מכילות את המידע הגנטי של האורגניזם. כשהם מופעלים, חלקים של הכרומוזומים הקרויים **גנים** גורמים ליצירת מולקולות מורכבות הנקראות **RNA** שמקבלות עותק מהאינפורמציה שיש באותו המקום. ה-RNA עוזב את הממברנה של התא ומתחבר לריבוזומים.



העברת מידע גנטי

מיטוזה (חלוקת תאים) – בהתחלה הכרומוזומים בגרעין נדחס ומתרכז במרכז התא. הוא מתחיל להתפצל לשני תאים, עד שהפיצול מושלם.

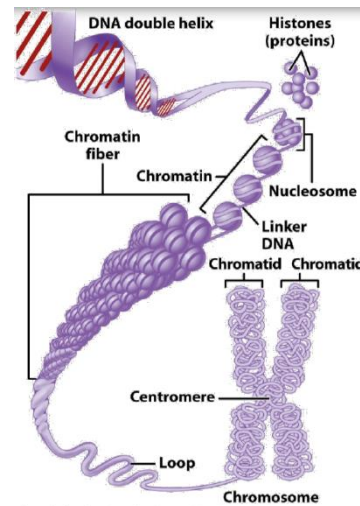
יש מבנים בשם Nucleobases שיוצרים את ה-Nucleic acids. ה-Nucleobases מחוברים ביניהם, ויוצרים נוקלאוטיבים – הם מחוברים בסדר קבוע ושמור, וזוהי השרשרת המרכיבה את החומר הגנטי בגרעין התא. יש 4 סוגים של נוקלאוטיבים – A, C, G, T, כשיש 2 רצעות שתמיד מותאמות (C עם G ו-A עם T).



דאבל הליקס – מבנה מסובב של גדילים המסובבים סביב היסטומים (חלבונים).

כרומוזום – מולקולת ענק רציפה, שמכילה הרבה צירופים של נוקלאוטיבים המסובבים סביב היסטומים. יש בגוף 23 זוגות כרומוזומים.

גן הוא יחידת המידע הקטנה ביותר של ה-DNA, והוא קוד ליצירה של חלבון. יש רצפים של "DNA זבל", שלא מייצרים חלבונים אבל עוזרים לקבוע איך הגן יפעל וכו'.



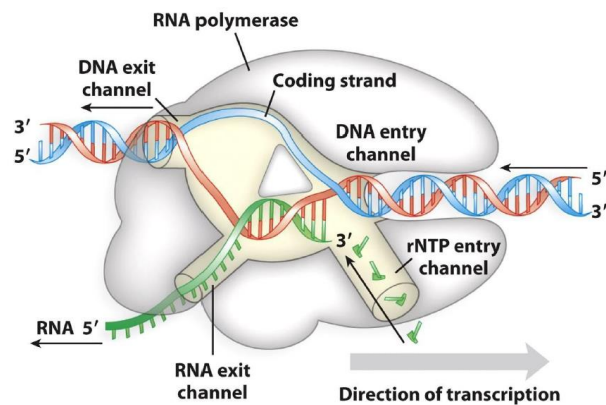
ייצור חלבונים בתא

חלבונים הם חשובים לתפקודי התא. בנוסף לקביעת המבנה של התא, הם משמשים **כאנזימים**, ששולטים על התהליכים הכימיים בתא באמצעות שליטה על תגובות כימיות. אנזימים הם מולקולות חלבון מיוחדות שמשמשות כזרזים (קטליזטורים) – כלומר יוצרות תגובה כימית שמתרחשת בלעדיהם (כלומר הם לא חלק מהתוצר הסופי של התגובה הכימית).

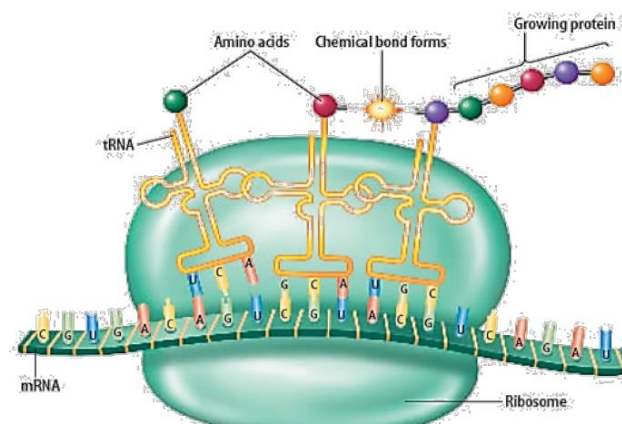
בגלל שתאים מכילים רכיבים שנדרשים לטובת סינתזה של הרבה מאוד סוגי מרכיבים, אלו שהם אשכרה מייצרים תלויים בעיקר בסוגי האנזימים שיש בתוכם. מעבר לכך, יש אנזימים שמפרקים מולקולות לחלקים, וכן אנזימים שמחברים אותן בחזרה - האנזימים שנמצאים בחלק ספציפי של התא הם אלו שיקבלו אלו מולקולות ישארו שלמות.

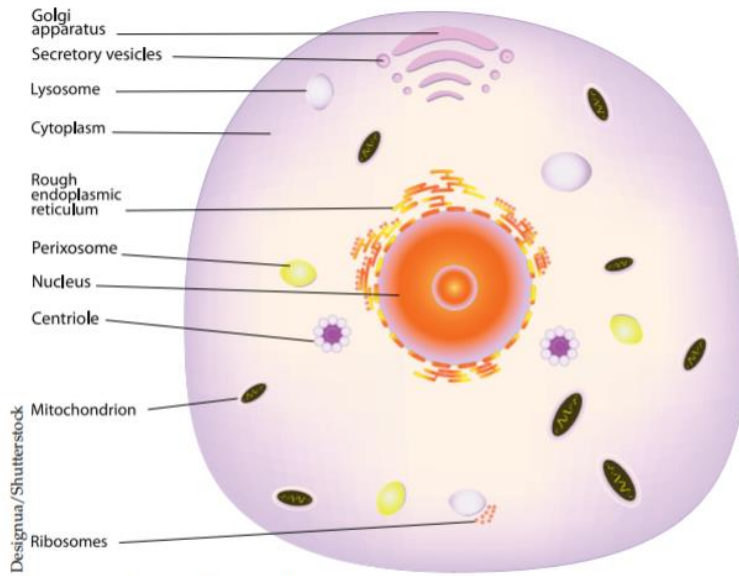
חלבונים בתא מיוצרים בתהליך דו שלבי:

1. **שעתוק** - מידע מה-DNA (שאינו יכול לעזוב את הגרעין) מתורגם לדרך הניידת שלו. אנזים בשם RNA Polymeraz יוצר את ה-RNA - בהתחלה האו מפצל את הסליל שך ה-DNA, בוחר צד אחד ואז מעתיק אותו (אוסף נוקלאוטידים ומשלים אותם - A ל-T וכו'). הוא מייצר מולקולה חדשה שהיא העתק מושלם ונקראת (mRNA). ה-mRNA לוקח את המידע מהריבזומים.



2. **תרגום** - הריבזומים (שנוצרו בגרעין) משתמשים במידע שב-mRNA ליצירת חלבונים. הריבזום עובר על ה-mRNA וקורא אותו. אחד המרכיבים של הריבזום, שנקרא tRNA, מחבר חומצות אמינו לפי הה"קוד" ב-mRNA. כל 3 יהפכו לחומצת אמינו אחת, שתהפוך בסוף למולקולה של חלבון.

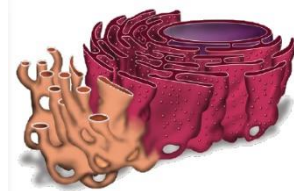




Structure of a typical animal cell

תאים כוללים גם מערכת אנדוממברנה (רשת פנימית של ממברנות) שמורכבת משלושה רכיבים:

- Endoplasmic reticulum
- Golgi apparatus איבר גולג'י
- Lysosomes ליזוזומים



Endoplasmic reticulum - מגיע בשתי צורות - חלק (sER) בו מיוצרים רוב השומנים ומחוספס (rER) בו נוצרים רוב החלבונים. שתי הצורות מורכבות

מאותה ממברנה שסוגרת את התא. האלו המחוספסים מכילים ריבוזומים - החלבון שמיצר בריבוזומים שמחוברים אליו מיועדים להיות משונעים החוצה מהתא או להיות מנוצלים בממברנה שלו. ריבוזומים שלא מחוברים אליו יכולים להיות מופצים ברחבי הציטופלסמה, ותפקידם מסתמן להיות לייצר חלבונים לשימוש הנורון. אלו החלקים מפרידים מולקולות שמעורבות בתהליכים בתא. הם גם מיצרים מולקולות שומניות.

Golgi apparatus - צורה ספציפית של החלקים. בחלק הזה מרכיבים מולקולות

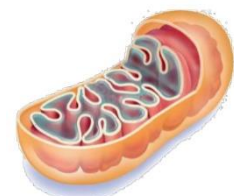
מורכבות (שמורכבות מכמה מולקולות פשוטות יותר). הוא משמש גם כעוטף או אורז - לדוג' secretory cells כמו אלו שמשחררים הורמונים עוטפים את התוצר שלהם בממברנה שמיצרת פה (התהליך נקרא exocytosis, ובמהלכו הממברנה שעוטפת את התוצר חודרת את הממברנה של התא וכך נכנסת לתוכו, מתפוצצת



ומשחררת את תוכנה בתוכו). זו הדרך של ניורונים לתקשר אחד עם השני. בחלק הזה מיוצרים גם **ליזוזומים**, שקים קטנים שמכילים אנזימים שמפרקים חומרים שהתא כבר לא צריך (התוצר ממוחזר או נפלט החוצה מהתא). **מחלת הטיי-זקס** היא מחלה גנטית שגורמת לאי תפקוד של הליזוזומים, שמובילה להצטברות שומן בניורונים במוח.

מיטוכונדריה (ביחיד - מיטוכונדריון) הן בצורת חרוזים שעשויים ממברנה כפולה.

החלק הפנימי של הממברנה הוא מקומט, והקפלים שלו יוצרים מדפים (cristae) שממלאים את התכנים של ה"חרוזים". המיטוכונדריה מחזיקה בתפקיד קריטי בתא - הרבה מהתהליכים הביו-כימיים הקשורים ליצירת אנרגיה (כתוצאה מפירוק נוטריינטים) קורים במדפים של המיטוכונדריה באמצעות אנזימים. התאים מספקים

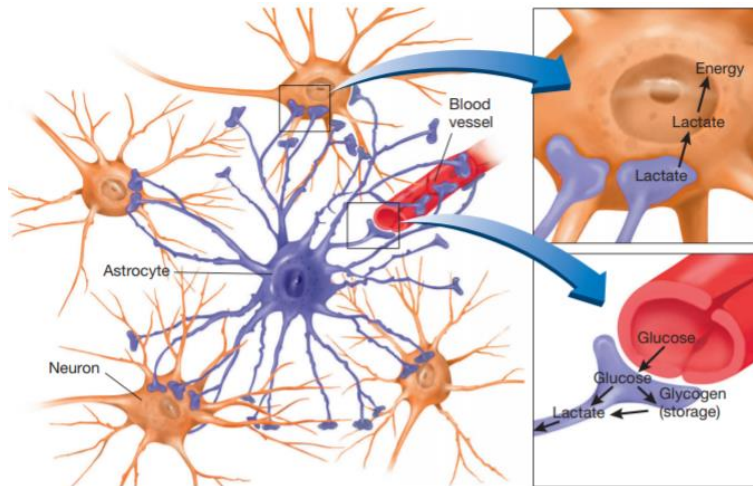


למיטוכונדריה נוטריינטים, והיא מספקת להם בחזקה מולקולה בשם ATP שהיא מקור אנרגיה זמינה.

נוירונים מרכיבים רק חצי מה-CNS (בגלל שהם צורכים הרבה נוטריינטים אבל אין להם איפה לאחסן אותם), השאר מורכב מתאים תומכים (שמספקים להם נוטריינטים וחמצן).

התאים התומכים החשובים ביותר הם **נוירוגליה**, או "דבק תאים".

תאי גליה (glial cells / glia) מדביקים את ה-CNS, אבל גם מקיפים את הנוירונים, מחזיקים אותם במקומם ושולטים באספקת הנוטריינטים והכמיקלים הנדרשים לקיומם ולאפשרות התקשורת שלהם עם נוירונים אחרים. הם מבודדים את הנוירונים זה מזה כך שמסרים עצביים לא מתערבבים זה עם זה. כמו כן הם גם מפנים "גופות" של נוירונים פגועים. יש כמה סוגים של תאים גליאליים בעלי תפקידים שונים ב-CNS. השלושה הכי חשובים הם:



Astrocytes אסטרוציטים -

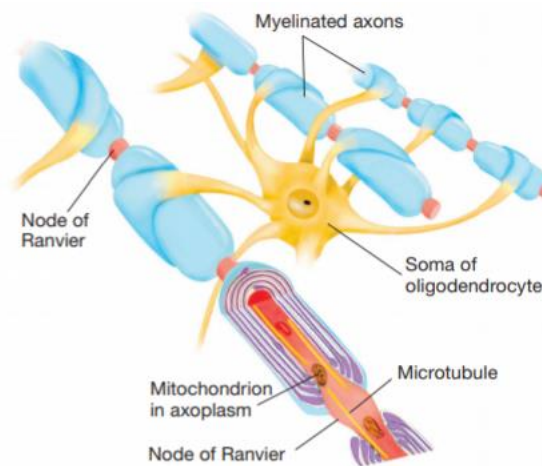
"תאי כוכב" ע"ש צורתם. מספקים תמיכה פזית לנוירונים וכמה מהכמיקלים הדרושים להם. הם עוזרים לשלוט בהרכב הכימי של הנחל המקיף את הנוירונים (באמצעות ספיגת או שחרור חומרים שצריך לשמור על האיזון שלהם). הם מעורבים באספקת נוטריינטים לנוירונים.

ה"זרועות" של הכוכב עוטפות תאי דם, וחלקים אחרים שלו על הנוירון - אז הממברנות של הסומה והדנדריטים של הנוירון מוקפות ב"כוכבים". הכוכבים אחראים לרוב הנוטריינטים של הנוירון (מפרקים גלוקוז ללקטט lactate ומשחררים אותו לנחל שמקיף את הנוירונים (ואז הנוירונים לוקחים את הלקטט ל תוך המיטוכונדריה ומשתמשים בו כאנרגיה). לקטט מתעכל בתאים יותר מהר מגלוקוז. הכוכבים משחררים כמות קטנה של פחמן בשם גליקוגן (שאפשר לפרק לגלוקוז ואז ללקטט, בתקופות שקצב העיכול בתאים גבוה במיוחד. חוץ מזה הכוכבים משמשים כרשת שמחזיקה את הנוירונים במקומם "דבק תאים" ומגבילים את ההפצה של נוירוטרוסמיטורים.

הם גם מבצעים פנוציטוזה - כלומר מפנים גופות של תאים מתים באמצעות היצמדות אליהם ועיכול שלהם, ואז תפיסת המקום בו הם היו. אם יש נוירון שמת במוח והוא נקטע באמצע האקסון, הנוירון ינסה ליצר מחדש את האקסון ולהתחבר לטרמינלים שהתנתקו. האסטרוציטים משחררים חומרים כימיים שמונעים מהאקסון להתחבר לטרמינלים שהוא איבד, ובמקום זה ליצר טרמינלים חדשים בקצה הקטוע של האקסון. זה יוצר שיקום חלקי בלבד, שלא מאפשר 100 אחוז מהיכולת הקודמת של הנוירון (אבל מונע תרחיש בו האקסון הקטוע מנסה להתאחד עם טרמינלים של נוירון אחר, באופן שפוגע בתפקוד - "עדיף תפקוד חלקי מתפקוד שגוי").

Oligodendrocytes אוליגודנדרוציטים - תומכים באקסונים ומייצרים את מעטפת המיילין שמבודדת את האקסונים זה מזה. מיילין הוא 80 אחוז שומן 20 אחוז חלבון בצורה של צינורית העוטפת את האקסון. זו לא מעטפת אחידה ומלאה - היא מורכבת מסדרת מקטעים באורך בערך 1 מ"מ עם רווחים קטנים של 1-2

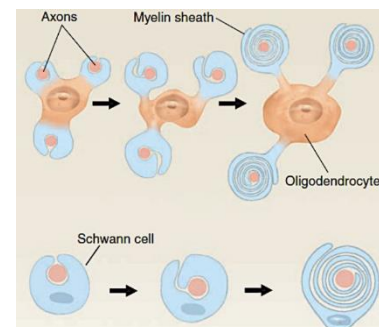
מיקרומטר ביניהם. החלק החשוף הזה נקרא **Node of ranvier**. אוליגודנדרוציט מייצר עד 50 מקטעי מיילין. אוליגודנדרוציטים קיימים רק ב-CNS, המקבילה התפקודית שלהם ב-PNS היא תאי שוואן.



מיקרוגליה הם התאים הגליאליים הכי קטנים. כמו חלק מהאסטרוציטים, גם הם משמשים בתור פגוציטים, כלומר עוזרים בפירוק תאים מתים. מעבר לכך הם משמשים כנציגי מערכת החיסון במוח, ומגנים על מוח מפני מיקרואורגניזמים. הם האחראים העיקריים ליצירת זיהום במוח בתגובה לנזק מוחי.

תאים תומכים ב-PNS

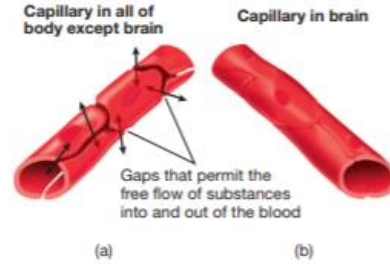
לעומת ה-CNS שבה האחרים לייצור מיילין הם האוליגודנדרוציטים, ב-PNS מי שמייצר את המיילין הם **תאי שוואן (Schwann cells)**. רוב האקסונים ב-PNS מצופים מיילין. כל "חרח" מיילין מורכב מתא שוואן בודד שעוטף את עצמו הרבה פעמים מסביב לאקסון (בשונה מאוליגודנדרוציטים – ששולחים "זרועות" לכיוון האקסון, תא השוואן ממש עוטף את עצמו לחלוטין סביב האקסון). תאי שוואן מעורבים גם בפגוציטוזה.



תאי שוואן שונים מאוליגודנדרוציטים באופן נוסף – אופן הטיפול בקטיעה של אקסון. תאי שוואן עוזרים בתיקון הקטיעה, בעוד אוליגודנדרוציטים מונעים את התיקון. כמו כן, ההרכב הכימי של המיילין שהם מייצרים הוא שונה. מערכת החיסון של אדם עם טרשת נפוצה תוקפת רק את המיילין שמיצור ע"י אוליגודנדרוציטים, אך לא את זה שמיצור ע"י תאי שוואן.

במהלך ההתפתחות, יש לאקסונים שני מצבי גדילה: הראשון גורם להם להתארך עד שהם מגיעים ליעדם, והשני מתרחש כשהם מגיעים ליעדם וגורם להם לעצור את ההארכות שלהם ולהתחיל הסתעפות ויצירת טרמינלים. מחקר מ-1987 מצא שאסטרוציטים (אפילו כשהם לא מייצרים רקמת צלקת) משחררים כמיקל שמאות לאקסונים לעבור למצב השני של הגדילה (להפסיק להתארך ולהתחיל להתפצל). לכן ההבדל בין ה-CNS ל-PNS הוא באופן בו התאים התומכים פועלים, ולא באופן בו האקסונים עצמם פועלים.

לפני יותר ממאה שנה, עשו ניסוי בו גילו שצבע כחול שהזרק לדם של חיה צבע את כל הרקמות בגוף שלה חוץ מעמוד השדרה והמוח. לאחר מכן, כשהזריקו את אותו הצבע ישירות למוח, הצבע התפזר במוח. הניסוי הוביל למסקנה שקיים גבול בין מערכת הדם לבין הנחל שמקיף את תאי המוח, המכונה **מחסום הדם-מוח**.



יש חומרים שיכולים לעבור את מחסום הדם-מוח, וכאלו שלא, ולפיכך הוא מוגדר כ**קרום בררני**. ברוב הגוף, יש רווח קטן בין התאים העוטפים את נימי הדם, שמאפשר החלפה של רוב החומרים בין הדם לנחל שמחוץ לנימים ולתאי הגוף. ב-CNS אין את הרווח הזה בין התאים שעוטפים את הנימים, ולכן חומרים רבים לא יכולים לעזוב את הדם. לכן, קירות הנימים במוח מהווים את מחסום הדם-מוח.

יש חומרים שצריכים להיות מועברים דרך קירות הנימים במוח באמצעות חלבונים מיוחדים. לדוגמה, מסיעי גלוקוז מכניסים "דלק" למוח, ומסיעים אחרים מנקים את המוח מרעלנים ופסולת.

מהו התפקיד של מחסום הדם-מוח?

העברת מסרים ממקום למקום בתוך המוח תלויה באיזון עדין של חומרים בתוך הניורונים ובנחל החוץ תאי שמסביבם. אם ההרכב של הנחל החוץ תאי ישתנה ולו במעט, העברת המסרים תשתבש, וכל הפעולות של המוח יפגעו. הנוכחות של מחסום הדם-מוח הופכת את השמירה על האיזון לקלה. בנוסף, הרבה מהאוכל שאנחנו אוכלים מכיל כמיקלים שיכולים להפריע להעברת מסרים בין ניורונים – מחסום הדם-מוח מונע מהכמיקלים האלו להגיע למוח.

מחסום הדם-מוח אינו אחד לאורך כל מערכת העצבים. יש מקומות שבהם הוא יחסית מאפשר לחומרים לעבור דרכו, לדוגמה באזור הפוסטרמה area postrema – אזור במוח ששולט על הקאה. מחסום הדם-מוח שם הרבה יותר חלש, ומאפשר לניורונים באזור לזהות את הנוכחות של רעלנים בדם (מסביב לאזור הזה קיים מחסום נוסף שמונע מהרעלנים האלו להגיע לשאר חלקי המוח). רעל שנכנס לקיבה יכול לגרות את אזור הפוסטרמה ולגרום להקאה, בתקווה לפני שהספיק לגרום נזק לגוף.

תקשורת בתוך הניורון

מידת המתח החשמלי באקסונים

- חוקרים משתמשים באסון של דיונון, שהוא האקסון הארוך ביותר בטבע. הם שמים את האקסון בצלוחית של מי ים ומשתמשים בו כדי ללמוד על המתח החשמלי באקסונים. לוקחים מד מתח עם שתי אלקטרודות, ומחברים אלקטרודה אחת לאקסון ואלקטרודה אחת למי הים שהוא שוכב בהם.
- ניסוי זה הדגים שפנים האקסון טעון שלילית ביחס לסביבה החיצונית שלו – ההבדל הוא 70 מ"ו (מילי-וולט). ונקרא "**פוטנציאל המתח בממברנה**". פוטנציאל הפעולה שיכול לעבור באקסון מורכב משינוי זמני בפוטנציאל המתח בממברנה, וניתן למדוד אותו באמצעות מכשיר שנקרא **אוקצילוסקופ** (דומה למד מתח, רק מתעד את השינוי לאורך זמן בתור גרף, בניגוד למד מתח רגיל שרק מראה מה המתח ברגע המדידה).
- **פוטנציאל מנוחה (Resting Potential):** פוטנציאל המתח בממברנה כשאין שום פוטנציאל פעולה.
- **דפולריזציה (Depolarization):** הפחתת פוטנציאל הממברנה וקירובו מערך המנוחה הרגיל לאפס.
- **היפר-פולריזציה (Hyperpolarization):** הגדלת פוטנציאל הממברנה וקירובו מערך המנוחה הרגיל לאפס.
- **סף עירור (Threshold of Excitation):** הערך אליו פוטנציאל המתח בממברנה להגיע כדי ליצור פוטנציאל פעולה.

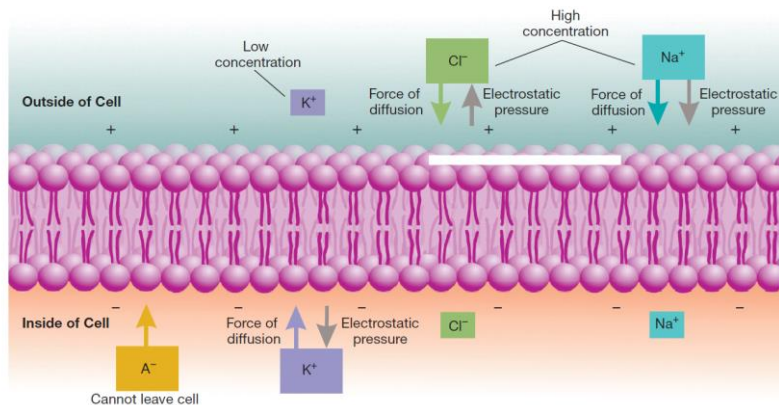
פוטנציאל הפעולה בממברנה

מונחים חשובים להבנת הנושא

- **דיפוזיה:** תנועת מולקולות ממקום שבו ריכוזן גבוה למיקום שריכוזו נמוך.
- **אלקטרוליט:** תמיסה מימית של חומר המתפרק ליונים.
- **יון:** מולקולה הנושאת מטען חשמלי. יון טעונה חיובית יקרא **קטיון**, יון טעונה שלילית יקרא **אניון**.
- **לחץ אלקטרוסטטי:** כוח המשיכה שבין חלקיקים אטומיים בעלי מטענים מנוגדים / כוח הדחייה שבין חלקיקים בעלי מטענים זהים.

יונים בנחל החוץ-תאי ובנחל התוך-תאי

- **נחל תוך תאי (Interacellular fluid):** הנחל הכלול בתוך תאים.
 - **נחל חוץ תאי (Interacellular fluid):** הנחל הגוף המצויים מחוץ לתאים.
- הנחל החוץ-תאי והנחל התוך-תאי מכילים יונים שונים. האיזון בין כוחות הדיפוזיה והלחץ האלקטרוסטטי (הנוצרים בעקבות נוכחותם של היונים האלו) הוא מה שיוצר את פוטנציאל המתח בממברנה. יונים שחשוב להכיר:



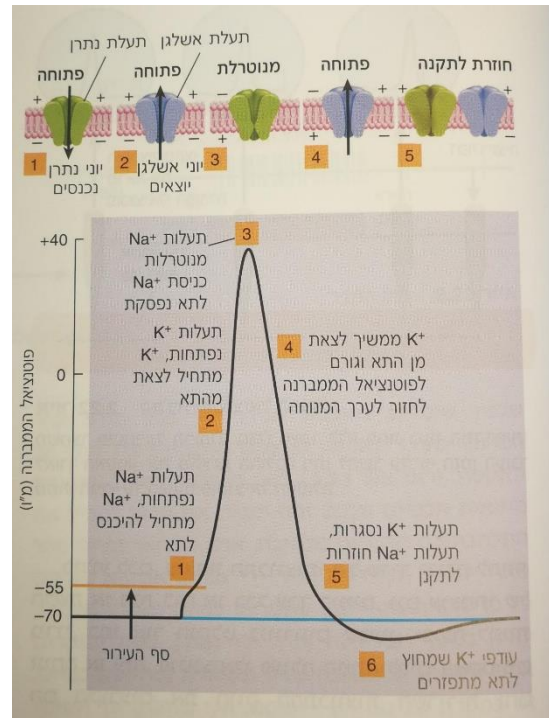
שם	מטען	פוטנציאל שיווי משקל	איפה נמצאים	השפעת כוחות
Cl	כלור	-	נחל תוך תאי בעיקר בנחל חוץ תאי	דיפוזיה דוחפת פנימה, לחץ אלקטרו' דוחף החוצה. הכוחות מאזנים והכלור נשאר לרוב בפנים.
K	אשלגן	+	בעיקר בנחל תוך תאי נחל חוץ תאי	דיפוזיה דוחפת החוצה, לחץ אלקטרו' דוחף פנימה. הכוחות מאזנים והאשלגן נשאר לרוב בפנים.
Na	נתרן	+	נחל תוך תאי בעיקר בנחל חוץ תאי	דיפוזיה דוחפת פנימה, לחץ אלקטרו' דוחף פנימה. הכוחות לא מאזנים, והאיזון מתבצע ע"י משאבות נתרן ואשלגן בממברנה.
A	יונים אורגניים	-	רק בנחל תוך תאי	

הדרך הקלה לזכור את המיקום של כל יון היא לזכור שהנחל החוץ-תאי (כמו מי המלח בניסוי של הדיונון) הוא כמו מי ים, שהם מלוחים כמו מלח – נתרן כלורי, לכן יש בנחל החוץ תאי הרבה נתרן וכלור 😊

משאבות נתרן ואשלגן: נמצאות בממברנה, ומוזנות באנרגיה ממולקולות ATP שמיצרות בתוך התא, וצורכות בערך 40 אחוז מהאנרגיה המיוצרת בתא. מדובר בחלבון שקושר אליו יוני נתרן, ומשתמש באנרגיה כדי לאפשר להם לצאת וליוני אשלגן להכנס. זו ממש פעולה אקטיבית מטעם התא שצורכת הרבה אנרגיה, במטרה לאפשר לתא לחזור לאיזון מתח. התעלות האלו יכולות לפעול גם בלי קשר למצב הפולריזציה של התא. המשאבות עובדות כל הזמן – גם בפוטנציאל המנוחה.

כוח הדיפוזיה והכוח האלקטרוסטטי נוטים לדחוף נתרן לתוך התא, אבל הממברנה לא מאוד חדירה לנתרן (חדירה לאשלגן פי 100 יותר מאשר לנתרן). כאשר

תעלות יונים נפתחות, הן מאפשרות ליונים מסוג מסוים (נתרן/אשלגן / כלור) להכנס או לצאת מהתא. חדירות הממברנה ליון מסוים ברגע נתון נקבעת לפי כמות תעלות היונים הפתוחות באותו הרגע. **פוטנציאל פעולה:** מתרחש באופן הבא -



1. כשמתח הממברנה מגיע לסף העירור (55 מ"ו), **תעלות נתרן תלויות מתח נפתחות**, ונתרן נכנס לתא. פתיחת התעלות נגרמת בגלל הירידה בפוטנציאל הממברנה (דפולריזציה). בעקבות כניסת הנתרן פוטנציאל הממברנה עולה ל-40 מ"ו.

2. בערך ב-0 מ"ו **נפתחות תעלות אשלגן תלויות מתח**.

3. בערך ב-40 מ"ו, פוטנציאל הפעולה מגיע לשיאו, תעלות הנתרן נסגרות (עוברות למצב רפרקטורי).

4. נתרן מפסיק להכנס לתא אך אשלגן ממשיך להכנס לתא, ופוטנציאל הממברנה מתחיל לרדת לכיוון פוטנציאל המנוחה.

5. כשפוטנציאל הממברנה מגיע למינוס 70 מ"ו (יורד מתחת לסף העירור), תעלות הנתרן מוכנות להתחיל

פוטנציאל פעולה חדש (אם תתרחש דפולריזציה נוספת).

6. מתח הממברנה ממשיך לרדת מתחת למינוס 70 מ"ו (היפר-פולריזציה), וחוזר חזרה למינוס 70 מ"ו כאשר כל תעלות האשלגן נסגרות.

הולכת פוטנציאל הפעולה

- קיים חוק המכונה **"חוק הכל או כלום"** – או שפוטנציאל פעולה יתרחש במלואו, או שהוא לא יתרחש בכלל – ברגע שהתחיל פוטנציאל הפעולה, הוא ימשיך עד קצה האקסון.
- **תדר הירי** הוא תדירות הקיום של פוטנציאל פעולה בנוירון מסוים.
- **דפולריזציה תת סיפית** – אות חשמלי שלא חזק מספיק כדי ליצור פוטנציאל פעולה. ההעברה שלה היא פסיבית – לא נפתחות תעלות נתרן או אשלגן.
- **הולכה פסיבית:** ההעברה הפסיבית ההולכת ופוחתת של זרם חשמלי לאורך האקסון נקראת **תכונת הכבל**.
- **הולכה בקפיצות:** הולכת פוטנציאל פעולה באקסונים בעלי מיילין, הזרם עובר פסיבית בין מרווחי המיילין (מרווחי ראנוויה), שם פוטנציאל הפעולה "מאותחל". הולכה בקפיצות היא חסכונית באנרגיה ומהירה יותר בהשוואה להולכה פסיבית.

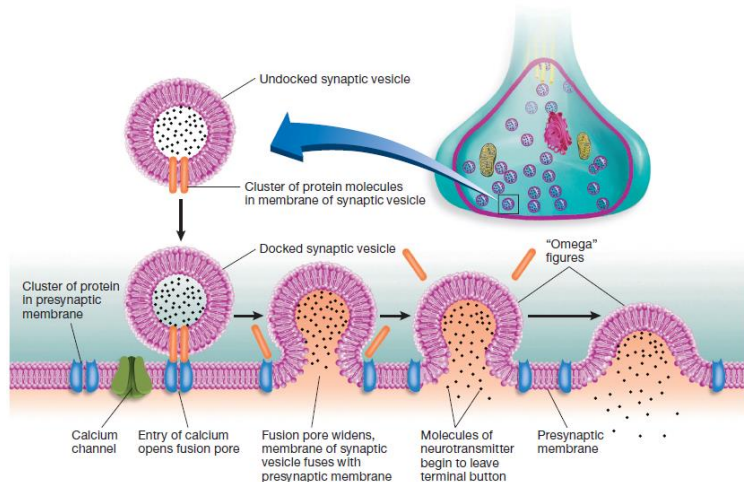
תקשורת בין נוירונים

- התקשורת העיקרית בין נוירונים נעשית באמצעות **העברה סינפטית** (העברת מסרים באמצעות שחרור נוירורנסמיטר לסינפסה). הנוירורנסמיטרים ששחררו לסינפסה נקשרים לאתר קשירה ברצפטורים הפוסט סינפטיים, ומובילים ליצירת פוטנציאל פעולה פוסט סינפטי. חומר שנקשר לאתר קשירה של רצפטור נקרא **ליגנד**.

- **Dendritic Spine** – ענף קטן על פני הדנדריט, שכפתור טרמינלי של נוירון אחר יוצר איתו קשר סינפטי.
- **ממברנה פרה סינפטית** – הממברנה בכפתור הטרמינלי של הנוירון הפרה סינפטי, ממנה נפלט הנוירורנסמיטר לסינפסה.
- **ממברנה פוסט סינפטית** – הממברנה של התא הפוסט סינפטי.
- **מרווח סינפטי** – המרווח שבין הממברנה הפרה סינפטית לממברנה הפוסט סינפטית. סינפסות עשויות להמצא על דנדריטים, על גוף התא או על האקסון, אך נתמקד רק בסינפסות שעל דנדריטים.
- **וסיקולה סינפטית** – וסיקולה שמכילה נוירורנסמיטר.
- **אזור פליטה** – אזור בצידה הפנימי של הממברנה הפרה-סינפטית, אליו נצמדות הוסיקולות הסינפטיות ודרכו הן פולטות אותו לסינפסה.

פליטת הנוירורנסמיטר

כאשר פוטנציאל פעולה מועבר לאורך האקסון ומגיע לקצה שלו, חלק מהוסיקולות הסינפטיות שצמודות מבפנים לממברנה של הכפתורים הטרמינליים, מתמזגות עם הממברנה ומשחררות את הנוירורנסמיטר שהן מכילות למרווח הסינפטי.



אך פוטנציאל הפעולה גורם לפקיעת הוסיקולות שצמודות לממברנה? אזור הפליטה של הממברנה הפרה-סינפטית מכיל תעלות סידן תלויות מתח, ופוטנציאל הפעולה גורם

לפתיחה שלהן, ונכנס הרבה סידן לתוך התא. הסידן נקשר למולקולות החלבון שמחזיקות את הוסיקולה בצמוד לממברנה, וגורם למולקולות החלבון להתרחק זו מזו. כך נוצר **Fusion Pore** – חור שעובר דרך הממברנה של הוסיקולה והממברנה של התא, ומאפשר לתוכן הוסיקולה להתרוקן אל מחוץ לתא.

במוח, פליטת הנוירורנסמיטר מתרחשת בשלוש דרכים:

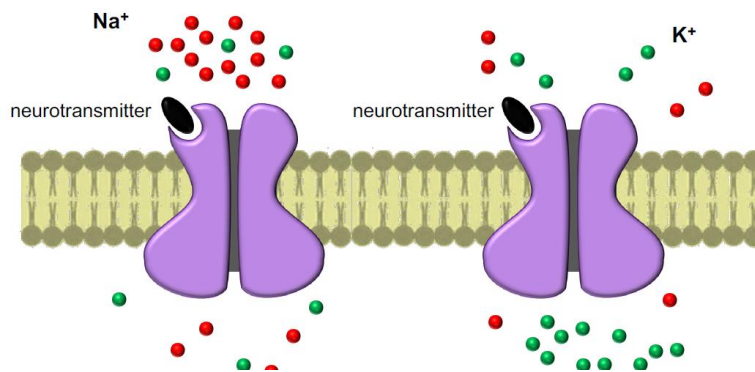
1. **מגע והישארות** – חלק מהנוירורנסמיטר נפלט לסינפסה, הנקב נסגר והוסיקולה נשארת צמודה לממברנה.
2. **מגע ועזיבה** – רוב או כל הנוירורנסמיטר נפלט לסינפסה, הנקב נסגר והוסיקולה מתנתקת מהממברנה וחרת להתמלא בנוירורנסמיטר חדש.
3. **התמזגות ומיחזור** – הנוירורנסמיטר נפלט לסינפסה, והוסיקולה מתאחה עם הממברנה, מה שמגדיל קצת את הכפתור הטרמינלי.

הפעלת הרצפטורים

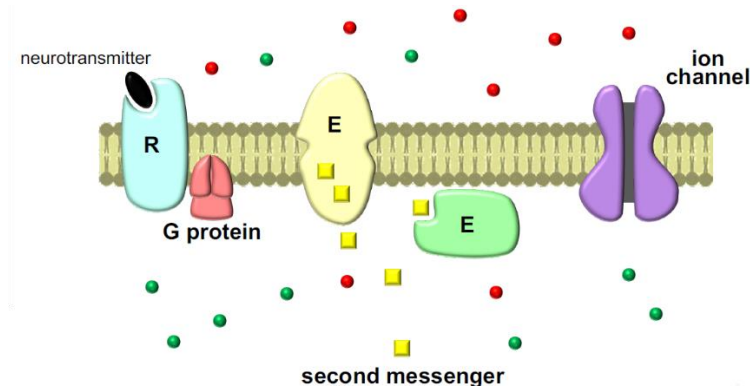
רצפטור פוסט סינפטי – רצפטור הנמצא בממברנה של התא הפוסט סינפטי, יש בו אתר קשירה לנוירורנסמיטר.

לאחר שחרור הנוירורנסמיטר לסינפסה, המולקולות שלו נקשרות לאתרי הקשירה ברצפטורים, ואז נפתחות **תעלות יונים תלויות נוירורנסמיטר**, המאפשרות ליונים מסוימים להכנס או לצאת מהתא הפוסט סינפטי. יש שתי שיטות בהן תעלות יונים נפתחות:

1. **שיטה ישירה**: כשנוירורנסמיטר נקשר לאתר קשירה ברצפטור, תעלת היונים נפתחת. רצפטורים הנפתחים בשיטה הישירה נקראים **רצפטורים יונטרופים**.



2. **שיטה עקיפה:** יש חלבונים בשם **חלבוני G**, שכאשר ניוטרנסמיטר נקשר לרצפטור, החלבונים האלו מפעילים אנזים הנקרא **Second Messenger**. מולקולות ה-**Second Messenger** נודדות בתוך הציטופלסמה, נצמדות לתעלת יונים בנוירון הפוסט סינפטי, וגורמות להם להפתח. רצפטורים הגורמים לפתיחה בשיטה העקיפה נקראים **רצפטורים מטבטרופיים**. הפעולה שלהם צורכת אנרגיה מהתא, אך פוטנציאלי הפעולה שנוצרים מהם הם יותר איטיים אך יותר חזקים (כי רצפטור אחד יכול להפעיל אלפי חלבוני G במקביל) מאלו שנוצרים ע"י רצפטורים יונטרופיים. יש רצפטורים מטבטרופיים שמוצמדים לחלבוני G, שהם שרשראות ארוכות של חומצות אמינו שחוצות את הממברנה 7 פעמים.

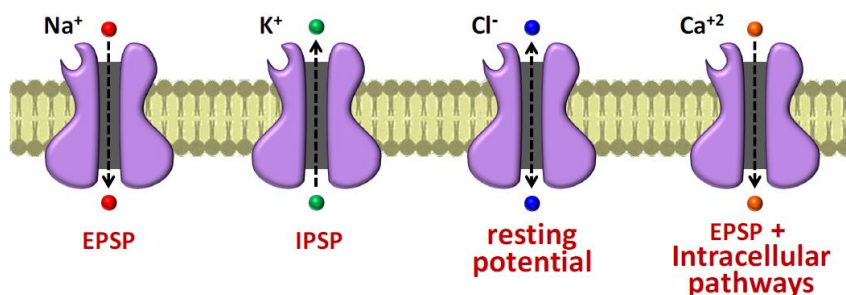


פוטנציאלי פעולה פוסט סינפטיים

יש 2 סוגים של פוטנציאלי פעולה פוסט סינפטיים –

1. **EPSP פוטנציאל פעולה מעורר** – דפולריזציה שמתרחשת בתא הפוסט סינפטי.

2. **IPSP פוטנציאל פעולה מעכב** – היפרפולריזציה בתא הפוסט סינפטי.



יש 4 סוגים עיקריים של תעלות יונים ניוטרנסמיטר – תעלות נתרן, אשלגן, כלור וסידן. תעלות הנתרן תליות הניוטרנסמיטר הן המקור העיקרי לפוטנציאלים פוסט סינפטיים.

נכנס	נתרן	דפולריזציה	פוטנציאל פעולה מעורר (EPSP)
יוצא	אשלגן	היפרפולריזציה	פוטנציאל פעולה מעכב (IPSP)
נכנס (רק כשהתחילה דפולריזציה בגלל יונים אחרים)	כלור	חזרה למצב מנוחה	נטרול של EPSP
נכנס	סידן	דפולריזציה	פוטנציאל פעולה מעורר (EPSP)

סיום הפוטנציאל הפוסט סינפטי

פוטנציאלים פוסט סינפטיים מסתיימים באחת משתי דרכים:

- **קליטה מחדש Reuptake:** כניסה מחדש של ניוטרנסמיטר לכפתור הטרימינלי של התא הפרה סינפטי, מיד לאחר שנפלט ממנו. ה-Reuptake מבוצע ע"י מולקולות Transporter מיוחדות, שמעבירות את הניוטרנסמיטר מהמרווח הסינפטי הישר לתור הציטופלסמה.
- **פירוק באמצעות אנזים:** אנזים הורס את מולקולת הניוטרנסמיטר. זה נכון רק לגבי פואנציאלי פעולה של הניוטרנסמיטר אצטילכולין, באמצעות אנזים בשם אצטילכולין אסטרז.

ההשפעה של פוטנציאלים פוסט סינפטיים

פוטנציאלים פוסט סינפטיים מעוררים מעלים את הסבירות שהניורן הפוסט סינפטי יירה, פוטנציאלים פוסט סינפטיים מעכבים מקטינים את הסבירות לכך. קצב הירי של הניורן נקבע ע"י הפעילות היחסית של סינפסות מעוררות וסינפסות מעכבות – הסכימה שלהן נקראת **אינטגרציה עצבית**. כשיש כמה EPSPים מתרחשים בו"ז ומתקדמים יחד אל האקסון, הוא ירה. כשיש כמה IPSPים באותו זמן, נמנע הירי של האקסון.

אוטורצפטורים

יש רצפטורים מטבותרופיים שמגיבים לניוטרנסמיטר שהם עצמם מפרישים. הם יכולים להמצא בממברנה של כל חלק בתא, אך נתמקד רק באלו שיש בטרמינלים. פעילותם של הרצפטורים העצמיים היא בד"כ מעכבת, וככה"נ הם חלק מהמערכת המפקחת על כמות הניוטרנסמיטר המופרשת. הם מדווחים לתא על כמות הניוטרנסמיטר שיש בסינפסה, ובעקבות כך נקבע קצב הייצור והפליטה שלו.

תקשורת כימית לא סינפטית

צומת מעבר Gap Junction – חיבור מיוחד בין תאים, שמאפשר תקשורת ישירה ביניהם באמצעות הצמדה חשמלית.

ניורומודולטור – חומר המופרש באופן טבעי ופועל כמו ניוטרנסמיטר, חוץ מזה שהוא לא מוגבל לפעולה בסינפסה אלא מתפזר בכל הנחל החוץ תאי. הם מופרשים בכמויות גדולות יותר, ועוברים באמצעות דיפוזיה למרחקים גדולים יותר, ובכך מווסתים את פעילותם של ניורונים באזור מוחי מסוים.

פפטיד – שרשרת של חומצות אמיניות המחוברות זו לזו בקשרים פפטידיים. רוב הניורומודולטורים וחלק מההורמונים הם פפטידים.

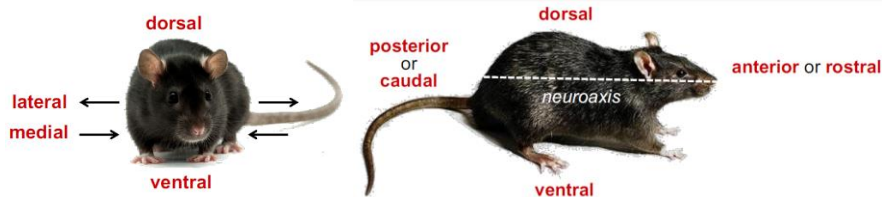
הורמון – מופרשים מתאים קבועים בבלוטות אנדוקריניות או בתאים המצויים באיברים כמו הקיבה, המעיין או המוח. ההורמונים נפלטים לנחל החוץ תאי, ומשם מגיעים דרך מחזור הדם לכל חלקי הגוף. ההורמונים משפיעים על פעילותם של תאים (ובכלל כן ניורונים) המצויים ברצפטורים מטבותרופיים המתאימים לאותו הורמון - הנקראים **תאי המטרה** של ההורמון, והם היחידים שיושפעו מנוכחות ההורמון.

הורמונים סטרואידים – מופרשים מהשחלות/אשכים או מבלוטת יותרת הכליה, מסיסים בשומן ולכן עוברים את הממברנה של התא בקלות, ונצמדים לרצפטורים שנמצאים בתוך התא.

פרק 3 – מבנה מערכת העצבים

כיווני מבט

- **ניורואקסיס** – קו דמיוני שעובר דרך האמצע של מערכת העצבים המרכזית, מתחתית מוח השדרה עד קצה מוח הקדמי.
- **Dorsal** – הצד של הגב – מהניורואקסיס ומעלה.
- **Ventral** – הצד של הבטן – מהניורואקסיס ומטה.
- **Anterior/ Rostral** – מבט מקדימה (מהאף לכיוון הזנב)
- **Posterior/ Caudal** – מבט מאחורה (מהזנב לכיוון האף)
- **Lateral** – מבט מהצד
- **Medial** – לכיוון המרכז.
- **איפסילטרלי** – באותו צד של הגוף.
- **קונטרלטרלי** – בצד הנגדי של הגוף.

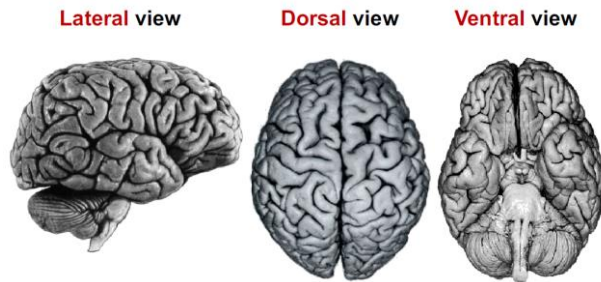


אצל בני אדם, בגלל שהאף לא נמצא בקו ישר המשכי עם הניורואקסיס, נוצר ניורואקסיס בצורה דמוית ר'. כלומר החלק בראש שמעל האף הוא החלק הדורסלי, האף עצמו הוא החלק האנטריורי, ומה שמתחת לסנטר הוא החלק הונטרלי.



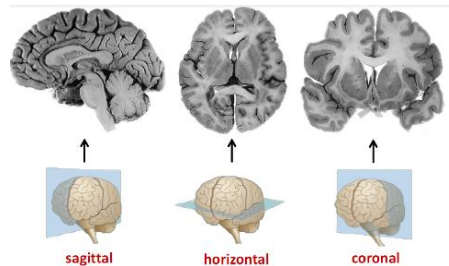
חיתוכי מוח

כיוונים שונים למבט על המוח:



דרכים שונות לחתוך מוח:

- **חתך קורונלי** – ציר אנכי כיוון ראשון - כמו לחתוך לחם.
- **חתך הוריוזנטלי** – ציר אופקי - כמו קו המשווה.
- **חתך סגטלי** – ציר אנכי כיוון שני (ניצב לקורונלי) כמו לחתוך תפוח ל-2.
- **חתך מיד סגטאלי** – חתך סגטאלי שמבוצע ממש במרכז המוח, בקו של החיבור בין ההמיספרות.



מדובר במישורים שונים, ניתן כמובן לבצע חיתוך אלכסוני, או לבצע כל אחד מסוגי החיתוכים בכל קו אורך/רוחב/גובה של המוח.

מערכת העצבים המרכזית Central Nervous System כוללת את המוח ומוח השדרה, ואת עצבי הגולגולת (Cranial Nerves) ועצבי השדרה (Spinal Nerves).

אספקת הדם למוח

המוח מקבל כ-20% מהדם בגוף באופן קבוע. הדם מזרם למוח דרך **עורקי השדרה** (המספקים דם לחלק האחורי של המוח) ו**עורקי הראש הפנימיים (קרוטידיים)** (המספקים דם לחלק הקדמי של המוח). העורקים קרוטידיים נכנסים לתוך המוח, מתפצלים ויוצרים מעין מעגל. המעגל נקרא Circle of Willis, ומאפשר מידה מסוימת של חופש בפגיעה באספקת הדם למוח. אם חלק במעגל נפגע, עדיין תהיה אספקה של דם למוח ע"י עורק אחר בעזרת המעגל.

מצבים שבהם זרימת הדם למוח נפגעת

1. **שבץ חסימתי:** אחד העורקים נחסם, ואזור במוח לא מקבל דם. אם לא נחדש תוך דקות את זרימת הדם למוח, יפגעו תפקודים קריטיים (כל עוד אין דם מתחילים למות נוירונים).
 2. **שבץ מדמם:** נפרץ כלי דם כלשהו במוח (לא בהכרח העורק הקרוטידי), ויש זליגה של גס למוח. הדם יוצר לחץ מכני על הנוירונים (וכמו כן כתוצאה מהדימום, הדם לא יגיע ליעדו והנוירונים אליהם היה אמור להגיע עשויים להפגע). צריך לסגור מהר ככל האפשר את כלי הדם המדמם.
- שני סוגי השבץ יגרמו לפגיעה קוגניטיבית לפי האזור בו התרחשה הפגיעה.

קרומי המוח – קרומי המוח הם שלוש שכבות המגינות על המוח:

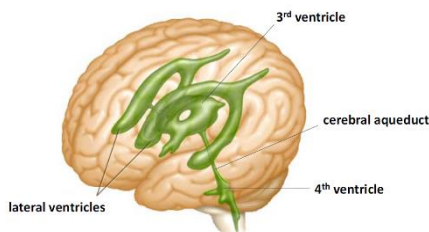
1. **Dura Mater** – השכבה החיצונית ביותר, היא שכבה עבה וחזקה.
 2. **Arachnoid Membrane** – השכבה האמצעית, נקראת כך כי היא דומה לקורי עכביש. זוהי שגבה רכה וספוגית, הנמצאת מתחת ל-Dura Matter.
 3. **Pia Matter** – השכבה הפנימית ביותר, צמודה לכל הקפלים של המוח, ומלאה בכלי דם המזינים את מוח השדרה.
- a. בין ה-Pia Matter ל-Arachnoid Matter יש את החלל התת קורי Subarachnoid space שמלא ב-CSF.

קרומים ב-PNS

ה-PNS מכוסה בשתי שכבות של קרומים – בחלקים שמחוץ ל-CSF ה-Pia Matter וה-Dura Matter מתאחדות ויוצרות מעטפת שמכסה את עצבי השדרה, עצבי הגולגולת והגנגליונים ההיקפיים.

החדרים במוח וייצור ה-CSF

החדרים



החדרים הלטרליים (החדר הראשון והשני) נפגשים בקו האמצע של המוח ונפתחים לחלל צר מאוד שנמצא ממש במרכז המוח – **החדר השלישי**. מהחדר השלישי יוצא **האקוודוקט**, תעלה שמחברת בינו לבין **החדר הרביעי** שהוא הפוסטריורי ביותר. בחתך מיד סגיטלי לא ניתן לראות את החדרים הלטרליים.

ה-CSF

ה-CSF (נחל המוח והשדרה) משמש כבולם זעזועים ומקל על המשקל של המוח. רקמה בשם **Choroid Plexus (מקלעת הדמים)** בולטת לתוך כל אחד מחדרי המוח. היא מקבלת דם מהעורקים, ומתפקדת כפילטר, כלומר מוציאה מהדם את הפלסמה יחד עם חלקיקים קטנים – זהו ה-CSF (זה למה ה-CSF שקוף – אם הוא לא שקוף זה יכול להיות סימן לדלקת קרום המוח). ה-CSF מיוצר באופן רציף ונפחו 125 מ"ל, והזמן הדרוש להחליף מחצית ממנו הוא כ-3 שעות.

ניקוז ה-CSF - ה-CSF העודף מנוקז – חלק קטן יוצא למוח העצם בעמוד השדרה, והרוב יוצא דרך שלושה שסתומים (**Arachnoid Granulation**) אל החלל התת-עכבישי וכך שוטף את כל ה-CNS מבחוץ. השסתומים האלו סגורים רוב הזמן, ונפתחים כשהלחץ של ה-CSF עולה. הנקודה הכי מועדת לפורענות לסתימה במערכת ההזרמה של ה-CSF הוא האקוודוקט (כי הוא הכי צר) – במקרה של סתימה כזו (אן היא מולדת זה נקרא **הידרוצפלוס**) החדרים יתמלאו ויתחילו לדחוף את הרקמה של המוח כלפי חוץ ולפגוע בניורונים, אך המצב הזה פתיר באמצעות הכנסת Shunt מלאכותי שמנקז אותו לבטן.

התפתחות ה-CNS

שלבי ההיריון הראשונים

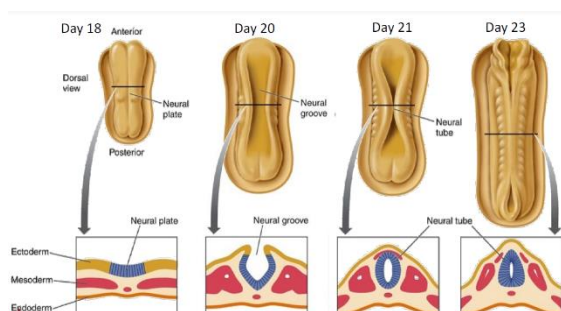
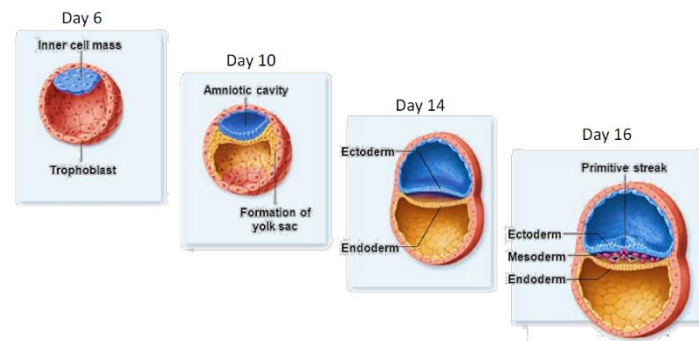
4 ימים לאחר ההתעברות – התאים הם טוטי-פוטנטיים, כלומר תאי גזע בעלי פוטנציאל אינסופי.

6 ימים לאחר ההתעברות – נוצר הבלסטוציסט. התאים כבר לא טוטי פוטנטיים – יש את המסה המרכזית (בכחול באיור) שתהפוך להיות העובר, ואת הטרופובלסט (באדום באיור) שיהפוך להיות רקמה תומכת.

10 ימים לאחר ההתעברות – נפער חלל נוסף, שיהיה בהמשך שק מי השפיר. החלק המרכזי הופך להיות שק החלמון (בצהוב באיור).

16 ימים לאחר ההתעברות – חלק מהתאים של שכבת האקטודרם (השכבה הגבית, בכחול באיור) משתנים, נודדים למרכז לרווח שבין השכבות, ונוצר **הדיסק העוברי הראשוני (מזודרם)**. מתחתיו נמצא האנדודרם, שמשמש בהתחלה כחלבון לעובר. המבנה כולו נקרא בשלב זה **גסטרולה**. בשלב זה, התאים הם פלורי-פוטנטיים – הפוטנציאל שלהם לבחור "תפקידים" שונים הוא רב, אך כבר לא אינסופי. לגסטרולה יש שלוש שכבות:

- **אקטודרם / שכבה דורסלית** (בכחול באיור) – תתפתח להיות העור ומערכת העצבים.
- **מזודרם / שכבת הביניים** (באדום באיור) – תתפתח להיות עצמות, שרירים ודם.
- **אנדודרם** (בצהוב באיור) – תתפתח להיות הריאות וסוגים מסוימים של בלוטות.



18 ימים לאחר ההתעברות – יש שקיעה של החלק הדורסלי, חלק מהתאים באקטודרם מתחילים ליצור את מערכת העצבים.

20 יום לאחר ההתעברות – נוצר שקע באקטודרם שנקרא **Neural Groove**, שהוא שלב ביניים בדרך לסגירה מלאה.

21 יום לאחר ההתעברות – נוצר **צינור העצבים Neural Tube**, ומתחיל תהליך הניורולציה.

23 יום לאחר ההתעברות – מתרחש תהליך סגירת צינור העצבים (ניורולציה), שהוא הבסיס ליצירת מערכת העצבים כולה. אם יש בעיה בסגירה של החלק התחתון, תיווצר **ספינה ביפידה** (מוח השדרה יבלוט החוצה בתוך שק עם נוזל, שאם הוא יפגע ייווצר שיתוק בפלג הגוף התחתון). אם יש בעיה בסגירה של החלק העליון,

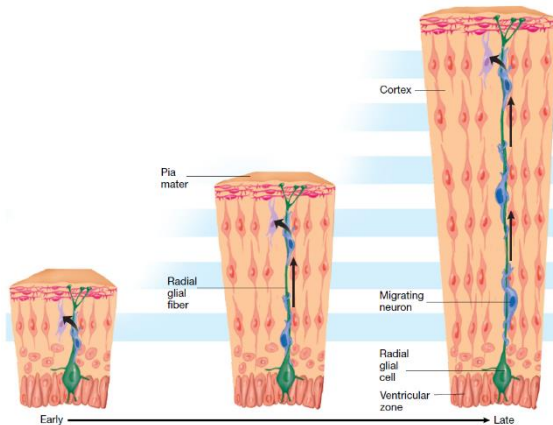
תיווצר **אנצפליה** (כל החלק העליון של המוח חסר, ואיתו התפקודים שלו – תפיסה, מודעות, שליטה מוטורית).

היווצרות ונדידת הנוירונים

לאחר הנוירולציה מתחילה להתבצע חלוקה מסיבית של תאים.

- בהתחלה, מתבצעת **חלוקה סימטרית** – תאי הבת זהים לחלוטין לתאי האב. הם כבר לא פלורופוטנטיים 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 הנוטריקולרי. ככל שמתרחשות יותר חלוקות, השכבה הזו מתעבה.
- במקביל, מתחילים להיווצר 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**. 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.
- 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).

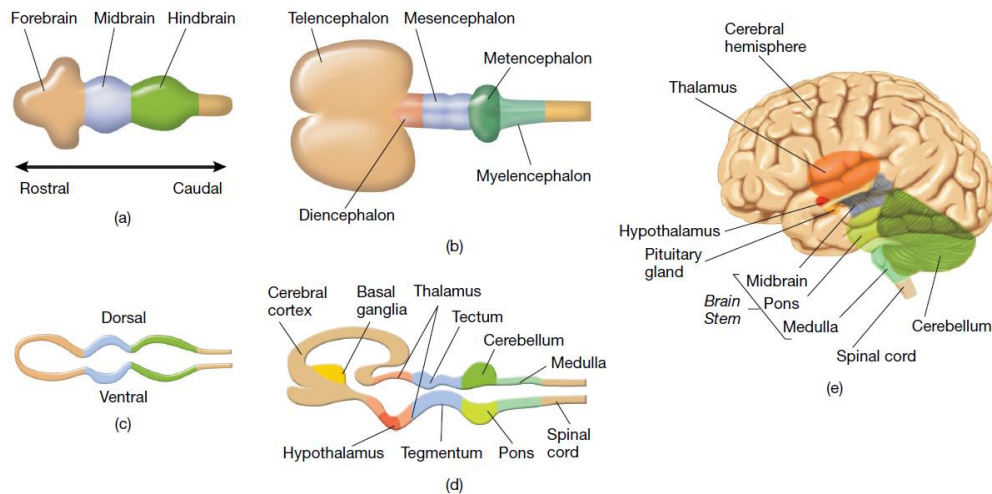


- תקלה בתהליך נדידת הנוירונים נקראת **ליסאנצפליה** ומתבטאת בקליפת מוח ללא קפלים, ובפגיעה קוגניטיבית קשה.

יצירת סינפסות

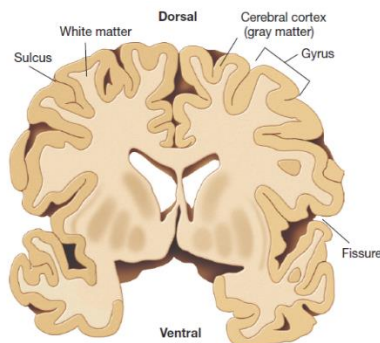
- **סינפסוגנזה** – כשהנוירון מגיע למיקומו הסופי, הוא שולח חרוט צמיחה (Growth Cone) שהוא "אקסון מתפתח" / נויריט (כלומר עוד אין לו טרמינל בקצה). חרוט הצמיחה עוקה אחרי הכוונה כימית עד למיקום היעד שלו (שהוא דנדריט איתו הוא רוצה להקים סינפסה). רק אם יש התאמה כימית (כלומר סוג הנוירורנסמיטר זהה) בין הנויריט לתא הפוסט סינפטי, תיווצר סינפסה. אחרת, חרוט הגדילה ימשיך להתפתח עד שימצא תא פוסט סינפטי אחר שכן יש לו התאמה איתו. תהליך הסינפסוגנזה 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.
- **גזום סינפטי Synaptic Pruning** – בערך בגיל 5 מתחיל תהליך של גזום סינפטי – פירוק של סינפסות עודפות.

מבנים עיקריים	חלוקת משנה	חדר	אזור במוח
הקורטקס, באזל גנגליה	טלנצפאלון	לטרליים	מוח קדמי
תלמוס, היפותלמוס	דיאנצפאלון	שלישי	
טקטום, טגמנטום	מזנצפאלון	אקוודוקט	מוח אמצעי
צרבלום, פונס	מטאנצפאלון	רביעי	מוח אחורי
מדולה	מיילצפאלון		



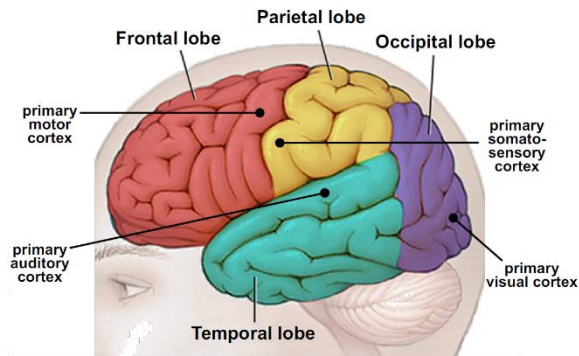
מוח קדמי - טלנצפאלון

הקורטקס



קליפת המוח Cortex - קליפת המוח מכילה הרבה קיפולים. יש קיפולים שקיימים במוח של כל אדם (קיפולים שמורים). חוץ מהם יש שוני בין אנשים ואפילו בין המיספרות של אותו איש. בחלק החיצוני של הקורטקס נמצא **החומר האפור**, שהוא הסומות של הנוירונים. האזורים הכהים שלא בקרום נקראים אזורים תת-קורטיקליים, שמתפתחים בצורה דומה לקורטקס. הם יוצרים מבנים ברורים שיכולים להיות מובחנים ומזוהים. **החומר הלבן** הוא האקסונים עטופים המיילין של הנוירונים. בין ההמיספרות מפרידה ה- **Longitudinal Fissure**. נהוג לחלק את הקורטקס ל-4 אונות - פרונטלית (באדום בציר), פריאטלית (בצהוב), אוקסיפיטלית (בסגול) וטמפורלית (בירוק).

האונות בקורטקס -



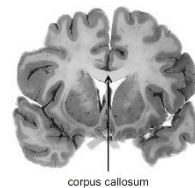
- **קורטקס הראייה הראשוני** – נמצא באונה האוקסיפיטלית. כל נירון בו אחראי ליצוג פרט חזותי (זוית, צבע, עומק וכו'). החלק של התפיסה יתבצע בקורטקס הראייה האסוציאטיבי (שהוא ממש גדול ו"גולש" קצת לאונה הפריאטלית והטמפורלית).
- **קורטקס השמיעה הראשוני** – מצא באונה הטמפורלית. הנירונים בו אחראים על עיבוד תכונה של צליל (עוצמה, תדר, טון וכו'). התפיסה תתבצע בקורטקס השמיעה האסוציאטיבי (בו תזוהה שפה, מנגינה וכו').

- **הקורטקס הסומטו-סנסורי הראשוני** – נמצא באונה הפריאטלית. אחראי לתחושה סנסורית, כאשר העיבוד שלה יבוצע בקורטקס הסומטו-סנסורי האסוציאטיבי.
- **הקורטקס המוטורי הראשוני** – האזור האחרון שמוציא מידע מוטורי. כל נירון בו אחראי על כיוון שריר בגוף. לפני כן, מתרחש ארגון ותכנון של התנועה המוטורי בקורטקס המוטורי האסוציאטיבי.

Pre-Frontal Cortex – נמצא בחלק הקדמי ביותר של האונה הפרונטלית. אחראי על מחשבות, תכנון קדימה, התייחסות להקשר, תפיסה, שליטה בדחפים. זהו האזור המפותח ביותר המבדל אותנו מחיות אחרות. הוא מקבל מידע מכל האזורים האחרים במוח ומקבל החלטות לפיו.

האינסולה – קיפול פנימי בקורטקס (לא נראה ממבט חיצוני). הבינו לאחרונה שיש לה חלק חשוב במודעות (שלא קשורה לשפה), חלימה, טעם, ריח ועוד. יש אחת ימנית ואחת שמאלית.

קורפוס קולוסום – מחבר אזורים הומולוגיים (המטפלים באותו נושא) בין ההמיספרות השונות, ומאפשר לתפוס את העולם בצורה אחידה. בשנות ה-60 היה נפוץ לחתוך את הקורפוס קולוסום כטיפול באפילפסיה – זה לא פגע בתפקוד של המטופלים, אך כן נפגעה היכולת שלהם לדווח מילולית על תחושות שנחוות בהמיספרה ההפוכה לזו המכילה את יכולת הדיבור.

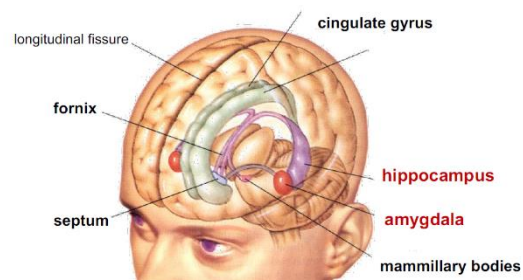


Cingulate Gyrus – חלק פנימי וישן יותר מבחינה אבולוציונית. הוא מעורב בהתנהגויות פשוטות (רגשות, למידה, זכרון) החשובות להשרדות. הוא נחשב חלק מהאונה הפרונטלית והפריאטלית.

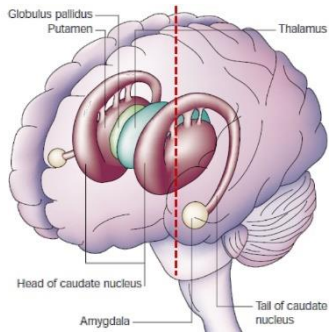
המערכת הלימבית

היפוקמפוס – מעורב בתהליכים של למידה וזכרון (הוא לא "מחסן זכרונות", אך הכרחי ליצירת זכרונות חדשים, בעיקר זכרונות מודעים ומוצהרים). הוא ה"רצפה" של החדרים הלטרליים. יש היפוקמפוס ימני והיפוקמפוס שמאלי, והפעילות שלהם שונה.

אמיגדלה – מעורבת בעיקר ברגשות (בעיקר רגשות שליליים כמו פחד, אימפולסיביות ועוד). אם הורסים את האמיגדלה מבטלים את היכולת לחוש פחד. האמיגדלה פעילה מאוד בדכאון ובמצבי Fight or Flight. האמיגדלה מעוכבת ע"י ה-Pre-frontal Cortex – אחד התפקידים שלו הוא להתאים את ההתנהגות האימפולסיבית של האמיגדלה לסיטואציה החברתית. אצל אנשים עם פסיכופתיה, חרדה או דכאון, האמיגדלה מוגדלת וה-Prefrontal Cortex קטן יותר, כך שהוא לא מצליח לרסן את האמיגדלה. עבור אנשים שטיפול נוגד דיכאון קונבנציונלי (פרמקולוגיה, נזעי חשמל וכו') ניתן לנסות Deep Brain Stimulation – DBS, שתילת אלקטרודה ב-Cingulate Gyrus על מנת לעורר אותו כדי לחפות על תת הפעילות שלו.



פורניקס – יוצא מההיפוקמפוס ונכנס לאזור ה-Mammillary Bodies. האקסונים מוציאים מידע (בעיקר על רגשות) מההיפוקמפוס.

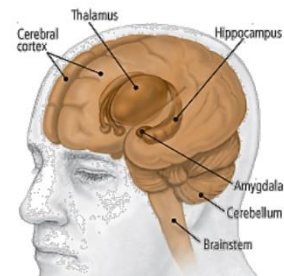


הבאזל גנגליה אחראית להכוונה והסדרה של התנהגות מוטורית. זוהי תחנת ביקורת של המסר העצבי מהקורטקס המוטורי הראשוני. היא מורכבת משלושה גרעינים מוחיים:

1. **Caduate Nucleus** – חלק מהקיר של החדרים הלטרליים.
2. **פוטאמן**.
3. **גלובוס פאלידוס** – מורכב משני חלקים (חיצוני ופנימי).

מוח קדמי - דיאנצפאלון

תלמוס – משמש כמעין "תחנת ממסר ראשית", כל מידע שנכנס או יוצא מהמוח (למעט טעם וריח) עובר דרכו. נמצא ממש במרכז הראש. פגיעה מלאה בתלמוס תוביל לקומה. פגיעה חלקית תוביל לשינויים במצב המודעות, שינה וערות. בתלמוס יש שתי אונות המחוברות באמצעות גשר של חומר אפור בשם *Massa Intermedia* אך נראה שאין לה חשיבות תפקודית. התלמוס מחולק לכמה גרעינים תלמיים (קבוצות נוירונים בעלי מבנה דומה). הגרעינים מקבלים מידע חושי מהמערכות הסנסוריות או ממערכות אחרות (לדוגמה מוטוריות), ומעבירים אותו אל אזורי השלכה *Projection* (חיבורים בין אזורים שונים במוח) בקורטקס.



היפותלמוס – נמצא בשני הצדדים של תחתית החדר השלישי. מעורב בשלושה סוגי התנהגויות:

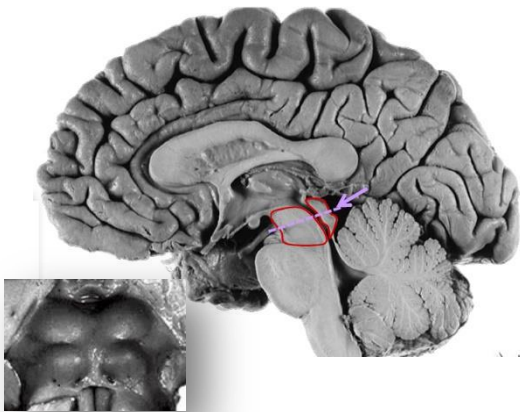
1. הומאוסטזיס – שמירה על שיווי משקל ביולוגי (רמת נזלים בדם, רמת סוכר בדם וכו').
2. הוצאה לפועל של התנהגויות *Species Specific* – דברים אינסטיקטיביים למין, כמו איך אוכלים, איך מזדווגים.
3. שליטה על המערכת האוטונומית – תפקודים לא רצוניים (לחץ דם, הזרמת סוכר, הרחבת אישונים)

בלוטת יותרת המוח / היפופיזה – נמצאת במעין כיס של עצם שנמצא בחיך העליונה. היא המשך ישיר של ההיפותלמוס – בה נמצאים הקצוות של חלק מהאקסונים של נוירונים מההיפותלמוס.

- **היפופיזה קדמית Anterior Pituitary** – כוללת תאים שהם תאי הפרשה (לא נוירונים). הורמון ראשוני מיוצר בהיפותלמוס ומופרש להיפופיזה הקדמית, שם הוא נקשר לרצפטורים בממברנה של תאי הפרשה. תאי הפרשה מייצרים ומפרישים הורמון שני, שמשתחרר מההיפופיזה הקדמית לזרם הדם, בחיפוש אחר בלוטה הורמונלית. תאי הבלוטה ההורמונלית קושרים את ההורמון השני, ומייצרים הורשמן שלישי. ההורמון השלישי נכנס למחזור הדם, מגיע לאיבר המטרה שלו ומיישם את ייעודו. חוץ מהדעה לאיבר המטרה, ההורמון השלישי נכנס גם למוח, מגיע להיפותלמוס ולהיפופיזה הקדמית, ומעכב את ייצור ההורמון הראשון במטרה לשמור על רמה מאוזנת של ההורמון בדם.
 - **דוגמא (הפעלת בלוטת התריס)** – ההיפותלמוס מפריש הורמון ראשון בשם *TRH*. ההיפופיזה מפרישה הורמון שני בשם *TSH*, שמגיע לבלוטת התריס, שם מיוצא הורמון שלישי בשם *T4* שבאמצעות אנזים הופך להורמון *T3*. ההורמון הזה משפיע על מצבי רוח ומנגנוני הומאוסטזיס. **מחלת האשימוטו** היא מחלה אוטואימונית בה נוצרים נוגדנים שתוקפים את בלוטת התריס ומורידים את רמת ה-*T4* וה-*T3* מבלי לפגוע ברמת ה-*TRH* ו-*TSH* שממשיכים להיות מיוצרים בלי בקרה.
- **היפופיזה אחורית Posterior Pituitary** – הפרשת הורמונים דרך ההיפופיזה האחורית דומה להפרשה של נוירטרנסמיטר דרך נוירון. ההורמונים נוצרים בסומה של הנוירון (בהיפותלמוס), נאזרים בוסיקולה, משוחררים להיפופיזה האחורית ומשם משוחררים ישירות לדם. יש שני הורמונים שמופרשים בצורה הזו – חופרסין (שמוסת את כמות השתן) ואוקסיטוצין.

תצלובת הראייה – נמצאת קדמית להיפופיזה.

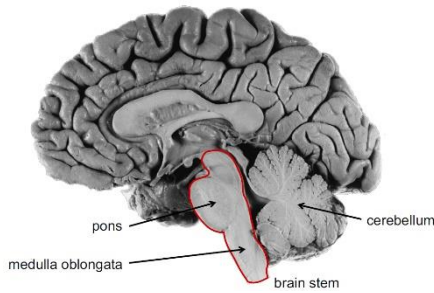
טקטום – הוא החלק הגבי של המזנצפאלון. כולל ארבע בליטות:



- **שתי הבליטות העליונות – Superior Coliculi** – אחראיות לרפלקסים של הזזת העיניים והראש כדי לעקוב אחרי גירויים ויזואליים שנעים במרחב. ראינו קודם איך המידע הויזואלי מגיע למוח בשרשרת – מהעין, לתלמוס, ומשם לקוטריס הראייה הראשוני. מהתלמוס, המידע מועבר גם לטקטום. אז גם אם נפגעת היכולת של האדם לראות, באמצעות ה-Superior Coliculi עדיין יש לו תחושה לדברים ויזואליים במרחב (כלומר הוא עדיין יסיט את המבט אם יזרקו כדור בחדר, למרות שהוא לא רואה אותו).
- **שתי הבליטות התחתונות – Inferior Coliculi** – אחראיות לרפלקסים של הסטת הקשב והראש כדי לעקוב אחרי גירויים שמיעתיים במרחב. בניגוד לתהליך שקורה ב-Superior Coliculi, אם יש פגיעה בשמיעה, איך עיבוד ברקע של מידע אודיטורי שיאפשר להגיב אליו.

טגמנטום – אחראי על תפקודים חשובים כגון תפיסת כאב, תפקודי תנועה ושליטה בתהליכים של ערות ושינה. מורכב ממספר חלקים:

- **PAG** – מכיל נירונים שמעורבות בהתנהגויות הקשורות למין (אכילה, יניקה) ולהתנהגות "פרימיטיבית" (אימפולסיביות, תקיפה, מין וכו').
- **Substantial Nigra** – מכיל נירונים שמייצרים דופמין. האקסונים של הנירונים נשלחים ל-Caduate Nucleus ולפוטאמן (בבאזל גנגליה).
- **Red Nucleus** – מעורב בהכוונת התנהגות מוטורית. הוא אחד משתי מערכות הסיבים העיקריות שמוליכות מידע מוטורי מהקורטקס ומהצרבלום אל מוח השדרה.
- **Reticular Foramtion** – מבנה בצורת רשת שעובר לאורך כל גזע המוח, מכיל הרבה נירונים שמייצרים נירטרנסמיטרים.
- **רגליות הצרבלום** – התחלה של החיבור בין גזע המוח לצרבלום.



פונס – מכיל גרעינים שמייצרים אצטילכולים, סרטונין, נוראפינפרין. יש שם גם נירונים שמעורבים משמעותית בהכוונה של שינה וערות, ויסות טונוס שרירים.

צרבלום – אחראי בעיקר לאכוונה מוטורית (שיווי משקל, תנועות בליסטיות, עידון של תנועה ומוטוריקה עדינה). מעורב גם בתפקידים מורכבים כמו חלימה, למידה, זכרון ורגשות. נזק בצרבלום פוגע ביכולת לעמוד וללכת.

מיילצפאלון

מדולה אובלונגטה – מכילה נירונים שמעורבים ברפלקסים בסיסיים מאוד (הכוונת פעילות הלב, נשימה, הקאה, עיטוש, שיעול, מצמוץ). פגיעה בה תגרום למוות מוחי. היא מומשכת באופן ישיר ע"י מוח השדרה.

מוח השדרה

מוח השדרה הוא המשך ישיר של המדולה אובלונגטה. זהו מוח לכל דבר ועניין והוא חלק מה-CNS. זהו מבנה ארוך דמוי חרוט בעובי זרת. כמו שאר ה-CNS, הוא מכוסה באותן שלוש שכבות קרום (דורה, ארכנואיד, פיה).

במרכז (הכהה בתמונה) נמצאות הסומות של הנירונים, ובחלק החיצוני (הבהיר בתמונה) נמצאים האקסונים שמעבירים מידע מוטורי מהמוח לשרירים, והאקסונים שמעבירים מידע סומטו-סנסורי אל המוח.



עמוד השדרה, שמגן על מוח השדרה, מורכב מ-24 חוליות המחולקות לארבעה אזורים – Cervical (צוואר), Thoracic (חזה), Lumbar (מותן), Sacral (זנב). מוח השדרה מגיע רק עד שני שליש מאורך עמוד השדרה, היתר מלא בגוש של שורשים שדרתיים בשם **זנב הסוס Cauda Equina**.

מערכת העצבים ההיקפית CNS

אפשר לחלק את ה-CNS לשני חלקים:

1. מערכת עצבים רצונית – כוללת את עצבי השדרה ועצבי הגולגולת.
2. מערכת עצבים לא רצונית (אוטונומית) – כוללת את המערכת הסימפטטית והפרא-סימפטטית.

המערכת הרצונית

עצבי השדרה

עצבי השדרה הם חלק מהמערכת הרצונית. יש 31 זוגות של עצבי שדרה, החל מחוליות הצוואר ועד לעצם הזנב. ככל ש"מטפסים" יותר גבוה במוח השדרה, מוצאים עצבי שדרה שאחראים על אזורים גבוהים יותר בגוף, אנחנו יודעים להגיד לגבי כל עצב שדרה למה תוביל הפגיעה בו (כלומר השליטה על איזה איבר תפגע).

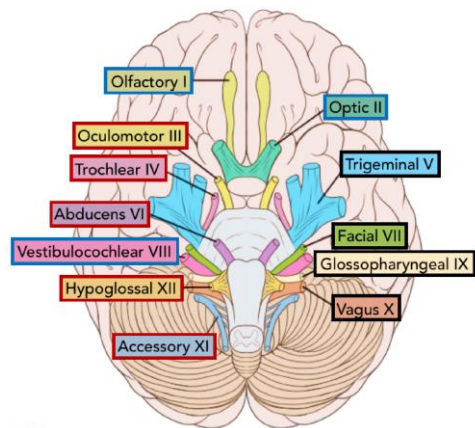
אקסונים אפרנטיים האקסונים המכניסים מידע סומטו סנסורי למוח. גופי התאים של כל הנירונים שמכניסים מידע סנסורי למוח נמצאים מחוץ ל-CNS, ב-**Dorsal Root Ganglion**. האקסון מתפצל ביציאה מגוף התא, אחד הענפים נשלח למוח השדרה ואחד אל איבר החישה שהוא משרת.

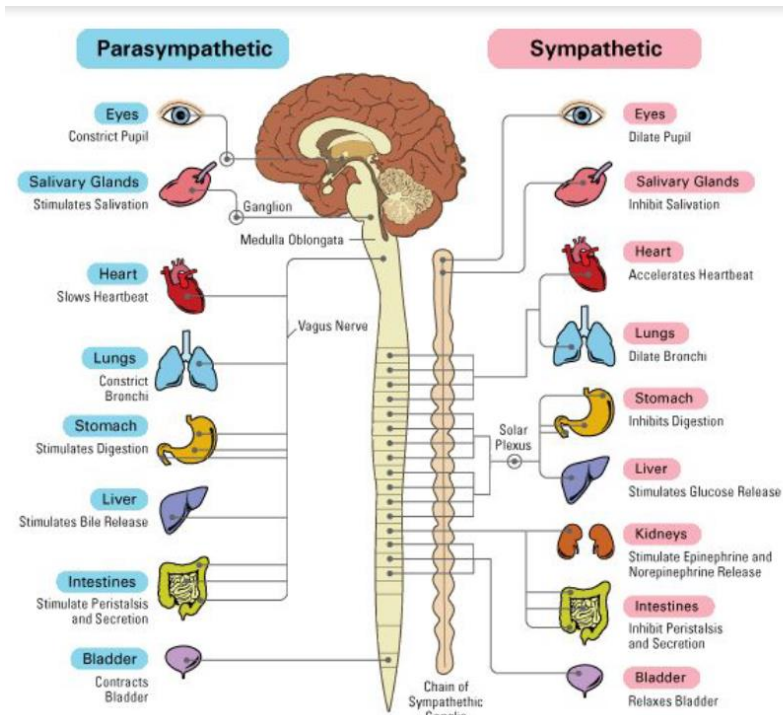
אקסונים אפרנטיים – אקסונים של תאים המוציאים מידע מהמוח החוצה.

עצבי הגולגולת CRANIAL NERVES

יש 12 עצבי גולגולת. חשוב להכיר – העצב האופטי (ראייה), העצב האולפקטורי (הרחה), העצב האוקולמוטורי (אחראי על תנועות עינים), עצב הואגוס (עצב חריג המכונה "העצב הטועה" שאחראי על אזור הבטן והחזה – מפעיל את הסרעפת, הלב, מעיים), עצב הפנים (גם מכניס מידע סנסורי על תחושות בעור הפנים, וגם מוציא מידע מוטורי – לעיסה, הבעות פנים).

מקרא לאיור – מסגרת **כחולה** (עצב סנסורי בלבד), מסגרת **אדומה** (עצב מוטורי בלבד), מסגרת **שחורה** (גם מוטורי וגם סנסורי).





1. הענף הסימפטטי: מטרותיו

להגביר את היכולת של הגוף להוציא אנרגיה.

פועל במצבי **Fight or Flight**

ובכל פעילות של הוצאת אנרגיה. עוזר לכוון את האנרגיה כדי להביא להתנהגות הרצויה להישרדות. הזעה, שיער סומר, עליית לחץ דם ודופק גבוה, הכוונת הדם לשרירים, נשימה מוגברת, הרחבת אישונים, מערכת עיכול מואטת.

2. הענף הפרא-סימפטטי

– הפוך מהענף הסימפטטי, עובדת כשאנחנו במצבי רוגע. דופק יורד, אישונים מצטמצמים, לחץ דם יורד, הדם מוכוון למערכת העיכול, דרכי הנשימה מתכווצות.

כל הזמן אנחנו נמצאים באזון בין שני הענפים – רוב הזמן אנחנו לא רק בפעילות סימפטטית או רק בפעילות פרא סימפטטית.

שרשרת הגנגליונים

ב-PNS יש ריכוז גבוה של גנגליונים (ריכוז של הרבה סומות), היוצרים את שרשרת הגנגליונים. יש שתיים כאלו – אחת מימין ואחת משמאל לעמוד השדרה. הן נמצאות ממש צמוד למוח השדרה אבל מבחין לו (צמוד לחוליה).

בענף הסימפטטי – החלק העליון של עמוד השדרה.

- **נוירון פרה-גנגליוני סימפטטי** נמצא במוח האפור של מוח השדרה בחוליות החזה והמותן, ושולח את האקסון שלו (שהוא קצר יחסית) לנוירון הפוסט-גנגליוני, ומפריש אצטילכולין.
- **נוירון פוסט גנגליוני סימפטטי** נמצא בשרשרת הגנגליונים הסימפטטית, שולח את האקסון שלו אל איבר המטרה, ומפריש נוראפינפרין.

בענף הפרא סימפטטי – החלק התחתון של עמוד השדרה.

- **נוירון פרה-גנגליוני פרא-סימפטטי** נמצא בגזע המוח או בחלק התחתון של מוח השדרה. שולח אקסון ארוך לנוירון הפוסט גנגליוני, ומפריש אצטילכולין.
- **נוירון פוסט גנגליוני פרא-סימפטטי** – נמצא באיבר המטרה.

פרק 4 - נוירופרמקולוגיה

מבוא

סם / תרופה – כל חומר ממקור אקסוגני (שלא נוצר בגוף אלא מחוצה לו) שיכול להשפיע על התאים של מערכת העצבים, וכתוצאה מכך להשפיע על ההתנהגות. הוא עושה את זה כבר במינון נמוך (כי כל חומר במינון גבוה, כולל מים, גורם לשיבוש פיזיולוגי). מדובר בהכרח בחומר שאינו נחוץ לתפקוד הנורמלי של התא.

ארבעת התנאים שמגדירים סם –

1. מקור אקסוגני
2. לא נחוץ לתפקוד התא
3. משפיע על נוירונים
4. מתחיל להשפיע כבר במינון נמוך.

פרמקודינמיקה – התחום שעוסק בהבנה של איך סם משפיע על הגוף ועל ההתנהגות.

פרמקוקינטיקה – השפעת הגוף על הסם (כלומר החקר של איך לתכנן סם בהתאם לפעולת הגוף, כדי שהסם יוכל להשתמש במערכות הגוף כדי להגיע לאיבר היעד):

1. שחרור הסם מהמעטפת שלו (נגיד התמוססות הקפסולה ופיזור החומר הפעיל)
2. ספיגה (נגיד דרך מערכת העיכול – אם הסביבה בקיבה חומצית, להצליח לעבור אותה ולהגיע למחזור הדם) – איך המולקולה נכנסת למערכת הדם.
3. הפצה – פיזור דרך מערכת הדם באופן הרצוי
4. עיכול – איך המולקולה של הסם מתפרקת
5. פינוי עודפים (דרך השתן, הזעה, דמעות וכו') כדי למנוע הצטברות של עודפים בגוף

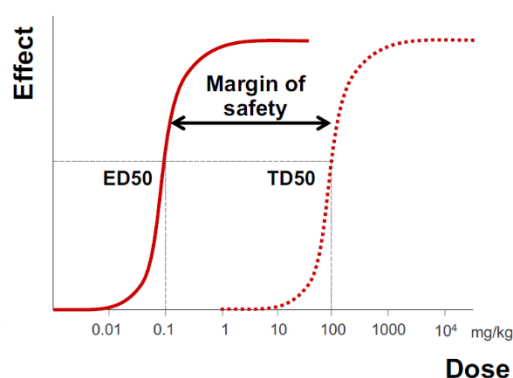
עקומת Dose-response Curve – דרך לבדוק את השפעת הסם כתלות במינון. כשמסתכלים על התגובה ביחס למינון (גרף לוגריתמי), במינונים נמוכים כמעט אין השפעה, אך במינונים גבוהים יש "תקרה" – כלומר החל מרף מסוים של מינון ההבדל בהשפעת הסם הוא מזערי.

אינדקס תרפויטי – מייצג את היחס בין המינון בו מתחילה ההשפעה לבין המינון בו מתחילה הרעלה. אינדקס תרפויטי גבוה מראה על סם בטוח (הסיכון להגיע בטעות למנת יתר הוא נמוך), אינדקס תרפויטי נמוך מראה על סם מסוכן.

Margin of Safety – ככל שהמרווח בין הפעולה הרצויה (קו רציף בגרף) לבין הפעולה הלא רצויה (נגיד הרעלה או תופעת לוואי, קו מקווקו בגרף), ככל שהמרווח יותר גדול הסם יותר בטוח לשימוש.

ED50 מייצג את הערך של המינון האפקטיבי החציוני – אצל מחצית מהנבדקים קיבלנו תחילת השפעה של הסם במינון הזה.

TD50 מייצג את הערך של המינון בו מחצית מהנבדקים קיבלו הרעלה (מכונה LD - Lethal Dose).



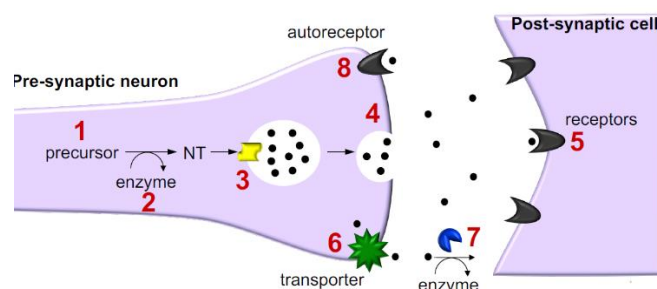
אתרי פעולה

אגוניסט – סם שמגביר את הפעילות הפוסט סינפטית.

אנטגוניסט – סם שמעכב את הפעילות הפוסט סינפטית.

יש 8 אתרי פעולה אפשריים –

1. **מולקולת קדם / Precursor** – חומר הגלם של הניורטרנסמיטרים. אם יש סם שהוא הפרקורסור או מחקה את הפרקורסור, הוא יהיה אגוניסט.
2. **אנזים** – האנזים מתווך את הפיכת הפרקורסור לניורטרנסמיטר. אם יש מספיק פרקורסור, סם שמעודד את האנזים יהיה אגוניסט.
3. **ניורטרנסמיטר** – סם שיעכב את ארזת הניורטרנסמיטר לוסיקולה יהווה אגוניסט.
4. **שחרור הוסיקולה לסינפסה** – סם שמזחזח את תהליך ההפרשה יהיה אגוניסט.
5. **רצפטורים** – אחד האתרים הפשוטים והנגישים להשפעה, כי הרצפטורים חשופים לסינפסה (בניגוד לשאר האתרים שמחייבים כניסה של הסם לתא הפרה סינפטי). כדי להגיע לרצפטורים הסם רק צריך להתמוסס בנחל החוץ תאי. סם שנקשר לרצפטור (במקום ניורטרנסמיטר) ומפעיל אותו – יהיה אגוניסט. סוגים של סמים שנקשרים לרצפטורים –
 - a. **קשירה תחרותית** – סם שנקשר לרצפטור באותו אתר קשירה, ועושה מה שהניורטרנסמיטר היה אמור לעשות, נקרא "אגוניסט ישיר" / אנטגוניסט ישיר" כתלות באיך הוא משפיע על הרצפטור.
 - b. **קשירה לא תחרותית** – אם יש ברצפטור יותר מאתר קשירה אחד, והסם נקשר ל"אתר הבקרה" (שאחראי על בקרה של כניסת יונים דרך התעלות), הוא לא משפיע על הניורטרנסמיטר (בנקשר בלי קשר למה שקורה באתר הקשירה). הוא נקרא אגוניסט עקיף (מעודד פתיחה של התעלה) / אנטגוניסט עקיף (מונע או מעכב פתיחה של התעלה).
6. **טרנספורטר** – סם שחוסם את הטרנספורטר שאחראי ל-Reuptake יהיה אגוניסט (כי יהיה יותר ניורטרנסמיטר בסינפסה)
7. **אנזים פירוק הניורטרנסמיטר** – סם שחוסם אותו יהיה אגוניסט.
8. **אוטורצפטור** – אם סם מעודד את האוטורצפטור, הוא אגוניסט.



ניורטרנסמיטרים

חומצות אמינו

גלוטמאט

הניורטרנסמיטר המעורר הנפוץ ביותר בגוף. נוצר במוח ובמוח השדרה. הוא נוצר מהחומצה האמינית גלוטאמין (שמקורה בתזונה), בנוכחות האנזים גלוטמינאז.

רלוונטי ל	למידה חכרון
מסלול במוח	בכל מקום
פרקורסר	גלוטאמין
אנזים	גלוטמינאז
ריאפטיק	Excitatory amino acid transporters

משונע לאסטרופיט ומפורק לגלומיין ע"י גלומיין-סינתאז	פירוק
NMDA – דורש גלומאט, גליצין וניתוק יון מגנזיום בתוך התעלה כדי להפתח. פותח תעלת נתרן וסידן, גורם ל-EPSP.	רצפטורים יונטרופיים
AMPA – הנפוז ביותר, פותח תעלת נתרן, גורם ל-EPSP.	
קטאניט – פותח תעלת נתרן, גורם ל-EPSP.	
רצפטור גלומאט מטאבוטרופי – יש סוגים שונים, חלקים יוצרים EPSP וחלקם יוצרים IPSP.	רצפטורים מטאבוטרופיים
אלכוהול – אנטגוניסט ל-NMDA.	סמים
קטמין ו-PCP – מתיישבים באתר הקשירה הפנימי של NMDA.	

GABA

נוצר מגלומאט, והוא הניורטרנסמיטר המעכב הנפוץ ביותר במוח. הוא נוצר מהגלומאט באמצעות האנזים GAD שהופך אותו ל-GABA.

מניעת התקפי אפילפסיה	רלוונטי ל
בכל מקום	מסלול במוח
Glutamic Acid	פרקורסר
GAD – Glutamic Acid Decarboxylase	אנזים
טרנספורטרי GABA	ריאפטיק
GABA אמינוטרנספראז	פירוק
GABA A, פותח תעלת כלור וגורם ל-IPSP.	רצפטורים יונטרופיים
GABA B, פותח תעלת אשלגן וגורם ל-IPSP.	רצפטורים מטאבוטרופיים
GABA C	

אמינים

אצטילכולין

הניורטרנסמיטר הראשון שהתגלה בהיסטוריה. נמצא ב-PNS. משפיע הכי הרבה במערכת הפרא-סימפטטית, כי שם הוא מגיע לאיבר המטרה ישירות. מורכב משני חומרים – מולקולה של כולין (נגזרת של ויטמין D שמגיעה דרך התזונה) ויון האצטט.

<div>רלוונטי ל</div> <div>מסלול במוח</div> <div>פרקורסר</div> <div>אנזים</div> <div>ריאפטייק</div> <div>פירוק</div> <div>רצפטורים יונוטרופיים</div> <div>רצפטורים מטאבוטרופיים</div> <div>סמים</div>	<p>בשרירי השלד הוא גורם לכיווץ, ובשרירים חלקים (נשימה, לב) הוא גורם להרפיה. יש לו תפקיד מרכזי בשינה וערות.</p> <p>מתחיל בפונז, מופץ למוח השדרה וממשיך למספר מקומות –</p> <p>Basal Forebrain – למידה</p> <p>Medial Septum – קצבים חשמליים של ההיפוקמפוס</p> <p>כולין ואצטט</p> <p>שינוע של האצטט ע"י קו-אנזים A, וחיבור לכולין ע"י כולין אצטילטרנספראז</p> <p>טרנספורטר שמשנע את הכולין חזרה לתא</p> <p>אצטילכולין-אסתרז מפרק את האצטילכולין בממברנה הפוסט סינפטית.</p> <p>ניקוטיני – פותח תעלת נתרן, גורם ל-EPSP ולהתכווצות שרירים.</p> <p>מוסקריניים (M1 עד M5), חלקם גורמים ל-EPSP וחלקם ל-IPSP.</p> <p>בוטולוניום – אנטגוניסט, מעכב אקסוציטזה וגורם להרפיית שרירים.</p> <p>רעל האלמנה השחורה – אגוניסט</p> <p>גז עצבים – אגוניסט, מעכב אצטילכולין אסתרז (סמים שמשמשים לעיכוב אצטילכולין אסתרז משמשים לטיפול במיאסתניה גראוויס – חולשה כרונית בטונוס השרירים).</p>
<div>מונואמינים</div> <div>דופאמין –</div>	
<div>רלוונטי ל</div> <div>מסלול במוח</div>	<p>תנועה, קשב</p> <p>נוצר בשני אזורים במוח (ששניהם במטצפלון) –</p> <ul style="list-style-type: none"> המסילה הניגרוסטריאטלית – מתחילה ב-Substantial Nigra, ומשם עוברת לבאזל גנגליה. דופמין שנוצר שם מעורב בהכוונה וויסות של תנועה מוטורית. אין למסילה הזו אינטראקציה עם המסילות האחרות. האזור השני שבו נוצר דופאמין הוא Ventral Tegmental Area או VTA, המכיל נירונים דופימנרגים (מייצרי דופמין). מכאן הייצור מתחלק לשתי מסילות (הקשורות ביניהן): <ul style="list-style-type: none"> מסילה מזולימבית: מהמזנצפלון למערכת הלימבית. קשורה בחיזוק, הכוונה של התנהגות רגשית, ויצירת זכרונות.

- מסילה מזוקורטיקלית: מהמזנצפלון ל-Prefrontal Cortex. אחראי להפעלה של הפרי-פרונטל קורטקס, ולכן אחראי לחשיבה רציונלית, הסרה וריסות של תוקפנות.

טירוסין

פרקורסר

טירחין-הידרוקסילאז הופך ל-L-Dopa. הוא מושפע בשנית ע"י האנזים דופה-הידרוקסילאז שהופך אותו לדופאמין.

אנזים

טירחין ו-L-Dopa עוברים את מחסום הדם מוח (בעוד דופאמין לא), ודופאמין יכול להיקשר לרצפטורים בעוד טירחין ו-L-Dopa לא.

Dopamine Transporter – DAT

ריאפטיק

MAO – מונואמין אוקסידאז

פירוק

D1-D5, חלקם גורמים ל-EPSP וחלקם ל-IPSP.

רצפטורים מטאבוטרופיים

קוקאין וריטלין – אגוניסטים, חוסמים DAT.

סמים

מחלקת פרקינסון – בפרקינסון מתנוונים נירונים דופמינרגיים ב-Substantial Nigra. כשבערך 15 אחוז מהנירונים מתים, מתחילים להופיע סימפטומים של המחלה. הסימפטום המרכזי הוא הקושי ליזום תנועה חדשה (לקום מהכסא, להתחיל ללכת וכו') או להפסיק תנועה (להפסיק ללכת).

מעגל מוטורי במוח תקין – (מודל שנוי במחלוקת) – הפוטאמן מקבל מסר דופאמינרגי מה-Substantial Nigra.

- במסלול הישיר – יש רצפטורים מעוררים לדופאמין (מסוג D1) ונוצר EPSP, יעוכב ה-GPI, התלמוס יעוכב פחות, ויוכל לעורר בקלות את הקורטקס המוטורי.
- במסלול העקיף – יש רצפטורים מעכבים לדופאמין (מסוג D2) ונוצר IPSP, לא יעוכב ה-GPE, ה-STN (חלק מהבאזל גנגליה) יעוכב, ולכן לא יעוכב ה-GPI, מה שיגרום לעירור של הקורטקס המוטורי.
- כלומר, גם המסלול הישיר וגם המסלול העקיף יגרמו בסופו של דבר לעירור של הקורטקס המוטורי, כל אחד בדרכיו. עליה בדופאמין משמעה עליה בפעילות הקורטקס המוטורי, ירידת דופאמין משמעה ירידה בפעילות הקורטקס המוטורי. המודל הזה יכול להסביר את הסימפטום של קושי בשינוי מאי תנועה לתנועה (וההפך) בפרקינסון, באמצעות הסבר כי מדובר בחוסר שליטה ברמת הדופאמין.

מעגל מוטורי במוח חולה פרקינסון – הפוטאמן פחות מעורר.

- במסלול הישיר – הפוטאמן פחות יעכב את ה-GPI, שיעכב יותר את התלמוס, ויתקשה לעורר את הקורטקס המוטורי.
- במסלול העקיף – הפוטאמן יעכב יותר את ה-GPE, שיעכב פחות את ה-STN, שיעורר יותר את ה-GPI, שיעכב יותר את התלמוס, ויווצר קושי בהפעלה של הקורטקס המוטורי.

הפתרון לפרקינסון הוא העלאת רמת הדופאמין שמופרש לפוטאמן. יש מספר דרכים לעשות זאת:

- נטילת L-Dopa: יעזור ל-STN לייצר יותר דופאמין (וגם יכול לעבור את מחסום הדם-מוח כדי להגיע אליו). כשהניורונים כבר מתנוונים זה כבר לא יעזור ויש לפנות לפתרונות האחרים.
- השתלת תאי גזע בפוטאמן
- פלידוטמיה היא הרס חלקי של ה-GPI
- DBS גירוי מוחי עמוק הטיפול המודרני, שותלים בניתוח אלקטרודה ב-STN או ב-GPI, שמחוברת לקוצב שמאפשר להפעיל או לעכב אותם.
- גרייה באמצעות אולטרסאונד טיפול מודרני חדש, באמצעותו הורסים חלק מה-GPI בהמיספירה אחת.

נוראפינפרין

רלוונטי ל	CNS – דריכות, תיאבון. PNS – המערכת הסימפטטית – קצב לב, לחץ דם וכו'.
מסלול במוח	נוצר בחלק הדורסלי של הפונס
פרקורסר	טירוסין
אנזים	טירוזין-הידרוקסילאז הופך ל-L-Dopa. הוא מושפע בשנית ע"י האנזים דופה-הידרוקסילאז שהופך אותו לדופאמין. דופאמין B הידרוקסילאז הופך אותו לנוראפינפרין.
ריאפטיק	טרנספורטר נוראפינפרין
פירוק	MAO-A – מונואמין אוקסידאז
רצפטורים מטאבוטרופיים	A1,A2,B1,B2, חלקם גורמים ל-EPSP וחלקם ל-IPSP.
סמים	חומצה פוסרית – אגוניסט, מעכבת את פעילות הדופאמין B הידרוקסילאז.

סרטונין

רלוונטי ל	הסדרת מצב רוח, אכילה, כאב.
מסלול במוח	נוצר בגרעיני Raphe וממשיך משם כמעט לכל אזור במוח
פרקורסר	טריטופן
אנזים	טריטופן הידרוקסילאז הופך ל-HTP-5. לאחר מכן, HTP הידרוקסילאז-5 הופך לסרטונין.
ריאפטיק	SERT

פירוק	MAO
רצפטורים ינוטרופיים	HT3-5 – גורם לפתיחת תעלת כלור ול-IPSP. מוביל לבחילה והקאה.
רצפטורים מטאבוטרופיים	קיימים
סמים	סמים להקלה בבחילות כתוצאה מהקרנות

דיאמינים	
<u>היסטמין</u>	
רלוונטי ל	שינה וערות
מסלול במוח	גופי התא נמצאים רק ב-tubermammillary nucleus בהיפותלמוס הקדמי, ומשם ממשיכים למוח ההיקפי.
פרקורסר	היסטדין
אנזים	היסטדין הידרוקסילאז

נוירופפטידים	
<u>אופיאידים</u>	
רלוונטי ל	הקלה בכאב
פרקורסר	ליגנדים טבעיים
סמים	אופיאידים סינתטיים (כמו הרואין ומת') – אגוניסטים ישירים.

פרק 6 - ראייה

מבוא

חישה Sensation – בחישה משתתפים תאים במערכת העצבים שמתמחים בגילוי גירויים בסביבה. הגירויים האלו מתבטאים בצורות מסוימות של אנרגיה כמו חום, אור או צליל, והעצבים שמבחינים באנרגיה הזאת

מתמירים (משנים) אותה לפוטנציאלי פעולה הנקראים **פוטנציאלי רצפטורים** הנשלחים דרך מערכת העצבים.

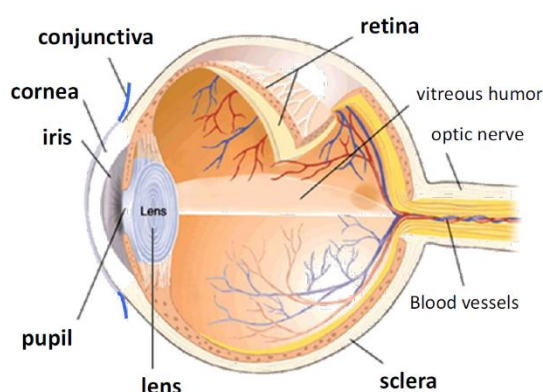
תפיסה Perception – היא החוויה מודעת והפירוש של מידע שמגיע מהחושים ומעורבים בה ניורונים ממערכת העצבים המרכזית.

אור נתפס על ידי בני אדם לפי שלושה פרמטרים – גוון (טווח הגוונים שאנחנו מסוגלים לקלוט מתוך הספקטרום), רוויה (מתייחס לטוהר היחסי של האור, כשכל האור באותו אורך גל הרוויה גבוהה) ובהירות (עוצמת הקרינה האלקטרומגנטית).

אנטומיה של העין

כדי שאדם יוכל לראות, צריך שהתמונה תמוקד על **הרשתית Retina**, השכבה הפנימית של העין. העצמות והשרירים סביב העין מסייעים במיקוד התמונה על הרשתית. העיניים תלויות בתוך **ארוכות העיניים** שהן גומות בגולגולת. שישרה שרירים חיצוניים מתחברים ל**לובן העין Sclera** ומחזיקים אותו במקומו, וגם מאפשרים תנועה של העין.

הקרנית Cornea היא השכבה החיצונית שבחזית העין, היא שקופה ומאפשרת לאור להכנס. האור נכנס דרך **האישון Pupil** שהוא חור בקשתית **Iris** שהיא טבעת השרירים הצבעונית שמאחורי הקרנית.

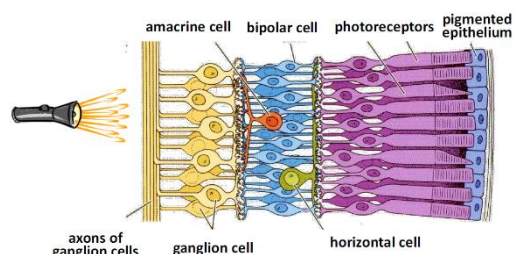


העדשה מצויה בדיוק מאחורי הקשתית, בנויה מסדרת שכבות שקופות (שמזכירות בצל). צורת העדשה יכולה להשתנות באמצעות התכווצות **Ciliary Muscles** שיוצרת מיקוד התמונה על הרשתית, בהתליך שנקרא **אקומודציה**.

לאחר שהאור עובר דרך העדשה, האור חוצה את החלק הפנימי של העין שמכיל **נחל זגוגי Vitreous Humor** נחל שקוף וצמיג שמעניק לעין את נפחה. אחרי שעבר דרך הנחל הזגוגי, האור נופל על הרשתית. ברשתית יש **קולטני אור / פוטורצפטורים** מסוג **Cons** ומסוג **Rods**.

כשאנחנו מביטים על אובייקט קרוב, השרירים הסיריאלים מתכווצים ונדחסים פנימה, הסיבים שמחברים אותם הופכים לרפויים, העדשה נהיית יותר עגולה (קמורה) ונקבל שבירה יותר חדה של קרני האור. עם הגיל מצבר נחל שגורם לעכירות העדשה (קטרקט), אפשר להחליף את העדשה בעדשה מלאכותית - שלא תהיה מחוברת לשרירים, ככה שצריך לבחור אם רוצים לראות טוב מקרוב או מרחוק. כשאנחנו מסתכלים למרחק, השרירים הסיריאלים רפויים, והסיבים שמחברים את השריר לעדשה מתוחים. העדשה נמתחת ומתארכת.

הרשתית



הרשתית מכילה שלוש שכבות תאים עיקריות: שכבת הפוטורצפטורים, שכבת תאים בי-פולריים ושכבת תאי גנגליון.

האור עובר בכיוון פנימה (מהגנגליון עד לפוטורצפטורים), אז עובר התמרה וחוזר החוצה (מהפוטורצפטורים עד לגנגליון) ואז יוצא דרך האקסונים של הגנגליון אל המוח.

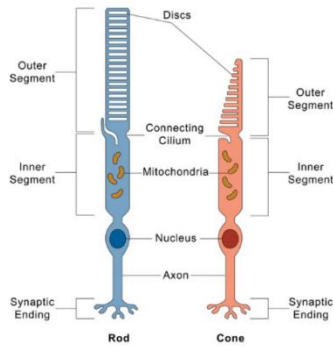
תאי אמקרין (בכתום בציר) - השכבה הראשונה שיכולה לייצר פוטנציאל פעולה.

תאים הוריוזנטליים (בכתום בציר) - מעבירים מידע בכיוון המקביל לשטח פני הרשתית, ובכך מצרפים מסרים מרצפטורים ותאים שכנים.

גנגליונים (בצהוב בציר) - נוירונים שהאקסונים שלהם כלולים בעצב הראיה, והאקסונים שלהם הולכים למוח.

התאים הביפולרים (בכחול בציר) - שכבת ביניים בדרך לתאי הגנגליון. מעביר מידע תת סיפי - יכולים להעלות את המתח או להוריד את המתח בממברנה, אך לא לייצר פוטנציאל פעולה. יש שני סוגי תאים ביפולריים - תאי On (שנוצרת בהם היפרפולריזציה בנוכחות גלומט) ותאי Off (בהם מתרחש דפולריזציה בנוכחות גלומט).

רקמת אפיתל (בסגול בציר) - החלק הפנימי ביותר, קולטת את שארית הקרינה. זה למה העינים שלנו לא מחזירות אור כמו עינים של חתולים, והאישון שלנו חשוך.

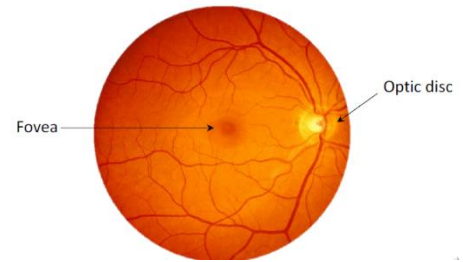


פוטורצפטורים (בסגול בציר) - בתוך שכבת האפיתל יש את שכבת הפוטורצפטור. מבצעים את תהליך ההתמרה של מידע פיזיקלי (אור) למידע חשמלי שמערכת העצבים יכולה להתמודד איתו (כלומר גרימה לשינוי בפוטנציאל המתח בממברנה). יש שני סוגים של פוטורצפטורים:

- **Rods** (בכחול בציר משמאל): יותר ארוכים וצרים. עוזרים לראות אור וחושך. רגישים מרחבית.
- **Cones** (בכתום בציר משמאל): יותר ארוכים ועבים. עוזרים לראות צבעים. לא רגישים מרחבית.

דיסק אופטי - אזור שבו אין פוטורצפטורים בכלל, זה האזור שאליו מתרכזים כל האקסונים של תאי הגנגליון. זו נקודה עיוורת, יש אחת כזו בכל עין, והעובדה שיש לנו שתי עיניים מחפה על זה (כל עין מחפה על הנקודה העיוורת של העין השניה).

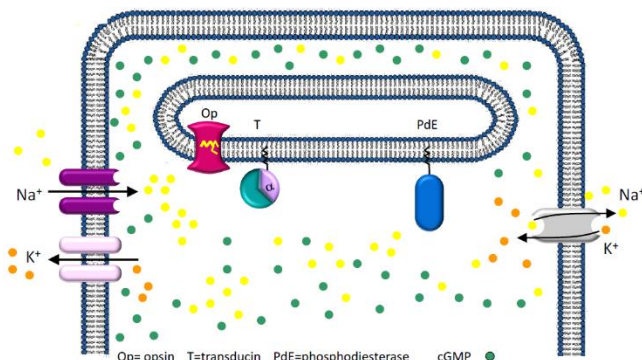
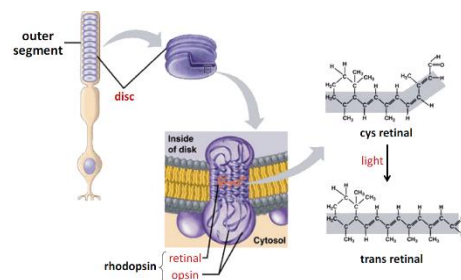
Fovea - אזור עם צפיפות גבוהה של cones, מאפשר חדות ראייה גבוהה של עצמים שההשתקפות שלהם היא באזור הזה של הרשתית.



התמרה

המקטע החיצוני של הפוטורצפטורים מחולק לחלקים בשם **למלות**, שהן משטחים קטנים של ממברנה, המכילות **פוטופיגמנטים**, המורכבים מאופסין (חלבון) ורטינל (דמוי שומן שהוא תוצר של ויטמין A) שמוחזק בתוך האופסין. כשהרטינל "מקופל" הוא קשור בתוך האופסין (זה נקרא ציס), זה נקרא רודאופסין ומעיד על כך שהמערכת במצב סטטי. השינוי קורה כשאור פוגע ברטינל שבמצב ציס - הרטינל מתיישר ומתנתק מהאופסין.

התמרה היא שם התהליך של המרת האור (גירוי חיצוני) לפוטנציאל פעולה בממברנה של נוירון (גירוי פנימי).



נתמקד בפוטורצפטורים מסוד Rode. מתח הממברנה ב"פוטנציאל חושך" (דומה לפוטנציאל מנוחה) היא 30 מ"ו, והיא נמצאת בדפולריזציה (שמספיקה כדי להעביר נוירורנסמיטור). בהתחלה יש בתוך הפוטורצפטור הרבה מחומר בשם cGMP (סוג של שליח שניוני) - בתמונה בירוק.

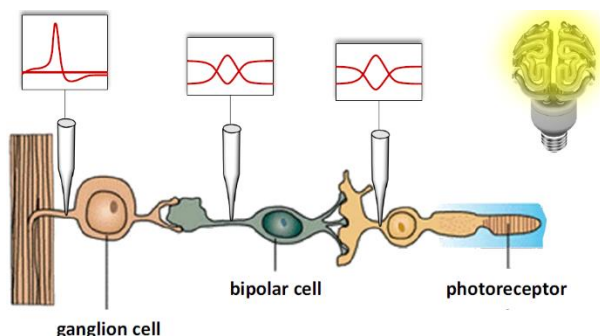
בממברנה של הפוטורצפטור יש תעלות נתרן תלויות cGMP - כשיש הרבה ממנו, נפתחות תעלות נתרן. נתרן נכנס לפוטורצפטור ומתח הממברנה עולה.

ברגע שפוטון פוגע ברשתית, הרטינל מתיישר וניתק מהאופסין והרודופסין מתפרק, והרטינל מתפרק על הציטופלסמה. האופסין הופך להיות פעיל. במצב הזה האופסין יכול להפעיל מעין חלבון G שנמצא לידו בממברנה שנקרא טרנסדוסין. הטרנסדוסין מפעיל אנזים בשם פוספודיאסטרזא PdE , שמפרק את $cGMP$. כשרמת $cGMP$ בתא יורדת, תעלות נתרן תלויות $cGMP$ נסגרות. רמת הנתרן יורדת, ונקבל היפרפולריזציה ממינוס 30 מ"ו ירדנו למינוס 70 מ"ו, במתח הזה הפוטורצפטור מפסיק להפריש נייטרנסמיטור.

תהליך ההתמרה

באור: נמדוד פוטנציאל פעולה בגנגליון. התאים הביפולאריים לא מעכבים, מתח הממברנה עולה ומקבלים דפולריזציה. התא הביפולרי מפריש נייטרנסמיטור שמעורר את הגנגליון. נקבל היפרפולריזציה בפוטורצפטור, והוא יפסיק להפריש גלומאט.

בחושך: תדר הירי של הגנגליון נמוך, ואין פוטנציאל פעולה. בתא הביפולרי יש רצפטורים מטבוטרופיים לגלומאט שגורמים לעיכוב $IPSP$ (שזה חריג בשביל גלומאט - לרוב רצפטורים לגלומאט גורמים ל $EPSP$) והתא הביפולרי מגיב בהיפרפולריזציה. מפסיק להפריש נייטרנסמיטור לגנגליון, ולא מצליח לעורר את הגנגליון. נמדוד דפולריזציה בפוטורצפטור -30 מ"ו, והוא יפריש גלומאט.



ראיית מרכז ושוליים

שדה רצפטיבי - האזור בשדה הראיה שאנחנו מצליחים לראות - המרחב החזותי היחסי ביחס ל-Fova. כלומר, האזור ברשתית שהגירוי שנכנס דרך העין משתקף עליו.

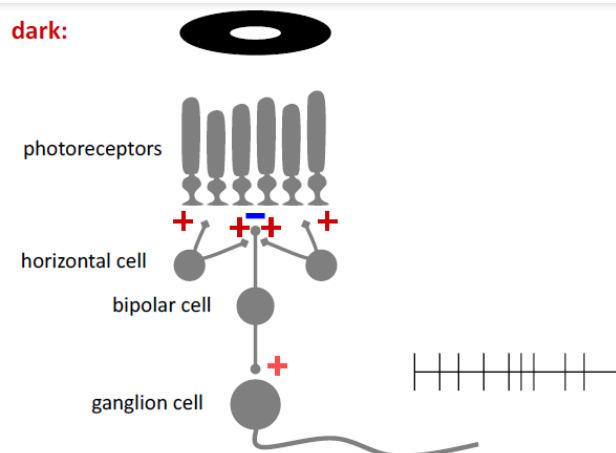
הדגמת הפעולה של תאי On במצבי אור שונים:

כשיש חושך משוחרר גלומאט. בקצוות (הרחק מהמרכז) גלומאט מעורר את התאים ההוריוזונטליים שמעוררים את התא הביפולרי. במרכז גלומאט מעכב את התא הביפולרי ישירות.

בחושך (בתמונה): מופרש גלומאט בקצוות (מעורר) ובמרכז (מעכב), קצה הירי של הגנגליון בינוני.

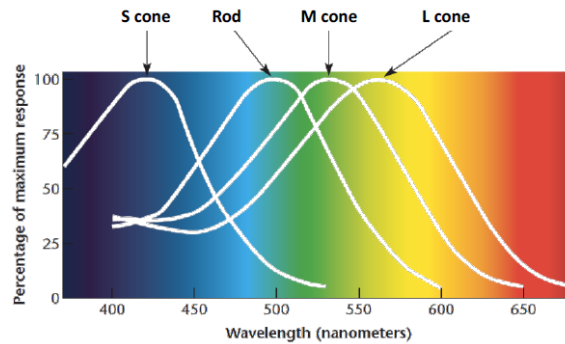
באור מרכזי: מופרש גלומאט בקצוות (מעורר) אך לא במרכז (לא מעכב), קצב הירי של הגנגליון מקסימלי.

באור היקפי (רק בקצוות ולא במרכז): לא מופרש גלומאט בקצוות (לא מעורר) וכן מופרש במרכז (מעכב), קצת הירי של הגנגליון מינימלי.

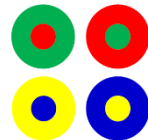


תפיסת צבע

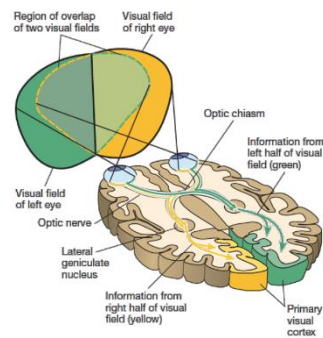
יש 3 סוגים של Cones שכל אחד מהם אחראי לתפיסת אורך גל אחר (כחול, ירוק, אדום):



ה-Cones ברשתית משתמשים במערכת של צבעים מנוגדים. הם מגיבים במיוחד לצמדים של צבעים ראשוניים – יש תאי אדום-ירוק ותאי כחול-צהוב. חלק מהתאים הרגישים לצבע מגיבים לפי המבנה של מרכז-היקף – לדוגמא, תא יכול להגיב בעיורור לאדום ובעיכוב לירוק אם הם פוגעים במרכז שלו, אך להגיב הפוך אם הם פוגעים בטבעת ההיקפית שלו.



מהרשתית למוח

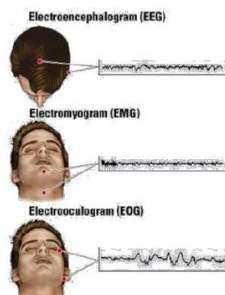


בחלק האחורי של כל עין, האקסונים של תאי הגנגליון שברשתית מתכנסים יחד ויוצרים את **עצב הראייה Optic Nerve**. עצבי הראייה מצטלבים **בתצלובת הראייה Optic Chiasm** ואז מגיעים ליעדם באזור בתלמוס) שנקרא **LGN - Lateral Geniculate Nucleus**. אם מדובר בגנגליונים במחצית הפנימית של הרשתית (שקרובים לאף) – הם עוברים בתצלובת הראייה להמיספרה הנגדית. אם מדובר בגנגליונים במחצית החיצונית (שקרובים לרקות), הם נשארים באותו צד של המוח.

פרק 9 - שינה

שלבי השינה

מכשור המשמש לחקר שינה



EEG – מניחים אלקטרודות על הקרקפת, כל אלקטרודה סוכמת פעילות של מאות אלפי ניורונים בקורטקס בסביבה שקרובה לאל קטרודה. ככל שהניורונים נמצאים בדפוס פעילות של ברירת מחדל (כלומר שכל הניורונים פועלים באופן דומה), הסכימה תהיה דומה ואחידה יותר. EEG מאפשר למדוד "כמה הניורונים של עובדים ביחד" או "כמה כל ניורון עובד באופן שונה מהניורונים האחרים".

EOG – מונח בסביבה של העין ומודד תנועות של העין.

EMG – מודד טונוס השרירים בסנטר, פנים, כתפיים.

מה EEG מודד במצבי ערות שונים

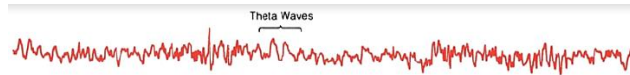
במצב ערות פעילה – בעיקר גלי בתא (מבולגנים) וגלי אלפא (טיפה פחות מבולגנים).



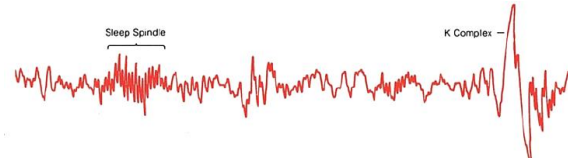
ערות רגועה / שקטה או במדיטציה – בעיקר גלי אלפא.



שינה שלב 1 – רוב הגלים הם גלי אלפא ובתא, אבל יש מידי פעם גם גלי תטא. אם נעיר את הנבדק הוא יעיד שהוא לא נרדם עדיין. ב-EMG יש ירידה משמעותית בטונוס השרירים, ואין מודעות לצלילים בסביבה. השלב נמשך בין 10-15 דקות.



שינה שלב 2 – מתרחשים sleep spindle וK complex – גל גבוה ומסודר. בשלב זה יש ניתוק של מנגנוני הקשב והתפיסה. נמשך בין 15-20 דקות.



שינה שלב 3 – שינה עמוקה Slow wave sleep. יש הופעה של גלי דלתא שהם מסודרים מאוד, איטיים ואחודים (כלומר כל הנירונים פועלים באופן דומה ל"ברירת מחדל"). אם נעיר אנשים בזמן שנת גלים איטיים הם יהיו מאוד רדומים וישנוניים וירצו לחזור לישון. זה השלב שבו יש סילוק של רעלנים במוח. זה אחד השלבים החשובים ביותר של השינה.



שלב REM – שרירים משותקים אך תנועות עיניים מהירות. בשלב זה יש חלומות מפורטים. נמשך בממוצע 15-20 דקות. ככל שמתבגרים, האחוז של ה-REM מבין זמן השינה כולו הולך ופוחת, ויש השערה ש-REM מעורב בהתפתחות מוחית.

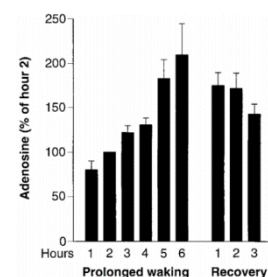


מחזור השינה כולו הוא 90 דקות בהתחלה, אך אורך המחזורים משתנה לאורך הלילה. אפשר לייצג את השינויים באורך המחזורים ב**היפנוגרמה**, גרף שמציג את המעבר בין שלבי השינה לאורך השינה כולה.

תהליכים פיזיולוגיים בשינה

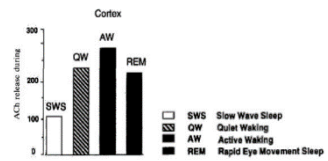
בזמן שינה האונה הפרונטלית עובדת. חלומות צלולים מקושרים לאזורים הפרה-פרונטליים.

בהתחלה חשבו שיש לנו במוח חומר משרה שינה (או להפך - משרה ערות) שמצטבר לאורך היום ובערב רמתו מספיק גבוהה על מנת להרדים אותנו. בלילה הרמה שלו יורדת וזה מה שמעיר אותנו בבוקר. לא מצאו שום חומר שתואם לתאוריה זו. לפני כ-25 שנים התגלה חומר שקצת עובד ע"פ מנגנון זה: **אדנוזין** – שמשחרר בעיקר מאסטרוציטים ככל שהם מפרקים יותר גליקוגן (פחמימה מורכבת שיש בכבד והשרירים כמאגר אנרגיה). ככל שאנחנו פעילים לאורך היום נראה עלייה באמת האדנוזין בגוף. יש רצפטורים לאדנוזין על חלק מהנירונים, כשהרמה של האדנוזין גבוהה מאוד הם מפעילים מנגנון של שינה.

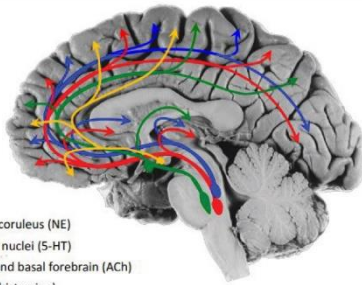
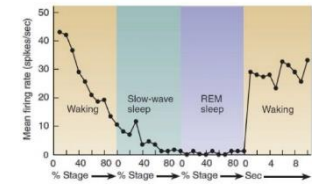


נוירורנסמיטרים שמעורבים בשינה וערות

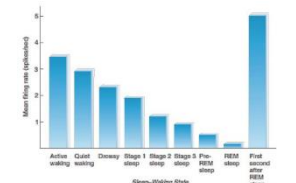
אצטילכולין: בזמן ערות שקטה, רמת האצטילכולין גבוהה (אך לא גבוהה כמו בערות פעילה). הרמה שלו נמוכה בזמן שנת גלים איטיים (שלב 3), אך גבוהה בזמן שנת REM.



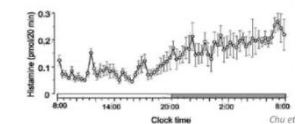
NE נוראפינפרין: לאורך הערות רמת הנוראפינפרין גבוהה, השיא הוא בזמן קשב ודריכות. לקראת השינה רמת הנוראפינפרין יורדת, בזמן שנת גלים איטיים היא יורדת מאוד, ומגיעה לשפל בשנת REM. ביציאה משנת REM יש קפיצה דרמטית ברמת הנוראפינפרין.



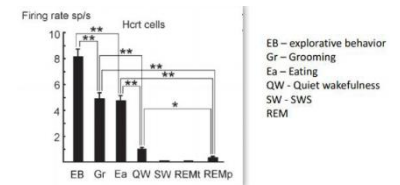
5-HT סרוטונין: גבוה בזמן ערות פעילה, יורד בהדרגה לאורך שלבי השינה עד לשפל ב-REM, ואז קפיצה משמעותית ביציאה משנת REM.



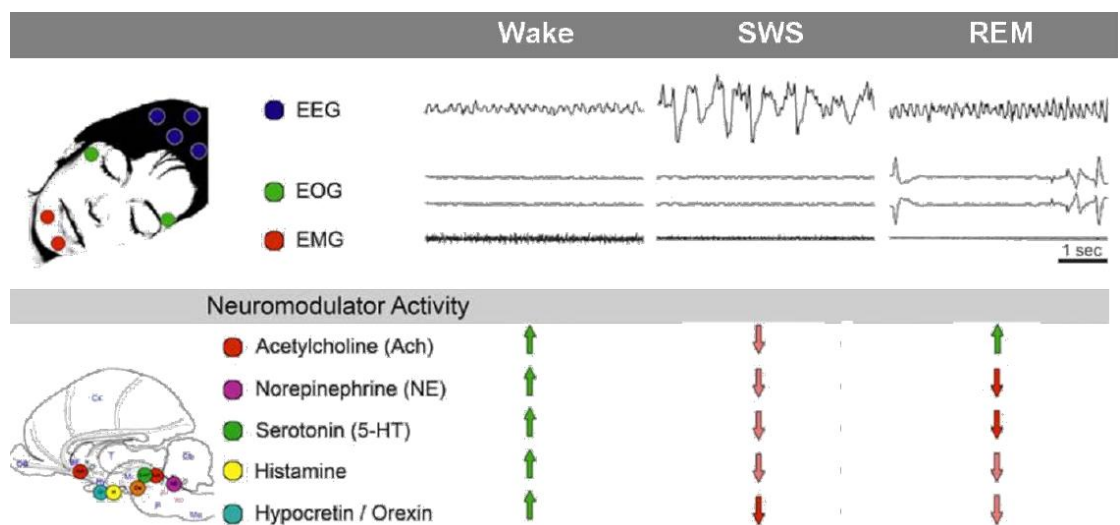
היסטמין: בשעות הערות הרמה גבוהה, בשעות השינה הרמה נמוכה.



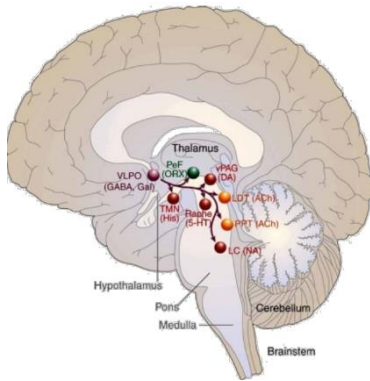
אורקסין / היפוקריטין – זה אותו חומר (ההבדל בשם זה סתם כי שתי קבוצות חוקרים שונות גילו אותו ב"ז). התגלה בשנות ה-90, זה חלבון שמשמש כנוירורנסמיטור ומעורב בעיקר במנגנונים של הומאוסטזיס – בעיקר בהסדרה של אכילה (ככל שרמת הסוכר בדם יורדת הרמה של האורקסין עולה), ומשפיע גם על תיאבון. מעורב גם בשינה, ויסות של טמפ' הגוף ועוד. נוצר ב lateral hypothalamus היפותלמוס צידי, מופרש גם לגזע המוח לכל הגרעינים שלמדנו עליהם. הרמה שלו היא הכי גבוהה בזמן ערות פעילה, הולכת ויורדת כשהערות מתמשכת ונהיית פחות פעילה, יורדת מאוד בזמן ערות שקטה, כמעט מתאפסת בשעת שינה (ובכלל כך בשנת REM).



אמ;לק שלבי שינה ונוירורנסמיטרים מעורבים



המעגל העצבי



VIPOA – Ventral lateral preoptic Area : גרעין שנמצא בחלק הלטרלי והקדמי של ההיפותלמוס. זהו כנראה "מתג השינה", אצל חולדות אם הורסים את האזור הזה, הן לא נרדמות.

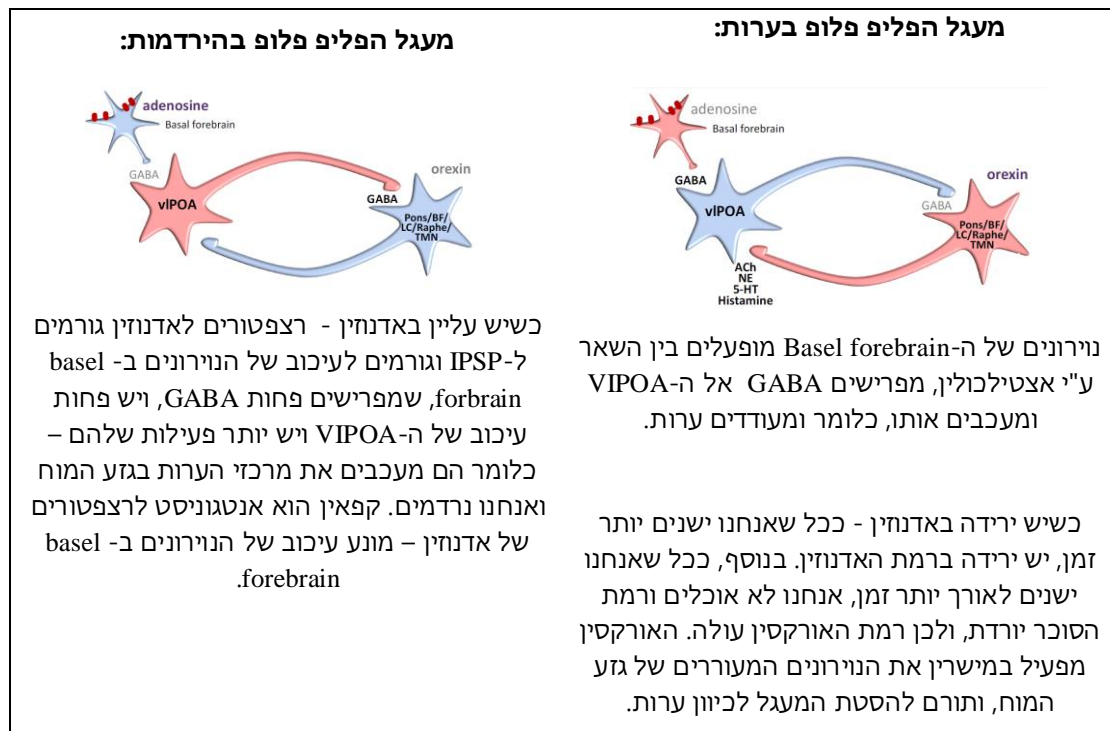
גרייה של האזור הזה באמצעות אלקטרודה מרדימה מיידית. הניורונים של VIPOA שולחים אקסונים לכל הגרעינים שדיברנו עליהם. הניורונים בגרעינים האלו שולחים אקסונים לVIPOA, נוצר מעין מעגל של עיכוב הדדי בין הגרעינים ל-VIPOA.

ה-VIPOA מפריש את הניורטרנסמיטור GABA שמעכב את מרכזי הערות. מרכזי הערות מפרישים ניורטרנסמיטורים (כל אחד את הניורטרנסמיטור שלו – אצטילכולין, היסטמין, נוראפינפרין, סרוטונין) ל-VIPOA וגורמים לעיכוב של מרכז ההירדמות.

זה לא בהכרח אומר שאלו ניורטרנסמיטורים שגורמים ל-EPSP (כלומר לא בהכרח ניורטרנסמיטורים מעוררים), כלומר חלקים גורמים ל-IPSP – חשוב לזכור שזה שהם מעוררים את הגוף כמכלול לא אומר שהם מעוררים פוטנציאל פעולה בניורונים.

מעגל ה-FLIP-FLOP

המעגל הזה הוא מעגל בינארי (מעגל flip flop) – או שינה או ערות, אין מצב ביניים.



המעגל הזה לא מסביר את מנגנון השינה והערות באופן מלא, שכן אחרת היינו מתעוררים אחרי שעתיים שינה, או לא מצליחים להשאר ערים עד מאוחר (**קפאין** עוזר כי הוא אנטגוניסט שחוסם רצפטורים לאדנזין), או לא מתעוררים מרעשים חזקים.

מנגנון כניסה ויציאה משנת REM

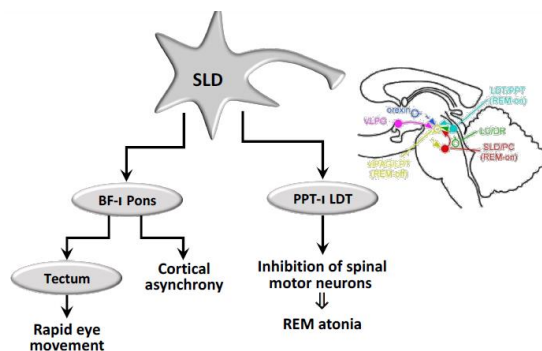
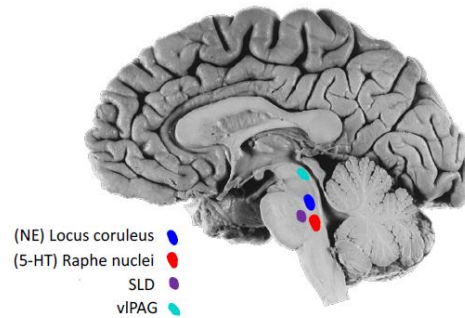
מנגנון הכניסה ויציאה משנת REM הוא נפרד ממעגל הפליפ-פלופ שאחראי על הירדמות והתעוררות. הוא נמצא בשני אזורים במוח:

- **SLD - Sublaterodorsal Nucleus** – שם נמצאים נוירונים שמתחילים את ה-REM.
- **vIPAG - Ventrolateral PAG** – שם נמצאים הנוירונים שמפסיקים את ה-REM.

בין שני החלקים האלו מתרחש מעגל הפליפ-פלופ של הכניסה והיציאה משנת ה-REM.

במהלך היום, כשרמת האורקסין, הנוראפינפרין והסרוטונין גבוהה, יש עיכוב של ה-SLD ואין כניסה לשנת REM, לכן אם נרדמים במצב זה נכנסים לשנת גלים איטיים, במהלכה יורדות רמות הנוראפינפרין וסרוטונין, לכן ה-vIPAG מפריש להפריש GABA, כלומר מפסיק לעכב את ה-SLD, והוא מפעיל את שנת ה-REM.

ביציאה מ-REM מתרחשת עליה ברמת הנוראפינפרין והסרוטונין, שגורמת להפעלת ה-vIPAG, שמעכב מידית את ה-SLD ומפסיק את שנת ה-REM.



כשמנגנון ה-SLD מופעל, הוא מפעיל גרעינים שנמצאים בפונס ונקראים PPT ו-LDT. הגרעינים האלו שולחים אקסונים למוח השדרה, שם הם מפרישים גליצין שמעכב את הנוירונים המוטורים והשדרתיים וגורם לרפיון השרירים שמאפיין את שנת ה-REM.

בנוסף, מה-SLD נשלחים אקסונים לגרעינים הכולינרגיים בפונס וב-Basel Forebrain, שאחראים על שני תפקידים:

- הם מגבירים הפרשה של אצטילכולין בקורטקס (שגורמים לכך שהפעילות יותר אינכרונית)
- יוצאים מהם אקסונים לטקטום שמפעילים תנועות עיניים

הפרעות שינה

אינסומניה ראשונית – קושי להרדם. ניתן לטיפול עם כדורי שינה, לדוגמה ואליום (שהוא אגוניסט לרצפטור GABA A) עוזר להכנס לשינה, אך לא בהכרח משפר את איכות השינה.

אינסומניה משנית – קושי לישון, חוויה של שינה לא איכותית.

Sleep Apnea – צניחה של הלשון והלוע לתוך קנה הנשימה, הגורמת לירידה ברמת החמצן בדם. כשרמת החמצן יורדת לרמה קריטית, האדם מתעורר – לכן הוא מתעורר מאות פעמים בלילה וחווה מעט מאוד שנת REM. מטפלים בזה ע"י שינה עם מסכה.

Fatal Familial Insomnia – מחלה קטלנית עם גורם גנטי (מוטציה בגן שמקודד לחלבון PRP והגן מתקפל בצורה לא נכונה, מה שגורם לניוון הנוירונים בתלמוס). המחלה מתחילה בקושי להרדם וממשיכה למצב בו החולים לא ישנים במשך חודשים עד שהם מתים, ואין למחלה טיפול.

פרק 13 – למידה וזיכרון

סוגי למידה

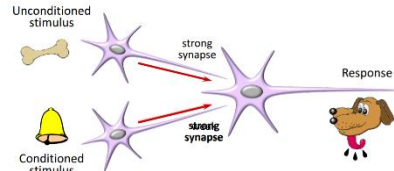
למידה – התהליך בו חוויות שנחוו משנות את מערכת העצבים ואת ההתנהגות.
זכרון – תהליך השימור של מה שהתרחש בזמן הלמידה.

ישנם 4 סוגי למידה:

- למידה תפיסתית** – היכולת לזהות גירויים שנחוו בעבר. היא מתרחשת כל הזמן ועל בסיס גירויים מכל החושים, ומבוססת על שינויים בקורטקס האסוציאטיבי. תפקידה העיקרי לזהות ולקטלג אובייקטים ומצבים לקטגוריות.
- למידה מוטורית** – למידה של פעילות מוטורית (שחיה, רכיבה על אופניים וכו'). כמעט תמיד הלמידה היא לא רק מוטורית אלא גם סומטו-סנסורית, כלומר יש עוד חושים שמעורבים ביכולת לבצע את הפעולה. זוהי למידה שנשמרת לטווח ארוך.
- למידת גירוי-תגובה**: למידה להגיב בצורה מסוימת לאחר היחשפות לגירוי מסוים.
 - התניה קלאסית**: משתמשת בתגובה טבעית שכבר קיימת בגוף (לדוגמה ריוור למראה אוכל), ובמהלכה נלמד לקשר בין התגובה לגירוי בלתי מותנה (שאינו רלוונטי, לדוגמה צלצול פעמון). בהמשך נלמד ליצור תגובה מותנית לגירוי הבלתי מותנה (כלומר לרייר למשמע הפעמון ללא נוכחות אוכל).
 - התניה אופרנטית**: בניגוד להתניה קלאסית שמשמשת בתגובה טבעית קיימת, התניה אופרנטית יכולה להתרחש עבור כל גירוי וכל תגובה. בלמידה זו נלמד לקשר בין תגובה מסוימת למשוב שקיבלנו עליה (חיזוק או עונש), ובכך נחזק התנהגויות רצויות או נחליש התנהגויות לא רצויות.
- למידה יחסית Relational** – למידה על הקשר בין אוסף של גירויים בודדים. זהו סוג הלמידה המקושרת לתפיסות קוגניטיביות מורכבות, למשל אפיון אופי של אדם אחר, למידה מרחבית, למידה אפיזודית (זכרון רצף אירועים וקישור שלהם לכדי תמונה מלאה).

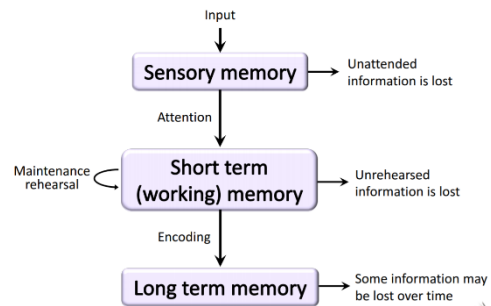
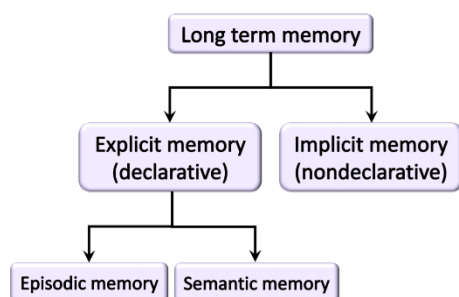
אם הלמידה עבדה באופן מוצלח, נצפה לראות זכרון.

חוק הב Hebb: אם סינפסה מסוימת מופעלת תמיד כשהנירון הפוסט-סינפטי יורה, הסינפסה תתחזק, כלומר תיצור יותר EPSP גם אם הגירוי שלה חלש. כך מתרחשת למידה – נירון פוסט-סינפטי שיוורה יחזק כל סינפסה שמחוברת אליו (לאו דווקא זו שגרמה ל-EPSP).



בהתניה קלאסית, כאשר הגירוי המותנה והגירוי הבלתי מותנה מופעלים, הסינפסה החלשה תעבוד שוב ושוב בזמן שהנירון הפוסט-סינפטי יורה, ולכן הסינפסה של הגירוי המותנה תתחזק. הסינפסה שהתחזקה בהתניה יכולה להחליש אחרי הכחדה.

סוגי זכרון



זכרון תפיסתי Sensory – אם לא נקדיש לו קשב, המידע יאבד. אם יוקדש קשב, המידע יעבור לזכרון עבודה.

זכרון עבודה – מחזיק מידע שאנחנו חושבים עליו באותו הרגע. אם לא יוקדש קשב, המידע יאבד. אם יוקדש קשב, יעבור לזכרון לטווח ארוך.

זכרון אקספליציטי – זכרון מודע.

- זכרון אפידודי – זכרון של אירועים.
- זכרון סמנטי – זכרון של עובדות.

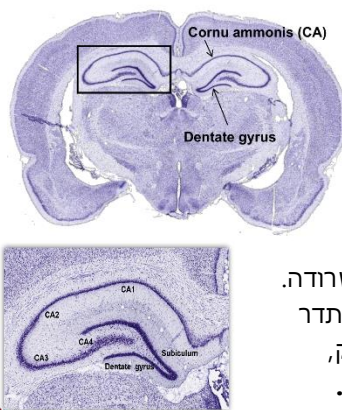
זכרון אימפליציטי – לא מודע. מכיל זכרון של רגשות ומיומנויות.

מבנה ההיפוקמפוס

בתמונות מוצג היפוקמפוס של עכבר, הדומה מאוד להיפוקמפוס האנושי אך נמצא דורסלית יותר.

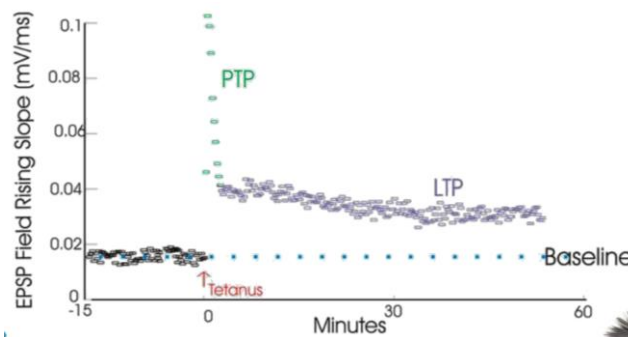
ההיפוקמפוס מורכב משני אזורים משמעותיים:

1. Dentate gyrus - רכס שמזכיר שיניים.



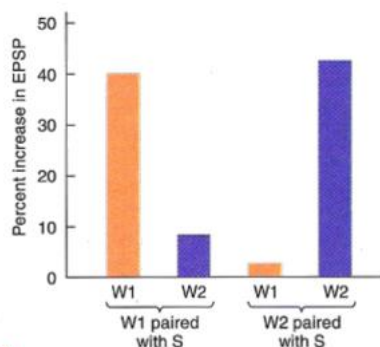
Cornu ammonis (CA) - קרן אמון - מחולק ל-CA1-4. מקבל מידע מכל מקום במוח, הנכנס דרך הקורטקס מה-entorhinal cortex תעלת הנקראת performant path. הנוירונים נקראים גרנוליים. משם, לרכס השיניים, ל-mossy fibers, ל-CA3, לנוירון פירמדלי (עץ דנדריטים עשיר). משם לנוירונים הפירמדליים ב-CA1.

בניסוי בשנות הש-60 גירו את ההיפוקמפוס של ארנבים באמצעות אלקטרודה. בניסוי גילו שגרייה "רגילה" הובילה ל-EPSP "רגיל", אך גרייה טטיאנית (בתדר גבוה) הובילה לכך שכל גירוי (גם הגירוי ה"רגיל") יגרום ל-EPSP יותר חזק, שהתייצב עם הזמן. התופעה כונתה **LTP - Long Term Potentiation**.



בשנות ה-80, שני חוקרים אחרים רצו להוכיח שסינפסות חלשות מתחזקות באופן דומה למה שמתואר בחוק ה. כלומר, הם רצו להראות שרק הסינפסה המעבירה את הגירוי המותנה מתחזקת, ולא כל הסינפסות.

מקרא לאיור:



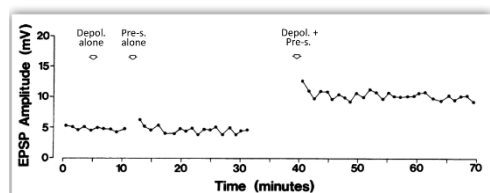
- S – גירוי לא מותנה
- W1 – גירוי מותנה (חלש במקור)
- W2 – גירוי מותנה (חלש במקור)

בקבוצה אחת, גירו כמות זהה של S בצמוד ל-W1, ושל W2.

בקבוצה השנייה, גירו כמות זהה של S בצמוד ל-W2, ושל W1.

התוצאות תאמו להשערה – כאשר היה זיווג של S בצמוד לW1, אכן הסינפסה של W1 התחזקה, ולא הסינפסה של W2. עם זאת, התוצאות האלו לא הוכיחו במלואן את חוק הבל – שכן הן לא מוכיחות שהפעלה של הניורון הפוסט סינפטי מוביל לחיזוק הסינפסה, אלא רק שפעילות משותפת עם הגירוי הלא מותנה מובילה לחיזוק הסינפסה של הגירוי המותנה.

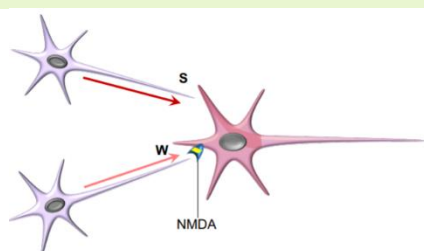
משתמשים בשיטה שעוזרת לקבוע את מתח הממברנה. באמצעותה, לפי חוק הבל, אם ניצור דפולריזציה בניורון הפוסט סינפטי בלי דפולריזציה בניורון הפרה-סינפטי, הסינפסה לא אמורה להתחזק. נבחן שלוש אפשרויות:



1. דפולריזציה של הניורון הפרה-סינפטי בלבד
2. דפולריזציה של הניורון הפוסט-סינפטי בלבד
3. דפולריזציה של שניהם

התוצאות של הניסוי איששו את חוק הבל.

תפקידו של רצפטור ה-NMDA ב-LTP



בהיפוקמפוס יש צפיפות גבוהה של רצפטורי NMDA שהם רצפטורים לגלוטמט, שנמצאים על ה-Spines של הדנדריטים (ובמיוחד בדנדריטים הפירמידליים). בניורונים הפירמידליים, לאורך הדנדריטים יש תעלות נתרן תלויות מתח, הנקראות Spikes, שתפקידן לסלק את יון המגנזיום כדי לאפשר את פתיחת רצפטור ה-NMDA. כאשר הרצפטור נפתח, נפתחות תעלות יונטרופיות של נתרן וסידן (שיוצא מהתא בקצב גבוה).

הסידן ששוחרר מפעיל אנזימים מופעלי סידן – אחד מהם הוא קלציום-קלמודולין קינאז טיפ 2, CaMK-II, שממשיך להפעיל את עצמו. נוצר מצבור גדול של CaMK-II שמצטבר בבסיס הדנדריט. אצל עכברים נטולי NMDA לא ניתן ליצור LTP, כלומר פגיעה ב-NMDA מובילה לפגיעה בלמידה. ה-CaMK-II דוחף את הציטוסקלטון, ויוצר אתר סינפטי חדש, שבו יכולים להווצר רצפטורי NMDA נוספים. אבל אם הרצפטורים היחידים שיהיו שם הם רצפטורי NMDA, התפקוד של הסינפסה ימשיך להיות תלוי בקיומו של הגירוי הלא-מותנה. לכן, נוצרים שם גם רצפטורי AMPA (רצפטורים לא תלויי מתח לגלוטמט), שה-CaMK-II לוקח מתוך הציטוסקלטון ומוציא לממברנה.

כלומר, התשתית ללמידה קיימת מלכתחילה, וה-CaMK-II הוא זה שמאפשר ללמידה להתרחש בפועל.

הכחדת למידה: בתהליך ההכחדה, רצפטורי ה-AMPA הנוספים נשאבים בסיקולה לתוך השלד. אבל הם לא נעלמים משם, אלא נשארים בשלד, כך שהלמידה בפעם השנייה תהיה מהירה יותר לעומת הפעם הראשונה. בנוסף, הסידן שנכנס מפעיל אנזים נוסף בשם NOS שמשתחרר לטרמינל הפרה סינפטי ומפעיל אנזימים שמזרחים את תהליך האריזה של גלוטמט, וכך משתחרר יותר גלוטמט לניורון הפוסט סינפטי.

שימור הלמידה שהתרחשה: כדי לשמר את הלמידה שהתרחשה, חייבים לייצר חלבונים חדשים. כלומר, כדי ליצור זכרון צריך להתרחש תהליך אקטיבי נוסף של חיזוק הסינפסה שנוצרה. כלומר, כל השינויים שנוצרו בעקבות הלמידה הם הפיכים, ולכן יש להמשיך לייצר עוד חלבונים כדי לתחזק אותם. אם תוך שעה מיצירת ה-LTP אין יצירת חלבונים חדשים, ה-LTP ילך ויעלם.

התהליך הזה מאפשר להסביר התניה קלאסית, אך לא נותן הסבר ללמידה מופשטת ומורכבת יותר. אנחנו יודעים שזכרונות לטווח הארוך נמצאים בקורטקס, בעוד ההיפוקמפוס רלוונטי לזכרון לטווח קצר יותר.