

# TEMELJI NEUROZNANOSTI: SADRŽAJ POGLAVLJA

## **Poglavlje 1:**

### **Razvojno porijeklo i temeljna podjela središnjeg živčanog sustava**

Živčani sustav ima središnji i periferni dio

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

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

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

Središnji živčani sustav se razvija od neuralne cijevi ranog embrija

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

## **Poglavlje 2:**

### **Stanična građa središnjeg živčanog sustava: neuroni i glija**

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

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

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

Golgijevom metodom možemo prikazati stvarni izgled neurona

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

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

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

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

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

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

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

Imunocitokemijskim metodama možemo prikazati raznovrsne signalne molekule i neurotransmitersku narav neurona

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

Stanice mikroglije su rezidentni makrofagi središnjeg živčanog sustava

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

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

## **Kromatoliza, degeneracija neurona i regeneracija ozlijeđenog aksona**

### **Poglavlje 3:**

## **Morfogeneza i histogeneza središnjeg živčanog sustava i procesi razvojnog preustrojstva**

Cijeli središnji živčani sustav se razvija od ektoderma

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

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

Histogenetske procese dijelimo na "progresivne" i reorganizacijske

Proliferacija se odvija u ventrikularnoj i subventrikularnoj zoni

Neuroni prema svom konačnom odredištu migriraju kroz intermedijalnu zonu

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

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

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

"Subplate" zona ima ključnu ulogu u razvoju moždane kore

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

### **Poglavlje 4:**

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

Kralježnična moždina je spinalni dio središnjeg živčanog sustava

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

Tijekom razvoja, kralježnična moždina zaostaje u rastu za kralježničnim kanalom

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

Središnji kanal je moždinski dio sustava moždanih komora

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

Bijelu tvar kralježnične moždine čine tri debela snopa mijeliniziranih aksona

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

### **Moždano deblo spaja kralježničnu moždinu s velikim i malim mozgom**

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

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

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

S moždanim deblom je povezano 10 moždanih živaca

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

### **Poglavlje 5:**

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

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

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

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

**Telencefalom je pogodno podijeliti u lateralni telencefalom i mediobazalni telencefalom**

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

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

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

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

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

**U omeđenju moždanih komora sudjeluju brojne strukture telencefalona i diencefalona**

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

Gyrus fornicatus ima 4 dijela i oblikuje vanjski luk rubnog režnja

Formatio hippocampi ima 3 dijela i oblikuje unutarnji luk rubnog režnja

Mediobazalni telencefalon spaja frontalni i temporalni kraj rubnog režnja

## **Poglavlje 6: Stanična biologija neurona**

### **Neuron je signalna jedinica živčanog sustava**

Svaki morfološki dio neurona ima posebnu signalnu funkciju

Narav neurona određuju njegovi proteini

Kretanje proteina kroz stanicu je usmjereno

### **Put biosinteze, sekrecije, endocitoze i egzocitoze**

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

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

Lizosomi služe unutarstaničnom "probavljanju" molekula

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

Egzocitoza može biti konstitucijska ili nadzirana

Neurosekretne stanice djeluju i kao endokrine stanice i kao tipični neuroni

Tijekom putovanja sekretnih mjehurića, prenošeni proteini se proteolitički obrađuju

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

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

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

### **Citoskelet neurona je dinamička struktura s nizom bitnih funkcija**

Neurotubuli su mikrotubuli neurona

Kinezin i dinein usmjeravaju kretanje organela i čestica duž neurotubula

Aktinski filamenti su mikrofilamenti

Neurofilamenti su intermedijarni filamenti

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

## **Poglavlje 7: Odabirna propusnost stanične membrane i ionski kanali**

### **Lipidni dvosloj i uklopljeni proteini određuju bioelektrična svojstva membrane**

Lipidni dvosloj sadrži fosfolipide, glikolipide i kolesterol

Različiti proteini uklopljeni su u staničnu membranu na različite načine

Glycocalyx i izvanstanični matriks dobro su razvijeni u živčanom sustavu

### **Stanična membrana je odabirno propusna pregrada između stanice i njezine okoline**

Dva izvora energije omogućuju aktivno prenošenje kroz membranu

$\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  ATPaza stvara i održava elektrokemijske gradijente natrijevih i kalijevih iona

$\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  ATPaza održava osmotsku ravnotežu i stabilizira stanični volumen

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

Razmjenjivači iona nadziru pH vrijednost u citosolu neurona i njihovoj okolini

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

Ionski kanali omogućuju pasivnu difuziju anorganskih iona kroz membranu

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

Specifični podražaji otvaraju i zatvaraju "vrata" različitih ionskih kanala

Otvaranje i zatvaranje kanala zapravo su promjene konformacije kanalnog proteina

Različiti dijelovi neuronske membrane imaju različite ionske kanale

## **Poglavlje 8:**

### **Biofizički temelji ekscitabilnosti: membranski i akcijski potencijal**

#### **Kretanje iona kroz membranu mijenja membranski potencijal**

Donannovi pokusi objašnjavaju nastanak i održavanje različite raspodjele iona

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

Membranski potencijal može se izravno izmjeriti na živom aksonu ili neuronu

Membrana neurona propusna je za nekoliko vrsta iona

#### **Teorijom sržnog vodiča tumačimo pasivna električna svojstva membrane**

Akson je sličan podmorskom telegrafskom kabelu

Pasivna električna svojstva prikazujemo modelom ekvivalentnog električnog kruga

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

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

Membrana djeluje kao električni kondenzator

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

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

## Nastanak i vođenje akcijskog potencijala

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

Akcijski potencijal praćen je prolaznim smanjenjem membranskog otpora

Prebačaj otkriva presudnu ulogu  $\text{Na}^+$  u nastanku akcijskog potencijala

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

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

Naknadne potencijale omogućuju otvoreni  $\text{K}^+$ -kanali, a razdoblja refrakternosti ograničuju učestalost akcijskih potencijala

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

## Poglavlje 9: Signalne molekule i signalni mehanizmi

**Međustanični signali prenose se izravnim dodiranjem stanica ili izlučenim signalnim molekulama**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

cAMP aktivira protein kinaze A (PKA)

DAG aktivira protein kinaze C (PKC)

**Posebna uloga i homeostaza  $\text{Ca}^{2+}$  u neuronima**

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

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

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

IP<sub>3</sub> oslobađa ione kalcija iz unutarstaničnih skladišta  
Ca<sup>2+</sup> se brzo odstranjuju iz citosola na nekoliko načina  
Kalmodulin je posvudašnji unutarstanični receptor za Ca<sup>2+</sup>  
CaM-kinaze posreduju većinu učinaka Ca<sup>2+</sup> u neuronima  
Signalni putovi Ca<sup>2+</sup> i cAMP su međusobno povezani  
Ca<sup>2+</sup> funkcionalno povezuju PKC i PLC-beta  
Ca<sup>2+</sup> mogu aktivirati posebne K<sup>+</sup>-kanale (BK i SK kanale)  
Ca<sup>2+</sup> aktiviraju nespecifične kationske kanale (CAN kanale)

**Neki vanjski signali mijenjaju ekspresiju gena odraslih neurona**

**Sažetak poglavlja: kratkoročne, srednjoročne i dugoročne posljedice aktivacije receptora**

## **Poglavlje 10: Građa i funkcija sinapsi**

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

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

U različitim vrstama sinaptičkih mjehurića uskladištene su različite vrste neurotransmitera

Sinaptičku pukotinu ispunjava materijal složenog molekularnog sastava

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

**Strukturu sinapsi moguće je povezati s njihovom funkcijom**

**Različite vrste sinapsi razmještene su po različitim dijelovima postsinaptičkog neurona**

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

Depolarizacija omogućuje utjecanje Ca<sup>2+</sup> u presinaptički završetak aksona i započinjanje ciklusa egzocitoze

Ciklus egzocitoze je složen slijed proteinskih interakcija

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

EPSP je posljedica otvaranja kationskih receptora-kanala

IPSP je posljedica otvaranja kloridnih receptora-kanala

Sve vrste neuronske signalizacije temelje se na istom skupu ionskih mehanizama

Acetilholin je ekscitacijski neurotransmiter neuromišićne sinapse

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

ali i posebna svojstva

**Mehanizmi presinaptičke i postsinaptičke inhibicije i facilitacije su različiti**

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

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

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

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

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

Otrovi pauka i toksini tetanusa i botulizma ometaju različite faze egzocitoze

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

Kurare je otrov što blokira prijenos signala kroz neuromišićnu sinapsu

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

## **Poglavlje 11: Neurotransmiteri, neuropeptidi i njihovi receptori**

**Postsinaptički receptori određuju narav i trajanje sinaptičke signalizacije**

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

Dva ključna svojstva receptora su specifičnost vezanja liganda i specifičnost učinka

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

Broj i aktivnost receptora su pod trajnim fiziološkim nadzorom

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

Devet klasičnih neurotransmitera su male signalne molekule

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

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

Acetilholin djeluje preko ionotropnih nikotinskih i metabotropnih muskarinskih receptora

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

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



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

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

### **Mnogo je različitih vrsta neuroaktivnih peptida**

Sinteza i obrada neuropeptida

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

## **Poglavlje 12:**

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

#### **Neuroni su međusobno povezani na niz različitih načina**

Načelo divergencije i načelo konvergencije su temeljna obilježja funkcioniranja živčanog sustava

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

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

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

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

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

#### **Nadzorni sustavi su sustavi što reguliraju rad drugih sustava**

## **Poglavlje 13:**

### **Podsjetnik na građu i funkcije perifernog i autonomnog živčanog sustava**

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

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

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

## **Poglavlje 14:**

### **Ustrojstvo sive i bijele tvari kralježnične moždine**

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

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

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

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

Dugi uzlazni putovi su osjetni

Dugi silazni putovi su motorički

Fasciculi proprii su asocijacijski putovi kralježnične moždine

**Kliničko-anatomski sindromi kralježnične moždine**

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

Neke bolesti odabirno pogađaju osjetne neurone i putove

Neke bolesti istodobno pogađaju i osjetne i motoričke putove i strukture

Djelomično ili potpuno presijecanje kralježnične moždine uzrokuje različite kliničke sindrome

## **Poglavlje 15:**

### **Ustrojstvo sive i bijele tvari moždanog debla**

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

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

**Moždano deblo sadrži 6 funkcionalnih skupina sive tvari**

Tegmentum sadrži osjetne, motoričke i parasimpatičke jezgre 10 moždanih živaca

Posebne osjetne jezgre su u tegmentumu i tektumu

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

Retikularna formacija proteže se kroz cijelo moždano deblo

Monoaminske i acetilkolinске skupine neurona su u tegmentumu

Ostale posebne jezgre moždanog debla

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

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

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

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

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

U moždano deblo silaze izvršni putovi iz kore velikog mozga

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

### **Moždani živci**

Nervus trigeminus

Nervus facialis

Nervus glossopharyngeus, nervus vagus i nervus accessorius

## **Poglavlje 16: Ustrojstvo sive i bijele tvari međumozga**

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

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

Dvije sagitalne ploče bijele tvari dijele talamus u četiri temeljna područja

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

Četiri područja sive tvari talamusa zapravo sadrže 7 skupina jezgara

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

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

Jezgre ventrolateralne skupine su osjetne i motoričke jezgre talamusa

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

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

Veze i funkcije jezgara središnje crte slabo poznajemo

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

## **Poglavlje 17: Ustrojstvo neurotransmiterskih sustava i retikularne formacije**

### **Neurotransmiteri brze ekscitacije i inhibicije: glutamat i GABA**

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

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

### **Sustavi acetilkolinskih neurona**

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

Acetilkolinski neuroni mediobazalnog telencefalona (skupine Ch1-Ch4)

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

### **Sustavi monoaminskih neurona**

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

Noradrenalinski neuroni – locus coeruleus i skupine A1-A7

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

Serotoninski neuroni – nuclei raphes (skupine B1-B9)

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

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

Rostralni i kaudalni dio RF sudjeluju u regulaciji stanja svijesti

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

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

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

## **Poglavlje 18:**

### **Regionalno, arealno, laminarno i modularno ustrojstvo moždane kore**

#### **Arhitektonika je temeljna metoda istraživanja građe moždane kore**

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

#### **Moždanu koru dijelimo u isocortex i allocortex**

Od temeljnog šestoslojnog tipa se razvijaju homotipni i heterotipni izokorteks

Odrasli homotipni izokorteks ima 6 slojeva

Odrasli heterotipni izokorteks obuhvaća agranularna i hipergranularna (koniokortikalna) polja

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

#### **Neuroni moždane kore su piramidni i nepiramidni**

Dvije glavne vrste neokortikalnih neurona su piramidni i nepiramidni

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

Piramidni neuroni su ekscitacijski i njihov glavni neurotransmiter je glutamat

Nepiramidni neuroni su interneuroni

Neki interneuroni su ekscitacijski

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

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

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

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

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

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

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

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

Limbička polja i hipotalamus izravno upravljaju održavanjem homeostaze

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

## **Poglavlje 19:**

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

**Budnost i spavanje su stanja svijesti i stanja ponašanja**

**EEG valovi se temelje na skupnim električnim svojstvima neurona moždane kore**

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

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

Posebna svojstva piramidnih neurona moždane kore omogućuju pojavu EEG valova

**Različiti sustavi aferentnih aksona uzrokuju različite promjene električne aktivnosti moždane kore**

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

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

Evocirani potencijali nastaju nakon podraživanja specifičnih osjetnih sustava ili jezgara talamusa

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

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

Intralaminarne jezgre talamusa su glavni dio nespecifičnog talamokortikalnog sustava

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

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

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

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

Skupine Ch2-Ch4 moćno djeluju na neokortikalne neurone

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

Učinci monoaminskih uzlaznih aksona

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

**Spavanje ima stadije što se ciklički ponavljaju tijekom noći**

## **Poglavlje 20:**

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

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

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

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

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

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

Prostori između moždanih ovojnica su ispunjeni različitim sastojcima

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

Subarahnoidni prostor je na nekim mjestima proširen u cisterne

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

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

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

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

Moždane arterije imaju kortikalne i centralne ogranke

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

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

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

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

### **U određenim područjima stijenki moždanih komora su smješteni posebni cirkumventrikularni organi**

## **Poglavlje 21:**

### **Fiziologija cerebrospinalnog likvora i intrakranijski tlak**

#### **Cerebrospinalni likvor ispunjava sustav moždanih komora i subarahnoidni prostor**

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

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

Sastav likvora se može promijeniti zbog bolesti središnjeg živčanog sustava

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

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

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

Promjene intrakranijskog volumena krvi brzo se odražavaju na intrakranijski tlak

Edem mozga može uzrokovati hernijaciju moždanog tkiva

Cerebralni perfuzijski tlak

## **Poglavlje 22:**

### **Načela ustrojstva osjetnih sustava, vrste osjeta i osjetni receptori**

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

#### **Svi osjetni sustavi su ustrojeni prema istom općem planu**

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

Osjetni receptori i osjetni neuroni imaju receptivna polja

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

Osjetni sustavi su ustrojeni i hijerarhijski i paralelno

Osjetni sustavi su ustrojeni i topografski

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

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

Intenzitet osjeta je razmjeran intenzitetu podražaja

Trajanje osjeta je određeno odnosom intenziteta podražaja i opaženog intenziteta

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

**Osjetni receptori prevode svojstva podražaja u neuralne kodove**

Frekvencijski i populacijski kod kodiraju intenzitet podražaja

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

Kod označenog kanala omogućuje prepoznavanje modaliteta osjeta

### **Poglavlje 23:**

#### **Bol, toplina i hladnoća – anterolateralni osjetni sustav**

**Kožni termoreceptori bilježe i postojanu temperaturu kože i njezine promjene**

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

**Mehanički (A $\delta$ -vlakna) i polimodalni (C-vlakna) nociceptori reagiraju na škodljive podražaje što oštećuju tkivo**

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Poglavlje 24:**

#### **Dodir, pritisak i kinestezija – sustav dorzalnih kolumni**



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Nervus trigeminus prenosi osjet dodira i kinestezije iz područja lica**

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

Drugi neuron je smješten u glavnoj (pontinoj) jezgri trigeminusa

Treći neuron je smješten u ventroposteromedijalnoj (VPM) jezgri talamusa

**Poglavlje 25:**

**Uho – organ sluha i ravnoteže**

**Organ ravnoteže i slušni organ su smješteni u unutarnjem uhu**

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

**Bubnjić i slušne koščiце prenose titranje zraka na tekućinu unutarnjeg uha**

**Cortijev slušni organ je smješten u pužnici**

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

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

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

Osjetne stanice Cortijevog organa inerviraju i aferentni i eferentni aksoni

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

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

## **Poglavlje 26:**

### **Slušni i vestibularni sustav**

#### **Zvuk je tlačni val što se širi zrakom**

Zvuk uzrokuje titranje bubnjića i slušnih košćica

Titraji provodnog aparata uzrokuju pojavu valova u tekućini pužnice

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

I pojedinačne osjetne stanice odabirno odgovaraju na različite frekvencije zvuka

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

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

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

Treći neuron slušnog puta je smješten u nekoliko jezgara moždanog debla

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

Bilateralni slušni putovi omogućuju lokalizaciju izvora zvuka

Silazne slušne projekcije omogućuju mozgu da nadzire dinamičke funkcije pužnice

#### **Vrste i stupnjevi oštećenja sluha**

##### **Vestibularni sustav ima tri glavne funkcionalne zadaće**

Osjetne stanice vestibularnih organa su strukturno i funkcionalno polarizirane

Polukružni kanali bilježe kutna ubrzanja određenog usmjerenja

Utriculus bilježi pravocrtna ubrzanja svih usmjerenja

##### **Vestibularne jezgre imaju vrlo složene neuronske veze**

Lateralna vestibularna jezgra sudjeluje u održavanju stava tijela

## **Poglavlje 27:**

### **Fiziologija oka i fototransdukcije**

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

Bjeloočnica i rožnica oblikuju vanjsku očnu ovojnicu

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

Mišići šarenice sudjeluju u zjeničnim (pupilarnim) refleksima

Akomodacija leće omogućuje nam jasno uočavanje i bliskih i udaljenih predmeta

Pregled zjenice i ispitivanje zjeničnih refleksa i refleksa akomodacije

**Staklasto tijelo ispunjava najveći dio oka**

**Stvaranjem i otjecanjem očne vodice održava se očni tlak**

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

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

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

**Spektar vidljivog svjetla je tek djelić širokog spektra elektromagnetskog zračenja**

**Čunjići i štapići mrežnice su fotoreceptori zaduženi za fototransdukciju**

Štapići omogućuju skotopni vid, a čunjići fotopni vid

**Fototransdukcija je slijed biokemijskih zbivanja u vanjskom odsječku fotoreceptora**

Tijekom fotoizomerizacije, molekule vidnog pigmenta se aktiviraju nakon apsorpcije fotona

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

Hiperpolarizacija fotoreceptora nakon osvjetljavanja je posljedica zatvaranja cGMP-kanala

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

Sposobnost adaptacije nam omogućuje gledanje kroz golemi raspon intenziteta okolnog svjetla

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

Fotokromatski interval omogućuje nam tumačenje pojave Purkinjeovog pomaka

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

## **Poglavlje 28:**

### **Mrežnica i primarni vidni put**

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

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

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

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

Najjednostavniji oblik vidnog opažanja je uočavanje difuznog homogenog svjetla

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

Proces lateralne inhibicije ima ključnu ulogu u opažanju graničnog kontrasta

Razlikovanje lika i pozadine je prvi korak u svjesnom opažanju oblika

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

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

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

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

Bipolarne stanice su drugi neuron vidnog puta i ključni interneuroni mrežnice

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

**Corpus geniculatum laterale ima dorzalni i ventralni dio**

Neuroni CGLd također imaju okrugla receptivna polja

**Pulvinar je povezan s asocijacijskom vidnom moždanom korom**

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

**Primarni vidni put je precizno retinotopno ustrojen**

Područja polja zagledanja i vidnog polja odgovaraju područjima mrežnice

Ozljede različitih odsječaka vidnog puta uzrokuju različite ispade vidnog polja

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

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

**Primarna vidna moždana kora ima stupićasto (kolumnarno) ustrojstvo**

**Poglavlje 29:**

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

**Vid je konstruktivni, stvaralački proces**

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

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

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

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

**Opažanje oblika se temelji na razlikovanju lika i pozadine**

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

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

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

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

Glavni primjeri prividnog kretanja su stroboskopsko kretanje i autokineza

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

Stereoskopski pokazatelji binokularnog dispariteta omogućuju opažanje dubinskih odnosa na malim udaljenostima

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

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

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

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

**Poglavlje 30:**

**Mirisi i okusi – kemijski osjeti**

**Njušni sustav**

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

Njušni sustav je povezan s kortikalnim i supkortikalnim limbičkim strukturama

**Okusni sustav**

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

**Poglavlje 31:**

**Opće ustrojstvo motoričkih sustava**

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

Na temelju svojstava mišićnih vlakana razlikujemo tri vrste motoričkih jedinica

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

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

Motoneuroni i interneuroni kralježnične moždine su somatotopno ustrojani

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

Silazni putovi medijalne skupine nadziru aktivnost aksijalnih i proksimalnih mišića

Silazni putovi lateralne skupine nadziru aktivnost distalnih mišića

Silazni monoaminski putovi moduliraju ekscitabilnost spinalnih neurona

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

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

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

Četiri velike skupine bolesti selektivno pogađaju četiri dijela motoričke jedinice

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

Tri glavna poremećaja mišićnog tonusa su spastičnost, rigidnost i mlohavost

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

## **Poglavlje 32: Spinalni motorički mehanizmi i refleksi**

### **Mišićna i tetivna vretena trajno bilježe različita svojstva mehaničkog stanja mišića**

Mišićna vretena bilježe istezanje mišića

Tetivna vretena bilježe promjene stupnja napetosti (kontrakcije) mišića

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

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

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

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

Refleks istezanja je mišićna kontrakcija uzrokovana prethodnim istezanjem mišića,

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

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

Refleksi istezanja nadziru mišićni tonus kroz sustav povratne sprege

Refleksi istezanja mišiću omogućuju glatke odgovore na istezanje i opuštanje

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

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

Inhibicijski interneuroni omogućuju usklađeno djelovanje mišića oko jednog zgloba

Inhibicijski Ia interneuroni usklađuju djelovanje suprotstavljenih mišića

Renshaw stanice su dio puta povratne inhibicije motoneurona

Inhibicijski Ib interneuroni primaju konvergentne signale od nekoliko vrsta receptora

Tijekom refleksa uklanjanja usklađeno djeluju veće skupine mišića

### **Poglavlje 33:**

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

#### **Spinalni šok i učinci presijecanja kralježnične moždine**

Tijek oporavka refleksne ekscitabilnosti nakon presijecanja kralježnične moždine

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

Posljedice presijecanja kralježnične moždine pogađaju brojne fiziološke sustave

#### **Decerebracijska i dekortikacijska rigidnost imaju različite uzroke i različita obilježja**

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

Dekortikacijska rigidnost nastaje nakon ozljeda velikog mozga: dekorticirana mačka

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

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

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

Primarna aferentna Ia vlakna iz mišićnih vretena tonički facilitiraju spinalne motoneurone

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

Rubrospinalni put nadzire distalne mišiće, facilitira fleksore i inhibira ekstenzore

Kora velikog mozga modulira aktivnost rubrospinalnog i retikulospinalnih putova

Vestibularni sustav i kora malog mozga moduliraju aktivnost vestibulospinalnih putova

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

## **Poglavlje 34:**

### **Uloga motoričke moždane kore u voljnim pokretima**

**Motorička područja moždane kore su smještena u čeonom režnju**

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

Svako motoričko polje definiramo na temelju skupa specifičnih obilježja

**Tractus corticospinalis polazi iz motoričkih i somatosenzibilnih polja moždane kore**

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

Kortikomotoneuronski (CM) neuroni se dijele u fazne i toničke

Različite vrste alfa-motoneurona primaju različite količine presinaptičkih CM aksona

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

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

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

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

Kortikospinalni neuroni polja MI kodiraju snagu mišićne kontrakcije

Veće skupine kortikospinalnih neurona kodiraju usmjerenje pokreta

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

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

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

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

## **Poglavlje 35:**

### **Mali mozak**

**Kora malog mozga sadrži tri zasebna funkcionalna područja**

**Aferentne veze malog mozga dijelimo u 5 glavnih skupina**



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

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

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

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

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

### **Kora malog mozga ima 3 sloja s 5 vrsta neurona**

Sva aferentna vlakna kore malog mozga dijelimo u mahovinasta i vitičasta

Tri vrste interneurona inhibiraju Purkinjeove stanice

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

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

Vestibulocerebellum nadzire ravnotežu i očne pokrete

Spinocerebellum nadzire i podešava tekuće pokrete

Cerebrocerebellum usklađuje planiranje pokreta udova

**Bolesti i ozljede malog mozga uzrokuju jasno prepoznatljive simptome i znakove**

## **Poglavlje 36: Motoričke funkcije bazalnih ganglija telencefalona**

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

Pet tijesno povezanih jezgara oblikuje sustav motoričkih bazalnih ganglija

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

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

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

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

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

Neizravni put vodi iz strijatuma preko GPe u nucleus subthalamicus

Dopaminska nigrostrijalna projekcija modulira aktivnost izravnog i neizravnog puta

### **Bolesti bazalnih ganglija imaju karakteristična obilježja**

Gubitak dopaminskih neurona u SNc uzrokuje Parkinsonovu bolest

Neurotoksin MPTP uzrokuje Parkinsonov sindrom

Tardivna diskinezija je posljedica dugoročnog liječenja antipsihoticima

U Huntingtonovoj bolesti propadaju neuroni strijatumata

Genetski pokazatelji Huntingtonove bolesti su poznati

Glutamatna ekscitotoksičnost pridonosi umiranju strijatalnih neurona u Huntingtonovoj bolesti

### **Poglavlje 37:**

#### **Sustav za pokretanje očiju i usmjeravanje pogleda**

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

**Tri moždana živca inerviraju vanjske očne mišiće**

**Pet neuralnih sustava omogućuje pet vrsta očnih pokreta**

**Očnim pokretima upravljaju brojne moždane strukture**

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

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

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

FLM snop povezuje vestibularne s okulomotoričkim jezgrama

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

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

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

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

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

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

**Sakade usmjeravaju pogled na zanimljivi predmet**

### **Poglavlje 38:**

#### **Ustrojstvo i funkcije limbičkog sustava**

**Hippocampus retrocommissuralis je troslojni archicortex**

Trisinaptički put povezuje hipokampus s ostatkom moždane kore

Papezov krug preko međumozga povezuje vanjski i unutarnji prsten rubnog režnja

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

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

Septalno i preoptičko područje su medijalni nastavak mediobazalnog telencefalona

Hipotalamus je ključna postaja različitih neuronskih krugova limbičkog sustava

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

MFB i FLD oblikuju ventralni put središnjeg limbičkog kontinuumu

Habenula je ključna postaja dorzalnog puta središnjeg limbičkog kontinuumu

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

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

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

Amigdala su dvosmjerno povezana s brojnim područjima moždane kore

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

#### **Uzajamna povezanost neuronskih krugova i putova limbičkog sustava**

#### **Funkcije limbičkog sustava**

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

Limbička i paralimbička polja analiziraju njušne i okusne informacije

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

## **Poglavlje 39:**

### **Hipotalamus upravlja endokrinim i autonomnim živčanim sustavom**

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

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

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

Medijalni dio hipotalamusa sadrži magnocelularni i parvocelularni sustav neurosekrecijskih neurona

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

Parvocelularni sustav izlučuje hormone oslobađanja ili inhibicije u portalni krvotok adenohipofize

## Neuroni hipotalamusa uključeni su u 4 vrste refleksa

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

## Hipotalamus upravlja aktivnošću autonomnog živčanog sustava

### Poglavlje 40:

## Neurobiologija bioloških ritmova i motivacijskih stanja

### Neurobiologija bioloških ritmova

Endogeni ciklusi su oblik priprema za promjene u okolini

Određivanje i ponovno podešavanje cirkadijanog ritma

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

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

### Neurobiologija termoregulacije

### Neurobiologija pijenja i žeđi

### Neurobiologija hranjenja, gladi i sitosti

### Poglavlje 41:

## Neurobiologija emocija i spolnosti

### Amigdala imaju ključnu ulogu u osjećajima straha i tjeskobe

### Zbog čega je stres loš za vaš mozak?

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

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

Kronično povećana koncentracija glukokortikoida u krvi pospješuje proces ekscitotoksičnog umiranja neurona

### Spolnost i mozak: spolna diferencijacija ljudskog mozga

Jesu li muški i ženski mozak i psiha doista različiti?

Pretvara li prenatalni testosteron izvorno ženski mozak u muški?

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

O spolnom dimorfizmu mozga u homoseksualaca i u nekim karakterističnim sindromima

### Poglavlje 42:

## Neurobiologija pozornosti i funkcije stražnje tjemene i dorzolateralne prefrontalne moždane kore

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

**Ozljede tjemenog režnja uzrokuju raznovrsne poremećaje što imaju sličnu podlogu**

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

Sindrom jednostranog zanemarivanja je poremećaj usmjerenja pozornosti

**Sustav pozornosti je mreža razdvojenih, ali funkcionalno povezanih moždanih struktura**

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

Heteromodalna polja čeonog i tjemenog režnja su dvosmjerno povezana

Prefrontalna i parijetalna heteromodalna polja se projiciraju u ista ciljna područja

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

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

**Posebna obilježja sustava radnog pamćenja**

Prefrontalni neuroni imaju memorijska polja

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

Dopaminski aferentni aksoni moduliraju aktivnost prefrontalnih neurona

Evolucijsko značenje sustava radnog pamćenja

**Poglavlje 43:**

**Psihologija i anatomija učenja i pamćenja**

**Učenje i pamćenje su temelj ljudske osobnosti**

**Dvije glavne vrste učenja su neasocijacijsko i asocijacijsko učenje**

Habitucija i senzitivizacija su glavne vrste neasocijacijskog učenja

Jednostavni oblici asocijacijskog učenja su klasično i instrumentalno kondicioniranje

**Proces pamćenja ima tri stadija**

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

Osjetno pamćenje zadržava primljene informacije 1 do 4 sekunde

Kratkoročno pamćenje: čarobni broj 7 i robovski sustavi ponavljanja

Narav dugoročnog pamćenja i uloga radnog pamćenja

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

**Neuroanatomija pamćenja**

Anterogradna amnezija: bolesnik H.M.

Uloga medijalnog temporalnog režnja

Uloga hipokampusa u pamćenju

Uloga amigdala u učenju i pamćenju

Uloga diencefalona

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

## **Poglavlje 44: Sinaptička plastičnost i stanični mehanizmi učenja i pamćenja**

**Učenje i pamćenje se temelje na pojavama sinaptičke plastičnosti**

Modulacija egzocitoze neurotransmitera je temeljno obilježje različitih oblika sinaptičke plastičnosti

**Tijekom habituacije i senzitivacije se mijenja presinaptička egzocitoza neurotransmitera**

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

**Glutamatni NMDA-receptori imaju važnu ulogu u pojavi LTP**

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

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

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

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

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

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

## **Poglavlje 45: Lokalizacija i lateralizacija funkcija u moždanoj kori**

## Razvojno porijeklo i temeljna podjela središnjeg živčanog sustava

### Živčani sustav ima središnji i periferni dio

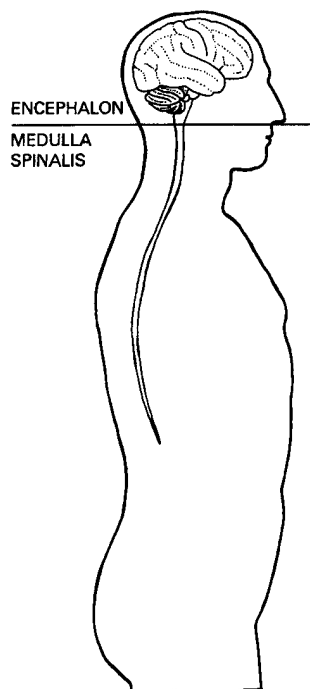
Cijeli živčani sustav (*systema nervosum*) ima dva temeljna dijela: periferni živčani sustav (PŽS - *systema nervosum periphericum*) i središnji živčani sustav (SŽS - *systema nervosum centrale*). Periferni živčani sustav sastoji se od živčevlja i manjih nakupina živčanih stanica (neurona) tj. ganglija.

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

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

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

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



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

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

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

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

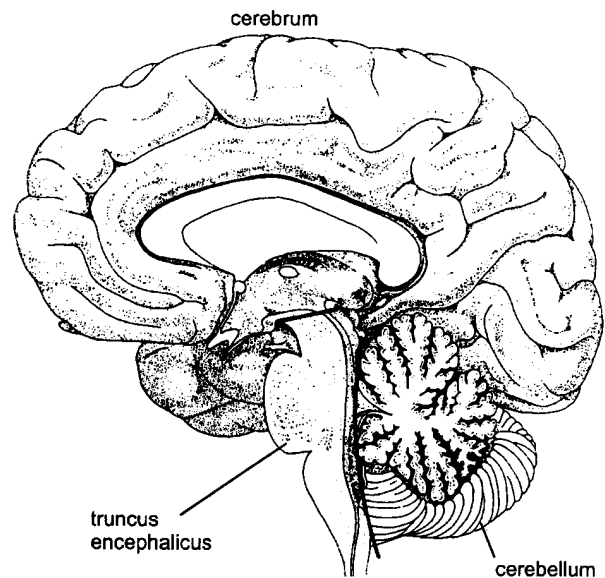
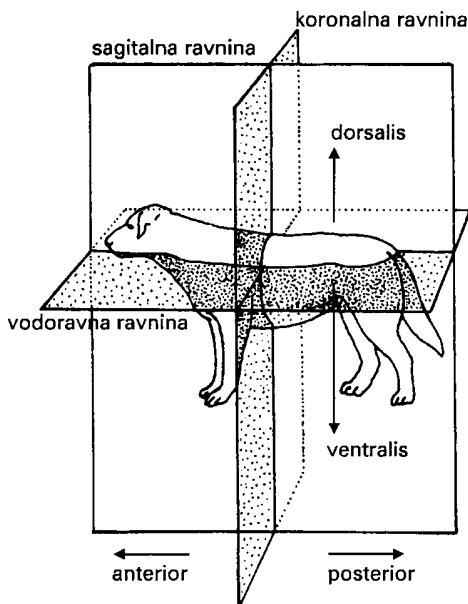
Mozak (*encephalon*) se sastoji od tri temeljna dijela (sl. 1-3):

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

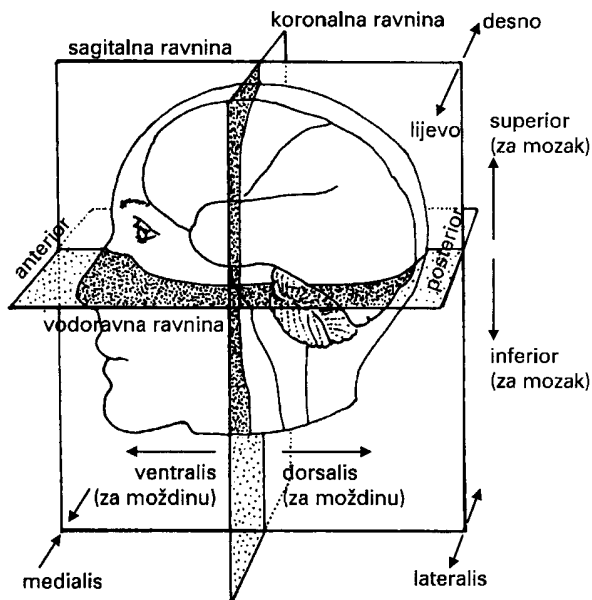
Moždano deblo ima tri glavna dijela: produljenu moždinu (*medulla oblongata*), most (*pons*) i srednji mozak (*mesencephalon*). I u velikom mozgu lako se uočavaju dva glavna dijela: mali međumozak (*diencephalon*) u središnjem položaju (kao izravni nastavak moždanog debla) i golemi krajnji mozak (*telencephalon*)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

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

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



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



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

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

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

*Središnji živčani sustav se razvija od neuralne cijevi ranog embrija*

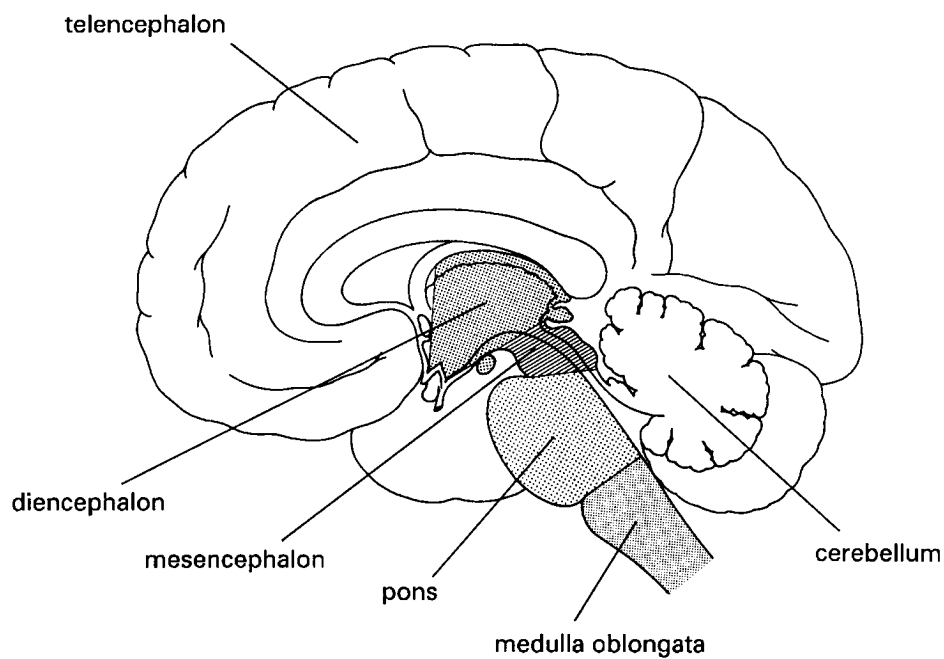
Tijekom 3. i 4. tjedna embrionalnog života, razvije se neuralna cijev - razvojna osnova cijelog središnjeg živčanog sustava. Stijenka neuralne cijevi izgrađena je od nediferenciranih stupičastih neuroepitelnih stanica, a umnažanjem (proliferacijom) tih stanica se razvijaju svi neuroni i makroglija (astrociti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

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

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

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





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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

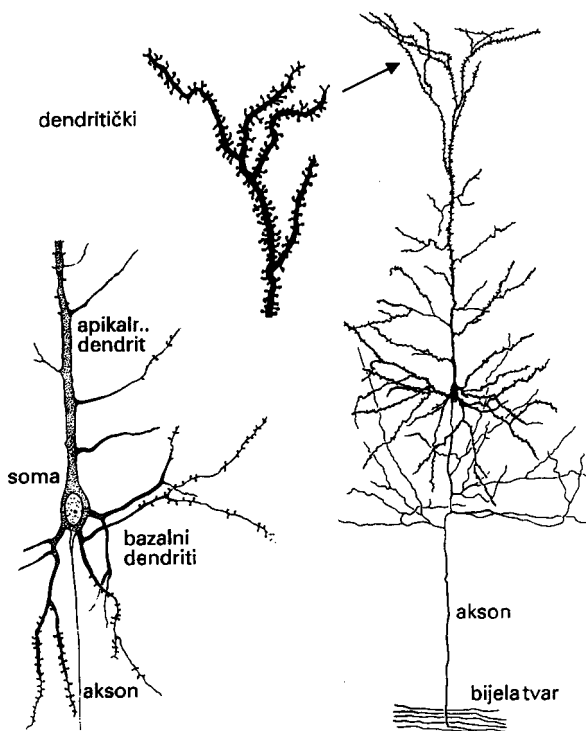
## Stanična građa središnjeg živčanog sustava: neuroni i glija

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

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

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

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



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

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

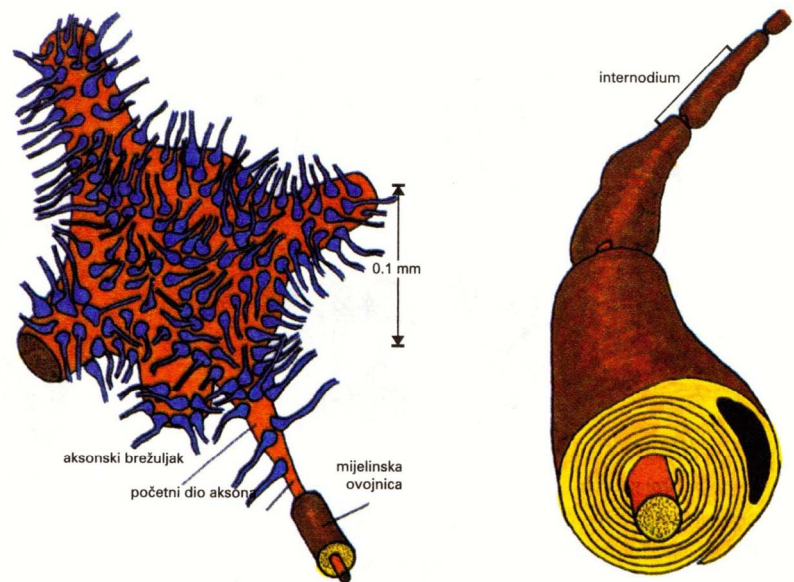
Akson započinje **aksonskim brežuljkom** što se nastavlja u **početni odsječak aksona** (sl. 2-2), gotovo uvijek ima **pobočne ogranke** (aksonske kolaterale = pobočnice, pobočni ogranaci - sl. 2-1), a završava više ili manje opsežnim **završnim razgranjenjem** (*telodendron*, sl. 2-3); pojedinačni ogranak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

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

*Golgijevom metodom možemo prikazati stvarni izgled neurona*

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

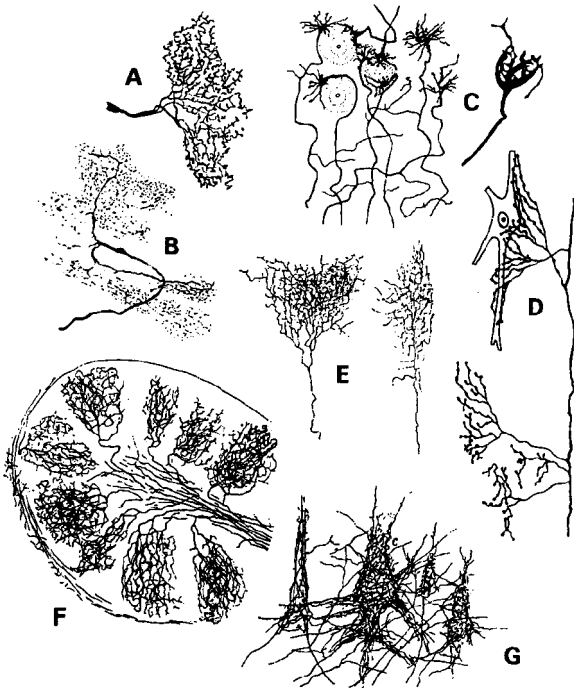
**Slika 2-2.** Brojni završni čvorići presinaptičkih aksona uspostavljaju sinapse na tijelu neurona i početnom dijelu aksona. Mijelinska ovojnica sastoji se od odsječaka (internodijum) što ovijaju cijeli akson sve do njegovog završnog razgranjenja.



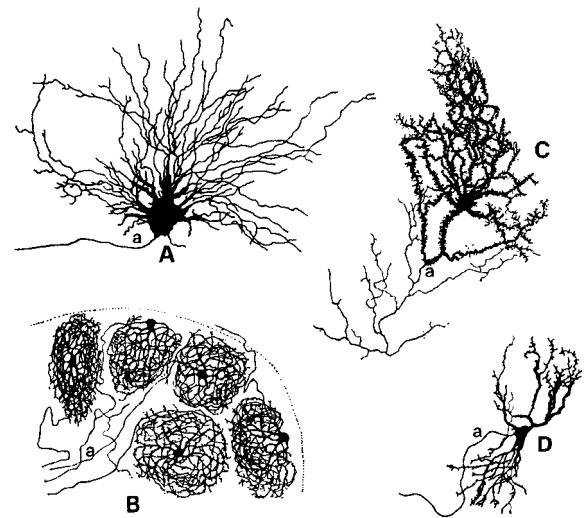
mikroskopom). Golgijeva metoda omogućila je upoznavanje temeljnih oblika neurona s obzirom na dva mjerila:

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

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



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



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

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

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

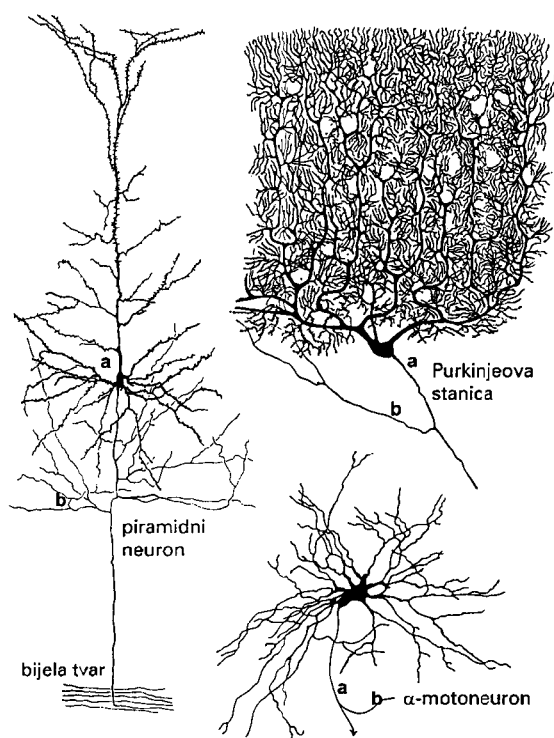
Neki neuroni imaju samo jedan stanični nastavak, pa su stoga **unipolarni** (sl. 2-4A). Neuroni s dva nasuprotno

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

*Projekcijski neuroni imaju duge aksone, a aksoni interneurona su kratki*

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

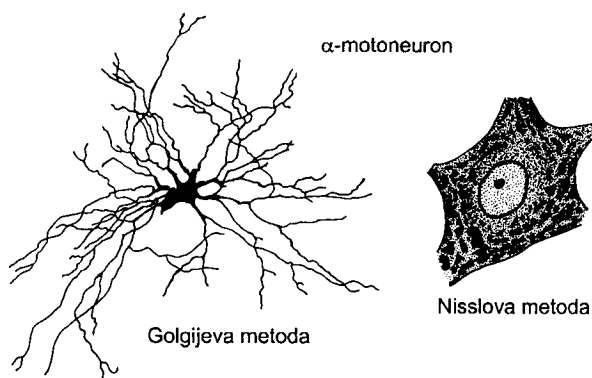
Svi neuroni s dugim aksonom (projekcijski, asocijacijski i komisurni) su  **neuroni I. Golgijevog tipa**, a svi neuroni s kratkim aksonom (interneuroni) su  **neuroni II. Golgijevog tipa**.

**Golgijevog tipa.**

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

Na crtežu preparata obojenog Weigertovom metodom

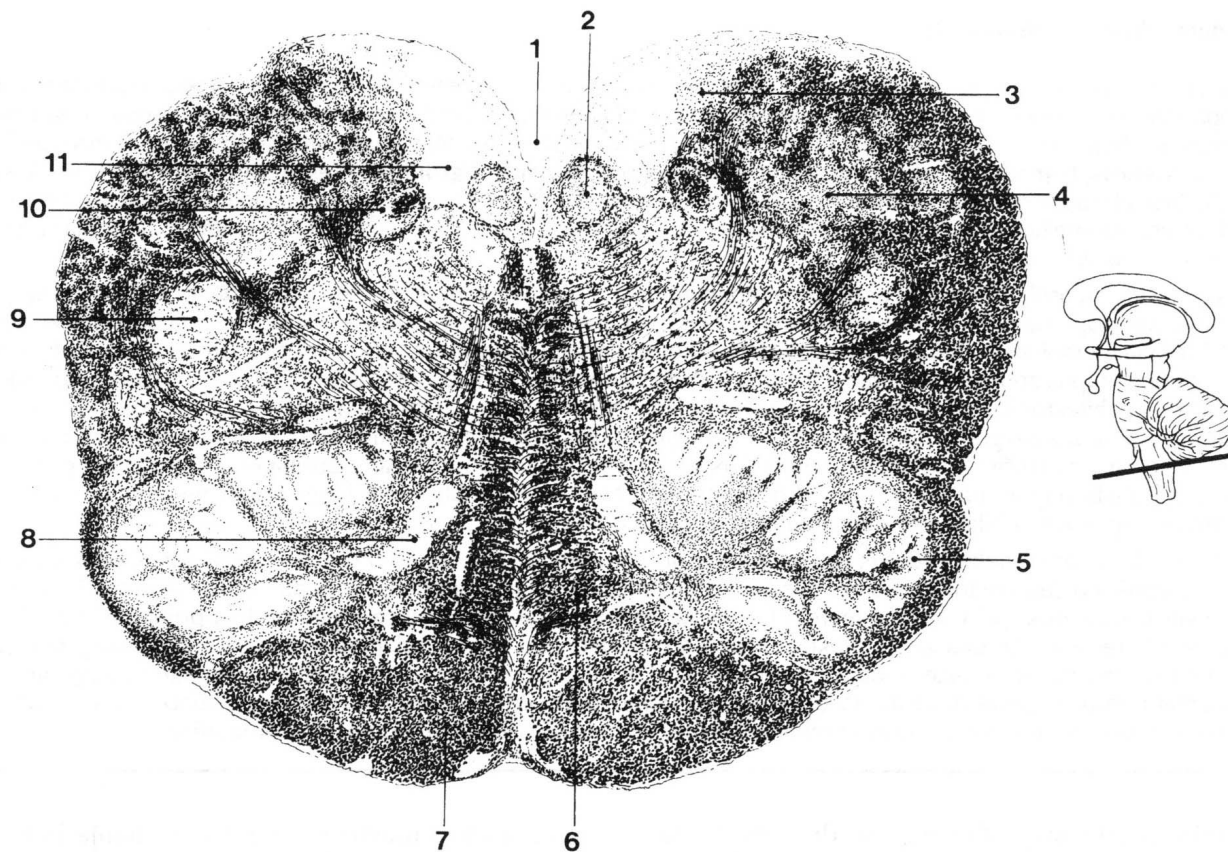
(sl. 2-8, poprečni presjek kroz donji dio produljene moždine) za primjer ukazujemo na dva takva snopa aksona:

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

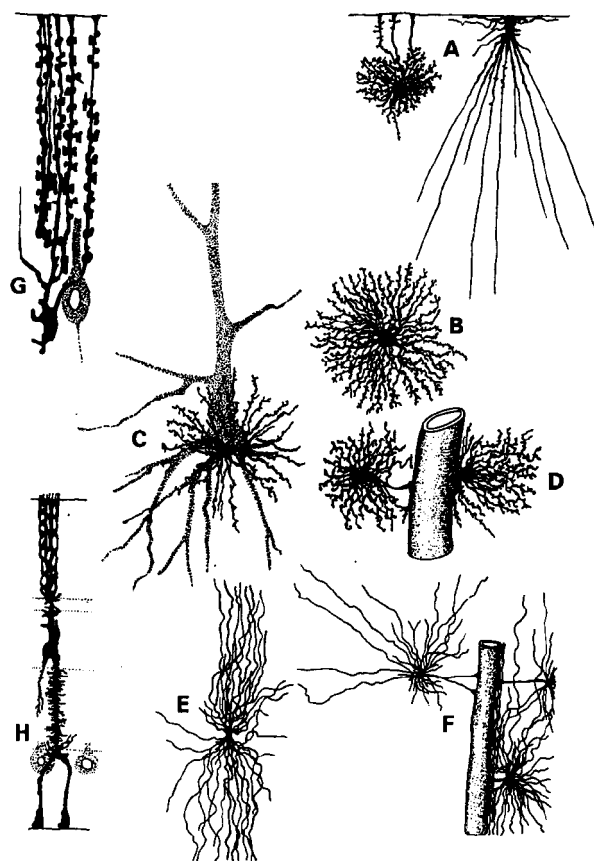
Pored toga, u središnjem živčanom sustavu postoje i neki specijalizirani oblici glije: ependimske stanice, te posebni oblici astrociti (Bergmannova glija u kori malog mozga, Müllerova glija u mrežnici - sl. 2-10G,H), te radijalna glija (to je posebna vrsta fetalnih astrociti što služe kao vodiči migrirajućim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

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

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

Dosad su relativno dobro utvrđene sljedeće funkcije glija stanica:

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



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



*Stanice mikroglije su rezidentni makrofagi središnjeg živčanog sustava*

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

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

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

**Protoplazmatski astrociti** imaju mnogo razgranatije nastavke, što mjestimično oblikuju "listove i pločice", a izgled i usmjerenost u prostoru tih nastavaka ovise o rasporedu drugih tkivnih elemenata. Nadalje, astrociti su jedine stanice u središnjem živčanom sustavu što imaju zrnca glikogena i sposobnost glikolize. Nastavci i fibrozni i protoplazmatskih astrocita završavaju lukovičastim proširenjima, **završnim nožicama**. Te se završne nožice priljube uz stijenku krvnih kapilara, uz aksone u području Ranvierovih suženja te uz pijalnu površinu mozga. Sve su te završne nožice međusobno tijesno priljubljene i spojene (gap junctions), pa oblikuju **granični sloj glije** (*membrana gliae limitans*) i ispod pije i oko krvnih žila. *Membrana gliae limitans superficialis* prekrivena je s vanjske strane bazalnom laminom na kojoj leži *pia intima*; u ljudskom mozgu na mnogim mjestima su *glia limitans* i *pia* razdvojene prostorima ispunjenim kolagenim vlaknima i staničnim nastavcima. Završne nožice astrocita oblikuju graničnu membranu i u subependimnom području uz stijenke moždanih komora (tada je riječ o unutarnjoj graničnoj glijalnoj membrani - *membrana gliae limitans interna*).

Astrociti djeluju kao skoro savršene "kalijeve elektrode" tj. da je membranski potencijal glije funkcija koncentracije  $K^+$  u izvanstaničnoj tekućini. Drugim riječima, membrana glija stanica je odabirno propusna samo za  $K^+$  ali ne i za  $Na^+$ . Na tom otkriću temelji se hipoteza o **dvojnoj homeostatskoj ulozi astrocita**: a) astrociti djeluju kao **glijalni puferski sustav za prostorno puferiranje koncentracije  $K^+$  u moždanom tkivu** i b) astrociti djeluju poput **"sifona za  $K^+$ "**. Razmotrimo prvo ulogu glijalnog puferskog sustava. Tijekom pojačane neuronske aktivnosti (odašiljanja niza akcijskih potencijala), povećava se koncentracija  $K^+$  u izvanstaničnoj tekućini što oplahuje aktivirane neurone. To dovodi do depolarizacije membrane astrocita ( $K^+$  prodiru u glija stanice), a kako su astrociti međusobno povezani brojnim pukotinskim spojevima (engl. gap junctions) i zapravo oblikuju **sincicij**, pojavi se gradijent potencijala između aktiviranih i mirujućih astrocita. Da bi se zatvorio strujni krug, struja (što ju nose  $K^+$ ) teče iz depolarizirane u mirujuću gliju, a iz nje natrag kroz izvanstaničnu tekućinu (tu struju prenose  $Na^+$ ) do aktiviranih neurona. Posljedica tog procesa je ova: lokalni suvišak  $K^+$  se privremeno odstrani iz aktiviranog neuronskog žarišta, dok se neuroni ne repolariziraju (tj. povrate izgubljene ione). Poopćenjem te hipoteze pretpostavilo se da su astrociti zapravo glavni nadziratelji ionske homeostaze izvanstanične moždane tekućine, a glijalne stanice (obilno povezane pukotinskim spojevima) djeluju pritom kao funkcionalni sincicij. Nadalje, astrociti sadrže enzim karboanhidrazu (to je ključni enzim acidobazne ravnoteže u krvi i nekim drugim tkivima), pa se vjeruje da imaju važnu ulogu i u održavanju postojeane pH vrijednosti moždane izvanstanične tekućine. Opisana zbivanja vrijedila bi za lokalno povećanje koncentracije  $K^+$ ; no kad se koncentracija  $K^+$  poveća u većem volumenu tkiva, astrociti djeluju kao **"sifon kalijevih iona"** - odnosno, preko svojih završnih nožica priljubljenih uz kapilare prebacuju  $K^+$  iz izvanstanične tekućine mozga u krvotok.

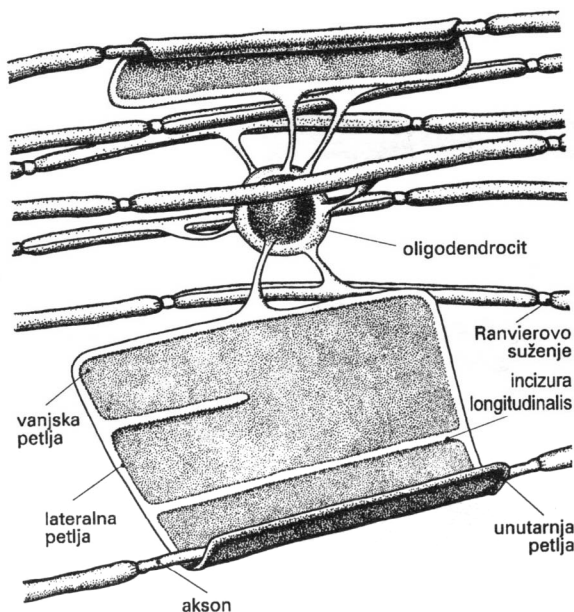
Razumijevanje tih zbivanja vrlo je značajno za kliničku medicinu. Primjerice, tijekom cerebrovaskularnog inzulta ("moždana kap") dolazi do krvarenja u mozak i prskanja

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

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

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

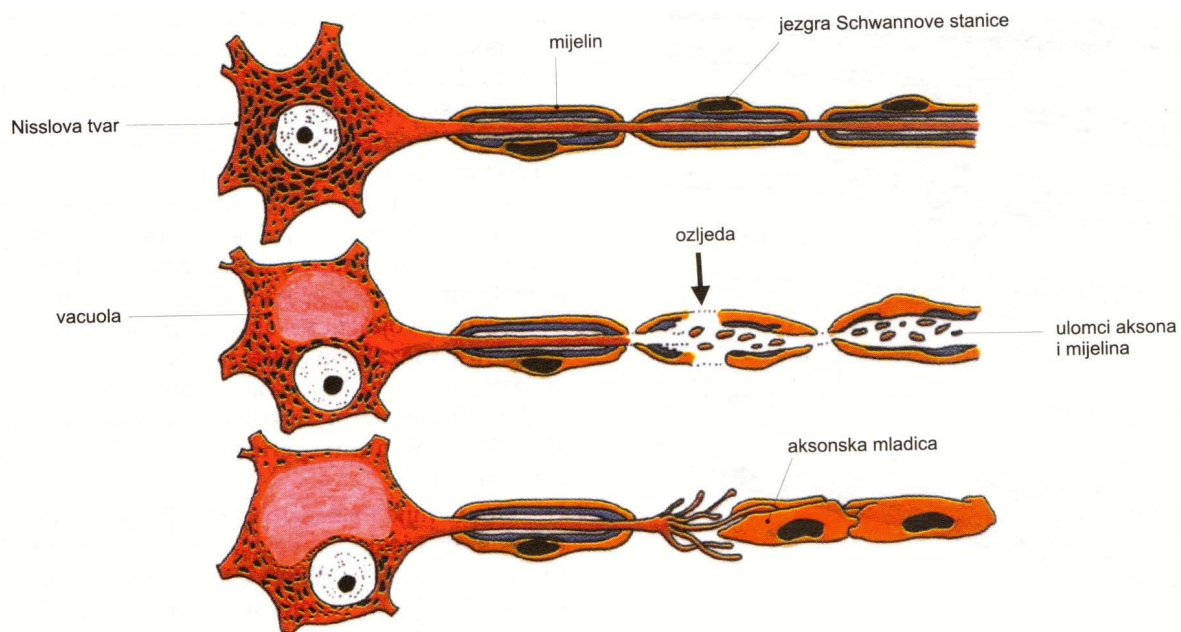
Oligodendrociti su manji od astrocita, nemaju gliofibrile ni glikogena zrnca, ali sadrže velik broj mikrotubula. Na temelju smještaja u određenom dijelu moždanog tkiva, oligodendrocite dijelimo u **interfascikularne** (smještene između snopića aksona, posebice u bijeloj tvari) i **"perineuronske satelite"**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



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

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

**Ranvierova suženja**; na tim mjestima je axolemma u izravnom dodiru s izvanstaničnom tekućinom, što je značajno za pojavu skokovitog vođenja akcijskih potencijala. Štoviše, na tim mjestima i aksoni su blago podebljani, pa je drugi vrlo uobičajen naziv za to područje **Ranvierov čvor** (nodus Ranvieri - sl. 2-11). Odsječci mijelina između dva Ranvierova suženja (tj. čvora) su **internodalni segmenti** (sl. 2-2), a u perifernom živčanom sustavu svaki internodalni segment mijelina izgrađuje jedna Schwannova stanica (nju izvana prekriva bazalna membrana, kakve nema u mozgu - sl. 2-11). Uz jedan periferni akson poredano je u nizu onoliko Schwannovih stanica koliko na aksonu ima internodalnih segmenata. U perifernom živčanom sustavu jedna Schwannova stanica ovijava samo dio jednog aksona (sl. 2-2). U središnjem živčanom sustavu, svaki nastavak oligodendrocita oblikuje jedan internodalni segment na istom ili na različitim aksonima, pa stoga jedan oligodendrocit sudjeluje u mijelinizaciji većeg broja aksona (sl. 2-13). Schwannove stanice svojom citoplazmom ovijaju i nemijelinizirane periferne aksonne (aksoni leže u žljebovima Schwannovih stanica - obično svaki akson u zasebnom žljebu, a jedna Schwannova stanica tako ovijava 5 do 20 aksona). No, nemijelinizirani centralni aksoni nemaju nikakvih glijalnih ovojnica i između ostalih tkivnih elemenata leže "ogoljeni". Na poprečnom presjeku, mijelinska ovojnica internodalnog segmenta sastoji se od koncentričnih slojeva mijelina (tj. zavoja spiralno ovijenog para priraslih staničnih membrana Schwannove stanice). Na vanjskoj strani ovojnice, spirala završava kao **vanjski mezakson** (*mesaxon externum* - sl. 2-11), a na unutarnjoj strani ovojnice, uz akson, spirala završava kao **unutarnji mezakson** (*mesaxon internum* - sl. 2-11). Nadalje, ovojnica se sastoji od niza izmjeničnih crta - **glavnih** ("debelih, gustih") **crta** (*linea principalis* - sl. 2-11) i tankih **interperiodnih crta** (*linea interperiodica* - sl. 2-11). Građu mijelinske ovojnice najbolje shvatimo kad upoznamo njezin razvoj (sl. 2-12). Periferni akson prvo se smjesti u žlijeb citoplazme Schwannove stanice (sl. 2-12). Potom se rubovi ("usne") žlijeba počnu izduljivati, spoje se i oblikuju *mesaxon* u kojem se priljube vanjske površine stanične membrane obje usne. Jedna usna ostaje na površini (i oblikuje *mesaxon externum*), a druga se pod nju podvuče, dalje raste i spiralno ovijava akson (pa kad napravi puni krug, nastaje *mesaxon internum*). Nakon što akson bude ovijen s tri do četiri puna kruga, iz produljaka Schwannove stanice počne se "istiskivati" citoplazma, citosolne strane dva dijela membrane se priljubljuju i tako započinje nastanak kompaktnog mijelina. Intraperiodna crta je mjesto stapanja vanjskih površina dvaju dijelova stanične membrane, a glavna crta je mjesto stapanja citosolnih površina dvaju dijelova stanične membrane. U slučaju Schwannove stanice, citoplazma (nakon dovršene mijelinizacije) preostaje samo u malom području oko jezgre (što se obično vidi kao malo izbočenje otprilike na sredini vanjske površine internodalnog segmenta); nadalje, mali "džepovi" citoplazme mogu se naći i unutar same ovojnice i to su tzv. **Schmidt-Lantermannovi usjeci** - to su zapravo "otočići" citoplazme unutar glavne pruge (sl. 2-11). U slučaju oligodendrocita, citoplazma okružuje jezgru (oblikuje perikarion) a od tijela oligodendrocita odlazi niz tankih nastavaka što završavaju širokim pločama, a te



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

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

### Kromatoliza, degeneracija neurona i regeneracija ozlijeđenog aksona

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

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

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

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

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

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

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

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

## Morfogeneza i histogeneza središnjeg živčanog sustava i procesi razvojnog preustrojstva

### Cijeli središnji živani sustav se razvijaodektoderma

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

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

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

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

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

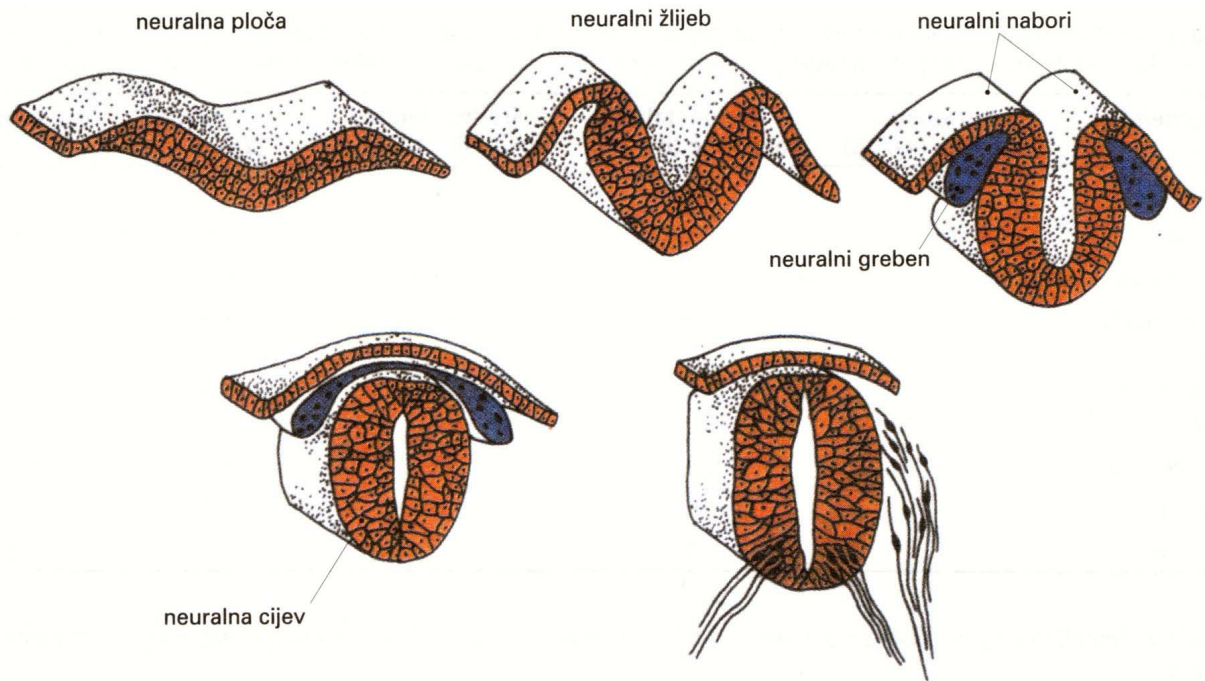
### Razvojni stadiji su vremenski, a embrionalne zone prostorni pokazatelji praćenje histogenetskih procesa

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

### Histogenetske procese dijelimo na "progresivne" i reorganizacijske

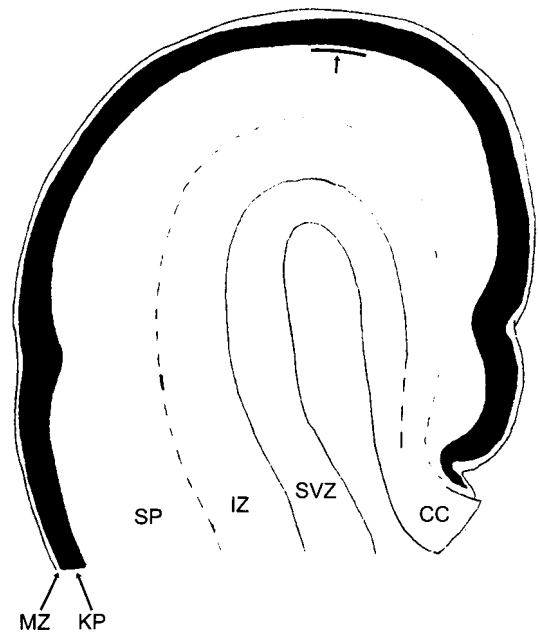
Histogenetske procese u središnjem živčanom sustavu dijelimo u dvije temeljne skupine:

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



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

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



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

*Proliferacija se odvija u ventrikularnoj i subventrikularnoj zoni*

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

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

*Neuroni prema svom konačnom odredištu migriraju kroz intermedijalnu zonu*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

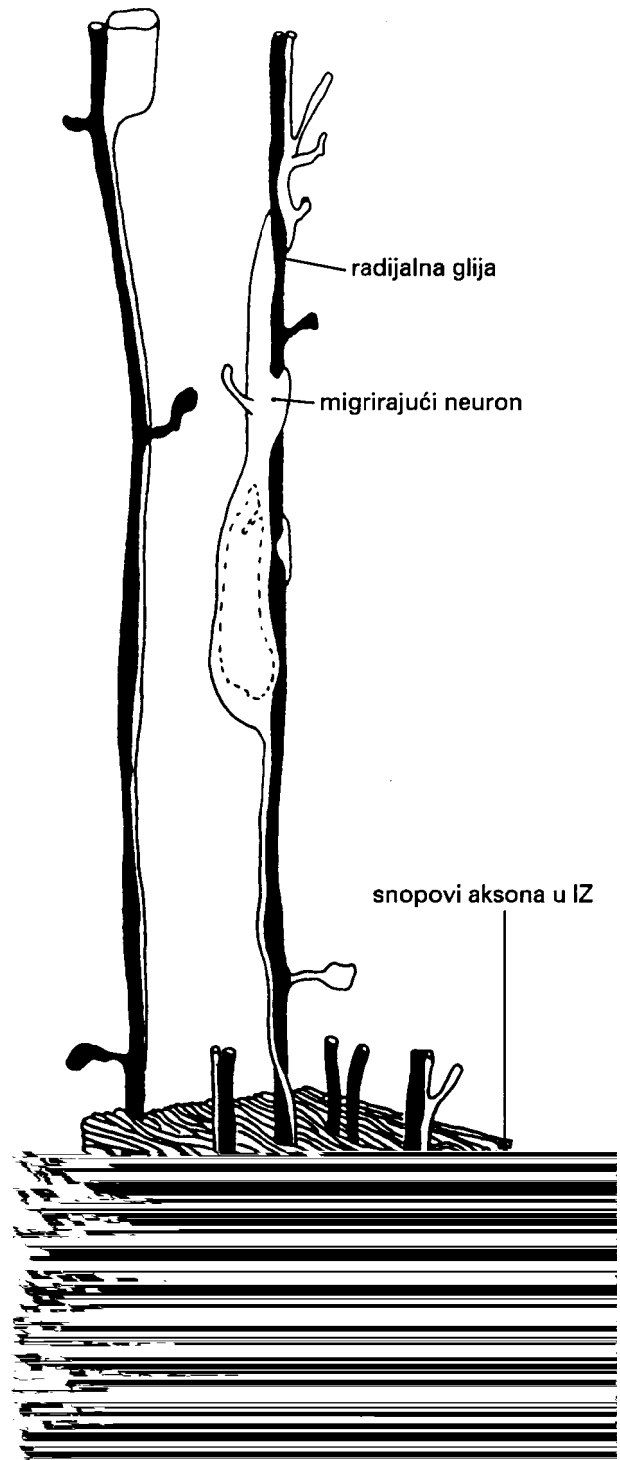
*"Subplate" zona ima ključnu ulogu u razvoju moždane kore*

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

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

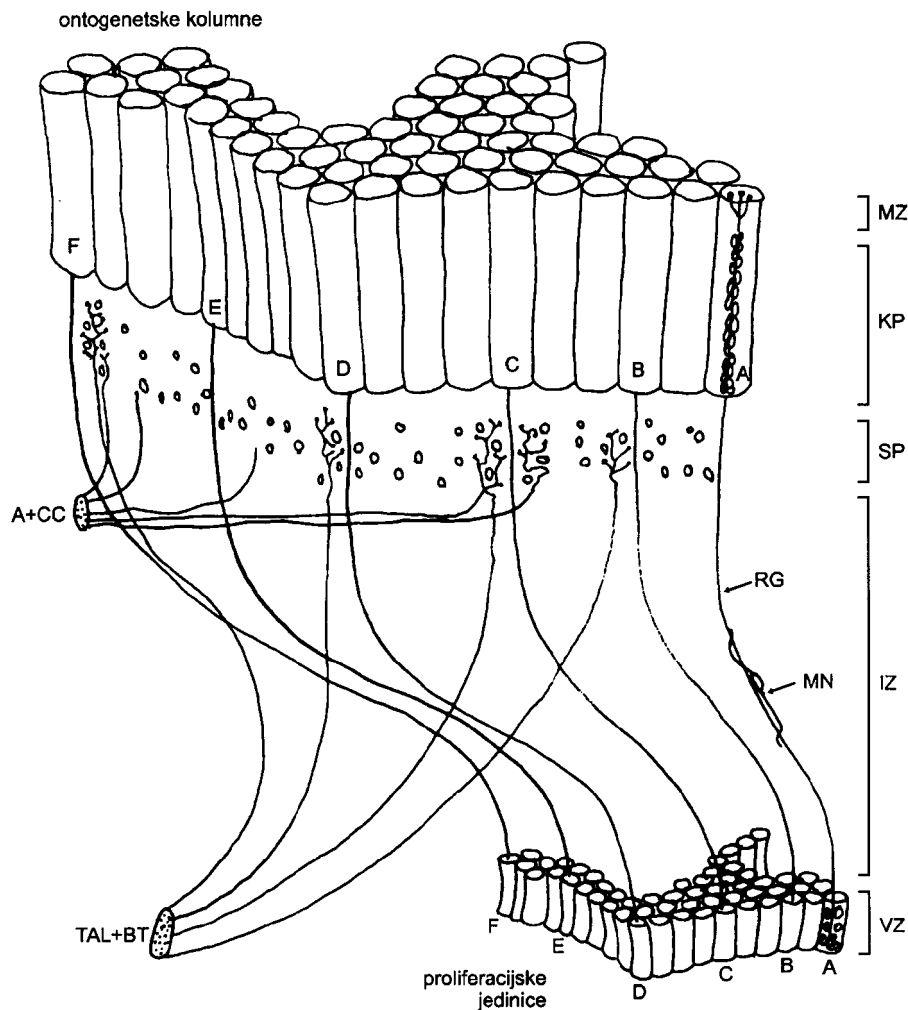
potom počnu urastati u samu kortikalnu ploču (između 24. i 28. tjedna trudnoće).

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



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





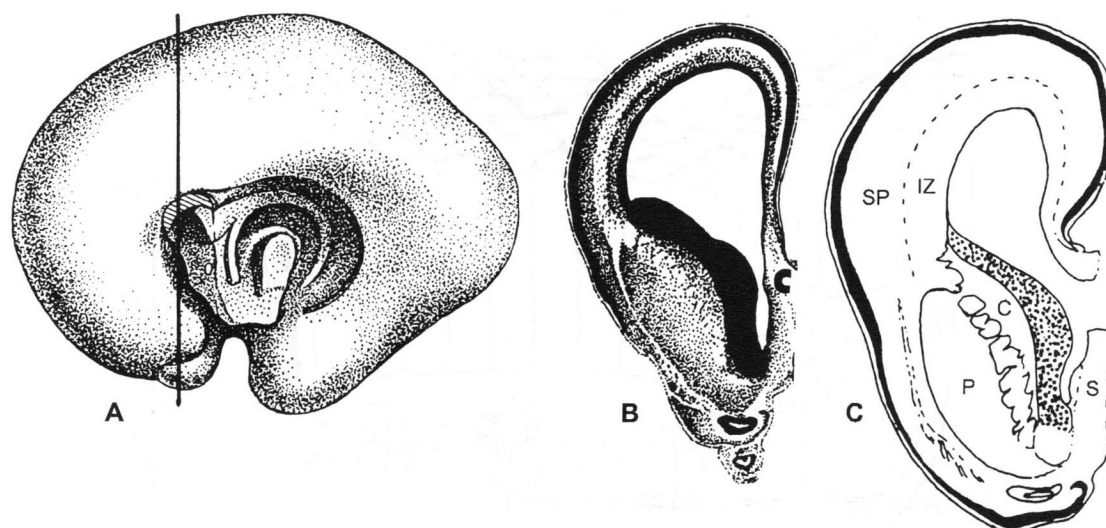
**Slika 3-4.** Ventrikularna zona (VZ) je mozaik proliferacijskih jedinica. Postmitotički migrirajući neuroni (MN) nastali u jednoj proliferacijskoj jedinici putuju duž istog snopa radijalne glijne (RG) kroz intermedijalnu (IZ) i »subplate« zonu (SP) i poredaju se u kortikalnoj ploči (KP) u ontogenetske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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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