



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας  
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών



Εργαστήριο Χημείας, Βιοχημείας, Κοσμητολογίας

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Αλλαγές στα επίπεδα των κύριων νευροδιαβιβαστών και η  
επίδραση στον άνθρωπο**

GRADUATE THESIS

**Changes in the levels of major neurotransmitters and their impact on  
humans**

ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/NAME OF STUDENT

ΣΤΥΛΙΑΝΟΣ ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΙΔΗΣ  
STYLIANOS KARAGIANNIDIS

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

ΠΕΤΡΟΣ ΚΑΡΚΑΛΟΥΣΟΣ  
PETROS KARKALOUSOS

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2024



Faculty of Health and Caring Professions  
Department of Biomedical Sciences



Laboratory of Chemistry, Biochemistry, Cosmetology

GRADUATE THESIS

## **Changes in the levels of major neurotransmitters and their impact on humans**

STYLIANOS KARAGIANNIDIS

20678095

karagian13@hotmail.com

FIRST SUPERVISOR

PETROS KARKALOUSOS

SECOND SUPERVISOR

MARIA TRAPALI

THIRD SUPERVISOR

CHRISTINA FOUNTZOULA

AIGALEO 2024

## Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 07/10/2024

Όνόματα εξεταστών

Υπογραφή

1<sup>ος</sup> Εξεταστής Πέτρος Καρκαλούσος

2<sup>ος</sup> Εξεταστής Μαρία Τράπαλη

3<sup>ος</sup> Εξεταστής Χριστίνα Φούτζουλα

## **Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας**

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος Καραγιαννίδης Στυλιανός του Ιωακείμ, με αριθμό μητρώου 20678095 φοιτητής του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Όνομα φοιτητή

**Στυλιανός Καραγιαννίδης**

Υπογραφή φοιτητή



## **Ευχαριστίες**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους επιβλέποντες καθηγητές μου, κύριο Πέτρο Καρκαλούσο, κυρία Μαρία Τράπαλη και κυρία Χριστίνα Φούντζουλα, για την πολύτιμη βοήθεια που μου προσέφεραν και τις συμβουλές τους για την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας.

## Περίληψη

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος, δικαιοματικά το πιο περίπλοκο όργανο, γοήτευε επιστήμονες και φιλοσόφους ανά τους αιώνες. Μέσω διεξοδικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας, στην παρούσα διπλωματική εργασία διερευνώνται τα πολύπλευρα αίτια των μεταβολών στα επίπεδα των κύριων νευροδιαβιβαστών, κομβικά χημικά μόρια για την λειτουργία του εγκεφάλου, και οι επακόλουθες επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία. Η λειτουργία του νευρικού συστήματος είναι περίπλοκη, με νευροδιαβιβαστές όπως η ακετυλοχολίνη, η ντοπαμίνη, η σεροτονίνη, το γλουταμινικό οξύ και το GABA να διαδραματίζουν ξεχωριστούς και κρίσιμους ρόλους, μερικοί από τους οποίους είναι η μυϊκή κίνηση, η μνήμη, η ανταμοιβή, η ρύθμιση της διάθεσης και της όρεξης. Ανισορροπία στα επίπεδα τους μπορεί να προκύψει ως συνέπεια διαφόρων λόγων, μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνονται γενετικοί παράγοντες, επιλογές τρόπου ζωής και ηλικίας. Πιο συγκεκριμένα, λοιπόν, τα ευρήματα συνηγορούν ότι οι γενετικές μεταβολές μπορούν να προδιαθέσουν τα άτομα σε διαταραχές ψυχικής υγείας επηρεάζοντας όχι μόνο τη σύνθεση και μεταφορά νευροδιαβιβαστών, αλλά και τη λειτουργία των υποδοχέων. Οι περιβαλλοντικοί στρεσογόνοι παράγοντες και η διατροφή μεταβάλλουν σημαντικά τη δραστηριότητα των νευροδιαβιβαστών, δημιουργώντας συνέπειες όπως άγχος και κατάθλιψη, ενώ διερευνάται ο ρόλος της γήρανσης στη δυναμική των νευροδιαβιβαστών, δίνοντας έμφαση στις κρίσιμες αλλαγές καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής και τις επιπτώσεις τους στη γνωστική και συναισθηματική υγεία. Ο ύπνος και η άσκηση συμβάλλουν στη ρύθμιση των νευροδιαβιβαστών, δραστηριότητες που μπορούν να ενισχύσουν ή να βλάψουν την ψυχική ευεξία. Συνέπειες των αποκλίσεων στα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών συμπεριλαμβάνουν νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές. Κάθε σημαντική αλλαγή στα επίπεδα νευροδιαβιβαστών πιθανότατα σχετίζεται με νευροεκφυλιστικές ασθένειες, διαταραχές ψυχικής υγείας, καθώς και επιληψία. Εύλογο πόρισμα που προκύπτει είναι πως η διατήρηση των βέλτιστων επιπέδων νευροδιαβιβαστών είναι ζωτικής σημασίας για τη συνολική υγεία του εγκεφάλου, ενώ υπογραμμίζεται η σημασία μιας ολιστικής προσέγγισης στη διάγνωση και τη θεραπεία. Μέσω ολοκληρωμένης ανάλυσης, η διπλωματική συμβάλλει στην ευρύτερη κατανόηση της λειτουργίας του εγκεφάλου, του ζωτικού ρόλου των νευροδιαβιβαστών στη διατήρηση της νευρικής ομοιόστασης και της επίδρασής τους στην ανθρώπινη συμπεριφορά και υγεία. Η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να επικεντρωθεί στην ανάπτυξη στοχευμένων

θεραπειών και προληπτικών στρατηγικών για τον μετριασμό των δυσμενών αυτών επιπτώσεων στην ανθρώπινη υγεία.

Λέξεις-κλειδιά: Νευροδιαβιβαστές, Ντοπαμίνη, Στρεσογόνοι παράγοντες, Νευροανάπτυξη, Νευροεκφυλιστικές ασθένειες, Κατάθλιψη

## **Abstract**

The human brain, rightfully the most complex organ, has fascinated scientists and philosophers for centuries. Through a thorough review of the literature, this thesis investigates the multifaceted causes of changes in the levels of the main neurotransmitters, key chemical molecules for brain function, and the subsequent effects on human health. The functioning of the nervous system is complex, with neurotransmitters such as acetylcholine, dopamine, serotonin, glutamate and GABA playing distinct and critical roles, some of which are muscle movement, memory, reward, the regulation of mood and appetite. An imbalance in their levels can occur as a consequence of various reasons, among which genetic factors, lifestyle choices and age are included. More specifically, the findings suggest that genetic changes can predispose individuals to mental health disorders by affecting not only the synthesis and transport of neurotransmitters, but also the function of receptors. Environmental stressors and diet significantly alter neurotransmitter activity, producing consequences such as anxiety and depression, while the role of aging in neurotransmitter dynamics is being explored, emphasizing critical changes across the lifespan and e- their impact on cognitive and emotional health. Sleep and exercise help regulate neurotransmitters, activities that can enhance or impair mental well-being. Consequences of deviations in neurotransmitter levels include neurological and psychiatric disorders. Any significant change in neurotransmitter levels is likely associated with neurodegenerative diseases as well as mental health disorders. A reasonable conclusion is that maintaining optimal levels of neurotransmitters is vital for overall brain health, while underlining the importance of a holistic approach to diagnosis and treatment. Through comprehensive analysis, the dissertation contributes to a broader understanding of brain function, the vital role of neurotransmitters in maintaining neural homeostasis, and their impact on human behavior and health. Future research should focus on the development of targeted therapies and preventive strategies to mitigate these adverse effects on human health.

**Keywords:** Neurotransmitters, Dopamine, Stressors, Neurodevelopment, Neurodegenerative diseases, Depression



## **Περιεχόμενα**

Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας.....	iv
Περίληψη .....	vi
Abstract .....	viii
Συντομογραφίες .....	xi
Πρόλογος.....	1
Κεφάλαιο 1 - Εισαγωγή .....	4
Κεφάλαιο 2 - Το νευρικό σύστημα .....	6
2.1 Η λειτουργία του νευρικού συστήματος .....	6
2.2 Ο ρόλος των κύριων νευροδιαβιβαστών .....	8
2.2.1 Ακετυλοχολίνη .....	10
2.2.2 Ντοπαμίνη.....	12
2.2.3 Σεροτονίνη .....	14
2.2.4 Γλουταμινικό οξύ .....	15
2.2.5 Γ- αμινοβουτυρικό οξύ .....	16
2.2.6 Νορεπινεφρίνη – Νοραδρεναλίνη .....	18
2.2.7 Επινεφρίνη – Αδρεναλίνη .....	19
Κεφάλαιο 3 - Μηχανισμός νευροδιαβίβασης και ρύθμιση νευροδιαβιβαστών .....	21
3.1 Σύνθεση νευροδιαβιβαστών .....	21
3.2 Αποθήκευση νευροδιαβιβαστών .....	22
3.3 Απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών .....	24
3.4 Αλληλεπίδραση με υποδοχείς .....	27
3.5 Αποβολή των νευροδιαβιβαστών .....	28
Κεφάλαιο 4 - Αίτια των αλλαγών των επιπέδων των νευροδιαβιβαστών.....	31
4.1 Γενετική προδιάθεση.....	32
4.2 Τρόπος ζωής.....	34
4.2.1 Ύπνος.....	34
4.2.2 Σωματική άσκηση .....	38
4.2.3 Διατροφή .....	40
4.2.4 Στρες .....	43
4.2.5 Φαρμακευτικές και ναρκωτικές ουσίες .....	44
4.3 Ηλικία .....	46
Κεφάλαιο 5 - Συνέπειες των αλλαγών των επιπέδων των νευροδιαβιβαστών.....	50

5.1 Νευροεκφυλιστικές παθήσεις .....	50
5.1.1 Νόσος Αλτσχάϊμερ .....	50
5.1.2 Νόσος Πάρκινσον .....	52
5.1.3 Νόσος του Huntington.....	55
5.2 Διαταραχές ψυχικής υγείας .....	57
5.2.1 Αγχώδεις διαταραχές .....	57
5.2.2 Κατάθλιψη .....	59
5.2.3 Σχιζοφρένεια.....	61
5.2.4 Διπολική διαταραχή .....	62
5.3 Νευροαναπτυξιακές διαταραχές .....	65
5.3.1 Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής/Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ).....	65
5.3.2 Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος (ΔΑΦ) .....	67
5.4 Επιληψία .....	68
Συζήτηση - Συμπεράσματα.....	71
Πηγές εικόνων.....	73
Αναφορές.....	74

## Συντομογραφίες

	<b>Αγγλική ορολογία</b>	<b>Ελληνική ορολογία</b>
<b>ACh</b>	Acetylcholine	Ακετυλοχολίνη
<b>BDNF</b>	Brain-Derived Neurotrophic Factor	Νευροτροφικός παράγοντας που προέρχεται από τον εγκέφαλο
<b>ChAT</b>	Choline acetyltransferase	Ακετυλοτρανσφεράση της χολίνης
<b>COMT</b>	Catechol-O-methyltransferase	κατεχόλη Ο-μεθυλοτρανσφεράση
<b>DA</b>	Dopamine	ντοπαμίνη
<b>DAT</b>	Dopamine Transporter	Μεταφορέας ντοπαμίνης
<b>EAATs</b>	Excitatory amino acid transporters	Μεταφορείς των διεγερτικών αμινοξέων
<b>GABA</b>	γ-Aminobutyric acid	γ-Αμινοβουτυρικό οξύ
<b>GAD</b>	Glutamate decarboxylase	Γλουταμινική αποκαρβοξυλάση
<b>LDCVs</b>	Large dense core vesicles	Κυστίδια μεγάλου πυκνού πυρήνα
<b>MAOA</b>	Monoamine oxidase A	Μονοαμινοξειδάση Α
<b>NET</b>	norepinephrine transporter	Μεταφορέας νορεπινεφρίνης
<b>PFC</b>	Prefrontal Cortex	Προμετωπιαίος φλοιός
<b>SERT</b>	Serotonin Transporter	Μεταφορέας σεροτονίνης
<b>SSRIs</b>	Selective serotonin reuptake inhibitors	Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης
<b>SSVs</b>	Small synaptic vesicles	Μικρά συναπτικά κυστίδια
<b>TCA</b>	Tricyclic antidepressants	Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά
<b>TH</b>	Tyrosine hydroxylase	Υδροξυλάση της τυροσίνης
<b>ΔΑΦ</b>	Autism spectrum disorder	Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος

## Πρόλογος

Ένα επιστημονικά αποδεκτό εύρημα είναι πως το νευρικό σύστημα είναι αδιαμφησβήτητα το πιο πολύπλοκο και σύνθετο σύστημα πάνω στον άνθρωπο με όχι μόνο ζωτικής σημασίας λειτουργίες, αλλά και ποικίλους ρόλους που κυμαίνονται από τα απλά αντανακλαστικά μέχρι τις σύνθετες γνωστικές και διανοητικές λειτουργίες. Το κύριο όργανο του νευρικού συστήματος, ο εγκέφαλος, ενορχηστρώνει οτιδήποτε και αν κάνουμε, από τις σκέψεις και τα συναισθήματά μας μέχρι τις κινήσεις και τις αισθήσεις μας, με εξαιρετική ακρίβεια (Tau and Peterson, 2010). Για να επιτευχθεί, λόγου χάρη, ο ταχύτατος συγχρονισμός των κινήσεων κατά την σωματική άσκηση ή η καλλιέργεια δεξιοτήτων επίλυσης σύνθετων προβλημάτων, απαιτείται ένα δίκτυο που θα διαβιβάζει αποδοτικά και άμεσα το «μήνυμα» της κάθε περίπτωσης. Αυτό το σύστημα απαρτίζεται από τα κύτταρα που ονομάζονται νευρώνες, τα οποία επιτυγχάνουν αυτή την «αστραπιαία» διάδοση των μηνυμάτων χάρη στην δημιουργία διαφοράς δυναμικού, και έτσι, νευρικών ώσεων. Ανάμεσα σε κάθε κύτταρο, όμως, υπάρχει ένα μικροσκοπικό διάστημα, κάτι που δεν επιτρέπει την απευθείας μεταβίβαση της ηλεκτρικής νευρικής ώσης στο επόμενο κύτταρο. Έτσι, είναι πλέον γνωστό πως ένα πλήθος χημικών ουσιών παρεμβαίνει για να δώσει την λύση, γεφυρώνοντας το χάσμα ανάμεσα στο σύνθετο δίκτυο των νευρώνων, δρώντας απευθείας μέσα σε αυτό και καθιστώντας το όχι μόνο λειτουργικό, αλλά και, μάλιστα, πολυσύνθετο κομμάτι του ανθρώπινου σώματος που μέχρι και σήμερα ταλανίζει την επιστημονική κοινότητα λόγω των πολλαπλών ανεξιχνίαστων πτυχών του. Οι χημικές, αυτές, ουσίες αποκαλούνται νευροδιαβιβαστές και το χάσμα στο οποίο δρουν ονομάζεται συναπτική σχισμή (Luo, 2021).

Τα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών και η συνολική συγκέντρωσή τους σε συγκεκριμένες περιοχές του νευρικού συστήματος φαίνεται πως πρέπει να διατηρούνται σε άψογη ισορροπία, καθώς έχει συσχετιστεί η απόκλιση από τα φυσιολογικά επίπεδα με την αύξηση της πιθανότητας πρόκλησης, όχι μόνο, νευροεκφυλιστικών ασθενειών, αλλά και, διαταραχών της διάθεσης, του ύπνου και γνωστικών δυσκολιών (Gábor L. Kovács, 2004). Με άλλα λόγια, οι επιπτώσεις των διαταραχών των επιπέδων των νευροδιαβιβαστών φαίνεται να συνδέονται με σωματικές και ψυχικές νόσους και μάλιστα σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να προκαλέσουν και μη αναστρέψιμες νευρολογικές βλάβες (Akyuz et al., 2021a).

Μέσα από τα επίσημα επιδημιολογικά στοιχεία, μπορεί να αντιληφθεί ο οποιοσδήποτε τον διόλου ασήμαντο κίνδυνο δημόσιας υγείας που προκύπτει. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.), οι θάνατοι και η αναπηρία που προκαλούνται από νευρολογικές διαταραχές είναι μια παγκόσμια πρόκληση για την ανθρώπινη υγεία και προειδοποιεί πως το πρόβλημα θα είναι εντονότερο και πιο συχνό τις επόμενες δεκαετίες (ΡΑΗΟ, 2021). Μία ακόμη αξιοσημείωτη εκτίμηση από τον ίδιο οργανισμό είναι πως 970 εκατομμύρια άνθρωποι, δηλαδή ο ένας στους οχτώ, πάσχει από κάποιου είδους ψυχική διαταραχή (Kestel et al., 2022).

Βέβαια, οι λόγοι που προκαλούνται αυτές οι νευρολογικές αλλοιώσεις είναι πολυπαραγοντικοί με μερικούς από αυτούς να είναι η γενετική προδιάθεση, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες και ο τρόπος ζωής (Lopresti, Hood and Drummond, 2013; Bayés, 2018). Συγκεκριμένα για το τελευταίο, έχει αποδειχτεί, πλέον, πως ο τρόπος ζωής παίζει καθοριστικό ρόλο στην ρύθμιση της νευροδιαβίβασης. Η διατροφή, η άσκηση, ο ύπνος, η κοινωνική σύνδεση, το στρες της καθημερινότητας και η χρήση ουσιών είναι μερικές πτυχές της ρουτίνας που αναμφίβολα επηρεάζουν την λειτουργία των νευρώνων (Lopresti, Hood and Drummond, 2013).

Ενδεικτικά, φαίνεται να υπάρχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην χορήγηση ουσιών, είτε φαρμακευτικών είτε ναρκωτικών. Ένας από τους πιο ιδιαίτερους λόγους απορρύθμισης της νευροδιαβίβασης είναι μέσω αυτών των εξωγενών ουσιών, σχεδιασμένων για να θεραπεύουν ή να τροποποιούν συγκεκριμένα σημεία της φυσιολογίας και της ψυχολογίας, οι οποίες όμως, μπορεί να έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες (Martino et al., 2012; Koob and Volkow, 2016). Οι τρόποι δράσης τους κατηγοριοποιούνται, με κάποιες να «μιμούνται» την χημική δομή και έτσι, την λειτουργία κάποιων νευροδιαβιβαστών, ενώ άλλες να μπλοκάρουν την επαναπρόσληψη των τελευταίων, προκαλώντας τελικά, αυτή τη διατάραξη της ευαίσθητης ισορροπίας στο δίκτυο των νευρώνων μας (Zahniser and Doolen, 2001).

Μέχρι σήμερα, παρόλο που είναι άγνωστος ο ακριβής αριθμός, έχει βρεθεί η ύπαρξη πάνω από 100 διαφορετικών μορίων νευροδιαβιβαστών στο ανθρώπινο σώμα (Κονάcs, 2004). Ενδεικτικά, μερικοί από τους πιο κοινούς νευροδιαβιβαστές είναι η ντοπαμίνη, η σεροτονίνη, το γλουταμινικό οξύ και το γ-αμινοβουτυρικό οξύ, οι οποίοι ρυθμίζουν την διάθεση, το κίνητρο, τον ύπνο, την όρεξη, την μνήμη, την γνωστική λειτουργία και το

άγχος. Είναι φανερό, πως η διεργασία της νευροδιαβίβασης είναι ζωτικής σημασίας για την γενικότερη ευζωία και ευημερία σε κάθε έναν από εμάς.

Όλα τα προαναφερθέντα πραγματεύεται η παρούσα διπλωματική, καθώς όπως φαίνεται είναι επιτακτική ανάγκη να διερευνηθεί αυτός ο πολύπλοκος αλλά και συνάμα ενδιαφέρον κόσμος του νευρικού συστήματος. Πράγματι, η σπουδαιότητα αυτής της επιστημονικής αναζήτησης και ανασκόπησης έγκειται στο γεγονός ότι κάθε βελτιστοποιημένο διαγνωστικό εργαλείο και κάθε στοχευμένη θεραπευτική προσέγγιση που ενδεχομένως προκύψει από την εξοικείωση και την έρευνα στον κλάδο αυτό θα υπόσχεται πιο έγκυρη διάγνωση, πρόγνωση και τελικά θεραπεία σε πολλές από τις σημαντικότερες, διαδεδομένες και πιο σοβαρές παθήσεις παγκοσμίως. Εξάλλου, μόνο με την ερμηνεία και την κατανόηση της πολύπλοκης λειτουργίας του νευρικού συστήματος θα μπορέσουν να γίνουν και βήματα προς την λύση των όποιων προβλημάτων προκύπτουν σε αυτό. Για τους λόγους αυτούς είναι και σκόπιμη η ευαισθητοποίηση και πληροφόρηση του ευρύ κοινού με τελικό στόχο την προαγωγή της υγείας όλων μας.

## Κεφάλαιο 1 - Εισαγωγή

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος, ένα από τα βιολογικά θαύματα του κόσμου μας, κεντρίζει το ενδιαφέρον των επιστημόνων και των φιλοσόφων για αιώνες. Η πολυπλοκότητα και οι δυνατότητές του έχουν οδηγήσει την ανθρωπότητα να εξερευνήσει τα μυστήρια της μέσα από διάφορους τομείς, όπως η νευροεπιστήμη, η ψυχολογία και η ιατρική. Αυτή η αναζήτηση για την κατανόηση του εγκεφάλου έχει οδηγήσει στην ανακάλυψη αμέτρητων φαινομένων και διαδικασιών που διέπουν όχι μόνο τις νοητικές και σωματικές μας λειτουργίες αλλά και τις αλληλεπιδράσεις μας με τον κόσμο γύρω μας.

Μία από τις πιο συναρπαστικές πτυχές της έρευνας γύρω από τον εγκέφαλο είναι η μελέτη της ανάπτυξης και της νευροπλαστικότητάς του. Από τη σύλληψη μέχρι τα βαθιά γεράματα, ο εγκέφαλος υφίσταται αξιοσημείωτες δομικές και λειτουργικές μετατροπές. Κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης, ο εγκέφαλος σχηματίζεται από έναν απλό νευρικό σωλήνα σε μια εξαιρετικά οργανωμένη δομή με δισεκατομμύρια νευρώνες. Αυτή η διαδικασία διέπεται από τον γενετικό κώδικα και επηρεάζεται από το ενδομήτριο περιβάλλον, θέτοντας τα θεμέλια για μελλοντικές γνωστικές και συναισθηματικές ικανότητες. Από την άλλη, καθώς μεγαλώνουμε, ο εγκέφαλος επιδεικνύει μια εξαιρετική νευροπλαστική ικανότητα, δηλαδή την ικανότητα να αλλάζει και να προσαρμόζεται ως απάντηση στις εμπειρίες και στα ερεθίσματα. Αυτή η πλαστικότητα είναι πιο έντονη κατά την παιδική ηλικία, όταν η εκμάθηση νέων δεξιοτήτων, από την απόκτηση γλωσσικής δεξιότητας και επικοινωνίας μέσω αυτής, μέχρι και την δημιουργία αναμνήσεων και σκέψεων, βρίσκονται στο αποκορύφωμά τους. Αξιοσημείωτο είναι πως ο εγκέφαλος διατηρεί αυτή την ικανότητα του καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής, αναδιαμορφώνοντας συνεχώς τον τρόπο επικοινωνίας των νευρώνων και των συνάψεων του, ως απάντηση σε νέες πληροφορίες, τραυματισμούς και περιβαλλοντικές αλλαγές. Αυτή η προσαρμοστικότητα είναι απόδειξη της ανθεκτικότητας του εγκεφάλου και του θεμελιώδους ρόλου του στη διαμόρφωση της ταυτότητας και των ικανοτήτων του κάθε έναν από εμάς.

Το πεδίο της γνωστικής νευροεπιστήμης έχει παράσχει εκτεταμένες γνώσεις για το πώς διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου συμβάλλουν σε συγκεκριμένες νοητικές λειτουργίες. Τεχνικές όπως η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (fMRI) και η ηλεκτροεγκεφαλογραφία (EEG) επιτρέπουν στους επιστήμονες να παρατηρούν την εγκεφαλική δραστηριότητα σε πραγματικό χρόνο, συσχετίζοντας συγκεκριμένα μοτίβα

ενεργοποίησης με γνωστικές διεργασίες. Αυτές οι τεχνολογίες έχουν αποσαφηνίσει σε κομβικό βαθμό, τα νευρικά θεμέλια διαδικασιών όπως η προσοχή, η μνήμη, η λήψη αποφάσεων και η ρύθμιση των συναισθημάτων.

Επιπλέον, η κατανόηση του εγκεφάλου εκτείνεται πέρα από την ατομική γνώση και περιλαμβάνει κοινωνικές αλληλεπιδράσεις, συμπεριφορές και γενικότερα περιβαλλοντικοί παράγοντες. Η κοινωνική νευροεπιστήμη διερευνά πώς η λειτουργία του εγκεφάλου επηρεάζει τις αλληλεπιδράσεις μας με τους άλλους και πώς τα κοινωνικά περιβάλλοντα, με τη σειρά τους, επηρεάζουν την ανάπτυξη και τη λειτουργία του εγκεφάλου. Η έρευνα σε αυτόν τον τομέα έχει τονίσει τη σημασία των κοινωνικών συνδέσεων για την ψυχική υγεία και την ευημερία, αποδεικνύοντας ότι ο ανθρώπινος εγκέφαλος είναι εγγενώς συνδεδεμένος για κοινωνική δέσμευση. Πολιτιστικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση της εγκεφαλικής λειτουργίας. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι πολιτισμικές πρακτικές, η γλώσσα και η εκπαίδευση μπορούν να επηρεάσουν τη νευρική ανάπτυξη και τη γνωστική επεξεργασία.

Εκτός από τη διερεύνηση των λειτουργιών και των ικανοτήτων του εγκεφάλου, η αναζήτηση για την κατανόηση των νευρολογικών διαταραχών έχει οδηγήσει στην πρόοδο στην ιατρική επιστήμη. Καταστάσεις όπως η νόσος του Αλτσχάιμερ, η επιληψία και η τραυματική εγκεφαλική βλάβη παρουσιάζουν σημαντικές προκλήσεις και ευκαιρίες για έρευνα. Μελετώντας αυτές τις διαταραχές, οι επιστήμονες ελπίζουν να αποκαλύψουν τους μηχανισμούς που εμπλέκονται και να αναπτύξουν αποτελεσματικές θεραπείες για την αποκατάσταση της φυσιολογικής εγκεφαλικής λειτουργίας.

Συνοπτικά, η μελέτη του εγκεφάλου περιλαμβάνει ένα τεράστιο και ποικίλο φάσμα θεμάτων, από την ανάπτυξη και την πλαστικότητα του έως τον ρόλο του στην κοινωνική συμπεριφορά και τις πολιτισμικές επιρροές. Η περαιτέρω έρευνα στα θέματα αυτά όχι μόνο εμβαθύνει την κατανόησή μας για τις περίπλοκες λειτουργίες του εγκεφάλου, αλλά επίσης ανοίγει το δρόμο για καινοτομίες στην εκπαίδευση, την τεχνολογία και την ιατρική. Το ταξίδι για την αποκάλυψη των μυστηρίων του εγκεφάλου συνεχίζει να είναι ένα από τα πιο συναρπαστικά και εντυπωσιακά εγχειρήματα στην επιστήμη. Παρόλα αυτά, το θέμα της διπλωματικής, όπως προκύπτει και από τα επόμενα κεφάλαια, στοχεύει στην κατανόηση των διάφορων λόγων που επηρεάζουν την συνολική υγεία και λειτουργία του εγκεφάλου αλλά και των ψυχικών και σωματικών συνεπειών στον κάθε άνθρωπο που παρουσιάζεται το πρόβλημα.



## **Κεφάλαιο 2 - Το νευρικό σύστημα**

### **2.1 Η λειτουργία του νευρικού συστήματος**

Το νευρικό σύστημα είναι υπεύθυνο όχι μόνο για την μεταφορά νευρικών ώσεων από και προς το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ), αλλά και για την επεξεργασία των μηνυμάτων αυτών. Η επεξεργασία αυτή λαμβάνει χώρα στο ίδιο το ΚΝΣ που αποτελείται από τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό. Το ΚΝΣ δέχεται αισθητηριακά ερεθίσματα από το υπόλοιπο σώμα, τα αναλύει κατάλληλα και στέλνεται ένα κινητικό ερέθισμα προς το υπόλοιπο σώμα. Με άλλα λόγια, αυτός είναι ο ρόλος του Περιφερικού νευρικού συστήματος (ΠΝΣ), που ουσιαστικά αποτελείται από τα νευρικά κύτταρα που βρίσκονται σε όλο το υπόλοιπο σώμα, εκτός του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού.

Στο σύνολο του, το ΚΝΣ είναι η βασικότερη περιοχή του νευρικού συστήματος υπεύθυνη για την πλειοψηφία των λειτουργιών στον άνθρωπο με μερικές από αυτές να είναι η επεξεργασία πληροφοριών, ο κινητικός έλεγχος, η μάθηση, η μνήμη, η συνείδηση και η ρύθμιση των λειτουργιών της φυσιολογίας του σώματος. Ο εγκέφαλος, το ένα κομμάτι του συστήματος αυτού, είναι το πιο σύνθετο όργανο στον άνθρωπο που, παρόλο την τρομερή πρόοδο που έχει γίνει ως προς την κατανόηση του τρόπου λειτουργίας του από την επιστημονική κοινότητα, μέχρι και σήμερα παραμένουν αρκετές ανεξερεύνητες πτυχές αυτού. Χωρίζεται, λοιπόν, σε δύο ημισφαίρια, το δεξιό και το αριστερό, και σε τέσσερις λοβούς, τον μετωπιαίο, τον βρεγματικό, τον ινιακό και τον κροταφικό. Ενώ το δεξιό ημισφαίριο συνδέεται γενικά με δεξιότητες δημιουργικής και χωρικής ικανότητας, το αριστερό ημισφαίριο είναι συνήθως κυρίαρχο για γλωσσικές και αναλυτικές διεργασίες. Αναφορικά με τους λοβούς, ο μετωπιαίος ανευρίσκεται στο μπροστινό μέρος του εγκεφάλου και εμπλέκεται στην πραγματοποίηση σχεδίων, τη λήψη αποφάσεων και την επίλυση προβλημάτων. Ακριβώς από πίσω του συνορεύει με τον βρεγματικό λοβό στον οποίο λαμβάνει χώρα η επεξεργασία των αισθητηριακών πληροφοριών όπως η αφή, η γεύση και η χωρική επίγνωση. Στο πίσω μέρος ο εξίσου σημαντικός ινιακός λοβός καταλαμβάνει μέρος του εγκεφάλου και είναι υπεύθυνος για την επεξεργασία οπτικών πληροφοριών. Τέλος, για την ανάλυση των ακουστικών πληροφοριών, συμπεριλαμβανομένης της ακοής και της μουσικής, καθώς και της μνήμης και των συναισθημάτων, είναι υπεύθυνος ο κροταφικός λοβός που είναι τοποθετημένος στο πλάι και των 2 ημισφαιρίων του εγκεφάλου.

Το δεύτερο, αλλά ομοίως σπουδαίο, κομμάτι του ΚΝΣ είναι ο νωτιαίος μυελός που ουσιαστικά συνδέει τον εγκέφαλο με το ΠΝΣ. Λειτουργεί σαν δίοδος επικοινωνίας από και προς τον εγκέφαλο, ενώ σε κάποια αντανακλαστικά δρα ανεξάρτητα από τον εγκέφαλο, ώστε η απόσταση της νευρικής ώσης που θα πρέπει να καλυφθεί να είναι μικρότερη, δηλαδή συντομότερη, και άρα ταχύτερη αντίδραση αντανακλαστικού σε δυνητικά επικίνδυνα ερεθίσματα.

Τέλος, ένα σημείο που αξίζει προσοχή, είναι η παρεγκεφαλίδα, κομμάτι του συνολικού οργάνου του εγκεφάλου. Ουσιαστικά, η παρεγκεφαλίδα αφενός ενεργεί ως κέντρο ρύθμισης της κίνησης, διασφαλίζοντας ότι οι ενέργειές μας είναι ομαλές, συντονισμένες και καλά ισορροπημένες και αφετέρου παίζει ζωτικό ρόλο εκμάθηση νέων κινητικών ικανοτήτων και γλωσσικών μοτίβων που μας επιτρέπει να αποκτήσουμε νέες δεξιότητες και να βελτιώσουμε τις υπάρχουσες. Τέλος, μέσα από πρόσφατες υποδείξεις επισημώνων, η παρεγκεφαλίδα εκτελεί καθοριστικό έργο στην γνωστική λειτουργία, όπως η προσοχή και η μνήμη, στην συναισθηματική ρύθμιση.

Φυσικά, η όλη αναφορά στις βασικές ανατομικές περιοχές του νευρικού συστήματος και στις κύριες λειτουργίες τους είναι απαραίτητη, καθώς μέσω της κατανόησης της μακροσκοπικής διαλειτουργικότητας του νευρικού συστήματος μπορούν να γίνουν σίγουρα πιο αντιληπτές οι μικροσκοπικές διεργασίες που εκτελούνται. Με άλλα λόγια, υπεύθυνες για τις μεγάλες παρατηρήσιμες αλλαγές, όπως η εκμάθηση μιας γλώσσας ή η αλλαγή ανθυγιεινών συνηθειών, είναι οι πολλαπλές μικρές αλλαγές, όπως η ενδυνάμωση της σύνδεσης μεταξύ νευρώνων. Βέβαια, δίνοντας προτεραιότητα σε αυτές τις πιο σημαντικές συνάψεις και άρα πιο σημαντικές πληροφορίες, ο εγκέφαλος προσαρμόζεται αποδυναμώνοντας ή και εξαλείφοντας άλλες λιγότερο χρησιμοποιούμενες συνάψεις. Αυτό οφείλεται σε μια διεργασία που ονομάζεται νευροπλαστικότητα.

Η νευροπλαστικότητα, λοιπόν, αναφέρεται στην τροποποίηση της ισχύος των συνάψεων μεταξύ των νευρώνων. Η συχνή χρήση μιας συγκεκριμένης νευρικής οδού ενισχύει τις συνάψεις που εμπλέκονται, μια διαδικασία που ονομάζεται μακροχρόνια ενίσχυση (Long-Term Potentiation, LTP). Αντίθετα, οι ανεπαρκώς χρησιμοποιούμενες οδοί παρουσιάζουν μια αποδυνάμωση των συνδέσεων μέσω της μακροχρόνιας αποδυνάμωσης (Long-Term Depression, LTD). Αυτή η δυναμική διαδικασία επιτρέπει στον εγκέφαλο να δώσει προτεραιότητα στις πληροφορίες που χρησιμοποιούνται συχνά και να προσαρμοστεί στις μεταβαλλόμενες περιβαλλοντικές απαιτήσεις (Pudenberg and Emmady,

2023). Επιπρόσθετα, παρόλο που είναι κυρίως χαρακτηριστικό του εγκεφάλου κατά τις μικρότερες ηλικίες, έχει πλέον αποδειχθεί πως η νευρογένεση, η δημιουργία, δηλαδή, νέων νευρώνων, συνεχίζεται σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου και στην ενήλικη ζωή. Αυτές οι διαδικασίες συμβάλλουν στο σχηματισμό νέων αναμνήσεων και στη δυνατότητα για συνεχή μάθηση.

Συμπερασματικά, η αξιοσημείωτη ικανότητα προσαρμογής του εγκεφάλου, γνωστή ως νευροπλαστικότητα, εξαρτάται από την περίπλοκη επικοινωνία μεταξύ των νευρώνων. Αυτή η δυναμική αλληλεπίδραση βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στους νευροδιαβιβαστές, τους χημικούς αγγελιοφόρους που γεφυρώνουν το χάσμα μεταξύ των νευρικών κυττάρων. Αυτά τα εξειδικευμένα μόρια ενορχηστρώνουν την επικοινωνία που βρίσκεται κάτω από κάθε εγκεφαλική δραστηριότητα, επηρεάζοντας τους ίδιους τους μηχανισμούς της νευροπλαστικότητας. Ο συγκεκριμένος τύπος και η ποσότητα του νευροδιαβιβαστή που απελευθερώνεται σε μια σύναψη μπορεί να καθορίσει εάν αυτή η σύνδεση ενισχύεται ή εξασθενεί, διαμορφώνοντας τις νευροπλαστικές προσαρμογές του εγκεφάλου.

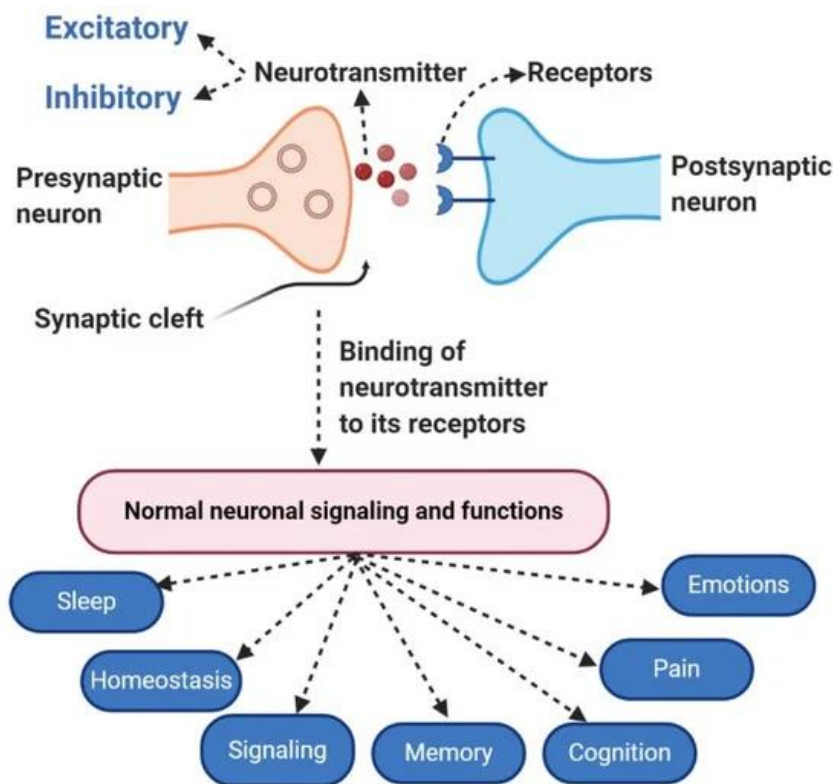
## **2.2 Ο ρόλος των κύριων νευροδιαβιβαστών**

Πριν την εισαγωγή στο ουσιαστικό κομμάτι της διπλωματικής, το οποίο είναι οι λόγοι και οι συνέπειες των ασταθειών στα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών, είναι αναγκαίο να προηγηθεί η ανάλυση του ρόλου των κύριων νευροδιαβιβαστών. Δεν είναι διόλου άγνωστο πως κάθε ξεχωριστό είδος νευροδιαβιβαστή έχει και συγκεκριμένη διεργασία. Η γνώση των ρόλων του καθενός εκ των προτέρων, μας επιτρέπει να εντοπίσουμε ποιες λειτουργίες μπορεί να επηρεαστούν από μια ανισορροπία. Λόγου χάρη, αν γνωρίζουμε ότι η ντοπαμίνη συνδέεται με την κίνηση και την ανταμοιβή, τότε μια ανατάραξη στα επίπεδα της μπορεί να οδηγήσει σε τρέμουλο ή δυσκολία στην εύρεση κινήτρων. Η κατανόηση του φυσιολογικού ρόλου παρέχει μια βασική «εικόνα», που μόνο με αυτήν θα μπορέσει ο ειδικός επιστήμονας να οδηγηθεί σε μια σαφέστερη διάγνωση των πιθανών συνεπειών στην περίπτωση που προκύψει μια ανωμαλία, μιας και έτσι θα μπορέσει να υπάρξει η σύνδεση μεταξύ του διαταραγμένου νευροδιαβιβαστή και των συγκεκριμένων λειτουργιών που είναι υπεύθυνος να ρυθμίζει.

Τέλος, η επιλογή των κύριων νευροδιαβιβαστών είναι πρόπον να πραγματοποιηθεί με κριτήρια, δεδομένου ότι έχουν ανακαλυφθεί πάνω από 100 μέχρι και σήμερα. Για την ακρίβεια, ο πρώτος παράγοντας που συμβάλλει στη σημασία ενός νευροδιαβιβαστή

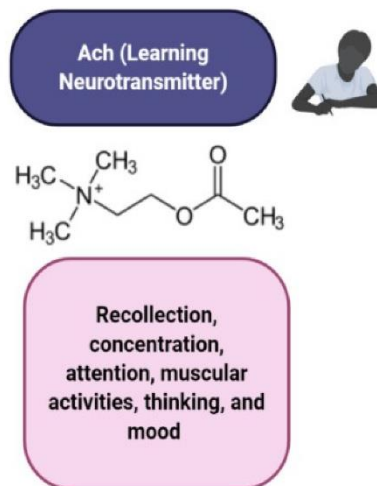
είναι ο επιπολασμός του, η πιο έντονη παρουσία του, δηλαδή, έναντι άλλων, επηρεάζοντας έναν τεράστιο αριθμό συνάψεων. Δεύτερος παράγοντας είναι η ποικιλομορφία λειτουργιών τους, κάτι που αναφέρεται στην ικανότητά τους να επηρεάζουν πολλαπλές διαδικασίες στον εγκέφαλο και στο σώμα. Τελευταίος αλλά ομοίως ουσιώδης παράγοντας, είναι το κατά πόσο η διαταραχή των νευροδιαβιβαστών αυτών συνδέεται στενά με την ανάπτυξη διαφόρων νευρολογικών και ψυχιατρικών διαταραχών.

Φυσικά, υπενθυμίζεται ότι ακόμη και οι λιγότερο διαδεδομένοι νευροδιαβιβαστές μπορούν να έχουν κρίσιμους ρόλους σε συγκεκριμένες εγκεφαλικές λειτουργίες, για αυτό και η επιστημονική κοινότητα προσπαθεί να λαμβάνει υπόψιν όσο γίνεται περισσότερους. Εξάλλου, το πεδίο των νευροδιαβιβαστών είναι τεράστιο και διαρκώς εξελισσόμενο και έτσι η σημασία συγκεκριμένων νευροδιαβιβαστών μπορεί να αλλάξει καθώς αναδύονται νεότερα δεδομένα, όσο η κατανόησή αυτών συνεχίζει να αυξάνεται.



**Εικόνα 1.** Ο βασικός μηχανισμός της νευροδιαβίβασης. Οι ανασταλτικοί και διεγερτικοί νευροδιαβιβαστές απελευθερώνονται από τα συναπτικά κυστίδια στη συναπτική σχισμή, όπου και λαμβάνονται από υποδοχείς που υπάρχουν στο κύτταρο στόχο. Έτσι, παρέχεται σηματοδότηση για διάφορες λειτουργίες. [https://www.mdpi.com/1420-3049/28/1/210?type=check\\_update&version=1](https://www.mdpi.com/1420-3049/28/1/210?type=check_update&version=1)

### 2.2.1 Ακετυλοχολίνη



**Εικόνα 2.** Ο ρόλος της ακετυλοχολίνης. [https://www.mdpi.com/1420-3049/28/1/210?type=check\\_update&version=1](https://www.mdpi.com/1420-3049/28/1/210?type=check_update&version=1)

Η ακετυλοχολίνη (ACh) είναι ένας ζωτικής σημασίας νευροδιαβιβαστής που παίζει σημαντικό ρόλο τόσο στον εγκέφαλο όσο και στο σώμα (Sam and Bordoni, 2023). Είναι μια οργανική ένωση που λειτουργεί στο νευρικό σύστημα πολλών ζώων, συμπεριλαμβανομένων των ανθρώπων. Το όνομά της προέρχεται από την ίδια της την χημική δομή, καθώς είναι εστέρας οξικού οξέος και χολίνης. Τα μέρη του σώματος που χρησιμοποιούν ή επηρεάζονται από την ακετυλοχολίνη αναφέρονται ως χολινεργικά. Το χολινεργικό σύστημα μπορεί να ταξινομηθεί με βάση τον τύπο του υποδοχέα ACh στους νικοτινικούς υποδοχείς και στους μουσκαρινικούς υποδοχείς. Η ακετυλοχολίνη εμπλέκεται σε πολλές αξιοσημείωτες λειτουργίες όπως η μυϊκή κίνηση, η μνήμη, η μάθηση, ακόμη και η ρύθμιση της διάθεσης, για αυτό και στην συνέχεια αναλύεται η καθεμιά ξεχωριστά.

Η ACh, λοιπόν, είναι απαραίτητη για τη σύσπαση των σκελετικών μυών, η οποία είναι απαραίτητη για όλες τις εκούσιες κινήσεις. Η ACh βρίσκεται κυρίως σε νευρομυϊκές συνδέσεις, όπου τα νεύρα συνδέονται με τους μύες. Όταν απελευθερώνεται από ένα νευρικό τερματικό, η ACh συνδέεται με τους υποδοχείς των μυϊκών κυττάρων, προκαλώντας συστολή των μυών (Omar, Marwaha and Bollu, 2023). Πιο συγκεκριμένα, μόλις απελευθερωθεί στην συναπτική σχισμή, η ACh συνδέεται με νικοτινικούς υποδοχείς ACh που βρίσκονται στον τελικό υποδοχέα του κινητήριου μυός, προκαλώντας το άνοιγμα των διαύλων ιόντων που καλύπτονται από ACh. Αυτό επιτρέπει την εισροή ιόντων νατρίου στον μυ, δημιουργώντας ένα δυναμικό δράσης που οδηγεί σε μυϊκή συστολή (Omar, Marwaha and Bollu, 2023). Αυτό επιτρέπει την εκτέλεση όχι μόνο εθελοντικών ενεργειών όπως το

περπάτημα και η ομιλία αλλά και αυτόνομων λειτουργιών όπως η ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού, της αρτηριακής πίεσης, της πέψης και της αναπνοής (Sam and Bordoni, 2023).

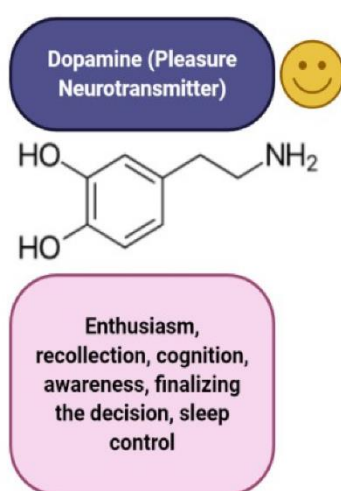
Παρόλο που τα προαναφερθέντα ήταν ήδη γνωστά τις τελευταίες δεκαετίες, πολύ πρόσφατα δεδομένα αναδεικνύουν και άλλες λειτουργίες της ACh. Πιο αναλυτικά, στη μνήμη και τη μάθηση παίζει κάποιο ρόλο η ACh η οποία δρα στην λειτουργία του ιππόκαμπου, γνωστός για την επεξεργασία των λειτουργιών αυτών (Hasselmo, 2006; Dannenberg et al., 2017). Επιπρόσθετη λειτουργία της ουσίας αυτής στο παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα είναι η διέγερση όλων των εξωκρινών αδένων που λαμβάνουν παρασυμπαθητική νεύρωση, συμπεριλαμβανομένων των δακρυϊκών, τραχειοβρογχικών, σιελογόνων, πεπτικών και ιδρωτοποιών αδένων. Δεν πρέπει να παραληφθεί και η επίδραση της ACh στον οφθαλμό, καθώς καθορίζει τη μύση και την προσαρμογή του φακού σε κοντινή όραση, προκαλώντας τη σύσπαση του σφικτήρα μυός της κόρης και του ακτινωτού μυός (Sam and Bordoni, 2023). Τέλος, συμμετέχει στην σεξουαλική στύση κατά την επίδραση της στο ανδρικό και γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα (Floody, 2014).

Το μόριο της ακετυλοχολίνης δεσμεύεται από συγκεκριμένους υποδοχείς που, όπως αναφέρθηκε, ονομάζονται χολινεργικοί και χωρίζονται στους νικοτινικούς και τους μουσκαρινικούς. Η βασική διαφορά μεταξύ των νικοτινικών και των μουσκαρινικών υποδοχέων έγκειται στον μηχανισμό δράσης τους και στις λειτουργίες που ελέγχουν. Αναλυτικότερα, όσον αφορά τον μηχανισμό, οι νικοτινικοί υποδοχείς είναι ιονοτροπικοί, κάτι που σημαίνει πως όταν η ACh δεσμεύεται, λειτουργούν ως διάυλοι για τα ιόντα, ιδιαίτερα το νάτριο, να ρέουν απευθείας στο κύτταρο. Αυτή η ταχεία εισροή ιόντων οδηγεί σε γρήγορη αποπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης, προκαλώντας μια αλλαγή ηλεκτρικού φορτίου και πυροδοτώντας μια άμεση απόκριση (Alberts et al., 2002). Από την άλλη, οι μουσκαρινικοί υποδοχείς είναι συζευγμένοι με πρωτεΐνη G (GPCR) και έτσι η δέσμευση ACh πυροδοτεί έναν πιο περίπλοκο «καταρράκτη» γεγονότων. Ο υποδοχέας ενεργοποιεί μια G-πρωτεΐνη, οδηγώντας στην παραγωγή «δεύτερων αγγελιοφόρων» μέσα στο κύτταρο. Αυτοί οι δεύτεροι αγγελιοφόροι προκαλούν στη συνέχεια διάφορες κυτταρικές αποκρίσεις, οι οποίες μπορεί να είναι πιο αργές και πιο ποικίλες από αυτές που προκαλούνται από τους νικοτινικούς υποδοχείς (Kudlak and Tadi, 2023).

Όσον αφορά την λειτουργία τους, οι νικοτινικοί υποδοχείς είναι πρωταρχικά υπεύθυνοι για γρήγορες και άμεσες δράσεις, οπότε και η απελευθέρωση ACh από τους κινητικούς νευρώνες ενεργοποιεί τους νικοτινικούς υποδοχείς στα μυϊκά κύτταρα, οδηγώντας

σε εκούσια μυϊκή σύσπαση. Ακόμη, παίζει κάποιο ρόλο σε ορισμένες πτυχές της μάθησης, της μνήμης και της επεξεργασίας της ανταμοιβής. Εν αντιθέσει, οι μπουσκαρινικοί υποδοχείς μεσολαβούν σε ένα ευρύτερο φάσμα πιο αργών και πιο ποικίλων επιδράσεων, όπως οι λειτουργίες του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος. Έτσι, καθώς η ACh ενεργοποιεί τους μπουσκαρινικούς υποδοχείς σε διάφορα όργανα, διεγείρεται η πέψη, μειώνεται ο καρδιακός ρυθμός, συστέλλονται οι κόρες των ματιών και διεγείρεται η έκκριση από αδένες όπως οι ιδρωτοποιοί και οι σιελογόνοι (Kudlak and Tadi, 2023).

### 2.2.2 Ντοπαμίνη



**Εικόνα 3.** Ο ρόλος της ντοπαμίνης. [https://www.mdpi.com/1420-3049/28/1/210?type=check\\_update&version=1](https://www.mdpi.com/1420-3049/28/1/210?type=check_update&version=1)

Η ντοπαμίνη είναι ένας χημικός αγγελιοφόρος που παίζει πρωταγωνιστικό ρόλο σε πολλές εγκεφαλικές λειτουργίες. Συχνά είναι γνωστή ως η χημική ουσία του κινήτρου και της ανταμοιβής, οπότε είναι κάτι περισσότερο από την απλή διέγερση της απόλαυσης. Η ντοπαμίνη λειτουργεί προσφέροντας κίνητρο, την ρύθμιση της κίνησης, ενώ επηρεάζει ακόμη και την προσοχή και τη μάθησή μας. Ταξινομείται ως κατεχολαμίνη, μια υποκατηγορία των μονοαμινών και συντίθεται από το αμινοξύ L-τυροσίνη σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου (Paravati, Rosani and Warrington, 2022). Επομένως, δεν παράγεται παντού στον εγκέφαλο αλλά σε περιοχές όπως η μέλαινα ουσία και η κοιλιακή καλυπτρική περιοχή του εγκεφάλου. Ύστερα αυτές οι περιοχές εκπέμπουν ντοπαμίνη σε διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου, η καθεμία με μια μοναδική λειτουργία.

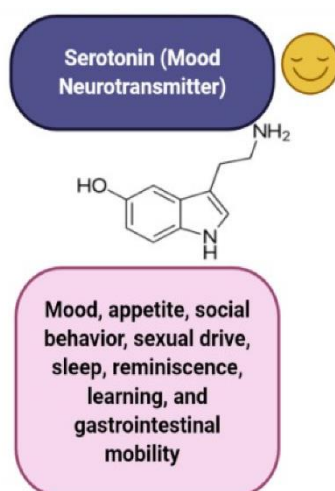
Η ντοπαμίνη έχει ένα ευρύ φάσμα λειτουργιών, επηρεάζοντας σύνθετες λειτουργίες του ανθρώπου. Πρωτίστως, συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με το αίσθημα ευχαρίστησης

και ανταμοιβής, και αυτό φαίνεται από την αύξηση των επιπέδων της ντοπαμίνης στον άνθρωπο, όταν βιώνει κάποιου είδους ικανοποίηση, παρακινώντας τον να αναζητήσει παρόμοιες εμπειρίες (Juárez Olguín et al., 2016). Εκτός από αυτό, η ντοπαμίνη είναι απαραίτητη όχι μόνο για τον συντονισμό ομαλών, ελεγχόμενων κινήσεων αλλά και για την ικανότητα εκμάθησης, μνήμης, προσοχής και εστίασης (Paul Sands et al., 2023). Τέλος, η ντοπαμίνη συμβάλλει σε συναισθήματα ευεξίας και ευτυχίας.

Όπως προαναφέρθηκε, η ντοπαμίνη δεν απελευθερώνεται ομοιόμορφα στον εγκέφαλο. Δρα σε συγκεκριμένες οδούς μέσα σε αυτόν, καθεμία με μια εξειδικευμένη λειτουργία, υπογραμμίζοντας την πολύπλευρη φύση της επιρροής της ντοπαμίνης. Ειδικότερα, αυτές οι διακριτές περιοχές του εγκεφάλου είναι η μελαινοραβδωτή οδός, η μεσολιμβική οδός και η μεσοφλοιώδης οδός. Η μελαινοραβδωτή οδός συνδέει τη μέλαινα ουσία με το ραβδωτό σώμα, μια περιοχή ζωτικής σημασίας για τον έλεγχο της κίνησης. Εδώ, η ντοπαμίνη δρα ως το υπόβαθρο για ομαλές, συντονισμένες κινήσεις (Sonne, Reddy and Beato, 2022). Στο μεσολιμβικό μονοπάτι, η κοιλιακή καλυπτρική περιοχή στέλνει ντοπαμίνη στο μεταιχμιακό σύστημα, ιδιαίτερα στον επικλινή πυρήνα, μια περιοχή του εγκεφάλου που εμπλέκεται σε μεγάλο βαθμό στην επεξεργασία ανταμοιβής. Η ντοπαμίνη σε αυτό το μονοπάτι τροφοδοτεί την επιθυμία μας για ευχάριστες εμπειρίες και ενισχύει συμπεριφορές που οδηγούν σε αυτές. Όπως προκύπτει, αυτό το μονοπάτι είναι ο πρωταρχικός στόχος για τα εθιστικά ναρκωτικά, τα οποία καταλαμβάνουν το σύστημα ντοπαμίνης για να δημιουργήσουν μια έντονη αλλά τεχνητή αίσθηση ανταμοιβής, οδηγώντας την καταναγκαστική χρήση ναρκωτικών. Τέλος, η μεσοφλοιώδης οδός συνδέει την κοιλιακή καλυπτρική περιοχή με τον προμετωπιαίο φλοιό, συμμετέχοντας στον προγραμματισμό, τη λήψη αποφάσεων και τη μνήμη (Li and Yang, 2024).



### 2.2.3 Σεροτονίνη



**Εικόνα 4.** Ο ρόλος της σεροτονίνης. [https://www.mdpi.com/1420-3049/28/1/210?type=check\\_update&version=1](https://www.mdpi.com/1420-3049/28/1/210?type=check_update&version=1)

Η σεροτονίνη, που συχνά αποκαλείται «η ορμόνη της ευτυχίας», είναι ένας ζωτικής σημασίας νευροδιαβιβαστής με ένα εκπληκτικά ευρύ φάσμα λειτουργιών στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), στο γαστρεντερικό σωλήνα αλλά και σε ολόκληρο το σώμα. Μάλιστα, το μεγαλύτερο μέρος της σεροτονίνης του σώματος, περίπου το 90%, παράγεται στην πραγματικότητα στο έντερο και όχι στον εγκέφαλο. Τα εξειδικευμένα κύτταρα στην επένδυση του πεπτικού σωλήνα που ονομάζονται κύτταρα εντεροχρωμαφίνης, είναι η κύρια θέση παραγωγής (Strege et al., 2017). Η χημική δομή της σεροτονίνης είναι ένα πολύπλοκο μόριο με έναν δακτύλιο ινδόλης, μια δικυκλική δομή, και διάφορες λειτουργικές ομάδες συνδεδεμένες, η ύπαρξη των οποίων καθορίζει τα βασικά βήματα στη διαδικασία παραγωγής της.

Η πρώτη πτυχή δράσης και λειτουργίας της σεροτονίνης βρίσκεται στο ΚΝΣ. Το ευρέως γνωστό δεδομένο για την σεροτονίνη, είναι ότι εναρμονίζει την διάθεση, τα συναισθήματα ευεξίας, ευτυχίας και ικανοποίησης (Bakshi and Tadi, 2022). Επιπρόσθετα, συμβάλλει στην ρύθμιση των επιμέρους σταδίων του ύπνου, αφού είναι πρόδρομη ουσία της μελατονίνης, ορμόνης που προάγει την υπνηλία (Monti, 2011). Επιπλέον, η σεροτονίνη παίζει ρόλο στη ρύθμιση της όρεξης και του κορεσμού (Voigt and Fink, 2015), καθώς τα υψηλότερα επίπεδα σεροτονίνης μπορεί να οδηγήσουν σε αισθήματα πληρότητας και μειωμένης επιθυμίας και λαχτάρας φαγητού (Frazer and Hensler, 1999). Γνωστικές διαδικασίες όπως η μάθηση και ο σχηματισμός μνήμης είναι ακόμη κάποιες λειτουργίες στις οποίες εμπλέκεται η σεροτονίνη, αν και οι ακριβείς μηχανισμοί εξακολουθούν να

διερευνώνται (Tanveer et al., 2024). Τέλος, σημαντική είναι η συνεισφορά της σε διάφορες συμπεριφορές, όπως η κοινωνική αλληλεπίδραση, η επιθετικότητα και η σεξουαλική συμπεριφορά, αλλά και στην αντίληψη του πόνου στο ΚΝΣ, επηρεάζοντας δυνητικά την ευαισθησία στον πόνο (Healy, 2015).

Οι λειτουργίες της σεροτονίνης δεν σταματούν εδώ, καθώς δρα και στον γαστρεντερικό σωλήνα, στην πήξη αίματος και στην υγεία των οστών. Σαφέστερα, ένα μεγάλο μέρος της σεροτονίνης του σώματος παράγεται στην πραγματικότητα στο έντερο, όπου βοηθά στη ρύθμιση των εντερικών κινήσεων και της πέψης. Η σεροτονίνη εμπλέκεται στο αντανακλαστικό της ναυτίας και η απελευθέρωσή της μπορεί να συμβάλει σε αισθήματα ναυτίας και εμέτου. Όσον αφορά τις άλλες λειτουργίες της σεροτονίνης, αφενός παίζει ρόλο στη συσσώρευση αιμοπεταλίων, η οποία είναι σημαντική για την πήξη του αίματος (Duerschmied and Bode, 2009) και αφετέρου μπορεί να εμπλέκεται στην ανάπτυξη των οστών και στη ρύθμιση της πυκνότητάς τους (Price, 2010).

Η παραγόμενη σεροτονίνη στο έντερο μπορεί να επηρεάσει άμεσα τις λειτουργίες του εντέρου, αλλά ένα μικρό μέρος ταξιδεύει μέσω της κυκλοφορίας του αίματος για να φτάσει στον εγκέφαλο. Εδώ, διασχίζει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό για να αλληλεπιδράσει με τους υποδοχείς σεροτονίνης στους νευρώνες του εγκεφάλου. Βέβαια, ο ίδιος ο εγκέφαλος παράγει επίσης λίγη σεροτονίνη, ακολουθώντας μια παρόμοια διαδικασία αλλά χρησιμοποιώντας εξειδικευμένους νευρώνες που βρίσκονται στο στέλεχος και ονομάζονται πυρήνες ραφής. Η χημική δομή της σεροτονίνης είναι ένα πολύπλοκο μόριο με έναν δακτύλιο ινδόλης, μια δικυκλική δομή, και διάφορες λειτουργικές ομάδες συνδεδεμένες.

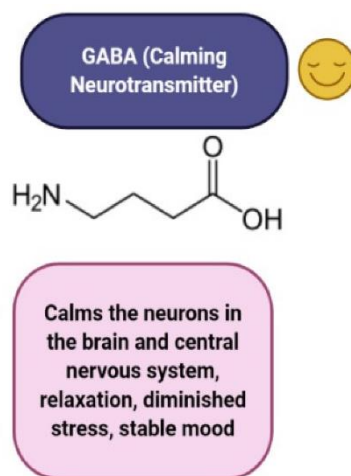
#### **2.2.4 Γλουταμινικό οξύ**

Το γλουταμινικό οξύ παίζει κρίσιμο ρόλο στη λειτουργία του εγκεφάλου, ενεργώντας ως ο πιο άφθονος διεγερτικός νευροδιαβιβαστής (Disorders, 2011). Αυτό σημαίνει ότι διεγείρει τα νευρικά κύτταρα, επιτρέποντάς τους να επικοινωνούν μεταξύ τους επιτυγχάνοντας διεργασίες απαραίτητες στον άνθρωπο. Ο σχηματισμός νέων αναμνήσεων και η ενίσχυση των υπαρχουσών είναι κρίσιμες λειτουργίες στις οποίες συμμετέχει το γλουταμινικό οξύ. Βοηθά στην ενίσχυση των συνδέσεων μεταξύ των νευρώνων, μια διαδικασία γνωστή ως συναπτική νευροπλαστικότητα. Έτσι, εμπλέκεται σε διάφορες γνωστικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της μάθησης, της σκέψης και της επεξεργασίας

πληροφοριών. Είναι, ακόμη, απαραίτητο για τον έλεγχο της κίνησης, λόγω της δράσης του στις νευρικές συνδέσεις των βασικών γαγγλίων (Subramanian et al., 2019). Τέλος, το γλουταμινικό οξύ παίζει επίσης ρόλο στη ρύθμιση της διάθεσης, αλληλοεπιδρώντας με άλλους νευροδιαβιβαστές όπως η σεροτονίνη και η ντοπαμίνη, επηρεάζοντας τα συναισθήματα ευτυχίας και ευεξίας.

Το γλουταμινικό οξύ δεν δεσμεύεται σε έναν μόνο τύπο υποδοχέα, καθώς υπάρχουν δύο μεγάλες κατηγορίες με διάφορους υποτύπους. Πρώτη κατηγορία είναι οι ιοντοτροπικοί υποδοχείς γλουταμινικού οξέος (iGluRs), οι οποίοι λειτουργούν διάλυτοι ιόντων που ενεργοποιούνται άμεσα από τη δέσμευση του γλουταμινικού οξέος, προκαλώντας άμεσες αλλαγές στη διεγερσιμότητα του νευρώνα. Οι iGluRs έχουν υποτύπους όπως υποδοχείς NMDA, AMPA και Kainate, ο καθένας με συγκεκριμένες ιδιότητες και θέσεις. Η δεύτερη κατηγορία είναι οι μεταβοτροπικοί υποδοχείς γλουταμινικού οξέος (mGluRs), υποδοχείς συζευγμένοι με G-πρωτεΐνη που πυροδοτούν πιο αργά αλλά μακρύτερης διάρκειας αποτελέσματα μέσω μιας σειράς γεγονότων κυτταρικής σηματοδότησης.

### 2.2.5 Γ- αμινοβουτυρικό οξύ



**Εικόνα 5.** Ο ρόλος του GABA. [https://www.mdpi.com/1420-3049/28/1/210?type=check\\_update&version=1](https://www.mdpi.com/1420-3049/28/1/210?type=check_update&version=1)

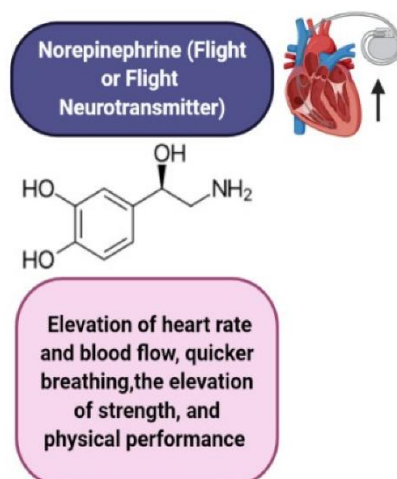
Το Γ- αμινοβουτυρικό οξύ ή αλλιώς GABA (Gamma-AminoButyric Acid) είναι ένα αμινοξύ που δρα ως κύριος ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής στο κεντρικό νευρικό σύστημα των ενηλίκων θηλαστικών (Jewett and Sharma, 2023). Αυτό σημαίνει ότι λειτουργεί σαν φρένο στην εγκεφαλική δραστηριότητα, κατευνάζοντας το νευρικό σύστημα και μειώνοντας, έτσι, την πυροδότηση των νευρικών κυττάρων (Watanabe et al., 2002). Το GABA δρα σε αντίστιξη με το γλουταμινικό οξύ, τον κύριο διεγερτικό νευροδιαβιβαστή. Διατηρούν μια

λεπτή ισορροπία στην εγκεφαλική δραστηριότητα, με το GABA να μετριάζει την υπερβολική πυροδότηση των νευρώνων (Lin et al., 2015). Αυτή η ηρεμιστική επίδραση είναι ο λόγος που το GABA σχετίζεται με αισθήματα χαλάρωσης και μειωμένο άγχος, ενώ υπάρχουν ευρήματα πως παίζει ρόλο στον ύπνο, τον έλεγχο των μυών και τη ρύθμιση της διάθεσης.

Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι υποδοχέων GABA, οι GABA<sub>A</sub> και οι GABA<sub>B</sub>. Οι πρώτοι είναι διάυλοι ιόντων που ενεργοποιούνται από τη δέσμευση ενός προσδέτη (Ligand Gated Ion Channels) ή ιονοτροπικοί. Όταν δεσμεύεται το GABA, ανοίγουν κανάλια επιτρέποντας στα ανιόντα χλωρίου να εισέλθουν στο νευρικό κύτταρο. Αυτό κάνει τον νευρώνα πιο αρνητικά φορτισμένο, καθιστώντας τον λιγότερο πιθανό να αποπολωθεί και να πυροδοτηθεί. Για αυτό και η υπερπολωμένη αυτή κατάσταση αναστέλλει αποτελεσματικά την ικανότητά του νευρώνα να στέλνει σήματα. Τέλος, προκαλούν γρήγορες ανασταλτικές δράσεις (Vithlani, Terunuma and Moss, 2011). Από την άλλη, οι υποδοχείς GABA<sub>B</sub> είναι υποδοχείς συζευγμένοι με πρωτεΐνη G (Padgett and Slesinger, 2010). Η δέσμευση αυτών με το GABA ενεργοποιεί έναν καταρράκτη κυτταρικών γεγονότων που οδηγούν τελικά σε αυξημένη εκροή καλίου και μειωμένη νευρική διεγερσιμότητα (Perucca, Bialer and White, 2023). Επιπλέον, η ενεργοποίηση του GABA<sub>B</sub> μπορεί να αναστείλει έμμεσα την εισροή κατιόντων από τα κανάλια ασβεστίου, μειώνοντας περαιτέρω τη νευρική διεγερσιμότητα τόσο στους προσυναπτικούς όσο και στους μετασυναπτικούς νευρώνες (Leon and Tadi, 2023). Πάντως, παράγουν πιο αργή αλλά μεγαλύτερης διάρκειας αναστολή. Πρέπει να τονιστεί, πως και οι δύο υποδοχείς GABA<sub>A</sub> και GABA<sub>B</sub> έχουν πολλαπλές υπομονάδες, δημιουργώντας υπότυπους με ελαφρώς διαφορετικές ιδιότητες και θέσεις στον εγκέφαλο, κάτι που επιτρέπει τη στοχευμένη αναστολή σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου (Wu et al., 2020).

Οι GABAεργικοί νευρώνες, νευρώνες που παράγουν GABA, βρίσκονται σε όλο τον εγκέφαλο, επηρεάζοντας διάφορες λειτουργίες. Πρώτη και κύρια, είναι ο κινητικός έλεγχος, καθώς το GABA βοηθά στη ρύθμιση της κίνησης και του συντονισμού των μυών. Ακόμη, όχι μόνο ρυθμίζει τον τρόπο με τον οποίο γίνονται αντιληπτές οι αισθητηριακές πληροφορίες (Enna and McCarson, 2006), αλλά και προάγει συναισθήματα ευεξίας, την χαλάρωση, τον ύπνο και σχετίζεται με μειωμένο άγχος (Gottesmann, 2002). Τελευταίο αλλά εξίσου σημαντικό εύρημα, είναι πως το GABA πιθανότατα παίζει ρόλο στη μάθηση, τη μνήμη και την προσοχή (Xu and Wong, 2018).

## 2.2.6 Νορεπινεφρίνη – Νοραδρεναλίνη



Εικόνα 6. Ο ρόλος της νορεπινεφρίνης. [https://www.mdpi.com/1420-3049/28/1/210?type=check\\_update&version=1](https://www.mdpi.com/1420-3049/28/1/210?type=check_update&version=1)

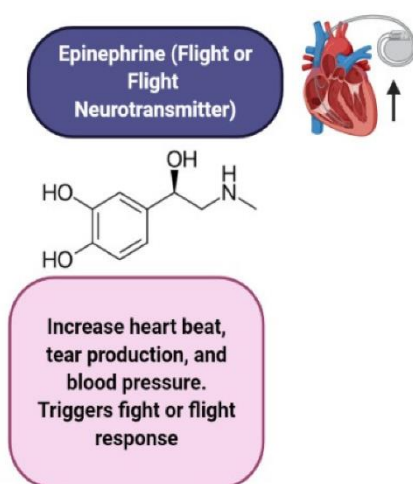
Η νορεπινεφρίνη, επίσης γνωστή ως νοραδρεναλίνη, ανήκει στην κατηγορία των κατεχολαμινών και φέρει δύο σημαντικές ιδιότητες στον άνθρωπο, δρώντας αφενός ως νευροδιαβιβαστής και αφετέρου ως ορμόνη.

Ως νευροδιαβιβαστής συναντάται στον εγκέφαλο, ιδιαίτερα στο σημείο locus coeruleus του εγκεφαλικού στελέχους και λειτουργεί ως χημικός αγγελιοφόρος μεταξύ των νευρικών κυττάρων. Βοηθά σε διάφορες γνωστικές λειτουργίες όπως, η εγρήγορση, η προσοχή, η μάθηση, η μνήμη και η ρύθμιση της διάθεσης. Ειδικότερα, η νορεπινεφρίνη αυξάνει τη διέγερση και διατηρεί την συγκέντρωση, ενισχύοντας την ικανότητά επεξεργασίας μιας πληροφορίας και ανταπόκρισης σε ερεθίσματα (Hussain, Reddy and Maani, 2023a). Επιπρόσθετα, παίζει ρόλο στον σχηματισμό και την ανάκτηση της μνήμης, επιτρέποντάς την αποτελεσματική διαδικασία της μάθησης και μνήμης νέων πληροφοριών (Murchison et al., 2004). Η νορεπινεφρίνη αλληλεπιδρά με νευροδιαβιβαστές όπως η σεροτονίνη και η ντοπαμίνη, επηρεάζοντας τις καταστάσεις διάθεσης και ψυχικής ανταπόκρισης (Maletic et al., 2017).

Ως ορμόνη παράγεται στα επινεφρίδια και παίζει κρίσιμο ρόλο στην απόκριση πάλης ή φυγής που προκαλείται από αντιληπτές απειλές (fight-or-flight response). Στις απειλές αυτές απελευθερώνεται νορεπινεφρίνη, προκαλώντας αλλαγές στην φυσιολογία του σώματος και έτσι προετοιμάζοντας το για σωματική δράση. Ο καρδιακός ρυθμός και η αρτηριακή πίεση αυξάνονται παρέχοντας περισσότερο οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά στους μύες, η γλυκόζη απελευθερώνεται στο αίμα για ενέργεια και η ροή του αίματος

ανακατευθύνεται στους σκελετικούς μύες, όλα αυτά για τη βελτίωση της φυσικής απόδοσης. Η όξυνση των αισθήσεων και των αντανακλαστικών πραγματοποιούνται μέσω της διαστολής της κόρης των οφθαλμών και της αύξησης στη ροή του αίματος στους μύες. Με άλλα λόγια ενεργοποιείται το συμπαθητικό νευρικό σύστημα οπότε και βιολογικές διαδικασίες όπως η πέψη, καταστέλλονται προσωρινά για να επικεντρωθεί η ενέργεια στην άμεση απειλή .

### 2.2.7 Επινεφρίνη – Αδρεναλίνη



Εικόνα 7. Ο ρόλος της επινεφρίνης. [https://www.mdpi.com/1420-3049/28/1/210?type=check\\_update&version=1](https://www.mdpi.com/1420-3049/28/1/210?type=check_update&version=1)

Η επινεφρίνη, επίσης κοινώς γνωστή ως αδρεναλίνη, έχει και αυτή διττή δράση στον άνθρωπο ενεργώντας ταυτόχρονα ως νευροδιαβιβαστής στο νευρικό σύστημα και ως ορμόνη που απελευθερώνεται από τα επινεφρίδια. Ως νευροδιαβιβαστής, η επινεφρίνη έχει σχετικά μικρό ρόλο σε σύγκριση με την ορμονική της λειτουργία, ενώ ακόμη παράγεται σε μικρές ποσότητες από ορισμένους νευρώνες στο εγκεφαλικό στέλεχος. Η επινεφρίνη μπορεί να αυξήσει την εγρήγορση και την εστίαση, με τρόπο παρόμοιο με τη νορεπινεφρίνη και βοηθά στην αντίληψη του περιβάλλοντός και στην προετοιμασία για φυσική δραστηριότητα (Tai et al., 2007). Η επινεφρίνη μπορεί να επηρεάσει τη διάθεση και το κίνητρο αλληλοεπιδρώντας με άλλους νευροδιαβιβαστές, ωστόσο οι ακριβείς μηχανισμοί εξακολουθούν να διερευνώνται. Τελευταίος κομβικός ρόλος της ως νευροδιαβιβαστής, η επινεφρίνη μπορεί να καθορίζει την αντίληψη του πόνου κατά τη διάρκεια στρεσογόνων καταστάσεων.

Παρόλα αυτά, η πραγματική δύναμη της επινεφρίνης έγκειται στις ορμονικές της δράσεις. Παράγεται από τα επινεφρίδια, εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος ως απόκριση στο στρες ή τον κίνδυνο, πυροδοτώντας τη γνωστή απόκριση μάχης ή φυγής. Οι επιδράσεις της επινεφρίνης είναι πολύ πιο έντονες από της νορεπινεφρίνης όταν πρόκειται για την απόκριση πάλης ή φυγής, μιας και αυξάνει σημαντικά τον καρδιακό ρυθμό, την αρτηριακή πίεση και τον ρυθμό της αναπνοής, προετοιμάζοντας το σώμα για έντονη σωματική δραστηριότητα. Παρόμοια με τη νορεπινεφρίνη, η επινεφρίνη διεγείρει τη διάσπαση των αποθεμάτων γλυκογόνου και λίπους, απελευθερώνοντας γλυκόζη και λιπαρά οξέα στην κυκλοφορία του αίματος για άμεση και διαρκή ενέργεια. Επιπλέον, ανακατευθύνει τη ροή του αίματος μακριά από τα λιγότερο βασικά όργανα όπως το πεπτικό σύστημα και προς τους ζωτικούς μύες, διασφαλίζοντας τη βέλτιστη παροχή οξυγόνου σε στιγμή έντονης δράσης. Τέλος, όπως προκύπτει η επινεφρίνη ενεργοποιεί την απελευθέρωση γλυκαγόνης από το πάγκρεας, αυξάνοντας περαιτέρω τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα για να παρέχει άμεσα αξιοποιήσιμη και διαθέσιμη ενέργεια (Hamilton et al., 2018).

Ενώ τόσο η επινεφρίνη όσο και η νορεπινεφρίνη συμβάλλουν στην απόκριση μάχης ή φυγής, υπάρχουν ορισμένες βασικές διαφορές. Κατά την σύγκριση της με την νορεπινεφρίνη, η επινεφρίνη απελευθερώνεται από τα επινεφρίδια ως απόκριση στο οξύ στρες, ενώ η νορεπινεφρίνη παράγεται κυρίως από τους νευρώνες και δρα σε πιο συνεχείς βάση. Τα αποτελέσματα της επινεφρίνης είναι πιο δραματικά και βραχυχρόνια, σχεδιασμένα για άμεση δράση, ενώ της νορεπινεφρίνης είναι λιγότερο εμφανείς αλλά παρατεταμένα. Συνολικά, η επινεφρίνη χρησιμεύει ως κρίσιμη ορμόνη στην κινητοποίηση των πόρων του σώματος για έντονη σωματική δραστηριότητα ή καταστάσεις επιβίωσης. Τα ισχυρά αποτελέσματά της, επιτρέπουν την άμεση και δυναμική αντίδραση σε περίπτωση κινδύνου.

## Κεφάλαιο 3 - Μηχανισμός νευροδιαβίβασης και ρύθμιση νευροδιαβιβαστών

### 3.1 Σύνθεση νευροδιαβιβαστών

Τα δομικά στοιχεία για τους νευροδιαβιβαστές προέρχονται συχνά από διατροφικές πηγές ή ενδιάμεσα μεταβολισμού. Για παράδειγμα, η ακετυλοχολίνη απαιτεί χολίνη που λαμβάνεται από τη διατροφή και το ακετυλο συνένζυμο Α (acetyl-CoA) που παράγεται στα μιτοχόνδρια. Η ντοπαμίνη και η νορεπινεφρίνη συντίθενται από το αμινοξύ τυροσίνη, ενώ η σεροτονίνη προέρχεται από την τρυπτοφάνη. Το GABA και το γλουταμινικό οξύ χρησιμοποιούν το γλουταμικό ως πρόδρομο, με το GABA να παράγεται με αποκαρβοξυλίωση και το γλουταμικό που προέρχεται είτε από γλουταμίνη είτε από α-κετογλουταρικό.

Συγκεκριμένα ένζυμα καταλύουν κάθε βήμα στη βιοσύνθεση των νευροδιαβιβαστών. Η σύνθεση της ακετυλοχολίνης βασίζεται στην ακετυλοτρανσφεράση της χολίνης (ChAT), η οποία μεταφέρει την ακετυλομάδα από το ακετυλο-CoA στη χολίνη. Η υδροξυλάση της τυροσίνης (TH) είναι το ένζυμο περιορισμού του ρυθμού στη σύνθεση της ντοπαμίνης και της νορεπινεφρίνης, μετατρέποντας την τυροσίνη σε L-DOPA. Η αρωματική αποκαρβοξυλάση L-αμινοξέος στη συνέχεια μετατρέπει την L-DOPA σε ντοπαμίνη. Η β-υδροξυλάση της ντοπαμίνης μετατρέπει περαιτέρω τη ντοπαμίνη σε νορεπινεφρίνη, ενώ η N-μεθυλτρανσφεράση της φαινυλαιθανολαμίνης παράγει επινεφρίνη από τη νορεπινεφρίνη. Η σύνθεση της σεροτονίνης περιλαμβάνει την υδροξυλάση τρυπτοφάνης, η οποία μετατρέπει την τρυπτοφάνη σε 5-υδροξυτρυπτοφάνη και σε αρωματική αποκαρβοξυλάση L-αμινοξέος, η οποία στη συνέχεια παράγει σεροτονίνη. Η αποκαρβοξυλάση του γλουταμικού οξέος καταλύει την αποκαρβοξυλίωση του γλουταμικού για να δώσει GABA. Τέλος, η γλουταμινάση και οι τρανσαμινάσες μετατρέπουν τη γλουταμίνη και το α-κετογλουταρικό, αντίστοιχα, σε γλουταμινικό οξύ.

Η σύνθεση των νευροδιαβιβαστών λαμβάνει χώρα κυρίως μέσα στους νευρώνες, ειδικά στο προσυναπτικό τερματικό. Τα ένζυμα που είναι υπεύθυνα για τη βιοσύνθεση των νευροδιαβιβαστών συντίθενται συχνά στο σώμα του νευρικού κυττάρου και μεταφέρονται στο άκρο του άξονα μέσω αξονικής μεταφοράς. Ωστόσο, ορισμένοι νευροδιαβιβαστές, όπως η νορεπινεφρίνη, συντίθενται μέσα στα συναπτικά κυστίδια. Αντίθετα, τα νευροπεπτίδια, τα μεγαλύτερα μόρια νευροδιαβιβαστών, τυπικά συντίθενται στο κυτταρικό σώμα και μεταφέρονται στο τερματικό του άξονα (Wilkinson and Brown, 2015).



Η σύνθεση νευροδιαβιβαστών ρυθμίζεται αυστηρά για να διασφαλίζονται τα βέλτιστα επίπεδα για νευρική επικοινωνία. Αυτή η ρύθμιση λαμβάνει χώρα σε πολλαπλά επίπεδα, συμπεριλαμβανομένης της ενζυμικής δραστηριότητας, της διαθεσιμότητας προδρόμου και της αναστολής ανάδρασης. Για παράδειγμα, το περιοριστικό της ταχύτητας ένζυμο TH στη σύνθεση ντοπαμίνης και νορεπινεφρίνης υπόκειται σε αναστολή ανάδρασης από τα τελικά προϊόντα. Η διαθεσιμότητα των πρόδρομων ουσιών μπορεί επίσης να ρυθμιστεί μέσω μηχανισμών πρόσληψης και διατροφικής πρόσληψης. Επιπλέον, διάφοροι νευροδιαβιβαστές και νευροπεπτίδια μπορούν να ρυθμίσουν τη σύνθεση άλλων νευροδιαβιβαστών, συμβάλλοντας στην πολύπλοκη αλληλεπίδραση της νευροχημικής σηματοδότησης. Πέρα από αυτές τις γενικές αρχές, συγκεκριμένες πτυχές της σύνθεσης νευροδιαβιβαστών μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με τον τύπο του νευροδιαβιβαστή και τον νευρικό πληθυσμό. Για παράδειγμα, η ρύθμιση της σύνθεσης σεροτονίνης σε διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες, όπως το άγχος και οι κινκάρδιοι ρυθμοί. Η σύνθεση των νευροπεπτιδίων περιλαμβάνει πρόσθετα στάδια, συμπεριλαμβανομένης της γονιδιακής μεταγραφής, μετάφρασης και μετα-μεταφραστικών τροποποιήσεων, που συμβάλλουν στην πολυπλοκότητα και την ποικιλομορφία τους.

### **3.2 Αποθήκευση νευροδιαβιβαστών**

Ο πρωταρχικός μηχανισμός αποθήκευσης νευροδιαβιβαστών περιλαμβάνει το «πακετάρισμα» τους σε συναπτικά κυστίδια. Αυτά τα κυστίδια είναι μικρά, δεσμευμένα στη μεμβράνη οργανίδια που συσσωρεύουν νευροδιαβιβαστές στο προσυναπτικό τερματικό (Ikeda and Bekkers, 2009). Η διαδικασία αυτή πραγματοποιείται από τους κυστιδικούς μεταφορείς, οι οποίοι χρησιμοποιούν ηλεκτροχημικές διαβαθμίσεις για να οδηγήσουν νευροδιαβιβαστές στον αυλό του κυστιδίου. Μόλις μπουν μέσα, οι νευροδιαβιβαστές συγκεντρώνονται και προστατεύονται από τυχόν αλλοιώσεις, διασφαλίζοντας τη διαθεσιμότητά τους για απελευθέρωση.

Τα συναπτικά κυστίδια μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε δύο κύριους τύπους, στα μικρά συναπτικά κυστίδια (SSVs) και κυστίδια μεγάλου πυκνού πυρήνα (LDCVs). Τα SSV αποθηκεύουν κυρίως κλασικούς νευροδιαβιβαστές, όπως ακετυλοχολίνη, γλουταμινικό οξύ, GABA και μονοαμίνες, όπως ντοπαμίνη, νορεπινεφρίνη και σεροτονίνη. Αυτά τα κυστίδια έχουν τυπικά διάμετρο 40-50 nm και εμφανίζουν καθαρή εμφάνιση στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Τα LDCV, από την άλλη πλευρά, αποθηκεύουν νευροπεπτίδια, τα οποία

είναι μεγαλύτερα μόρια νευροδιαβιβαστών. Τα LDCV είναι μεγαλύτερα από τα SSV, τυπικά 90-250 nm σε διάμετρο και φαίνονται πυκνά σε ηλεκτρόνια λόγω της περιεκτικότητάς τους σε πεπτίδια.

Η μεταφορά νευροδιαβιβαστών στα συναπτικά κυστίδια συμβαίνει με την βοήθεια των κυστιδικών μεταφορέων, οι οποίοι είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που χρησιμοποιούν ενέργεια που προέρχεται από ηλεκτροχημικές διαβαθμίσεις για να οδηγήσουν την πρόσληψη νευροδιαβιβαστών. Για παράδειγμα, ο κυστιδικός μεταφορέας ακετυλοχολίνης χρησιμοποιεί τη βαθμίδα πρωτονίου που δημιουργείται από μια κενοτοπική ATPάση για τη μεταφορά της ακετυλοχολίνης στα κυστίδια (Prado et al., 2013). Ομοίως, οι κυστιδικοί μεταφορείς μονοαμίνης χρησιμοποιούν την ίδια βαθμίδα πρωτονίων για τη μεταφορά μονοαμινών σε κυστίδια (Wang et al., 2024). Η μεταφορά νευροπεπτιδίων σε LDCV είναι λιγότερο κατανοητή, αλλά πιθανότατα περιλαμβάνει πολλαπλούς μεταφορείς και μηχανισμούς ταξινόμησης.

Η αποθήκευση των νευροδιαβιβαστών υπόκειται σε διάφορους ρυθμιστικούς μηχανισμούς για την εξασφάλιση βέλτιστων επιπέδων νευρικής επικοινωνίας. Η έκφραση και η δραστηριότητα των κυστιδικών μεταφορέων μπορεί να ρυθμιστεί από την νευρική δραστηριότητα, την ενεργοποίηση υποδοχέα και τους νευροτροφικούς παράγοντες. Επιπλέον, ο αριθμός και το μέγεθος των συναπτικών κυστιδίων μπορεί να ρυθμιστεί δυναμικά για να καλύψει τις απαιτήσεις της συναπτικής μετάδοσης. Για παράδειγμα, η αυξημένη νευρική δραστηριότητα μπορεί να οδηγήσει σε βιογένεση και διεύρυνση κυστιδίων, ενώ η μειωμένη δραστηριότητα μπορεί να οδηγήσει σε ανακύκλωση και συρρίκνωση των κυστιδίων.

Πέρα από αυτές τις γενικές αρχές, συγκεκριμένες πτυχές της αποθήκευσης νευροδιαβιβαστών μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με τον τύπο του νευροδιαβιβαστή και τον νευρικό πληθυσμό. Για παράδειγμα, η αποθήκευση μονοαμινών όπως η ντοπαμίνη μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες, όπως το pH, η θερμοκρασία και η παρουσία άλλων μορίων μέσα στα κυστίδια. Η αποθήκευση των νευροπεπτιδίων περιπλέκεται περαιτέρω από τη σύνθετη βιοσύνθεση και επεξεργασία τους, η οποία μπορεί να συμβεί τόσο στο κυτταρικό σώμα όσο και στο τερματικό του άξονα.

### 3.3 Απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών

Η απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών είναι μια αυστηρά ενορχηστρωμένη διαδικασία, ζωτικής σημασίας για την αποτελεσματική και ισορροπημένη επικοινωνία μεταξύ των νευρώνων. Αυτή η βασική διαδικασία μπορεί να αναλυθεί σε πολλά βασικά βήματα.

Αρχικά, ένας νευρώνας εκπολώνεται από τους δενδρίτες και το κυτταρικό του σώμα δημιουργώντας διαφορά ηλεκτρικού φορτίου. Το σήμα αυτό ταξιδεύει μέσω του άξονα με κατεύθυνση προς τις νευρικές απολήξεις. Με την άφιξη του δυναμικού ενέργειας στο προσυναπτικό τερματικό μιας συναπτικής σχισμής, εκπολώνεται η τερματική μεμβράνη, κάτι που προκαλεί το άνοιγμα των ενσωματωμένων διαύλων ασβεστίου με πύλη τάσης, επιτρέποντας μια εισροή ιόντων ασβεστίου ( $Ca^{2+}$ ) από τον εξωκυττάριο χώρο προκαλώντας μια δραματική μετατόπιση στο ηλεκτρικό της φορτίο (Caire, Reddy and Varacallo, 2023). Όπως υποδηλώνει το όνομά τους, αυτά τα κανάλια είναι ευαίσθητα στις αλλαγές τάσης (Catterall et al., 2023).

Η αύξηση της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης ασβεστίου είναι το κρίσιμο σήμα για την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών. Το ασβέστιο λειτουργεί σαν αγωγός, συντονίζοντας τα επόμενα βήματα. Αλληλεπιδρά με διάφορες πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένων των συναπτοταγμινών, οι οποίες πιστεύεται ότι είναι καθοριστικές για την κινητοποίηση συναπτικών κυστιδίων που περιέχουν τα μόρια των νευροδιαβιβαστών (Kobbersmed et al., 2022). Αυτά τα κυστίδια είναι σαν μικροσκοπικά «πακέτα» που κρατούν τα μόρια του νευροδιαβιβαστή έτοιμα για απελευθέρωση. Η κινητοποίηση προετοιμάζει τα κυστίδια για σύντηξη με την προσυναπτική μεμβράνη, τοποθετώντας τα για το επόμενο στάδιο (Zhou et al., 2017).

Ένα άλλο σύνολο βασικών μορίων είναι οι πρωτεΐνες SNARE. Αυτές οι πρωτεΐνες δρουν μεταξύ του κυστιδίου και της προσυναπτικής μεμβράνης, διευκολύνοντας τη σύντηξή τους. Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι πρωτεϊνών SNARE που εμπλέκονται, οι v-SNARE και οι t-SNAREs (Palfreyman, West and Jorgensen, 2023). Οι πρώτοι βρίσκονται στη μεμβράνη των κυστιδίων και λειτουργούν ως «άγκυρα» αυτών (Wang et al., 2020). Οι δεύτεροι βρίσκονται στην προσυναπτική μεμβράνη, σχηματίζοντας ένα σημείο σύνδεσης για το κυστίδιο. Οι κυστιδικές πρωτεΐνες SNARE (v-SNARE), όπως η συναπτομπρεβίνη, αλληλεπιδρούν με πρωτεΐνες-στόχους SNARE (t-SNARE), όπως η συνταξίνη και η SNAP-25, στην προσυναπτική μεμβράνη. Ο σχηματισμός του συμπλέγματος SNARE φέρνει το κυστίδιο και τις πλασματικές μεμβράνες σε στενή εγγύτητα, διευκολύνοντας τη σύντηξη. Το ασβέστιο

θεωρείται ότι πυροδοτεί το σχηματισμό ενός εξαιρετικά σταθερού συμπλέγματος SNARE, φέρνοντας το κυστίδιο και την προσυναπτική μεμβράνη σε κοντινή απόσταση και διασφαλίζοντας ότι το κυστίδιο είναι τοποθετημένο τέλεια για την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών (Goodsell, 2013).

Με τη στενή σύνδεση που διευκολύνεται από το σύμπλεγμα SNARE, το κυστίδιο και η προσυναπτική μεμβράνη υφίστανται σύντηξη. Αυτή η σύντηξη δημιουργεί έναν προσωρινό πόρο, που λειτουργεί ως πύλη για τα μόρια νευροδιαβιβαστών που είναι αποθηκευμένα μέσα στο κυστίδιο για να απελευθερωθούν στη συναπτική σχισμή (Molnar and Gair, 2015). Η διαδικασία δεν τελειώνει εδώ, καθώς μετά την απελευθέρωση του νευροδιαβιβαστή, το κενό κυστίδιο δεν εξαφανίζεται απλώς, αλλά ανακτάται μέσω της ενδοκυττάρωσης πίσω στο προσυναπτικό τερματικό. Αυτό το ανακτηθέν κυστίδιο στη συνέχεια ξαναγεμίζεται με νευροδιαβιβαστές και ανακυκλώνεται για μελλοντική χρήση, διασφαλίζοντας ένα βιώσιμο σύστημα για συνεχή επικοινωνία (Hori and Takahashi, 2012).

Πολλοί νευρώνες εκφράζουν προσυναπτικούς αυτοϋποδοχείς, ενεργώντας ως τοπικοί μηχανισμοί ελέγχου του όγκου έκκρισης νευροδιαβιβαστών στο προσυναπτικό τερματικό. Αυτοί οι αυτοϋποδοχείς συνδέονται με τον ίδιο τον απελευθερωμένο νευροδιαβιβαστή. Όταν τα επίπεδα νευροδιαβιβαστών ανεβαίνουν πάνω από ένα συγκεκριμένο όριο λόγω συχνής πυροδότησης, η δέσμευση σε αυτούς τους αυτοϋποδοχείς πυροδοτεί ένα ανασταλτικό σήμα. Αυτό, με τη σειρά του, μειώνει την περαιτέρω απελευθέρωση, αποτρέποντας την υπερβολική σηματοδότηση και διατηρώντας ένα ισορροπημένο περιβάλλον επικοινωνίας (Raiteri, 2001).

Παρόλα αυτά, η νευροδιαβίβαση δεν λειτουργεί μεμονωμένα. Οι νευροτροποποιητές, πρόσθετα μόρια σηματοδότησης, μπορούν να ασκήσουν την επιρροή τους στα προσυναπτικά τερματικά, επηρεάζοντας την απελευθέρωση διαφόρων νευροδιαβιβαστών. Μπορούν είτε να ενισχύσουν ή να μειώσουν την πιθανότητα απελευθέρωσης μέσω διαφόρων μηχανισμών, όπως η ρύθμιση των καναλιών ασβεστίου ή η λειτουργία του συμπλέγματος SNARE. Αυτό επιτρέπει δυναμικές προσαρμογές στη συνολική δυναμική απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών και διαμορφώνει τα περίπλοκα μοτίβα επικοινωνίας μεταξύ των νευρώνων (Cook and Ryan, 2022).

Τα ενδογενή κανναβινοειδή, που παράγονται στον εγκέφαλο, και αυτά που βρίσκονται στη μαριχουάνα ασκούν πολύπλοκη επίδραση στην ρύθμιση της νευροδιαβίβασης. Μπορούν να λειτουργήσουν ως ανασταλτικοί νευροτροποποιητές μειώνοντας

προσυναπτικά την απελευθέρωση γλουταμινικού οξέος, του κύριου διεγερτικού νευροδιαβιβαστή, μέσω της ενεργοποίησης του υποδοχέα συζευγμένου με πρωτεΐνη G (Cecilio and Oliveira Júnior, 2023). Αντίθετα, παρόλο των αμφιλεγόμενων αποτελεσμάτων των μελετών, φαίνεται ότι ίσως μπορούν να λειτουργήσουν ως διευκολυντικοί νευροδιαμορφωτές (facilitatory neuromodulators), κάτι που σημαίνει ότι ενισχύουν την απελευθέρωση, και συγκεκριμένα του GABA, του κύριου ανασταλτικού νευροδιαβιβαστή (Freund, Katona and Piomelli, 2003). Αυτή η περίπλοκη αλληλεπίδραση συμβάλλει στις ποικίλες επιδράσεις των κανναβινοειδών, επηρεάζοντας τη ρύθμιση της διάθεσης, την αντίληψη του πόνου και την εδραίωση της μνήμης.

Τα νευροπεπτίδια είναι μικρά μόρια σηματοδότησης με εκτεταμένες επιδράσεις σε όλο τον εγκέφαλο. Παραδείγματα αυτών περιλαμβάνουν την ουσία P, που εμπλέκεται στη σηματοδότηση του πόνου, τις εγκεφαλίνες, ενδογενή οπιοειδή με αναλγητικές ιδιότητες, και το νευροπεπτίδιο Υ, που εμπλέκεται στη ρύθμιση της όρεξης. Μπορούν να συνδεθούν με τον υποδοχέα συζευγμένου με πρωτεΐνη G (GPCR) στο προσυναπτικό τερματικό, οδηγώντας σε αλλαγές στη δραστηριότητα των διαύλων ασβεστίου ή να αλληλεπιδράσουν άμεσα με συστατικά του συμπλέγματος SNARE, αλλάζοντας τη λειτουργία τους (Eiden et al., 2022).

Ενώ λειτουργεί ως κλασικός νευροδιαβιβαστής στη νευρομυϊκή σύνδεση, η ακετυλοχολίνη δρα και ως νευροδιαμορφωτής σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου. Η επίδρασή του μπορεί να είναι είτε διεγερτική είτε ανασταλτική, ανάλογα με το συγκεκριμένο νευρικό κύκλωμα και τους υποτύπους των υποδοχέων που εμπλέκονται. Η σύνδεση με τους νικοτινικούς υποδοχείς γενικά διευκολύνει την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών από το μετασυναπτικό κύτταρο. Αυτό σημαίνει ότι αυξάνει την πιθανότητα ώσης του μετασυναπτικού νευρώνα (Anon., 2024). Από την άλλη, η σύνδεση με τους μουσκαρινικούς υποδοχείς μπορεί να έχει ποικίλα αποτελέσματα, μιας και μπορεί να συμβάλλει σε είτε διεγερτικά είτε ανασταλτικά αποτελέσματα. Δηλαδή, ορισμένοι υποτύποι μουσκαρινικών υποδοχέων μπορούν να αναστείλουν την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών από το μετασυναπτικό κύτταρο, οδηγώντας σε μείωση της πυροδότησης ενώ με άλλους υπότυπους συμβαίνει το αντίθετο (Frazier, Strowbridge and Parke, 2003).

Εκτός από τη γνωστή συσχέτισή της με την ανταμοιβή, η ντοπαμίνη δρα επίσης ως νευροδιαμορφωτής σε διάφορα εγκεφαλικά κυκλώματα. Μπορεί να επηρεάσει την απελευθέρωση άλλων νευροδιαβιβαστών όπως το γλουταμινικό οξύ και το GABA,

διαμορφώνοντας μοτίβα επικοινωνίας σε κυκλώματα που εμπλέκονται με την κίνηση, τη μάθηση και τη συναισθηματική επεξεργασία. Οι υποδοχείς ντοπαμίνης στο προσυναπτικό τερματικό μπορούν να ρυθμίσουν την πιθανότητα απελευθέρωσης, επηρεάζοντας τη συνολική έκκριση μέσω αυτών των κυκλωμάτων (Burke, Keeshen and Bender, 2018).

Παρόμοια με την ντοπαμίνη, η νορεπινεφρίνη λειτουργεί και ως νευροδιαβιβαστής και ως νευροτροποποιητής. Συχνά έχει διεγερτική δράση, ενισχύοντας την απελευθέρωση γλουταμινικού οξέος μέσω αλληλεπίδρασης με τους α-αδρενεργικούς υποδοχείς. Με τη ρύθμιση της απελευθέρωσης γλουταμινικού οξέος σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου, μπορεί να επηρεάσει αυτές τις διαφορετικές λειτουργίες (Hussain, Reddy and Maani, 2023b).

### **3.4 Αλληλεπίδραση με υποδοχείς**

Οι υποδοχείς νευροδιαβιβαστών μπορούν να ταξινομηθούν ευρέως σε δύο κύριες κατηγορίες με βάση τα δομικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά τους. Οι πρώτοι, οι ιονοτροπικοί υποδοχείς, είναι ιοντικά κανάλια που ενεργοποιούνται από τη δέσμευση ενός προσδέτη, και συγκεκριμένα του εκάστοτε νευροδιαβιβαστή, που προκαλεί μια διαμορφωτική αλλαγή. Συνέπεια αυτού είναι το άνοιγμα του πόρου του καναλιού και η εισροή ή εκροή ιόντων κατά μήκος της μεμβράνης. Αυτή η ιοντική ροή μεταβάλλει γρήγορα το δυναμικό της μεμβράνης, δημιουργώντας είτε διεγερτικά είτε ανασταλτικά μεταυναπτικά δυναμικά, ανάλογα με την ιοντική διαπερατότητα του καναλιού. Παραδείγματα περιλαμβάνουν τους νικοτινικούς υποδοχείς ακετυλοχολίνης, τους τρεις τύπους ιονοτροπικών υποδοχέων γλουταμινικού οξέος και GABA-A υποδοχείς. Η δεύτερη κατηγορία είναι οι μεταβοτροπικοί υποδοχείς, οι οποίοι είναι υποδοχείς συζευγμένοι με πρωτεΐνη G που κατά τη δέσμευση νευροδιαβιβαστών εκκινούν ενδοκυτταρικές οδούς σηματοδότησης. Η ενεργοποίηση αυτών πρωτεϊνών G οδηγεί στην αλλαγή της διαμόρφωσης των υποδοχέων, οι οποίοι στη συνέχεια ρυθμίζουν τη δραστηριότητα διαφόρων πρωτεϊνών τελεστών, όπως η αδενυλική κυκλάση, η φωσφολιπάση C και οι διάυλοι ιόντων. Αυτή η διαμόρφωση έχει ως αποτέλεσμα ποικίλες κυτταρικές αποκρίσεις, συμπεριλαμβανομένων αλλαγών στη γονιδιακή έκφραση, στη φωσφορυλίωση πρωτεΐνης και στη συναπτική νευροπλαστικότητα. Παραδείγματα περιλαμβάνουν τους μωσκαρινικούς υποδοχείς ακετυλοχολίνης, τους υποδοχείς ντοπαμίνης, τους αδρενεργικούς υποδοχείς, τους υποδοχείς σεροτονίνης και τους μεταβοτροπικούς υποδοχείς γλουταμινικού οξέος.

Οι νευροδιαβιβαστές αλληλεπιδρούν με τους αντίστοιχους υποδοχείς τους μέσω συγκεκριμένων θέσεων δέσμευσης που βρίσκονται στην εξωκυτταρική περιοχή της πρωτεΐνης υποδοχέα. Η σύνδεση είναι τυπικά μη ομοιοπολική, που περιλαμβάνει διάφορες αλληλεπιδράσεις όπως δεσμούς υδρογόνου, ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις και δυνάμεις van der Waals. Η συγγένεια του νευροδιαβιβαστή προς τον υποδοχέα του, καθώς και η πυκνότητα των υποδοχέων στη μετασυναπτική μεμβράνη, καθορίζουν την ισχύ και τη διάρκεια του σήματος.

Η σύνδεση των νευροδιαβιβαστών στους υποδοχείς τους πυροδοτεί έναν καταρράκτη ενδοκυτταρικών γεγονότων, γνωστά συλλογικά ως μονοπάτια μεταγωγής σήματος. Στην περίπτωση των ιοντοτροπικών υποδοχέων, το σήμα μεταδίδεται απευθείας μέσω του ανοίγματος των διαύλων ιόντων. Ωστόσο, οι μεταβοτροπικοί υποδοχείς ξεκινούν πιο πολύπλοκα μονοπάτια σηματοδότησης που περιλαμβάνουν πρωτεΐνες G, δεύτερους αγγελιοφόρους όπως cAMP, IP3, DAG, και πρωτεϊνικές κινάσες. Αυτές οι οδοί μπορούν να ενισχύσουν το αρχικό σήμα, με αποτέλεσμα ποικίλες κυτταρικές αποκρίσεις.

### **3.5 Αποβολή των νευροδιαβιβαστών**

Η απενεργοποίηση της δράσης τους εξασφαλίζει ένα παροδικό σήμα στο μετασυναπτικό άκρο, προστατεύοντας τη σύναψη από τέτοιες επιβλαβείς επιπτώσεις. Ο ακριβής έλεγχος της δράσης των νευροδιαβιβαστών επιτρέπει στη σύναψη να διαφοροποιεί την απόκριση της μεταξύ ισχυρών και αδύναμων νευρικών σημάτων. Μια ισχυρότερη αρχική απελευθέρωση προκαλεί υψηλότερη συγκέντρωση μορίων νευροδιαβιβαστών στη σχισμή, πυροδοτώντας μια πιο ισχυρή μετασυναπτική απόκριση. Ο νευροδιαβιβαστής πρέπει στη συνέχεια να αφαιρεθεί γρήγορα για να μπορέσει το μετασυναπτικό κύτταρο να εμπλακεί σε έναν άλλο κύκλο απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστή, δέσμευσης και παραγωγής σήματος. Οι μηχανισμοί με τους οποίους απομακρύνονται οι νευροδιαβιβαστές ποικίλλουν αλλά περιλαμβάνουν πάντα διάχυση σε συνδυασμό με επαναπρόσληψη από τα νευρικά τερματικά ή στα γύρω νευρογλοιακά κύτταρα, αποικοδόμηση από ειδικά ένζυμα ή σε ορισμένες περιπτώσεις συνδυασμό αυτών των μηχανισμών. Για τους περισσότερους νευροδιαβιβαστές μικρού μορίου, ειδικές πρωτεΐνες - μεταφορείς αφαιρούν τους νευροδιαβιβαστές από τη συναπτική σχισμή, παραδίδοντάς τους τελικά πίσω στο προσυναπτικό τερματικό για επαναχρησιμοποίηση

Η διάχυση, η παθητική μετακίνηση των μορίων νευροδιαβιβαστών μακριά από τη συναπτική σχισμή, χρησιμεύει ως θεμελιώδης μηχανισμός για τον τερματισμό του σήματος. Αν και σχετικά αργή και μη ειδική, παίζει σημαντικό ρόλο στην απομάκρυνση των νευροπεπτιδίων και των αέριων νευροδιαβιβαστών όπως το μονοξείδιο του αζώτου, τα οποία δεν απομακρύνονται αποτελεσματικά από άλλους μηχανισμούς λόγω του μεγαλύτερου μεγέθους και της πολύπλοκης δομής τους. Τα αστροκύτταρα, ένας τύπος νευρογλοιακών κυττάρων, προσλαμβάνει τους νευροδιαβιβαστές που έχουν διαχυθεί από τη συναπτική σχισμή μέσω συγκεκριμένων μεταφορέων. Για παράδειγμα, τα αστροκύτταρα εκφράζουν στην επιφάνεια της πλασματικής τους μεμβράνης, τους διεγερτικούς μεταφορείς αμινοξέων οι οποίοι είναι ως επί των πλείστων μεταφορείς γλουταμινικού οξέος που βοηθούν στην απομάκρυνση της περίσσειας από τη σύναψη, αποτρέποντας την διεγερτική τοξικότητα, μια κατάσταση υπερβολικής διέγερσης που βλάπτει τους μετασυναπτικούς νευρώνες.

Ένας άλλος ουσιαστικός μηχανισμός είναι η ενζυμική αποικοδόμηση, όπου τα μόρια νευροδιαβιβαστών υδρολύονται από συγκεκριμένα ένζυμα στη συναπτική σχισμή ή μέσα στον προσυναπτικό νευρώνα. Πιο συγκεκριμένα, η ακετυλοχολινεστεράση υδρολύει άμεσα την ακετυλοχολίνη, ενώ η μονοαμινοξειδάση και η κατεχολ-Ο-μεθυλοτρανσφεράση (COMT) αποικοδομούν μονοαμίνες όπως η ντοπαμίνη, η νορεπινεφρίνη και η επινεφρίνη. Τέλος, τα νευροπεπτίδια διασπώνται από την πεπτιδάση. Η ενζυμική αποικοδόμηση εξασφαλίζει τον γρήγορο τερματισμό της σηματοδότησης των νευροδιαβιβαστών, αποτρέποντας τη συσσώρευση μορίων νευροδιαβιβαστών στη συναπτική σχισμή, η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει σε απευαισθητοποίηση ή και διεγερτική τοξικότητα.

Ένας από τους πιο διαδεδομένους, αποτελεσματικούς και επιλεκτικούς μηχανισμούς είναι η επαναπρόσληψη, η οποία συνεπάγεται με την ενεργό μεταφορά μορίων νευροδιαβιβαστών πίσω στο προσυναπτικό νευρικό κύτταρο ή πιο σπάνια στα γύρω νευρογλοιακά κύτταρα. Αυτή η διαδικασία διευκολύνεται από εξειδικευμένες πρωτεΐνες-μεταφορείς που βρίσκονται στην πλασματική μεμβράνη αυτών των κυττάρων. Αυτοί οι μεταφορείς, συχνά ειδικοί για έναν συγκεκριμένο νευροδιαβιβαστή, χρησιμοποιούν ενέργεια για να αντλούν μόρια νευροδιαβιβαστών έναντι της βαθμίδας συγκέντρωσής τους, καθαρίζοντας έτσι γρήγορα τη συναπτική σχισμή. Για παράδειγμα, ο μεταφορέας σεροτονίνης (SERT) είναι υπεύθυνος για την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης, ενώ ο μεταφορέας ντοπαμίνης (DAT) μεσολαβεί στην επαναπρόσληψη της ντοπαμίνης. Ακόμη, υπάρχει ο



μεταφορέας νορεπινεφρίνης (NET) και οι μεταφορείς γλουταμινικού οξέος (EAATs). Η επαναπρόσληψη όχι μόνο τερματίζει τη σηματοδότηση των νευροδιαβιβαστών, αλλά επιτρέπει επίσης την ανακύκλωση νευροδιαβιβαστών, εξοικονομώντας ενέργεια και πόρους για την επακόλουθη συναπτική μετάδοση.

Σε πολλές περιπτώσεις, η εξάλειψη των νευροδιαβιβαστών περιλαμβάνει έναν συνδυασμό αυτών των μηχανισμών, ο καθένας από τους οποίους συνεισφέρει σε διαφορετικό βαθμό ανάλογα με τον τύπο του νευροδιαβιβαστή, τον νευρικό πληθυσμό και το συναπτικό μικροπεριβάλλον. Η ρύθμιση της αποβολής νευροδιαβιβαστών είναι μια συνεχώς εξελισσόμενη διαδικασία που επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της νευρικής δραστηριότητας, της ενεργοποίησης των υποδοχέων, των νευροτροφικών παραγόντων και της διαθεσιμότητας πρόδρομων μορίων και συμπαραγόντων. Οι αποκλείσεις σε αυτούς τους ρυθμιστικούς μηχανισμούς μπορεί να οδηγήσουν σε ανισορροπίες στα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών, συμβάλλοντας σε διάφορες νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές.

## **Κεφάλαιο 4 - Αίτια των αλλαγών των επιπέδων των νευροδιαβιβαστών**

Η ικανότητα του εγκεφάλου να διατηρεί τα σωστά επίπεδα νευροδιαβιβαστών επηρεάζεται από μια σύνθετη αλληλεπίδραση παραγόντων, που εκτείνεται σε γενετικούς, περιβαλλοντικούς, φαρμακολογικούς, αναπτυξιακούς τομείς και τομείς της φυσιολογίας. Η πρόοδος στη γενετική έχει αποκαλύψει ότι ακόμη και μικρές παραλλαγές στο DNA μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τον τρόπο παραγωγής και ρύθμισης των νευροδιαβιβαστών, παρέχοντας πληροφορίες για το γιατί ορισμένα άτομα είναι πιο ευαίσθητα σε καταστάσεις ψυχικής υγείας. Περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως το άγχος και η διατροφή, μπορούν να αλλάξουν δραματικά τη δραστηριότητα των νευροδιαβιβαστών. Για παράδειγμα, το χρόνιο στρες μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης, η οποία με τη σειρά της επηρεάζει την ισορροπία των νευροδιαβιβαστών και μπορεί να συμβάλλει στο άγχος και την κατάθλιψη. Ορισμένες τροφές είναι γνωστό ότι ενισχύουν τη διάθεση τροφοδοτώντας τη λειτουργία των νευροδιαβιβαστών, και έτσι, απεικονίζοντας τον αντίκτυπο της διατροφής στην ψυχική υγεία. Η αλληλεπίδραση νευροανάπτυξης και γήρανσης παίζει επίσης κρίσιμο ρόλο στη δυναμική των νευροδιαβιβαστών. Ο εγκέφαλος υφίσταται σημαντικές αλλαγές σε όλη τη διάρκεια της ζωής, με τα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών να κυμαίνονται ανάλογα. Αυτές οι αλλαγές είναι κρίσιμες για την κατανόηση της γνωστικής και συναισθηματικής υγείας σε όλη τη διάρκεια της ζωής. Φυσικές σωματικές καταστάσεις, όπως ο ύπνος και η άσκηση, ρυθμίζουν τα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών, αντανακλώντας την ανταπόκριση του εγκεφάλου στις εσωτερικές και εξωτερικές συνθήκες και ερεθίσματα. Για παράδειγμα, η τακτική άσκηση είναι γνωστό ότι αυξάνει την παραγωγή νευροδιαβιβαστών όπως η σεροτονίνη και η ντοπαμίνη, οι οποίοι σχετίζονται με βελτιωμένη διάθεση και γνωστική λειτουργία.

Η διερεύνηση των αιτιών των αλλαγών στα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών αποκαλύπτει τις περίπλοκες και δυναμικές διαδικασίες που στηρίζουν τη νευρική επικοινωνία. Αυτή η γνώση είναι απαραίτητη για την προώθηση της κατανόησης της λειτουργίας του εγκεφάλου και την ανάπτυξη νέων στρατηγικών για τη διαχείριση διαταραχών που σχετίζονται με ανισορροπίες νευροδιαβιβαστών. Η πολυπλοκότητα και η σημασία αυτών των διαδικασιών υπογραμμίζουν τη σημασία της διεξαγωγής ερευνών σε αυτόν τον τομέα,

ανοίγοντας το δρόμο για μελλοντικές ανακαλύψεις στη νευροεπιστήμη και την ψυχική υγεία.

#### **4.1 Γενετική προδιάθεση**

Γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που είναι υπεύθυνες για τη μεταφορά νευροδιαβιβαστών κατά μήκος της συναπτικής σχισμής παρουσιάζουν πολυμορφισμούς. Αυτές οι παραλλαγές μπορούν να αλλάξουν τη λειτουργία του μεταφορέα, επηρεάζοντας την πρόσληψη και την επαναπρόσληψη νευροδιαβιβαστών, επηρεάζοντας έτσι τη συγκέντρωσή τους στη σύναψη. Για παράδειγμα, οι πολυμορφισμοί στο γονίδιο SLC6A4 συνδέονται με αλλοιωμένη μεταφορά σεροτονίνης, συμβάλλοντας δυνητικά στην αιτιολογία των διαταραχών της διάθεσης (Margoob and Mushtaq, 2011). Η ενζυμική δραστηριότητα ελέγχει αυστηρά τη σύνθεση και τη διάσπαση των νευροδιαβιβαστών. Οι γενετικές παραλλαγές που επηρεάζουν αυτά τα ένζυμα μπορούν να διαταράξουν την παραγωγή ή την αποικοδόμηση των νευροδιαβιβαστών. Το γονίδιο COMT, για παράδειγμα, ρυθμίζει την αποδόμηση της ντοπαμίνης. Οι πολυμορφισμοί σε αυτό το γονίδιο μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα ντοπαμίνης, επηρεάζοντας δυνητικά την επεξεργασία ανταμοιβής και τα κίνητρα (Laatikainen et al., 2013). Οι νευροδιαβιβαστές ασκούν τα αποτελέσματά κατά την δέσμευση τους σε συγκεκριμένους υποδοχείς. Οι γενετικές παραλλαγές εντός των γονιδίων των υποδοχέων μπορούν να αλλάξουν την ευαισθησία ή τη λειτουργία των υποδοχέων, διαταράσσοντας τον τρόπο με τον οποίο οι νευροδιαβιβαστές μεταδίδουν σήματα αποτελεσματικά. Για παράδειγμα, παραλλαγές και μεταλλάξεις στο γονίδιο HTR2A που κωδικοποιεί τον υποδοχέα σεροτονίνης μπορεί να επηρεάσουν την ευαισθησία στην κατάθλιψη.

Η ντοπαμίνη είναι κρίσιμη για τις γνωστικές λειτουργίες που αφορούν τον προμετωπιαίο φλοιό (Prefrontal Cortex, PFC). Η κατεχόλη Ο-μεθυλοτρανσφεράση (COMT) αποδομεί τη ντοπαμίνη στο PFC. Μια υποκατάσταση νουκλεοτιδίου στο γονίδιο που κωδικοποιεί το COMT αντικαθιστά ένα αμινοξύ βαλίνης με μια μεθειονίνη, με αποτέλεσμα ένα λιγότερο ενεργό ένζυμο που τετραπλασιάζει τη συγκέντρωση της ντοπαμίνης στο PFC. Μελέτες που σχετίζονται με τον γονότυπο του COMT με την προμετωπιαία λειτουργία δίνουν αντικρουόμενα αποτελέσματα, αποδεικνύοντας ότι μια άμεση συσχέτιση μεταξύ γονιδίου και συμπεριφοράς αντανακλά μια μερική σχέση που είναι ασταθής χωρίς γνώση του μηχανισμού της λειτουργίας του COMT.

Όπως προαναφέρθηκε, η άμεση λειτουργία του γονιδίου COMT στο PFC είναι η αποδόμηση της ντοπαμίνης, υποδηλώνοντας ότι το COMT ρυθμίζει τη νευρική δραστηριότητα και τη γνωστική λειτουργία μέσω της ντοπαμίνης. Μελέτες αυτοψίας σε ανθρώπους εντόπισαν συσχέτιση μεταξύ του αλληλόμορφου για την βαλίνη και της αυξημένης έκφρασης ενός ενζύμου σύνθεσης ντοπαμίνης (Dang, O'Neil and Jagust, 2013).

Ο μεταφορέας ντοπαμίνης (Dopamine Transporter, DAT) είναι μια πρωτεΐνη που βρίσκεται στην πλασματική μεμβράνη των ντοπαμινεργικών νευρώνων του μεσεγκεφάλου, υπεύθυνος για την επαναπρόσληψη της ντοπαμίνης από τη συναπτική σχισμή πίσω στο προσυναπτικό τερματικό. Αυτή η διαδικασία ρυθμίζει τα επίπεδα της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο και είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της ομοιόστασής του. Επιπλέον, τα επίπεδα του DAT αυξάνονται όταν η απελευθέρωση DA είναι χαμηλή και αντίστροφα, υποδεικνύοντας ότι το DAT έχει κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση των επιπέδων DA (Green et al., 2019). Η έκφραση του DAT είναι επίσης ευαίσθητη σε διάφορα ερεθίσματα, συμπεριλαμβανομένων σημαντικών ερεθισμάτων, φαρμάκων και παθογόνων, καθιστώντας το πιθανό στόχο για τη θεραπεία καταστάσεων που σχετίζονται με τη δυσρύθμιση της DA. Οι επιγενετικές τροποποιήσεις, όπως η ακετυλίωση ιστόνης, μπορεί να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της έκφρασης DAT και συνεπώς στα επίπεδα ντοπαμίνης.

Ο μεταφορέας σεροτονίνης (Serotonin Transporter, SERT) διαμορφώνει κριτικά τη νευροδιαβίβαση της σεροτονίνης καθώς διευκολύνει την επαναπρόσληψη της, ρυθμίζοντας έτσι τα εξωκυτταρικά επίπεδα της και τη σχετική σηματοδότηση των υποδοχέων. Παραμένει ασαφές σε ποιο βαθμό τα επίπεδα SERT στον ανθρώπινο εγκέφαλο καθορίζονται γενετικά. Παρόλα αυτά, η απορρύθμιση της σηματοδότησης της σεροτονίνης του εγκεφάλου εμπλέκεται σε μια σειρά από νευροψυχιατρικές διαταραχές όπως το άγχος και η κατάθλιψη, οι οποίες είναι γνωστό ότι έχουν εξέχουσα γενετική συνιστώσα (Kendall et al., 2021). Είναι επίσης ο φαρμακολογικός στόχος για τους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), την πιο συχνά συνταγογραφούμενη κατηγορία αντικαταθλιπτικών και αγχολυτικών. Ωστόσο, η συμβολή των γενετικών παραγόντων στις μεμονωμένες διαφορές στη *in vivo* νευροδιαβίβαση της σεροτονίνης δεν είναι καλά κατανοητή.

Η γενετική παραλλαγή του MAOA συμβάλλει στη διακύμανση της διαθεσιμότητας του SERT στον υγιή ενήλικο ανθρώπινο εγκέφαλο. Ο MAOA αποδομεί τις μονοαμίνες στον εγκέφαλο, συμπεριλαμβανομένης της σεροτονίνης, για την οποία έχει εκλεκτική συγγένεια σε σύγκριση με τα άλλα υποστρώματά του (Bruzzone et al., 2023).

Ο ρυθμός σύνθεσης GABA ελέγχεται από το ένζυμο γλουταμινική αποκαρβοξυλάση (GAD), το οποίο μετατρέπει το γλουταμινικό οξύ σε GABA. Υπάρχουν δύο ισομορφές του GAD στα θηλαστικά, η GAD65 και η GAD67, οι οποίες κωδικοποιούνται από δύο γονίδια, τα GAD2 και GAD1, αντίστοιχα. Από την άλλη, η ρεελίνη είναι μια μεγάλη εκκρινόμενη γλυκοπρωτεΐνη εξωκυτταρικής μήτρας που εκφράζεται σε κορτικολιμβικούς GABAεργικούς νευρώνες. Κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης, η ρεελίνη παίζει κρίσιμο ρόλο στη μετανάστευση των νευρώνων και στην διαμόρφωση του φλοιού. Επιπλέον, η γλυκοπρωτεΐνη reelin επηρεάζει σημαντικά τη συναπτική δύναμη και τη συνδεσιμότητα στον εγκέφαλο των ενθλικών (Lakatosova and Ostatnikova, 2012). Η δυσλειτουργία των πρωτεϊνών GAD και ρεελίνη λόγω έκτροπων γενετικών ή επιγενετικών παραγόντων ή συνεργιστικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των δύο, μπορεί να οδηγήσει σε ανισόρροπη ομοιόσταση GABA που σχετίζεται με διάφορες νευρικές διαταραχές. Η μείωση της συνολικής ενζυμικής δραστηριότητας της DNA μεθυλοτρανσφεράσης μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της υπερμεθυλίωσης του DNA στους προαγωγείς GAD1 και της ρεελίνης, με αποτέλεσμα τη ρύθμιση της GABAεργικής νευροδιαβίβασης.

Δεδομένης της πολύπλοκης φύσης των νευρολογικών διαταραχών, ο, μέχρι σήμερα, γνωστός γενετικός μηχανισμός μπορεί να παρέχει μόνο μια ελλιπή εξήγηση για το πώς οι νευροδιαβιβαστές εμπλέκονται στην παθογένεια αυτών των ασθενειών. Ως εκ τούτου, η νευροεπιγενετική είναι ένας ουσιαστικός και επεκτεινόμενος τομέας που συμπληρώνει την παραδοσιακή γενετική και παρέχει τη δυνατότητα αναστρέψιμης ή αμφίδρομης ρύθμισης των γονιδίων που σχετίζονται με την οδό νευροδιαβίβασης (Wu, Cai and Chen, 2023). Τέλος, μελλοντικές μελέτες που εξετάζουν πρόσθετες γενετικές παραλλαγές αποκλείοντας αποτελεσματικά τους περιβαλλοντικούς παράγοντες σε μεγαλύτερα σύνολα δεδομένων είναι κρίσιμες για τη βελτίωση της κατανόησης των παραγόντων που διαμορφώνουν τη νευροδιαβίβαση στην υγεία και τις ασθένειες.

## **4.2 Τρόπος ζωής**

### **4.2.1 Ύπνος**

Η εξελικτική προέλευση της ανάγκης για ύπνο είναι η απομάκρυνση των νευροδιαβιβαστών που διαφεύγουν της επαναπρόσληψης ή της αποσύνθεσης και συσσωρεύονται στο διάμεσο εγκεφαλικό υγρό. Πρόσφατη μελέτη προτείνει ότι η δραστηριότητα των ιοντοτρόπων μετασυναπτικών υποδοχέων, που ξεκινά γρήγορα με τη δέσμευση των

νευροδιαβιβαστών σε εξωκυτταρικές θέσεις, ρυθμίζεται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα με την προσρόφηση αυτών των νευροδιαβιβαστών στις λιπιδικές διπλές στιβάδες στις οποίες είναι ενσωματωμένοι οι υποδοχείς αυτοί. Αυτός ο μηχανισμός με τη μεσολάβηση διπλής στιβάδας είναι πολύ λιγότερο μοριακά ειδικός από τη δέσμευση, επομένως η προσρόφηση διπλής στιβάδας των νευροδιαβιβαστών που έχουν διαχυθεί στις συνάψεις για άλλους υποδοχείς θα ρυθμίσει επίσης τη δραστηριότητά τους. Αν και οι νευροδιαβιβαστές ανακυκλώνονται με επαναπρόσληψη πρωτεϊνών από τη μεμβράνη, η διαδικασία είναι λιγότερο από 100% αποτελεσματική. Ένα κλάσμα διαφεύγει από την περιοχή στην οποία εντοπίζονται αυτές οι ειδικές πρωτεΐνες επαναπρόσληψης και τελικά διαχέεται σε όλο το διάμεσο εγκεφαλικό υγρό. Υπολογίζεται ότι ακόμη και αν μόνο το 0,1% των νευροδιαβιβαστών διαφεύγει από την επαναπρόσληψη, θα συσσωρευθούν και θα προσροφηθούν σε διπλές στιβάδες στις συνάψεις άλλων υποδοχέων επαρκώς για να επηρεάσουν τη δραστηριότητα των υποδοχέων, οι επιβλαβείς συνέπειες του οποίου αποφεύγονται με τον ύπνο. Ο ύπνος, λοιπόν, είναι μια περίοδος αποτελεσματικής απομάκρυνσης διαλυμένων ουσιών μαζί με πολύ μειωμένη συναπτική δραστηριότητα (Cantor, 2015).

Οι πυρήνες ραφής του εγκεφαλικού στελέχους είναι υπεύθυνοι για τη σύνθεση σεροτονίνης. Ο ύπνος διευκολύνει την παραγωγή της προάγοντας συναισθήματα ευεξίας, συναισθηματική ρύθμιση και έναν υγιή κύκλο ύπνου-εγρήγορσης. Κατά τη διάρκεια των σταδίων ύπνου NonREM, δηλαδή τα στάδια αυτά που διαφέρουν από τα στάδια REM, η παραγωγή του GABA αυξάνεται, επιτρέποντας μια ηρεμιστική επίδραση στη νευρική δραστηριότητα, διευκολύνοντας και τα βαθύτερα στάδια ύπνου (Vanini, Lydic and Baghdoyan, 2012).

Το γλουταμινικό οξύ, ο διεγερτικός νευροδιαβιβαστής, είναι απαραίτητος για τη μάθηση και τη μνήμη, η υπερβολική, όμως, δραστηριότητα του μπορεί να είναι επιζήμια (Levite, 2017). Ο ύπνος προάγει τη δραστηριότητα του γλυμφικού συστήματος, μια οδό απομάκρυνσης των παραπροϊόντων που αφαιρεί το γλουταμινικό οξύ από τη συναπτική σχισμή. Αυτό αποτρέπει την υπερδιέγερση και επιτρέπει τη βέλτιστη νευρική λειτουργία κατά την περίοδο αφύπνισης. Επίσης, ο ύπνος διευκολύνει την αναπλήρωση των νευροδιαβιβαστών μέσω της επαναπρόσληψης. Αυτό εξασφαλίζει μια έτοιμη δεξαμενή νευροδιαβιβαστών για αποτελεσματική συναπτική λειτουργία κατά την αφύπνιση.

Όταν η αφύπνιση παρατείνεται πέρα από τη φυσική της διάρκεια, συμβαίνουν αρκετές επιλεκτικές διαταραχές στην αισθητηριακή επεξεργασία του εγκεφάλου και στη

γνωστική απόδοση. Συγκεκριμένα, υπάρχουν συσσωρευμένες ενδείξεις ότι ο ανεπαρκής ύπνος επηρεάζει αρνητικά τον σχηματισμό και την εδραίωση της μνήμης.

Οι κυτταρικοί μηχανισμοί που σχετίζονται με τη στέρηση ύπνου που προάγουν την υπνηλία και προκαλούν αλλοίωση της φυσιολογίας και γνωστικά ελλείμματα είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστοι, αν και έχουν εντοπιστεί αρκετοί μοριακοί και βιοχημικοί δείκτες που συσχετίζονται με την απώλεια ύπνου. Η μειωμένη γνωστική απόδοση κατά τη διάρκεια της στέρησης ύπνου πιθανότατα αντανακλάει την αλλοιωμένη νευρική διεγερσιμότητα και τη συναπτική επικοινωνία στα νευρικά δίκτυα που εμπλέκονται στη γνώση και την εγρήγορση.

Κατά τη διάρκεια παρατεταμένης αφύπνισης λόγω έλλειψης ύπνου, τα επίπεδα νευροδιαβιβαστών μοιάζουν με αυτά της φυσικής κατάστασης εγρήγορσης. Ένα κοινό χαρακτηριστικό των υποδοχέων των νευροδιαβιβαστών είναι η απευαισθητοποίησή τους όταν διεγείρονται συνεχώς ή επανειλημμένα, η οποία μειώνει ή μεταβάλλει τη δραστηριότητά τους. Επιπλέον, η χρόνια αυξημένη δραστηριότητα στους νευρώνες προκαλεί προσαρμοστικές ρυθμίσεις στον αριθμό και τη λειτουργία των υποδοχέων κάτι που επαναφέρει τη διεγερσιμότητα εντός ενός εύρους. Η απώλεια ύπνου οδηγεί τελικά σε λειτουργική αποδυνάμωση, αν όχι σε εγκατάλειψη, των υποδοχέων που εμπλέκονται στη διατήρηση της εγρήγορσης, με πιθανές συνέπειες για τη σταθερότητα της.

Πιο συγκεκριμένα, η στέρηση ύπνου φαίνεται να συνοδεύεται από υψηλά μονοαμινεργικά επίπεδα, τα οποία αντιπροσωπεύουν μια κατάσταση που ευνοεί τις αλλαγές στη λειτουργία των υποδοχέων των νευροδιαβιβαστών.

Το σύστημα 5-HT<sub>1A</sub> υποδοχέων φαίνεται να είναι ευαίσθητο στον ανεπαρκή ύπνο. Ο σεροτονινεργικός υποδοχέας 5-HT<sub>1A</sub> εντοπίζεται τόσο προσυναπτικά όσο και μετασυναπτικά και εμπλέκεται στον έλεγχο αρνητικής ανάδρασης των σεροτονινεργικών νευρώνων. Η μειωμένη σηματοδότηση αυτού του υπότυπου των 5-HT υποδοχέων έχει συνδεθεί με διαταραχές της διάθεσης και άγχος, υποδηλώνοντας ότι η χρόνια απώλεια ύπνου θα μπορούσε να προδιαθέσει σε ευαισθησία σε νευροψυχιατρικές διαταραχές.

Σε μια μελέτη στους ανθρώπους, η ολική στέρηση ύπνου κατά τη διάρκεια της νύχτας οδήγησε σε μειωμένη δέσμευση των ντοπαμινεργικών υποδοχέων D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> στον θάλαμο και το ραβδωτό σώμα, πιθανώς ως αποτέλεσμα των αυξημένων επιπέδων ντοπαμίνης αλλά και της μειωμένης έκφρασης των ίδιων των υποδοχέων (Volkow et al., 2008).

Η έναρξη και η διατήρηση του ύπνου ελέγχονται κυρίως από τους GABAεργικούς νευρώνες που βρίσκονται στην περιοχή του υποθαλάμου και του βασικού πρόσθιου εγκεφάλου. Τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η έλλειψη ύπνου θα μπορούσε να ενισχύσει την ανασταλτική επίδραση του GABAεργικού συστήματος στους ενεργούς χολινεργικούς νευρώνες εντός του βασικού πρόσθιου εγκεφάλου. Καθώς οι GABAA υποδοχείς εκφράζονται, τόσο η συναπτική όσο και η εξωσυναπτική μορφή ανασταλτικής δράσης θα μπορούσαν να αυξηθούν μετά από έλλειψη ύπνου. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε μια αξιολογούμενη ενισχυμένη αναστολή και θα μπορούσε να συμβάλει στην απώλεια της ενεργοποίησης του εγκεφαλικού φλοιού μετά από παρατεταμένη αφύπνιση, με επιπτώσεις στην συμπεριφορά.

Τόσο οι μελέτες σε ανθρώπους όσο και σε ζώα τεκμηριώνουν ολοένα και περισσότερο τις επιβλαβείς επιπτώσεις του ανεπαρκή ύπνου στη μάθηση και τις διαδικασίες μνήμης. Ενώ οι ακριβείς λειτουργικές επιπτώσεις αυτών των αλλαγών πρέπει να εκτιμηθούν μελλοντικά, είναι πιθανό ότι επηρεάζουν τη διεγερσιμότητα των κύριων περιοχών του εγκεφάλου που εμπλέκονται στον έλεγχο ύπνου-εγρήγορσης και στις διαδικασίες μνήμης. Αυτή η αλλοιωμένη διεγερσιμότητα έχει άμεσες επιπτώσεις στη διατήρηση της διεγερμένης κατάστασης και στη γνωστική απόδοση (Longordo, Kopp and Lüthi, 2009).

Ο ανεπαρκής ύπνος μπορεί να βλάψει τη λειτουργία του γλυμφικού συστήματος, οδηγώντας σε συσσώρευση γλουταμινικού οξέος. Αυτή η υπερδιέγερση μπορεί να συμβάλει σε γνωστική έκπτωση, προβλήματα μνήμης και αυξημένο άγχος. Η στέρηση ύπνου διαταράσσει τους μηχανισμούς επαναπρόσληψης των νευροδιαβιβαστών, περιορίζοντας περαιτέρω τη διαθεσιμότητά τους για τη βέλτιστη λειτουργία του εγκεφάλου. Οι διαταραχές του ύπνου και οι ανισορροπίες των νευροδιαβιβαστών μπορούν να δημιουργήσουν έναν φαύλο κύκλο. Η στέρηση ύπνου μειώνει τα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών, συμβάλλοντας στην κούραση κατά τη διάρκεια της ημέρας και δυσκολεύοντας τον ύπνο τη νύχτα. Επιπλέον, οι διαταραχές στον κύκλο ύπνου-εγρήγορσης, του κερκάδιου ρυθμού μας, μπορούν να επιδεινώσουν περαιτέρω τις ανισορροπίες των νευροδιαβιβαστών. Ο υπερχιασματικός πυρήνας, το κύριο ρολόι του εγκεφάλου, ρυθμίζει την παραγωγή μελατονίνης, ορμόνης που προάγει την υπνηλία. Διαταραχές στη λειτουργία του μπορεί να διαταράξουν τόσο τον ύπνο όσο και την ομοιοστάση των νευροδιαβιβαστών.

Η κατανόηση της περίπλοκης σχέσης μεταξύ ύπνου και νευροδιαβιβαστών προσφέρει πολύτιμες γνώσεις. Η προτεραιότητα στον ποιοτικό ύπνο είναι ζωτικής σημασίας



για τη διατήρηση μιας υγιούς ισορροπίας των νευροδιαβιβαστών, την προώθηση της ψυχικής ευεξίας και τη βέλτιστη γνωστική λειτουργία.

#### **4.2.2 Σωματική άσκηση**

Οι κεντρικοί νοραδρενεργικοί νευρώνες ενεργοποιούνται ως απόκριση στην προπόνηση σωματικής άσκησης και συμμετέχουν στη θερμορύθμιση κατά τη διάρκεια της (Rodvalho, Drummond and Coimbra, 2020). Το έντονο τρέξιμο αυξάνει τη νοραδρενεργική δραστηριότητα και όσο μεγαλύτερος είναι ο χρόνος τρεξίματος, τόσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια της κεντρικής ενεργοποίησης στην περίοδο αποκατάστασης. Άξιο επισημάνσης είναι πως μία μόνο περίοδος άσκησης φαίνεται να αυξάνει προσωρινά την κεντρική νοραδρενεργική δραστηριότητα και η σωρευτική επίδραση της μακροχρόνιας τακτικής άσκησης οδηγεί σε σημαντική αύξηση των επιπέδων της νορεπινεφρίνης. Ένα σύνολο μελετών δείχνει ότι η οξεία άσκηση επιδράει στη νορεπινεφρίνη ανάλογα την περιοχή του εγκεφάλου. Η αυξημένη ένταση άσκηση έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα στον φλοιό, το ραβδωτό σώμα και την προοπτική περιοχή, αλλά μειώνει τα επίπεδα στον ιππόκαμπο, το εγκεφαλικό στέλεχος, το μυελό της γέφυρας και τον υποθάλαμο. Στους ανθρώπους, η οξεία άσκηση διεγείρει τις αυξήσεις της νορεπινεφρίνης και της επινεφρίνης στο πλάσμα.

Πρώτον, η άσκηση ενισχύει τη λειτουργία του σεροτονινεργικού συστήματος μέσω της αύξησης του αριθμού και της δραστηριότητας των σεροτονινεργικών νευρώνων στον ραχιαίο πυρήνα ραφής. Δεύτερον, η άσκηση αυξάνει τη διαθεσιμότητα της πρόδρομης ουσίας της σεροτονίνης, δηλαδή την τρυπτοφάνη, την υδροξυλάση τρυπτοφάνης και αυξάνει τα επίπεδα του 5-Υδροξυινδολεοξικού οξέος, κύριου μεταβολίτη της σεροτονίνης. Μελέτες σε ανθρώπους υποδεικνύουν ότι μια περίοδος άσκησης, δηλαδή 35 λεπτά διαβαθμισμένης άσκησης ή 60 λεπτά άσκησης σε διάδρομο, μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα τρυπτοφάνης και σεροτονίνης ορού και να ασκήσει προγνωστικά και αντικαταθλιπτικά αποτελέσματα. Η άσκηση αυξάνει σημαντικά τη σύνθεση και το μεταβολισμό της κεντρικής σεροτονίνης και επάγει νευρογενή απόκριση, ιδιαίτερα τη νευρογένεση του ιππόκαμπου των ενηλίκων. Επιπλέον, διαφορετικές μορφές άσκησης θα μπορούσαν να βελτιώσουν τις γνωστικές και συμπεριφορικές λειτουργίες αυξάνοντας τα επίπεδα της σεροτονίνης του ιππόκαμπου. Φυσικά, η σύνθεση και η έκκριση της σεροτονίνης επηρεάζονται από την ένταση της άσκησης. Τα υψηλά επίπεδα σεροτονίνης που προκαλούνται από υψηλή

ένταση άσκησης μπορούν να συμβάλλουν στην κεντρική κόπωση μετά από άσκηση αντοχής. Έτσι, η κεντρική κόπωση χρησιμεύει ως προστατευτικός μηχανισμός, αποτρέποντας το σώμα από καταπόνηση και ενδεχόμενο τραυματισμό. (Zhang et al., 2020). Τα επίπεδα των υποδοχέων 5-HT1A και 5-HT2A μειώνονται στον εγκέφαλο ασθενών με ήπια γνωστική εξασθένηση, υποδεικνύοντας ότι η σεροτονινεργική δυσλειτουργία μπορεί να αντιπροσωπεύει ένα πρώιμο σημάδι της νόσου του Alzheimer. Η βελτιωμένη μαθησιακή απόδοση που προκαλείται από την άσκηση σχετίζεται με μείωση της ρύθμισης του υποδοχέα 5-HT1A και ανοδική ρύθμιση του 5-HT2A στον ιππόκαμπο.

Φυσικά, η επίδραση της γυμναστικής στους νευροδιαβιβαστές είναι παρούσα στο ντοπαμινεργικό, χολινεργικό και GABAεργικό σύστημα. Η σωματική δραστηριότητα πυροδοτεί την παραγωγή ντοπαμίνης σε περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με την ανταμοιβή, τα κίνητρα και τον συντονισμό των κινήσεων. Αυτό το κύμα ντοπαμίνης ενισχύει το κίνητρο για συνεχή σωματική δραστηριότητα, προάγει τα συναισθήματα ευχαρίστησης και ολοκλήρωσης και βελτιώνει την εστίαση και τη συγκέντρωση. Η άσκηση αυξάνει τη χολινεργική είσοδο στον φλοιό και τον ιππόκαμπο. Η ACh απελευθερώνεται ως απόκριση στη διέγερση της άσκησης, ακόμα κι αν ο όγκος της άσκησης δεν είναι μεγάλος. Ενώ προάγει τη διεγερτική σηματοδότηση, η άσκηση ρυθμίζει επίσης τις ανασταλτικές οδούς. Η άσκηση μέτριας έντασης μπορεί να ενισχύσει την απελευθέρωση GABA σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου, προάγοντας τη χαλάρωση και τη συναισθηματική ρύθμιση. Αυτή η αλληλεπίδραση μεταξύ διεγερτικής και ανασταλτικής νευροδιαβίβασης ενισχύει μια ισορροπημένη και προσαρμόσιμη εγκεφαλική κατάσταση.

Η χρόνια άσκηση μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του αριθμού των υποδοχέων νευροδιαβιβαστών στους μετασυναπτικούς νευρώνες. Αυτό μεταφράζεται σε πιο αποτελεσματική σηματοδότηση νευροδιαβιβαστών και αυξημένη απόκριση στις επιπτώσεις τους στη διάθεση, τη γνωστική λειτουργία και τα κίνητρα.

Η χρόνια φλεγμονή διαταράσσει τη σηματοδότηση των νευροδιαβιβαστών και συμβάλλει στον νευροεκφυλισμό. Η άσκηση έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, προστατεύοντας τον εγκέφαλο από αυτή την επιβλαβή διαδικασία και ενισχύοντας ένα υγιές νευροχημικό περιβάλλον. Είναι ενδιαφέρον ότι στους ανθρώπους, η λήψη ντοπαμινεργικών και νοραδρενεργικών αναστολέων επαναπρόσληψης πριν από μια προπόνηση έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει την απόδοση της άσκησης αντοχής ή παρατείνει το χρόνο που τα άτομα μπορούν να ασκηθούν (Cordero et al., 2017).

Η γυμναστική ασκεί νευροτροφικό αποτέλεσμα διεγείροντας την παραγωγή BDNF, ενός κρίσιμου νευροτροφικού παράγοντα προερχόμενου από τον εγκέφαλο που προάγει την ανάπτυξη και την επιβίωση των νευρώνων. Ο BDNF ενισχύει επίσης τη νευροπλαστικότητα, την αξιοσημείωτη ικανότητα του εγκεφάλου να προσαρμόζεται και να μαθαίνει. Αν και δεν είναι άμεσα ένας νευροδιαβιβαστής, ο BDNF επηρεάζει έμμεσα τα συστήματα νευροδιαβιβαστών υποστηρίζοντας τη συνολική υγεία και λειτουργία των νευρώνων.

Η άσκηση μπορεί να είναι ένα ισχυρό, μη φαρμακολογικό εργαλείο για τη διαχείριση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης, του άγχους και του στρες, ρυθμίζοντας τα επίπεδα νευροδιαβιβαστών που εμπλέκονται σε αυτές τις καταστάσεις. Η μέτρια άσκηση έχει προταθεί για να χρησιμεύσει ως στρατηγική θεραπείας για αρκετές ψυχιατρικές διαταραχές. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν την πρόταση ότι η άσκηση είναι μια αποτελεσματική προσέγγιση για την ανακούφιση του άγχους και την προστασία του εγκεφάλου από το ανεξέλεγκτο στρες (Lin and Kuo, 2013). Οι νευροχημικές αλλαγές που προκαλούνται από την άσκηση μπορούν να συμβάλουν στη βελτίωση της μνήμης, της εστίασης και της συνολικής γνωστικής λειτουργίας καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής. Οι νευροπροστατευτικές επιδράσεις της άσκησης και η ικανότητά της να προάγει τη νευροπλαστικότητα υπόσχονται την πρόληψη ή την καθυστέρηση της εξέλιξης νευροεκφυλιστικών ασθενειών όπως η νόσος του Αλτσχάιμερ. Διασαφηνίζοντας τους επιστημονικούς μηχανισμούς που διέπουν την επίδραση της άσκησης στους νευροδιαβιβαστές, ανοίγεται ο δρόμος για την ανάπτυξη πιο στοχευμένων παρεμβάσεων που αποσκοπούν στη βελτιστοποίηση της υγείας του εγκεφάλου και στην προαγωγή της ψυχικής ευεξίας.

#### **4.2.3 Διατροφή**

Οι νευροδιαβιβαστές συντίθενται επιμελώς από μια επιλεγμένη ομάδα πρόδρομων ουσιών, συμπεριλαμβανομένων αμινοξέων, βιταμινών και μετάλλων. Οι ελλείψεις σε αυτά τα βασικά διατροφικά συστατικά μπορούν να δημιουργήσουν εμπόδιο, αποτρέποντας την παραγωγή συγκεκριμένων νευροδιαβιβαστών. Πολλοί νευροδιαβιβαστές συντίθενται απευθείας από αμινοξέα. Η ντοπαμίνη, για παράδειγμα, βασίζεται στην τυροσίνη ως πρόδρομο, ενώ η βιοσύνθεση της σεροτονίνης απαιτεί τρυπτοφάνη (Aquili, 2020). Η έλλειψη των διατροφικών πρωτεϊνών ή οι περιορισμοί σε συγκεκριμένα αμινοξέα μπορούν να παρεμποδίσουν άμεσα την παραγωγή νευροδιαβιβαστών (Glenn, Madero and Bott, 2019).

Οι βιταμίνες Β, ιδιαίτερα η Β6, το φυλλικό οξύ και η βιταμίνη Β12, δρουν ως κρίσιμοι συμπαραγόντες στις ενζυμικές οδούς που είναι υπεύθυνες για τη σύνθεση των νευροδιαβιβαστών. Οι ελλείψεις σε αυτές τις βιταμίνες μπορούν να εμποδίσουν την παραγωγή σημαντικών νευροδιαβιβαστών όπως η σεροτονίνη, η ντοπαμίνη και το GABA. Μέταλλα όπως ο σίδηρος, το μαγνήσιο και ο ψευδάργυρος δεν πρέπει να παραλειφθούν καθώς και αυτά συμβάλλουν στη σύνθεση και λειτουργία των νευροδιαβιβαστών. Οι ελλείψεις σε αυτά τα μέταλλα μπορούν να επηρεάσουν όχι μόνο την παραγωγή νευροδιαβιβαστών αλλά και την αποτελεσματικότητα των υποδοχέων τους.

Η επίδραση της διατροφής εκτείνεται πέρα από την απλή παροχή των δομικών στοιχείων για τη σύνθεση νευροδιαβιβαστών. Ορισμένα διατροφικά συστατικά ασκούν μια πιο διαφοροποιημένη ρυθμιστική δράση, μιας και δρουν ως πρόδρομα μόρια για τη σύνθεση νευροδιαβιβαστών. Η μαύρη σοκολάτα, για παράδειγμα, είναι πλούσια σε φλαβονόλες που μπορούν να μετατραπούν σε πρόδρομες ουσίες για την παραγωγή ντοπαμίνης και σεροτονίνης. Όπως ειπώθηκε, διατροφικά συστατικά λειτουργούν και ως συμπαραγόντες για ένζυμα που εμπλέκονται στη σύνθεση ή την αποικοδόμηση νευροδιαβιβαστών. Η βιταμίνη C, λόγω χάρη, δρα ως συμπαραγόντας για το ένζυμο που διασπά την ντοπαμίνη, επηρεάζοντας δυνητικά τη διαθεσιμότητά της στη συναπτική σχισμή. Από την άλλη, το αναπτυσσόμενο πεδίο της έρευνας για το μικροβίωμα του εντέρου αποκαλύπτει μια συναρπαστική συσχέτιση με την παραγωγή νευροδιαβιβαστών (Valles-Colomer et al., 2019). Ορισμένα βακτήρια του εντέρου έχουν την ικανότητα να συνθέτουν νευροδιαβιβαστές όπως το GABA (Duranti et al., 2020). Οι δίαιτες που δεν περιέχουν πρεβιοτικά και φυτικές ίνες, που τρέφουν αυτά τα βακτήρια, μπορεί να επηρεάσουν έμμεσα τα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών.

Η κατανάλωση υγιεινών λιπών, ιδιαίτερα των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων που βρίσκονται στα λιπαρά ψάρια, παίζει θετικό ρόλο στη λειτουργία των νευροδιαβιβαστών. Αυτά τα λίπη είναι απαραίτητα για τη διατήρηση της ρευστότητας της κυτταρικής μεμβράνης, η οποία είναι ζωτικής σημασίας για τη σωστή σηματοδότηση των νευροδιαβιβαστών και την αλληλεπίδραση τους με τους υποδοχείς τους (Lange, 2020). Σε αντίθεση, δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε επεξεργασμένα σάκχαρα και επεξεργασμένα τρόφιμα μπορεί να συμβάλλουν σε ανισορροπίες των νευροδιαβιβαστών. Αυτά τα τρόφιμα με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη μπορεί να οδηγήσουν σε διακυμάνσεις του σακχάρου στο αίμα,

επηρεάζοντας δυνητικά τη σύνθεση νευροδιαβιβαστών και διαταράσσοντας τη συνολική ομοιόσταση τους.

Οι επιπτώσεις της διατροφής στους νευροδιαβιβαστές είναι πολύπλευρες και επηρεάζονται από μεμονωμένους παράγοντες. Ενώ το ερευνητικό τοπίο συνεχίζει να εξελίσσεται, μια ισορροπημένη διατροφή πλούσια σε φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής αλέσεως, άπαχες πρωτεΐνες και υγιή λίπη παρέχει τα βέλτιστα, έως τώρα, θεμέλια για την υποστήριξη της σύνθεσης και της λειτουργίας των νευροδιαβιβαστών. Με την ενσωμάτωση μιας ολοκληρωμένης διατροφικής προσέγγισης, πραγματοποιείται η ορθή εκμετάλλευση της δυναμικής των διατροφικών επιλογών για τη βελτιστοποίηση της λειτουργίας των νευροδιαβιβαστών και, ενδεχομένως, τη βελτίωση της γνωστικής ευεξίας.

Οι δίαιτες με υψηλά ποσοστά επεξεργασμένων τροφίμων και κορεσμένων λιπών συμβάλλουν στην χρόνια, χαμηλού βαθμού φλεγμονή η οποία με την σειρά της διαταράσσει τις οδούς κυτταρικής σηματοδότησης και ασκεί επιζήμια αποτελέσματα στη λειτουργία των νευροδιαβιβαστών. Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες μπορούν να εμποδίσουν τη δραστηριότητα των ενζύμων ζωτικής σημασίας για την παραγωγή νευροδιαβιβαστών, να διαταράξουν τη λειτουργία των υποδοχέων τους στη συναπτική σχισμή και να μειώσουν τη νευροπλαστικότητα, την ικανότητα, δηλαδή, του εγκεφάλου να προσαρμόζεται σε νέες καταστάσεις και να σχηματίζει νέες συνάψεις. Αυτή η υποβάθμιση της νευροπλαστικότητας μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη γνωστική λειτουργία και τη συναισθηματική ρύθμιση.

Οι δίαιτες πλούσιες σε επεξεργασμένα τρόφιμα και επεξεργασμένα σάκχαρα συμβάλλουν στο χρόνιο στρες του οργανισμού που ξεκινά έναν ορμονικό καταρράκτη με σημαντικές επιπτώσεις στη ρύθμιση των νευροδιαβιβαστών. Η κορτιζόλη, μια ισχυρή ορμόνη του στρες, εμφανίζει κατασταλτικά αποτελέσματα στη σύνθεση νευροδιαβιβαστών, ιδιαίτερα της σεροτονίνης, μέσω αυξημένου μεταβολισμού του πρόδρομου αμινοξέου του, δηλαδή της τρυπτοφάνης (Uzbekov, 2021). Αυτό μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη καταθλιπτικών και αγχωδών συμπτωμάτων. Επιπλέον, οι διακυμάνσεις του σακχάρου στο αίμα που σχετίζονται με δίαιτες πλούσιες σε επεξεργασμένους υδατάνθρακες διαταράσσουν τη σηματοδότηση της ινσουλίνης, έναν βασικό παράγοντα στη ρύθμιση των ενζύμων που είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση και την αποδόμηση των νευροδιαβιβαστών. Η χρόνια υπεργλυκαιμία μπορεί να οδηγήσει σε βλάβες στη λειτουργία των νευροδιαβιβαστών, επηρεάζοντας δυνητικά τη γνωστική απόδοση (Thakur, Tyagi and Shekhar, 2019).

#### 4.2.4 Στρες

Ο εγκέφαλος είναι το κεντρικό όργανο του στρες και της προσαρμογής σε κοινωνικούς και σωματικούς στρεσογόνους παράγοντες επειδή καθορίζει τι είναι απειλητικό, αποθηκεύει αναμνήσεις και ρυθμίζει την φυσιολογία και τις συμπεριφορικές αντιδράσεις στους στρεσογόνους παράγοντες. Το άγχος κατά την πρώιμη ζωή μπορεί να αλλάξει τη νευρική δομή και να αυξήσει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε στρεσογόνους παράγοντες, οδηγώντας σε τοξικό στρες. Η «βιολογική ενσωμάτωση» αυτών των επιπτώσεων κατά τη διάρκεια κρίσιμων ή ευαίσθητων περιόδων πρώιμης νευροανάπτυξης παρουσιάζει μακροπρόθεσμο αντίκτυπο κατά τη διάρκεια της ζωής. Αυτά αλλάζουν την ικανότητα του ατόμου να συμμετέχει σε συνεργατικές κοινωνικές εμπειρίες ή να αισθάνεται αποκλεισμό και εχθρότητα προς το κοινωνικό περιβάλλον στη μετέπειτα ζωή του (Tost, Champagne and Meyer-Lindenberg, 2015).

Το χρόνια στρες αποτελεί σημαντική πρόκληση για το περίπλοκο δίκτυο νευροδιαβιβαστών του κεντρικού νευρικού συστήματος. Αυτή η διαταραχή μπορεί να έχει βαθιές επιπτώσεις στην ψυχική υγεία και τη γνωστική λειτουργία. Κατά τη διάρκεια της απόκρισης στο στρες, ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA) απελευθερώνει κορτιζόλη, μια γλυκοκορτικοειδή ορμόνη (Hinds and Sanchez, 2022). Ενώ οι οξείες αυξήσεις κορτιζόλης διεγείρουν την απελευθέρωση ενέργειας για άμεσες απειλές, τα χρόνια αυξημένα επίπεδα ασκούν κατασταλτική επίδραση στην παραγωγή βασικών νευροδιαβιβαστών όπως η σεροτονίνη και η ντοπαμίνη. Η εξάντληση αυτών των χημικών ουσιών μπορεί να συμβάλει σε συμπτώματα άγχους, κατάθλιψης και ανηδονίας.

Το άγχος όχι μόνο επηρεάζει την βιοσύνθεση αλλά επίσης διαταράσσει τη λεπτή ισορροπία μεταξύ διεγερτικών και ανασταλτικών νευροδιαβιβαστικών συστημάτων (Kaul et al., 2022). Η αμυγδαλή διεγείρει την απελευθέρωση του γλουταμινικού οξέος κατά τη διάρκεια του στρες. Αυτή η έκκριση μπορεί να ενισχύσει την εγρήγορση και την εστίαση βραχυπρόθεσμα. Ωστόσο, η χρόνια αυξημένη συγκέντρωση γλουταμινικού οξέος μπορεί να οδηγήσει σε υπερδιέγερση, που εκδηλώνεται ως άγχος, γνωστική εξασθένηση και δυσκολία συγκέντρωσης (Cooper et al., 2021). Αντίθετα, το στρες μπορεί να μειώσει τη λειτουργικότητα του GABA, καθώς οι ορμόνες που εκκρίνονται μπορεί να μειώσουν την παραγωγή GABA μειώνοντας τη δραστηριότητα της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος (GAD), του ενζύμου που είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή του γλουταμινικού οξέος σε GABA. Επιπλέον, αυτές οι ορμόνες μπορεί να εμποδίσουν τη λειτουργία των

μεταφορέων GABA, πρωτεϊνών στην προσυναπτική μεμβράνη που είναι κρίσιμες για την επαναπρόσληψη του εξαντλημένου GABA. Αυτό το συνδυαστικό αποτέλεσμα οδηγεί σε μειωμένο απόθεμα διαθέσιμου GABA για ανασταλτική νευροδιαβίβαση. Αυτή η μείωση της GABAεργικής δραστηριότητας επιδεινώνει περαιτέρω το άγχος και διαταράσσει τη συνισθηματική ρύθμιση (Liu et al., 2014).

Το χρόνιο στρες μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τους μηχανισμούς επαναπρόσληψης των νευροδιαβιβαστών. Αυτό σημαίνει ότι μόλις απελευθερωθούν, αυτοί οι χημικοί αγγελιοφόροι δεν επαναρροφούνται αποτελεσματικά από τον προσυναπτικό νευρώνα, οδηγώντας σε περαιτέρω εξάντληση των διαθέσιμων νευροδιαβιβαστών εντός της συναπτικής σχισμής. Αυτή η μειωμένη δεξαμενή νευροδιαβιβαστών συμβάλλει σε μια διαρκή κατάσταση απορρύθμισης και ευπάθειας στο στρες.

Οι επιβλαβείς επιπτώσεις του στρες στη λειτουργία των νευροδιαβιβαστών μπορούν να δημιουργήσουν έναν φαύλο κύκλο. Τα μειωμένα επίπεδα σεροτονίνης, για παράδειγμα μπορούν να αυξήσουν την αίσθηση του στρες, οδηγώντας σε αυξημένη ενεργοποίηση του συστήματος απόκρισης στο στρες. Αυτό επιδεινώνει περαιτέρω την ισορροπία των νευροδιαβιβαστών, δημιουργώντας έναν καταρράκτη αρνητικών συνεπειών για την ψυχική ευεξία.

Τελευταίο αλλά εξίσου σημαντικό είναι πως το άγχος ασκεί και έμμεσα τις επιζήμιες συνέπειες του στην υγεία μας. Σε πολλές περιπτώσεις, το άγχος μπορεί να δώσει το έναυσμα προς την υιοθέτηση ανθυγιεινών συμπεριφορών, όπως το κάπνισμα, η κατάχρηση αλκοόλ, η κακή διατροφή ή η έλλειψη ύπνου, οι οποίες έχουν άμεσες συνέπειες στην διαδικασία της νευροδιαβίβασης, όπως εξάλλου αναλύεται στο κεφάλαιο αυτό. (McEwen et al., 2015).

#### **4.2.5 Φαρμακευτικές και ναρκωτικές ουσίες**

Η μορφίνη και άλλα αναλγητικά οπιοειδών ασκούν την αναλγητική τους δράση ενώ δεσμεύονται από τους  $\mu$  ( $\mu$ ) υποδοχείς οπιοειδών στο ΚΝΣ (Listos et al., 2019). Αυτή η δέσμευση εκκινεί την διαδικασία της μεσολυμβικής ανταμοιβής, οδηγώντας σε αναλγησία και αισθήματα ευφορίας (Nummenmaa et al., 2018). Αυτοί οι υποδοχείς φυσιολογικά αλληλεπιδρούν με τις ενδογενείς ενδορφίνες, τις χημικές ουσίες που ανακουφίζουν από τον πόνο του σώματος. Η χρόνια χρήση, ωστόσο, πυροδοτεί μια μείωση του αριθμού τους. Αυτό απαιτεί προοδευτικά υψηλότερες δόσεις φαρμάκου για να επιτευχθεί το ίδιο

αναλγητικό αποτέλεσμα, δηλαδή η ανοχή, και επιταχύνει τα συμπτώματα στέρησης μετά τη διακοπή, καθώς το ενδογενές σύστημα οπιοειδών αγωνίζεται να αντισταθμίσει τους υποδοχείς που απορυθμίζονται.

Διεγερτικά όπως η κοκαΐνη και οι αμφεταμίνες στοχεύουν άμεσα τους μεταφορείς ντοπαμίνης, DAT. Αυτή η αύξηση της συναπτικής ντοπαμίνης τροφοδοτεί συναισθήματα ευχαρίστησης, ανταμοιβής και αυξημένης εγρήγορσης. Ωστόσο, με επαναλαμβανόμενη χρήση, ο εγκέφαλος προσαρμόζεται μειώνοντας την έκφραση των DAT και ενδοκυττάρωνοντας τους υποδοχείς ντοπαμίνης. Έτσι, δημιουργείται μια απαίτηση για συνεχώς αυξανόμενες δόσεις της ναρκωτικής ουσίας για την επίτευξη της ίδιας αίσθησης.

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, SSRIs, αποτελούν βασική θεραπεία για την κατάθλιψη. Λειτουργούν αναστέλλοντας τον μεταφορέα σεροτονίνης, SERT, ο οποίος επαναπροσλαμβάνει τη σεροτονίνη από τη σύναψη περιορίζοντας τη δραστηριότητά της. Οι SSRIs οδηγούν σε αυξημένη διαθεσιμότητα σεροτονίνης στις συνάψεις, προάγοντας συναισθήματα ευεξίας και ρύθμισης του ψυχισμού. Ωστόσο, η υπερβολική σηματοδότηση σεροτονίνης μπορεί να οδηγήσει σε παρενέργειες, όπως σεξουαλική δυσλειτουργία και συναισθηματική αμβλύτητα, εάν η λεπτή ισορροπία ξεπεραστεί πολύ (Ogata, de Souza Dantas and Crowell-Davis, 2023).

Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, TCAs, μεσολαβούν κυρίως στη θεραπευτική τους δράση αναστέλλοντας την επαναπρόσληψη τόσο της σεροτονίνης όσο και της νορεπινεφρίνης, αφήνοντας περισσότερους νευροδιαβιβαστές στη συναπτική σχισμή διεγείροντας τον νευρώνα. Επειδή τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μπορούν επίσης να μπλοκάρουν διαφορετικούς υποδοχείς, όπως ισταμίνη H1, άλφα 1 α1-αδρενεργικοί και μουσκαρινικοί υποδοχείς, οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συχνές. Ως εκ τούτου, οι πιο επιλεκτικοί SSRIs έχουν αντικαταστήσει σε μεγάλο βαθμό τη χρήση τους. Ωστόσο, τα TCA εξακολουθούν να έχουν σημαντική ιατρική χρήση σε συγκεκριμένους τύπους κατάθλιψης και άλλες καταστάσεις (Dean, 2017).

Στη νόσο του Πάρκινσον, που χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια ντοπαμίνης, φάρμακα όπως η λεβοντόπα ή L-DOPA, χρησιμεύουν ως πρόδρομα μόρια για τη σύνθεση ντοπαμίνης. Η λεβοντόπα μετατρέπεται εύκολα σε ντοπαμίνη μέσα στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες, ανακουφίζοντας τα κινητικά συμπτώματα που σχετίζονται με τη νόσο, όπως τρόμο και ακαμψία (Zahoor, Shafi and Haq, 2018).



Το MDMA, που χαρακτηρίζεται ως ναρκωτικό των πάρτι, διαταράσσει την ίδια τη βάση της παραγωγής νευροδιαβιβαστών. Προκαλεί την απελευθέρωση σεροτονίνης, ντοπαμίνης και νορεπινεφρίνης από τους προσυναπτικούς νευρώνες. Ενώ αυτό το αρχικό στάδιο προκαλεί ευφορία, εξαντλεί, εν τέλη, τα προσυναπτικά αποθέματα αυτών των ζωτικών νευροδιαβιβαστών. Αυτή η έλλειψη μπορεί να συμβάλει στην κατάθλιψη, το άγχος και τις γνωστικές δυσκολίες μετά την χρήση, καθώς ο εγκέφαλος αγωνίζεται να αναπληρώσει αυτές τις βασικές χημικές ουσίες.

Αντιψυχωσικά φάρμακα όπως η αλοπεριδόλη, Haldol, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας. Δρουν κυρίως ως ανταγωνιστές ντοπαμίνης, αναστέλλοντας συγκεκριμένα τους υποδοχείς D2 εντός της μεσομεμβριανής οδού του εγκεφάλου. Αυτό μειώνει αποτελεσματικά την υπερβολική σηματοδότηση ντοπαμίνης, η οποία εμπλέκεται στα συμπτώματα της σχιζοφρένειας, όπως οι ψευδαισθήσεις και οι αυταπάτες.

Οι βενζοδιαζεπίνες συνήθως συνταγογραφούνται για αγχώδεις διαταραχές, μιας και ενισχύουν τα αποτελέσματα του GABA. Αυτά τα φάρμακα συνδέονται με αλλοστερικές θέσεις δέσμησης στους υποδοχείς GABA, αυξάνοντας την ευαισθησία τους και προάγοντας χαλάρωση και αγχολυτικά αποτελέσματα (Zhu et al., 2022).

Ορισμένες ουσίες δρουν ως έμμεσοι αγωνιστές αναστέλλοντας τα ένζυμα που είναι υπεύθυνα για την αποδόμηση των νευροδιαβιβαστών. Αυτό παρατείνει αποτελεσματικά την παρουσία ενός συγκεκριμένου νευροδιαβιβαστή στη σύναψη, οδηγώντας σε υπερδιέγερση και πιθανή τοξικότητα. Για παράδειγμα, η κοκαΐνη όχι μόνο μπλοκάρει το DAT αλλά εμποδίζει επίσης την ενζυμική διάσπαση της ντοπαμίνης. Αυτό δημιουργεί παρατεταμένη εντόπιση ντοπαμίνης στη σύναψη, συμβάλλοντας σε αυξημένο άγχος, παράνοια, ακόμη και ψύχωση.

### **4.3 Ηλικία**

Η γήρανση επηρεάζει το ντοπαμινεργικό σύστημα. Οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες και οι μεταφορείς ντοπαμίνης μειώνονται σε πυκνότητα κάτι που έχει φανεί ότι συσχετίζεται με την εκτελεστική λειτουργία των ηλικιωμένων. Τα γονίδια που σχετίζονται με τη λειτουργία του ντοπαμινεργικού συστήματος συνδέονται πιο έντονα με την βραχυπρόθεσμη μνήμη και τις εκτελεστικές λειτουργίες στα μεταγενέστερα χρόνια της ζωής ενός ανθρώπου παρά στα πιο νεανικά, υποδηλώνοντας ότι η μείωση της λειτουργίας της

ντοπαμίνης που σχετίζεται με την ηλικία κάνει τη γενετική παραλλαγή πιο επιδραστική (Li et al., 2013).

Μελέτες σε υγιείς πληθυσμούς ηλικιωμένων δείχνουν εκτεταμένες ενδείξεις για σταδιακή αλλά διάχυτη μείωση σε διαφορετικούς βιοδείκτες του ντοπαμινεργικού συστήματος. Το δυναμικό δέσμευσης του προσυναπτικού μεταφορέα ντοπαμίνης και του υποδοχέα D2 στο ραβδωτό σώμα δείχνει σαφείς μειώσεις που σχετίζονται με τη γήρανση. Παρόμοια με τις πυκνότητες των υποδοχέων του ραβδωτού σώματος, οι πυκνότητες των υποδοχέων D1 και D2 στις μετωπιαίες περιοχές επηρεάζονται αρνητικά από τη γήρανση. Συλλογικά, τα στοιχεία που βασίζονται σε μελέτες ανθρώπων υποδεικνύουν ελλειπείς πυκνότητες στους εξωραβδωτούς και ραβδωτούς προσυναπτικούς και μετασυναπτικούς δείκτες του συστήματος ντοπαμίνης έως και 10% ανά δεκαετία, ξεκινώντας από την αρχή της τρίτης δεκαετίας της ζωής (Rieckmann et al., 2011). Την τελευταία δεκαετία, γενετικές, ψυχοφυσιολογικές και απεικονιστικές μελέτες του εγκεφάλου έχουν δείξει ότι οι λειτουργίες της ντοπαμίνης στον γερασμένο εγκέφαλο συμβάλλουν στις βλάβες των ηλικιωμένων σε διάφορες πτυχές της γνώσης και της συμπεριφοράς.

Σε αλλαγές που σχετίζονται με την ηλικία στο ντοπαμινεργικό σύστημα στον εγκέφαλο, η σύνθεση ντοπαμίνης, η ικανότητα δέσμευσης της και οι υποδοχείς της μειώνονται. Σύμφωνα με την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων ή PET του φυσιολογικού ηλικιωμένου εγκεφάλου, η σύνθεση ντοπαμίνης μειώνεται σημαντικά στο ραβδωτό σώμα με τη γήρανση. Επιπλέον, οι υποδοχείς ντοπαμίνης D1, D2 και D3 μειώθηκαν. Τα επίπεδα ντοπαμίνης μειώνονται κατά 10% ανά δεκαετία από την πρώιμη ενήλικη ζωή, και σύμφωνα με αυτή την αλλαγή, η γνωστική και κινητική απόδοση μειώνεται. Δηλαδή, με την αύξηση της ηλικίας, μειώνονται όχι μόνο τα επίπεδα της ντοπαμίνης μαζί με τις συνάψεις και τους υποδοχείς, αλλά και εκλείπει η ικανότητα δέσμευσης στη ντοπαμινεργική οδό μεταξύ του μετωπιαίου φλοιού και του ραβδωτού σώματος (Lee and Kim, 2022).

Η πολυπλοκότητα ανάλυσης του γερασμένου νευρικού συστήματος περιλαμβάνει και άλλους νευροδιαβιβαστές. Παρόλο που η ντοπαμίνη φαίνεται να έχει κρίσιμο ρόλο στη συναισθηματική επεξεργασία, το ίδιο συμβαίνει και με την νορεπινεφρίνη, μιας και παρουσιάζουν σημαντικές αλλαγές που σχετίζονται με την ηλικία για αυτό και είναι οι πιο σημαντικοί νευροδιαβιβαστές που σχετίζονται με τη γήρανση. Παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της συναπτικής πλαστικότητας και της νευρογένεσης στον ενήλικο εγκέφαλο. Τα επίπεδα της σεροτονίνης και των νευροτροφικών παραγόντων που προέρχονται από

τον εγκέφαλο μειώνονται με τη γήρανση. Ο αριθμός των υποδοχέων και των μεταφορέων σεροτονίνης μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας. Σύμφωνα με μελέτες PET, μειώνεται ο αριθμός των υποδοχέων 51 στον κερκοφόρο πυρήνα, το κέλυφος φακοειδούς πυρήνα και τον μετωπιαίο εγκεφαλικό φλοιό. Στο ίδιο πλαίσιο, η ικανότητα δέσμησης για τους μεταφορείς σεροτονίνης στον θάλαμο και τον μεσεγκέφαλο είναι επίσης μειωμένη. Επιπλέον, η μονοαμινοξειδάση αυξάνεται με την ηλικία και έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία περισσότερων ελεύθερων ριζών που υπερβαίνουν την εγγενή αντιοξειδωτική διαδικασία (Nikhra, 2017).

Σύμφωνα με τη χολινεργική υπόθεση, η δυσλειτουργία του χολινεργικού συστήματος παίζει ρόλο στη μείωση της μνήμης που παρατηρείται συχνά στη γήρανση και την άνοια. Με τη φυσιολογική γήρανση, χάνεται η ικανότητα δέσμησης από τους νικοτινικούς υποδοχείς. Συγκεκριμένα, οι χολινεργικοί νευρώνες και ορισμένοι νικοτινικοί υποδοχείς ακετυλοχολίνης μειώνονται ή εξαλείφονται ειδικά κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής γήρανσης. Έχει αποκαλυφθεί ότι οι θέσεις δέσμησης νικοτίνης χάνονται σε μεγάλο βαθμό σε άτομα άνω των 40 ετών. Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψη ότι οι νικοτινικοί υποδοχείς ακετυλοχολίνης πυροδοτούν την επανενεργοποίηση της νευρογένεσης από ενδογενή νευρικά βλαστοκύτταρα, είναι αντιληπτό ότι η μείωση τους μπορεί να επηρεάσει τη νευρογένεση (Utkin, 2019).

Οι ορμόνες του φύλου, συμπεριλαμβανομένων των οιστρογόνων και της τεστοστερόνης, παίζουν κρίσιμους ρόλους στη ρύθμιση της δραστηριότητας των νευροδιαβιβαστών, με την πτώση τους να συμβάλλει ενδεχομένως σε διάφορες γνωστικές και συναισθηματικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της γήρανσης. Πιο συγκεκριμένα, τα οιστρογόνα είναι γυναικεία ορμόνη του φύλου και ασκούν πολύπλευρες επιδράσεις στους νευροδιαβιβαστές. Προωθούν τη σύνθεση και την απελευθέρωση της σεροτονίνης και της ντοπαμίνης. Η μείωση των επιπέδων οιστρογόνων κατά την εμμηνόπαυση μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση εναλλαγών της διάθεσης, άγχους και γνωστικής εξασθένησης, δυνητικά συνδεδεμένη με μείωση της σεροτονινεργικής και ντοπαμινεργικής δραστηριότητας (Del Río et al., 2018). Η τεστοστερόνη είναι η ορμόνη που σχετίζεται κυρίως με τους άνδρες αλλά υπάρχει και στις γυναίκες σε μικρότερες ποσότητες. Τα επίπεδα τεστοστερόνης μειώνονται με την ηλικία και στα δύο φύλα. Η τεστοστερόνη έχει μια πολύπλοκη σχέση με τους νευροδιαβιβαστές. Μπορεί να ενισχύσει τη λειτουργία της ντοπαμίνης και να επηρεάσει την παραγωγή του νευροτροφικού παράγοντα BDNF, ο οποίος υποστηρίζει την

ανάπτυξη και την επιβίωση των νευρώνων. Η μείωση της τεστοστερόνης θα μπορούσε να συμβάλει στη γνωστική έκπτωση που σχετίζεται με την ηλικία και σε μειωμένο κίνητρο.

## Κεφάλαιο 5 - Συνέπειες των αλλαγών των επιπέδων των νευροδιαβιβαστών

### 5.1 Νευροεκφυλιστικές παθήσεις

#### 5.1.1 Νόσος Αλτσχάϊμερ

Στον εγκεφαλικό ιστό από ασθενείς με την νόσο αλτσχάϊμερ έχει καταγραφεί η μείωση της ακετυλάσης της χολίνης, της σύνθεσης ακετυλοχολίνης, της πρόσληψης και απελευθέρωσης χολίνης, που είναι βιοδείκτες εκφυλισμού χολινεργικών νευρώνων και χολινεργικής νευροδιαβίβασης. Οι νικοτινικοί υποδοχείς της ακετυλοχολίνης μειώθηκαν δραματικά στους εγκεφάλους ασθενών με αλτσχάϊμερ, μαζί με τη σοβαρή απώλεια χολινεργικών νευρώνων και τη μείωση της δραστηριότητας της ακετυλάσης της χολίνης και της παραγωγής της ίδιας της ακετυλοχολίνης (Haam and Yakel, 2017). Η γνωστική εξασθένηση προκαλείται από τη μείωση της παροχής ακετυλοχολίνης του σώματος και τη διαταραχή του κεντρικού χολινεργικού νευρικού συστήματος. Σχεδόν όλοι οι φλοιοί των ασθενών περιέχουν μη φυσιολογικούς χολινεργικούς νευρώνες. Πρόσφατη έρευνα υποδηλώνει ότι η απώλεια και η δυσλειτουργία των χολινεργικών νευρώνων είναι τα αρχικά σημάδια της παθογένεσης του Αλτσχάϊμερ και ότι αυτοί οι νευρώνες είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι στη συσσώρευση αμυλοειδούς (Revi, 2020). Ανεπαρκείς ποσότητες Ach στη συναπτική σχισμή μπορεί να προκύψουν από τον θάνατο των χολινεργικών νευρώνων και τη μείωση της δραστηριότητας της ακετυλοτρανσφεράσης της χολίνης ή ChAT. Οι αλλαγές στα επίπεδα ακετυλοχολίνης στη συναπτική σχισμή μπορούν επίσης να επηρεάσουν άμεσα τα επίπεδα κατιόντων ασβεστίου στους μετασυναπτικούς νευρώνες επειδή οι νικοτινικοί υποδοχείς στον ιππόκαμπο είναι εξαιρετικά διαπερατοί στο ασβέστιο. Η εισροή  $Ca^{2+}$  ενθαρρύνει τη διέγερση του μετασυναπτικού νευρώνα και επιταχύνει τη συναπτική πλαστικότητα, αλλά ο μηχανισμός με τον οποίο το  $Ca^{2+}$  ρυθμίζει τη συναπτική πλαστικότητα δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητός (Dudai et al., 2022)..

Οι ερευνητές δείχνουν ότι υπάρχει σχέση μεταξύ των μεταβολών της γλυκόζης και του γλουταμινικού οξέος με την ηλικία. Η μείωση της χρήσης γλυκόζης μειώνει τα επίπεδα γλουταμινικού οξέος σε ασθενείς με Αλτσχάϊμερ. Μεταβολές στα εγκεφαλικά επίπεδα γλυκόζης και γλουταμινικού οξέος προηγούνται της εναπόθεσης πλακών Αβ. Η βλάβη των γλουταμινεργικών νευρώνων είναι ιδιαίτερα εμφανής στους εγκεφάλους με Αλτσχάϊμερ. Οι γλουταμινεργικοί νευρώνες είναι ζωτικής σημασίας για τη μνήμη, τη

συναπτική πλαστικότητα και την ανάπτυξη των νευρώνων. Η παθολογική συσσώρευση του γλουταμινικού οξέος το καθιστά μια ισχυρή νευροτοξίνη. Αυτό οφείλεται εν μέρει στη σχετιζόμενη με το χρόνο έκθεση, υπερδιέγερση της μετασυναπτικής απόκρισης για να προκαλέσει αύξηση στην είσοδο ασβεστίου στους νευρώνες (Ribeiro et al., 2017). Η συνεχής ενεργοποίηση των υποδοχέων AMPA και NMDA, των 2 κατηγοριών ιοντοτροπικών υποδοχέων του γλουταμινικού οξέος, προκαλεί τη συνεχή εισροή  $Ca^{2+}$  στους νευρώνες, η οποία προκαλεί υπερφόρτωση ασβεστίου σε πειράματα *in vitro* (Conway, 2020). Η έκφραση του μεταφορέα γλουταμινικού οξέος είναι επίσης μειωμένη στους εγκεφάλους ασθενών με Αλτσχάϊμερ. Το γλουταμινικό οξύ και ο μεταβολίτης N-ακετυλο-ασπαρταμη αποδείχθηκε ότι μειώνονται στον φλοιό και τον ιππόκαμπο ασθενών με αλτσχάϊμερ, επηρεάζοντας το μεταβολισμό του γλουταμινικού οξέος και παρεμποδίζοντας την επιδιόρθωση και την παραγωγή της μυελίνης (Wong et al., 2020). Σε υπερφυσιολογικά επίπεδα στους νευρώνες, το γλουταμινικό οξύ μπορεί να μεσολαβεί στις εκφυλιστικές του επιδράσεις μέσω της υπερδιέγερσης της υπομονάδας NR 2B των υποδοχέων NMDA, προκαλώντας τη δυσρύθμιση του υποδοχέα και με αποτέλεσμα την ανοδική ρύθμιση των αποπτωτικών ρυθμιστικών πρωτεϊνών (Olajide et al., 2021). Ο ιππόκαμπος είναι το μέρος της συναπτικής νευροπλαστικότητας και μια κομβική θέση για τις παθολογικές αλλοιώσεις που σχετίζονται με το αλτσχάϊμερ (Fotuhi et al., 2020). Η συναπτική εισροή  $Ca^{2+}$  στους πυραμιδικούς νευρώνες του ιππόκαμπου μειώνεται από τα ολιγομερή Αβ, τα οποία επιταχύνουν τον θάνατο των νευρικών κυττάρων (Kadoyama et al., 2021) και επηρεάζουν τη συναπτική πλαστικότητα των νευρώνων μειώνοντας την πυκνότητα της δενδριτικής σπονδυλικής στήλης στον ιππόκαμπο και βλάπτοντας τη γνωστική λειτουργία σε ασθενείς με αλτσχάϊμερ (Selkoe, 2008).

Το GABAεργικό σύστημα παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της αναλογίας νευρικής διέγερσης προς αναστολή ως κρίσιμος ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής στο ΚΝΣ (Gassmann and Bettler, 2012). Η άνοια Alzheimer έχει συνδεθεί με διαταραχές του GABAεργικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων των αλλοιωμένων GABAεργικών υποδοχέων και της δυσλειτουργίας των ενζύμων GAD. Σε αυτοψίες εγκεφάλων με την νόσο αλτσχάϊμερ παρατηρήθηκε απώλεια GABAεργικών νευρώνων στον εγκεφαλικό φλοιό, μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου GAD στους νευρώνες του ιππόκαμπου και αυξημένη συγκέντρωση GABA στα φλοιώδη αστροκύτταρα. Σύμφωνα με *in vitro* έρευνα, η μείωση της έκφρασης GAT3 μπορεί να αποτρέψει τα αστροκύτταρα από την

επαναπορρόφηση του GABA και να διαταράξει τον μεταβολισμό του GABA, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει ανισορροπία μεταξύ διεγερτικής και ανασταλτικής μετάδοσης στον εγκέφαλο ασθενών με Αλτσχάϊμερ και παθολογικών τροποποιήσεων που προκαλούνται από τη νόσο (Salcedo et al., 2021). Η ανθρώπινη πρωτεΐνη Ταυ μείωσε το τοπικό επίπεδο του GABA, πιθανώς με την απορρύθμιση της σύνθεσης του GABA μέσω της καταστολής της φωσφορυλίωσης του GAD67 και της αναστολής της παραγωγής του GABA. Ανεπαρκείς εισροές GABA θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε βλάβες διαφοροποίησης και ολοκλήρωσης του δενδρίτη των ανώριμων νευρώνων, που επηρεάζουν τη διέγερση και την αναστολή των τοπικών νευρώνων σε συγκεκριμένες λειτουργικές περιοχές του εγκεφάλου και την παραγωγή των νευρώνων του ιππόκαμπου (Zheng et al., 2020).

Οι ασθενείς με Αλτσχάϊμερ παρουσιάζουν απώλεια νευρώνων 5-HT και μειωμένα επίπεδα 5-HT στον εγκεφαλικό φλοιό. Τα επίπεδα της 5-HT στις φλοιώδεις, μεταιχμιακές, αισθητικές, κινητικές, ραβδωτές και θαλαμικές περιοχές του εγκεφάλου σε ασθενείς με αλτσχάϊμερ με σοβαρή γνωστική εξασθένηση είναι επίσης χαμηλότερα, σε συνδυασμό με μειωμένα επίπεδα πρωτεϊνών μεταφορέων. Επιπλέον, οι υποδοχείς 5-HT συνδέονται επίσης με υποδοχείς GABA, υποδοχείς γλουταμινικού οξέος και υποδοχείς ακετυλοχολίνης για να σχηματίσουν ετεροδιμερή και να αλληλεπιδράσουν με άλλα δίκτυα νευροδιαβιβαστών (Joshi et al., 2020). Περίπου το 50% των ασθενών με Αλτσχάϊμερ εμφανίζουν ποικίλους βαθμούς καταθλιπτικών συμπτωμάτων και τα αποτελέσματα της αυτοψίας δείχνουν ότι ο αριθμός των νευρώνων 5-HT στους εγκεφάλους ασθενών με αλτσχάϊμερ είναι μειωμένος (Bethea, Reddy and Christian, 2017). Η απώλεια ντοπαμινεργικών νευρώνων εμφανίζεται επίσης στον ιππόκαμπο και στην προμετωπιαία περιοχή των ασθενών με αλτσχάϊμερ.

### **5.1.2 Νόσος Πάρκινσον**

Η νόσος του Πάρκινσον (Parkinson's disease, PD) προκύπτει από τη σύνθετη αλληλεπίδραση εκφυλιστικών διεργασιών που καταλήγουν σε μια πολύπλευρη ανισορροπία νευροδιαβιβαστών. Ενώ το χαρακτηριστικό γνώρισμα είναι η μείωση της ντοπαμίνης του ραβδωτού σώματος, μια αυξανόμενη κατανόηση αποκαλύπτει μια ευρύτερη διαταραχή που επηρεάζει αρκετά δίκτυα νευροδιαβιβαστών.

Το Πάρκινσον είναι μια υποκινητική κινητική διαταραχή και προοδευτική νευροεκφυλιστική διαταραχή, η οποία προκύπτει από τον εκλεκτικό εκφυλισμό των

ντοπαμινεργικών νευρώνων της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας και χαρακτηρίζεται από σταθερά κινητικά ελλείμματα συμπεριφοράς. Τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά του Πάρκινσον περιλαμβάνουν τρόμο, βραδυκινησία, ακινησία και ακαμψία (Sharma et al., 2013). Είναι μια προοδευτική νευρολογική διαταραχή που σχετίζεται με την ηλικία και χαρακτηρίζεται από κινητικά συμπτώματα όπως βραδυκινησία, τρόμος, ακαμψία, αστάθεια στάσης και διαταραχές βάδισης, καθώς και μη κινητικά συμπτώματα όπως διαταραχή ύπνου και γνωστική εξασθένηση. Μπορεί να είναι κληρονομική ή ιδιοπαθής, αλλά και οι δύο μορφές χαρακτηρίζονται από νευρωνική απώλεια σε επιλεγμένους πληθυσμούς ευάλωτων νευρώνων. Στην ιδιοπαθή μορφή ο κύριος γνωστός παράγοντας κινδύνου είναι η ηλικία, με μέση ηλικία έναρξης περίπου 60 χρόνια. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι οι άνδρες έχουν περίπου 1,5 φορές περισσότερες πιθανότητες από τις γυναίκες να αναπτύξουν Πάρκινσον, ωστόσο αυτή η διαφορά δεν είναι επαληθεύσιμη από διάφορες μελέτες. Λόγω αυτής της διαφοράς φύλου, πολλές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στα οιστρογόνα ως προστατευτικούς παράγοντες στο Πάρκινσον, αν και η γήρανση μειώνει τη διαφορά στα επίπεδα των ορμονών του φύλου μεταξύ άνδρα και γυναίκας. Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει τον πιθανό ρόλο της μεταβολής των επιπέδων των νευροδιαβιβαστών, της διεγερτικής τοξικότητας, του οξειδωτικού στρες, της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας και της νευροφλεγμονής στην παθοφυσιολογία του Πάρκινσον (Di Michele et al., 2013a).

Παρά αυτούς τους διάφορους προτεινόμενους μηχανισμούς, διάφορες κλινικές και προκλινικές μελέτες έχουν ενοχοποιήσει το αλλοιωμένο επίπεδο των νευροδιαβιβαστών που συμβάλλουν στη δυσλειτουργία του ραβδωτού σώματος, όπως φαίνεται στις κινητικές διαταραχές. Πιστεύεται ότι η εξέλιξη του Πάρκινσον επιδεινώνεται από την αλλαγή στο επίπεδο των νευροδιαβιβαστών και στην πυκνότητα των υποδοχέων τους όπως ντοπαμίνη, νορεπινεφρίνη, σεροτονίνη, GABA, γλουταμινικό οξύ και αδενοσίνη στην περιοχή των βασικών γαγγλίων του μεσεγκεφάλου (Di Michele et al., 2013b). Τα συμπτώματα συμπεριφοράς έχουν αναφερθεί ότι σχετίζονται άμεσα και έμμεσα με την ανισορροπία των νευροδιαβιβαστών στον εγκέφαλο. Τα κύρια νευροπαθολογικά χαρακτηριστικά είναι η εκλεκτική υποτροπή ντοπαμινεργικών νευρώνων στην συμπαγή μοίρα μέλαινας ουσίας μέσω των ακανθωδών νευρώνων στο ραβδωτό σώμα. Η απώλεια αυτών των νευρώνων προκαλεί ανεπάρκεια ντοπαμίνης στα βασικά γάγγλια και συμβάλλει περαιτέρω στη διαταραχή της ισορροπίας όλων των νευροδιαβιβαστών στον εγκέφαλο. Αυτή η διαταραγμένη ισορροπία των νευροδιαβιβαστών συμβάλλει ουσιαστικά στην εξέλιξη



διαταραχών κίνησης όπως και συμβαίνει στο Πάρκινσον (Jamwal and Kumar, 2019). Η παθολογική πλήξη του σεροτονινεργικού συστήματος στον πυρήνα ραφής και του νοραδρενεργικού συστήματος στον υπομέλα τόπο του εγκεφάλου, ιδιαίτερα σε προχωρημένη νόσο, προξενεί διάφορα μη κινητικά συμπτώματα, όπως διαταραχές διάθεσης, διαταραχές ύπνου και δυσλειτουργία του αυτόνομου συστήματος.

Πολυάριθμες κλινικές καθώς και προκλινικές μελέτες κατέδειξαν σημαντική απώλεια των υποδοχέων D2 σε σύγκριση με τους υποδοχείς D1 στην συμπαγή μοίρα μέλαινας ουσίας και στην εξωτερική ωχρά σφαίρα στα πρώιμα στάδια του Πάρκινσον. Διάφορα στοιχεία έχουν δείξει ευπάθεια και στους δύο υποδοχείς D1 και D2 στα τελευταία στάδια της ασθένειας. Ο ντοπαμινεργικός νευρικός πληθυσμός της συμπαγούς μοίρας μέλαινας ουσίας είναι οι πιο ευάλωτοι νευρώνες στο Πάρκινσον λόγω της πολύπλευρης μορφολογίας, της υψηλής απαίτησης για ATP, της υψηλής εισροής ασβεστίου και του μεταβολισμού της ντοπαμίνης (Lees, Hardy and Revesz, 2009).

Η κανονική συγκέντρωση γλουταμινικού οξέος απαιτείται για τη φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου, αλλά η αύξηση της συγκέντρωσής του πέρα από το φυσιολογικό όριο οδηγεί σε διεγερτικό τοξικό νευρικό θάνατο (Dong, Wang and Qin, 2009). Η οξεία απελευθέρωση γλουταμινικού οξέος στην συμπαγή μοίρα μέλαινας ουσίας τόσο από τον εγκεφαλικό φλοιό όσο και από τον πυρήνα υποθαλάμου, είναι ένα από τα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά του Πάρκινσον. Στον εγκέφαλο, η γλουταμινεργική νευρομεταβίβαση παίζει κεντρικό ρόλο στη φυσιολογία εκείνων των συστημάτων που ρυθμίζουν την κινητική δραστηριότητα, ειδικά στα βασικά γάγγλια. Στο Πάρκινσον, η γλουταμινεργική μετάδοση επηρεάζεται σημαντικά, συμβάλλοντας έτσι στην εκφύλιση που εμπλέκεται σε αυτή τη διαταραχή. Οι μεταβολές των νευροδιαβιβαστών σε άμεσες και έμμεσες μέλαιναραβδωτές οδούς που συμβαίνουν στο Πάρκινσον περιλαμβάνουν γλουταμινεργική υπερδραστηριότητα. Έχει προταθεί ότι αυτό το υπερδραστήριο μοτίβο γλουταμινικού οξέος διαδραματίζει διπλό ρόλο. Αφενός, προάγει την διεγερσιτοξικότητα που συμβάλλει στη νευροεκφύλιση, ενώ από την άλλη συμβάλλει στην παθοφυσιολογία των δυσκινησιών και των κινητικών διακυμάνσεων που έχουν συσχετιστεί με τη χρόνια χρήση λεβοντόπα. Αλλαγές στη γλουταμινεργική μετάδοση εντός των βασικών γαγγλίων μπορεί να επιδεινώσουν τη δυσλειτουργία σε όλο το ντοπαμινεργικό δίκτυο. Η ενεργοποίηση των ιοντοτρόπων υποδοχέων γλουταμινικού οξέος ξεκινά την εισροή ιόντων  $Ca^{2+}$ , η οποία πυροδοτεί περαιτέρω μια ποικιλία επιζήμιων αποτελεσμάτων.

Έχει προταθεί σημαντική μεταβολή στην GABAεργική νευροδιαβίβαση εντός του βασικού δικτύου γαγγλίων στο Πάρκινσον. Έχει τεκμηριωθεί ότι τα επίπεδα έκφρασης των υποδοχέων GABAA και GABAB βρέθηκαν να αλλάζουν ενώ τα επίπεδα δέσμησης των υποδοχέων GABAA και του mRNA βρέθηκαν να είναι μειωμένα στην εσωτερική ωχρά σφαίρα και στη δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας των ατόμων με Πάρκινσον.

Η ανισορροπία των νευροδιαβιβαστών στα βασικά γάγγλια έχει θεωρηθεί ως κύριος ένοχος που συμβάλλει ουσιαστικά στην παθοφυσιολογία των διαταραχών κίνησης. Σημαντικά στοιχεία από κλινικές και προκλινικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η αλλοιωμένη ανισορροπία των νευροδιαβιβαστών στην περιοχή των βασικών γαγγλίων, συγκεκριμένα η ντοπαμίνη, το γλουταμινικό οξύ και το GABA είναι αποκλειστικά υπεύθυνα για τα συμπεριφορικά και κινητικά ελλείμματα όπως παρατηρούνται στο Πάρκινσον. Η καλύτερη κατανόηση αυτών των μηχανισμών θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως βάση για τους επιστήμονες να αναπτύξουν πιο αποτελεσματικά φάρμακα για διαταραχές κίνησης που σχετίζονται με την ανισορροπία νευροδιαβιβαστών. Πάντως, μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι η αποκατάσταση της ισορροπίας των νευροδιαβιβαστών στον εγκέφαλο μπορεί να αποτρέψει ή να καθυστερήσει τα συμπτώματα των διαταραχών κίνησης (Jamwal and Kumar, 2019).

### **5.1.3 Νόσος του Huntington**

Το Huntington είναι μια προοδευτική νευροεκφυλιστική και υπερκινητική διαταραχή κίνησης που προκύπτει από μετάλλαξη στο γονίδιο huntingtin και χαρακτηρίζεται από προοδευτικά κινητικά και μη κινητικά συμπτώματα. Το παθολογικό χαρακτηριστικό στο οποίο βασίζεται το Huntington είναι ο εκλεκτικός εκφυλισμός των GABAεργικών μέσου ακανθωτών νευρώνων στους πυρήνες του ραβδωτού σώματος των βασικών γαγγλίων. Τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά του Huntington περιλαμβάνουν τόσο ακούσιες κινήσεις, η ονομαζόμενη χορεία, όσο και ακαμψία ή δυστονία και μη φυσιολογικές κινήσεις των ματιών (Jamwal and Kumar, 2015). Έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην αποσαφήνιση της παθοφυσιολογικής βάσης αυτών των διαταραχών, αλλά ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός μέχρι σήμερα.

Η μη φυσιολογική λειτουργία ντοπαμίνης συμβάλλει σημαντικά στα κινητικά και γνωστικά συμπτώματα στο Huntington. Πολυάριθμα βήματα έχουν δείξει ότι το αυξημένο επίπεδο ντοπαμίνης στη νόσο διεγείρει τη χορεία ενώ η πτώση της ντοπαμίνης προκαλεί

ακίνησια, παράγοντας έτσι διφασική κίνηση στην πρώιμη και όψιμη φάση της ασθένειας. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν αυξημένα επίπεδα ντοπαμίνης στον εγκέφαλο ασθενών με Huntington και θεωρήθηκε ότι οι παράγοντες μείωσης της ντοπαμίνης και οι αγωνιστές των υποδοχέων ντοπαμίνης θα μπορούσαν να έχουν θεραπευτική αξία (Jamwal and Kumar, 2019). Αργότερα, κλινικές μελέτες αποκάλυψαν ότι το επίπεδο ντοπαμίνης αυξάνεται στα πρώιμα στάδια της νόσου ενώ μειώνεται σε ασθενείς με Huntington τελικού σταδίου. Ως εκ τούτου, συνήχθη το συμπέρασμα ότι η εξέλιξη της νόσου δείχνει διφασικές και χρονοεξαρτώμενες αλλαγές σε σχέση με το επίπεδο ντοπαμίνης. Έχει αποδειχθεί ότι η νευρομεταβίβαση της ντοπαμίνης διαταράσσεται πολύ νωρίς στην νόσο, όπως υποδεικνύεται από τη μείωση της πυκνότητας των υποδοχέων D1 και D2 του ραβδωτού σώματος, ακόμη και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς (Van Oostrom et al., 2009). Σημαντική απώλεια του υποδοχέα D2 έχει αναφερθεί στον εγκέφαλο ασθενών. Οι υποδοχείς D1 αντιμετωπίζουν μέτρια μείωση της πυκνότητάς τους στην συμπαγή μοίρα μέλαινας ουσίας και εξωτερική ωχρά σφαίρα στις πρώιμες φάσεις της ασθένειας. Είναι απαραίτητη η διεξαγωγή μελλοντικών μελετών σχετικά με τη δυναμική απελευθέρωσης ντοπαμίνης στο Huntington για να αναλυθούν οι αλλαγές στα επίπεδα ντοπαμίνης που συμβαίνουν στα πρώιμα και στα τελευταία στάδια της νόσου.

Η περιττή ενεργοποίηση της σηματοδότησης γλουταμινικού οξέος, η μείωση της πρόσληψης γλουταμινικού οξέος από τα νευρογλοιακά κύτταρα και η υπερευαισθησία των μετασυναπτικών υποδοχέων γλουταμινικού στους ραβδωτούς νευρώνες, οδηγεί σε αλλοίωση της ομοιόστασης  $Ca^{2+}$ , δυσλειτουργία μιτοχονδρίου και θάνατο του μιτοχονδριακού ακανθώδεις νευρώνες. Εκλεκτική απώλεια των υποδοχέων NMDA και AMPA έχει αναφερθεί τόσο στο ραβδωτό σώμα όσο και στο φλοιό ασθενών με Huntington (Dong, Wang and Qin, 2009), ενώ ορισμένες μελέτες έχουν αναφέρει ασήμαντη απώλεια στους κερκοφόρους πυρήνες του ραβδωτού σώματος και απέρριψαν οποιαδήποτε πιθανή αλλαγή στον φλοιό. Μειωμένη πρόσληψη γλουταμινικού οξέος έχει αναφερθεί στον προμετωπιαίο φλοιό ασθενών με Huntington, υποδεικνύοντας ότι η αλλοιωμένη πρόσληψη γλουταμινικού οξέος μπορεί να είναι υπεύθυνη για την κινητική δυσλειτουργία και τον νευροεκφυλισμό.

Το GABA έχει θεωρηθεί ότι είναι υπεύθυνο για τις αυθόρμητες ακούσιες κινήσεις στο Huntington (Johnston and Duty, 2003). Τα GABAεργικά MSNs είναι ο πιο άφθονος νευρικός πληθυσμός στο ραβδωτό σώμα με ποσοστό άνω του 90% και πιο ευάλωτοι σε

νευροεκφυλισμό στο Huntington. Έχει τεκμηριωθεί ότι μειωμένα επίπεδα GAD και GABA βρέθηκαν στους μεταθανάτιους εγκεφάλους που έπασχαν (Hickey and Chesselet, 2003). Περαιτέρω, έχει αποκαλυφθεί ότι οι μεγαλύτεροι ασπινώδεις ενδονευρώνες παραμένουν ανεπηρέαστοι ενώ οι ακανθώδεις νευρώνες χάνονται βάνουσα στα πρώιμα στάδια. Η πρώιμη απώλεια των υποδοχέων GABA στο ραβδωτό σώμα πιθανώς αντιπροσωπεύει τον νευροεκφυλισμό του ραβδωτού σώματος. Οι αλλαγές στη σηματοδότηση GABA δεν περιρίζονται στην περιοχή του ραβδωτού σώματος, αλλά αναφέρονται επίσης μειωμένα επίπεδα GAD και GABA στον εγκεφαλικό φλοιό. Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι η ανισορροπία μεταξύ ανασταλτικών νευροδιαβιβαστών και διεγερτικών νευροδιαβιβαστών έμμεσης και άμεσης οδού συμβάλλει σημαντικά στην παθοφυσιολογία της νόσου.

Είναι τεκμηριωμένο ότι οι υποδοχείς CB1 συνεντοπίζονται με τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς, δηλαδή τους υποδοχείς D1 και D2. Επιπλέον, η ενεργοποίηση του υποδοχέα CB1 από ενδογενείς συνδέτες ή αγωνιστή κανναβινοειδών έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή των ντοπαμινεργικών υποδοχέων D1 και D2 στο ραβδωτό σώμα. Αυτή η αναστολή του ντοπαμινεργικού συστήματος από τα κανναβινοειδή μπορεί να συσχετιστεί καλά με μειωμένες κινητικές λειτουργίες και καταστολή, συμπτώματα ταυτόσημα με την νόσο.

## **5.2 Διαταραχές ψυχικής υγείας**

### **5.2.1 Αγχώδεις διαταραχές**

Ένας αυξανόμενος όγκος ερευνών υποστηρίζει την συσχέτιση μεταξύ της δυσλειτουργίας των σεροτονινεργικών, νοραδρενεργικών και ντοπαμινεργικών συστημάτων στις νευροβιολογικές διεργασίες και τις αγχώδεις διαταραχές. Οι φυσιολογικές αλλαγές που κρύβονται πίσω από την μη φυσιολογική νευροδιαβίβαση μπορεί να οφείλονται είτε σε μειωμένη προσυναπτική απελευθέρωση αυτών των νευροδιαβιβαστών είτε σε ανώμαλες μεταγωγές σήματος, συμβάλλοντας έτσι στις αλλαγές στη ρύθμιση ή τη λειτουργία των υποδοχέων και στην εξασθενημένη ενδοκυτταρική επεξεργασία σήματος. Μεταθανάτιες και βιοχημικές μελέτες έχουν δείξει αλλοιωμένες συγκεντρώσεις των μεταβολιτών των συγκεκριμένων νευροδιαβιβαστών σε περιοχές του εγκεφάλου που συμβάλλουν σημαντικά στη ρύθμιση της διάθεσης και των κινήτρων σε ασθενείς με αγχώδεις διαταραχές (Liu, Zhao and Guo, 2018).

Αρκετές σημαντικές περιοχές του εγκεφάλου, όπως η αμυγδαλή, ο φλοιός και ο πυρήνας της ράχης εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της διαταραχής. Ο ρόλος του νησιωτικού φλοιού είναι επίσης κρίσιμος στην παθοφυσιολογία. Συγκεκριμένα, μελέτες έχουν αναφέρει μειωμένη δεσμευτική ικανότητα του υποδοχέα 5-HT<sub>1A</sub> στο νησιωτικό φλοιό, την αμυγδαλή, τον πρόσθιο φλοιό, τον έσω προμετωπιαίο φλοιό και τον πυρήνα της ραφής στη διαταραχή πανικού, μια υποκατηγορία των αγχώδων διαταραχών (Nash et al., 2008). Μια άλλη μελέτη ανέφερε μειωμένη δέσμευση του υποδοχέα 5-HT<sub>1A</sub> στο νησιωτικό φλοιό, την αμυγδαλή και τον πρόσθιο φλοιό του περιβλήματος στη διαταραχή κοινωνικού άγχους (Lanzenberger et al., 2007). Αξιοσημείωτο είναι πως η υπερβολική ενεργοποίηση του νησιωτικού και κυκλικού φλοιού μπορεί να είναι προγνωστική για αγχώδη χαρακτηριστικά (Vicario et al., 2017). Σε συγκεκριμένη μελέτη, οι επιρρεπείς στο άγχος συμμετέχοντες εμφάνισαν αυξημένη ενεργοποίηση στην αμφοτερόπλευρη πρόσθια ραχιαία νησίδα ως απόκριση στην πρόβλεψη ενός επιβλαβούς γεγονότος (Alvarez et al., 2015). Τέλος, τα χαμηλά επίπεδα 5-HT στο κεντρικό νευρικό σύστημα είναι επίσης υψηλός κίνδυνος για την αγχώδη διαταραχή. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η σεροτονινεργική δραστηριότητα έχει αντίκτυπο στην εγκεφαλική δραστηριότητα και παρέχουν ενδείξεις αλλοιωμένης νευροδιαβίβασης της σεροτονίνης σε πολλαπλές εγκεφαλικές περιοχές ή δίκτυα στην παθοφυσιολογία της διαταραχής.

Τα συμπτώματα του άγχους θεωρείται ότι προκαλούνται και από την υπερκινητικότητα της νορεπινεφρίνης στο ΚΝΣ. Σε συνθήκες στρες, ο παράγοντας απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης μπορεί να ενεργοποιήσει την ενεργειακή οδό νορεπινεφρίνης στον κροταφικό ιππόκαμπο, η οποία απελευθερώνει νορεπινεφρίνη και προκαλεί συμπτώματα εγρήγορσης και άγχους (Muntner, 2010). Επιπρόσθετα, ερευνητές παρατήρησαν αυξημένες συγκεντρώσεις κατεχολαμινών στον ορό σε ασθενείς με γενικευμένη αγχώδη διαταραχή, υποδεικνύοντας την περίσσεια της νορεπινεφρίνης (Homan et al., 2015). Τα προκαταρκτικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι ο πολυμορφισμός ενός νουκλεοτιδίου που εμπλέκεται στη λειτουργία των αδρενεργικών υποδοχέων είναι ένας παράγοντας ευαισθησίας για την γενική αγχώδη διαταραχή (Zhang et al., 2017).

Μελέτες έχουν δείξει μειωμένη πυκνότητα μεταφορέων ντοπαμίνης και δέσμευση του υποδοχέα D<sub>2</sub> στο ραβδωτό σώμα σε ασθενείς με διαταραχή κοινωνικού άγχους σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (Shin and Liberzon, 2009). Οι αναστολές ντοπαμίνης μπορούν να αυξήσουν τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων κοινωνικού φόβου. Επιπλέον,

το επίπεδο του ομοβανλικού οξέος, ενός μεταβολίτη ντοπαμίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, είχε χαμηλότερο επίπεδο σε ασθενείς με καταθλιπτική συννοσηρότητα με κοινωνικό φόβο (Liu, Zhao and Guo, 2018). Έτσι, προκύπτει το πόρισμα ότι μπορεί να παρουσιάζεται δυσλειτουργία των υποδοχέων ντοπαμίνης ή της ίδιας της ντοπαμίνης σε ασθενείς με την διαταραχή.

Επιπλέον, η δραστηριότητα των ντοπαμινεργικών νευρώνων στο κοιλιακό ραβδωτό σώμα θα μπορούσε να επηρεάσει τη δραστηριότητα στην νήσο του Reil, η οποία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη της σοβαρότητας των συμπτωμάτων των αγχωδών διαταραχών. Υπήρξαν ενδείξεις ότι η μείωση της έκφρασης των υποδοχέων ντοπαμίνης στα ραβδωτό σώμα και η υπερδραστηριότητα της νήσου και του παρακείμενου στομίου εμπλέκονται σε αλλαγές διάθεσης και συναφείς συμπεριφορές όπως η διατροφική διαταραχή (Frank et al., 2012).

### **5.2.2 Κατάθλιψη**

Δυσλειτουργίες των συστημάτων του GABA ή και του γλουταμινικού οξέος εμπλέκονται όλο και περισσότερο στην αιτιολογία της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής. Έχει προταθεί ότι οι αλλαγές στους δύο αυτούς νευροδιαβιβαστές έχουν ως αποτέλεσμα ανισορροπία αναστολής και διέγερση.

Μια κύρια υπόθεση για την παθοφυσιολογία της κατάθλιψης, η υπόθεση των μονοαμινών, υποστηρίζει ότι η κατάθλιψη προκαλείται από μια αλλαγή στα επίπεδα μιας ή περισσότερων μονοαμινών, συμπεριλαμβανομένης της σεροτονίνης (5-HT), της νορεπινεφρίνης και της ντοπαμίνης (DA).

Απόδειξη γιατί η σεροτονινεργική θεωρία περιλαμβάνει το εύρημα ότι οι μεταβολίτες της σεροτονίνης μειώνονται σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Επιπλέον, η χρόνια αντικαταθλιπτική θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι ρυθμίζει προς τα κάτω τους ανασταλτικούς προσυναπτικούς σωματοδενδριτικούς αυτοϋποδοχείς 5-HT<sub>1A</sub>. Καθώς αυτοί οι προσυναπτικοί αυτοϋποδοχείς αναστέλλουν την απελευθέρωση 5-HT, η προς τα κάτω ρύθμισή τους αυξάνει την πιθανότητα απελευθέρωσης 5-HT, η οποία έχει συσχετιστεί με την αντικαταθλιπτική απόκριση. Ομοίως, η εξάντληση της τρυπτοφάνης, ενός απαραίτητου αμινοξέος που απαιτείται για τη σύνθεση 5-HT, έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί συμπτώματα κατάθλιψης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν επιτυχώς σε θεραπεία για κατάθλιψη με ένα αντικαταθλιπτικό. Αυτά τα ευρήματα

υποδηλώνουν ότι τα αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης είναι απαραίτητα για τα αποτελέσματα των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, αν και η μείωση της σεροτονίνης από μόνη της μπορεί να μην είναι επαρκής για να προκαλέσει συμπτώματα κατάθλιψης. Επιπλέον, γενετικές ανωμαλίες στη σεροτονινεργική μετάδοση έχουν συνδεθεί με την κατάθλιψη. Για παράδειγμα, η πολυμορφική περιοχή που συνδέεται με τη σεροτονίνη (5-HTTLPR), είναι μια εκφυλισμένη επανάληψη στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον μεταφορέα σεροτονίνης (SLC6A4). Ο γονότυπος s/s αυτής της περιοχής σχετίζεται με μείωση της έκφρασης της σεροτονίνης, που σχετίζεται με αυξημένη ευαλωτότητα στην κατάθλιψη. Ομοίως, η παραλλαγή G(-1019) της περιοχής προαγωγέα Htr1A που ελέγχει την έκφραση του αυτουποδοχέα 5-HT1A σχετίζεται με μειωμένη έκφραση του υποδοχέα 5-HT1A. Και οι δύο αυτοί πολυμορφισμοί έχουν συσχετιστεί με μειωμένη συναισθηματική ρύθμιση και καταθλιπτικά συμπτώματα (Avshalom et al., 2010).

Το χρόνιο στρες πιστεύεται ότι μεταβάλλει το νοραδρενεργικό σύστημα, το οποίο σχετίζεται αναπόσπαστα με το νευροενδοκρινικό και το ανοσοποιητικό σύστημα. Για παράδειγμα, το χρόνιο στρες οδηγεί σε αύξηση της δραστηριότητας της υδροξυλάσης της τυροσίνης, του ενζύμου που εμπλέκεται στη σύνθεση της νορεπινεφρίνης, στον *ceuleus* τόπο. Το στρες διεγείρει επίσης την παραγωγή και την απελευθέρωση της νορεπινεφρίνης προκαλώντας την αυξημένη έκκριση του παράγοντα απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης (CRF) από τον υποθάλαμο, ο οποίος με τη σειρά του πυροδοτεί την απελευθέρωση ACTH από την υπόφυση, η οποία στη συνέχεια διεγείρει τα επινεφρίδια να απελευθερώσει νορεπινεφρίνη και κορτιζόλη (Dean and Keshavan, 2017).

Αυτά περιλαμβάνουν το γεγονός ότι ορισμένα νευροβλαστικά συμπτώματα κατάθλιψης, συμπεριλαμβανομένης της ανηδονίας και του μειωμένου κινήτρου, σχετίζονται με δυσλειτουργία του συστήματος ανταμοιβής, καθώς και την αναγνώριση ότι οι πρωτογενείς νευρολογικές διαταραχές της παραγωγής ντοπαμίνης, όπως η νόσος του Πάρκινσον, μπορούν να προκαλέσουν κατάθλιψη. Τέλος, το γεγονός ότι οι αντικαταθλιπτικοί παράγοντες όπως η βουπροπιόνη αυξάνουν τα επίπεδα ντοπαμίνης στον εγκέφαλο παρέχει έμμεσα στοιχεία για το ρόλο της ντοπαμίνης στη ρύθμιση της διάθεσης. Η κατάθλιψη ως διαταραχή του μεσολυμβιακού συστήματος, κατά την οποία ένα άτομο που έχει υποστεί σημαντικό άγχος ή απώλεια αναπτύσσει διακοπή της οδού ανταμοιβής, η οποία βιώνεται ως ανηδονία και απόγνωση (Watt and Panksepp, 2009). Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, μελέτες έχουν δείξει ότι το χρόνιο στρες προκαλεί νευροπροσαρμοστικές αλλαγές στη

ντοπαμινεργική μεσολιμβική οδό και ότι αυτές οι αλλαγές εμπλέκονται στην αλλοιωμένη έκφραση του νευροτροφικού παράγοντα (BDNF) που προέρχεται από τον εγκέφαλο και στη νευροπλαστικότητα (Nestler and Carlezon, 2006).

Το γλουταμινικό έχει επίσης εμπλακεί στη ρύθμιση της διάθεσης. Το γεγονός ότι η κεταμίνη, ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα NMDA, δρα ως ισχυρό και ταχείας δράσης αντικαταθλιπτικό έχει οδηγήσει σε μεγάλο ενδιαφέρον για το γλουταμινεργικό σύστημα ως πιθανό στόχο για αντικαταθλιπτική θεραπεία. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η κεταμίνη οδηγεί σε ταχεία αντικαταθλιπτική δράση, η οποία εμφανίζεται σε ώρες και όχι σε εβδομάδες, όπως συμβαίνει με τα παραδοσιακά αντικαταθλιπτικά (Machado-Vieira, Henter and Zarate, 2017). Η κεταμίνη έχει υποτεθεί ότι δρα μέσω του ανταγωνισμού των υποδοχέων NMDA στους GABA-εργικούς ενδονευρώνες, ο οποίος μειώνει την αναστολή της απελευθέρωσης γλουταμικού στους γλουταμινεργικούς νευρώνες. Αυτή η αναστολή οδηγεί σε ένα κύμα γλουταμικού, με το γλουταμικό στη συνέχεια να συνδέεται επιλεκτικά με τους υποδοχείς AMPA. Η αυξημένη διέγερση των υποδοχέων AMPA οδηγεί σε αρκετούς καταρράκτες δεύτερου αγγελιοφόρου, συμπεριλαμβανομένης της αναστολής eEF2k, της αναστολής GSK-3 και της ενεργοποίησης του mTOR, που όλα οδηγούν σε αυξημένη νευροπλαστικότητα. Η κεταμίνη έχει επίσης αποδειχθεί ότι αυξάνει την απελευθέρωση BDNF στους πυραμιδικούς νευρώνες του ιππόκαμπου, γεγονός που αυξάνει επίσης τη νευροπλαστικότητα (Iadarola et al., 2015). Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι το γλουταμικό μπορεί να εμπλέκεται στη ρύθμιση της διάθεσης, πιθανώς μέσω της διατήρησης της νευροπλαστικότητας.

### **5.2.3 Σχιζοφρένεια**

Η σχιζοφρένεια είναι μια ψυχολογική διαταραχή, πολύ πιο δύσκολη στη διάγνωση από άλλες ψυχικές διαταραχές, καθώς μοιράζεται παρόμοια συμπτώματα με την ψύχωση. Αποδεκτό είναι πως ένας παράγοντας εμφάνισης της σχιζοφρένειας είναι λόγω χημικής ανισορροπίας στον εγκέφαλο. Μελέτες δείχνουν ότι νευροδιαβιβαστές όπως η ντοπαμίνη, το γλουταμικό, το GABA, η σεροτονίνη και η ωκυτοκίνη είναι κυρίως υπεύθυνοι για τη σχιζοφρένεια, μεταξύ των οποίων η ντοπαμίνη συμβάλλει περισσότερο.

Η ντοπαμίνη, λοιπόν, παίζει σημαντικό ρόλο στα συμπτώματα της σχιζοφρένειας. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το εύρημα της σύνδεσης μεταξύ γονιδίων, στρες και ντοπαμίνης στην ανάπτυξη της σχιζοφρένειας. Ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι στη



σχιζοφρένεια, η ντοπαμίνη απελευθερώνεται στον αμβλύ φλοιό (Howes et al., 2017). Οποιαδήποτε παρέμβαση στο νευρικό δίκτυο της ντοπαμίνης μπορεί να οδηγήσει σε διάφορες διαταραχές, και μία από τις πιο συνηθισμένες είναι η απώλεια μνήμης. Οι δυσκολίες στη διατήρηση της μνήμης για την εκτέλεση καθημερινών εργασιών παρατηρούνται στη σχιζοφρένεια. Κατά τη διάρκεια της σχιζοφρένειας, ο ασθενής δεν μπορεί να εκτελέσει τυπικές καθημερινές εργασίες καθώς τα νευρικά σήματα δεν μεταδίδονται επαρκώς

Κατά τη διάρκεια της σχιζοφρένειας, όταν ο ασθενής χάνει τον κοινωνικό του δεσμό και τις σεξουαλικές του επιθυμίες, διάφορες μελέτες δείχνουν ότι αυτό οφείλεται σε παρεμβολή στο μονοπάτι της ωκυτοκίνης (Bartz et al., 2011). Οι ασθενείς έχουν χαμηλό επίπεδο ωκυτοκίνης λόγω του οποίου αναπτύσσονται αρνητικά συμπτώματα, όπως μειωμένη εμπιστοσύνη, κοινωνική απόσυρση, απομόνωση και συναισθήματα συντριβής. Μετά τη χορήγηση ωκυτοκίνης, οι ασθενείς ήταν σε θέση να αναγνωρίσουν ακριβέστερα τα συναισθήματά τους. Αυτή η ορμόνη είναι επίσης υπεύθυνη για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας λόγω των αντιψυχωσικών της δυνατοτήτων (MacDonald and Feifel, 2012).

Κατά τη διάρκεια της σχιζοφρένειας, ο ασθενής δεν μπορεί να διατηρήσει τη μνήμη του και έχει δυσκολίες στη διαμόρφωση δεξιοτήτων που γνώριζε ήδη. Κάτι τέτοιο δείχνει άμεσα ότι υπάρχει κάτι που συνδέεται με τον ρόλο του γλουταμινικού οξέος. Διαφορετικές μελέτες διαπίστωσαν ότι τα άτομα που κινδυνεύουν να αναπτύξουν σχιζοφρένεια μπορεί να έχουν υπερβολική δραστηριότητα γλουταμινικού οξέος σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου. Καθώς η ασθένεια εξελίσσεται, αυτές οι περιοχές του εγκεφάλου μπορεί να μην έχουν αρκετή δραστηριότητα γλουταμινικού οξέος (Bansal and Chatterjee, 2021).

Εκ των πραγμάτων, το συμπέρασμα που μπορεί να συναχθεί από τις πρώτες, ακόμμη, έρευνες για τη σχιζοφρένεια, η ντοπαμίνη θεωρείται ο πιο κρίσιμος νευροδιαβιβαστής στη διαμόρφωση της. Με νέες λεπτομέρειες για τους διάφορους νευροδιαβιβαστές που εμπλέκονται στη σχιζοφρένεια, είναι σημαντικό να μην παραλειφθεί η ανακάλυψη δυναμικής σύνδεσης μεταξύ τους και τις διάφορες επιπτώσεις τους στον ασθενή (Bansal and Chatterjee, 2021).

#### **5.2.4 Διπολική διαταραχή**

Η διπολική διαταραχή είναι μια μοναδική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από διακυμάνσεις μεταξύ των καταστάσεων κατάθλιψης και μανίας, διακρίνοντάς την από άλλες

ψυχιατρικές διαταραχές όπως η σχιζοφρένεια και η μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Η αυξημένη χολινεργική λειτουργία αποτελεί τη βάση της κατάθλιψης, ενώ η αυξημένη ενεργοποίηση των κατεχολαμινών αποτελεί τη βάση της μανίας. Η αυξημένη λειτουργική ακετυλοχολίνη κατά τη διάρκεια της κατάθλιψης μπορεί να επηρεάσει τόσο τους μουςκαρινικούς όσο και τους νικοτινικούς υποδοχείς ακετυλοχολίνης με αντισταθμιστικό τρόπο. Από την άλλη πλευρά, η αυξημένη λειτουργική ντοπαμίνη και νορεπινεφρίνη κατά τη διάρκεια της μανίας μπορεί να επηρεάσει την έκφραση των υποδοχέων και τη λειτουργία των μεταφορέων επαναπρόσληψης ντοπαμίνης. Παρά τα αυξανόμενα στοιχεία που υποστηρίζουν αυτήν την υπόθεση, λείπει μια σχέση μεταξύ αυτών των δύο συστημάτων νευροδιαβιβαστών που θα μπορούσε να εξηγήσει τον κύκλο μεταξύ καταστάσεων κατάθλιψης και μανίας (Van Enkhuizen et al., 2015).

Μειωμένη δέσμευση με τον μουςκαρινικό υποδοχέα M2 παρατηρήθηκε στον πρόσθιο φλοιό των ατόμων με διπολική κατάθλιψη σε σύγκριση με υγιή άτομα. Αυτή η μειωμένη δέσμευση υποδοχέα M2 πιθανότερα συνέβη λόγω αυξημένων επιπέδων της ενδογενούς ακετυλοχολίνης και όχι μειωμένου πλήθους των ίδιων των υποδοχέων. Στην ίδια μελέτη, η πυκνότητα των υποδοχέων M2 και M4 ήταν αναλλοίωτη σε άτομα με διπολική διαταραχή σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα (Zavitsanou et al., 2005). Ακόμη, παρατηρήθηκε μειωμένη σύνδεση των υποδοχέων M2 και M3 σε διακριτές περιοχές του μετωπιαίου φλοιού ασθενών με διπολική διαταραχή και μειωμένη δέσμευση των υποδοχέων M2 μόνο σε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (Gibbons et al., 2009). Συνολικά, αυτή η πιθανή μειωμένη πυκνότητα υποδοχέων θα μπορούσε να αντανακλά έναν αντισταθμιστικό μηχανισμό για τη διατήρηση της φυσιολογικής χολινεργικής δραστηριότητας ως αποτέλεσμα της μακροχρόνιας υπερχολινεργίας στην διπολική διαταραχή.

Καταστάσεις που χαρακτηρίζονται όχι μόνο από διέγερση ψυχοκινητικότητας και συναισθηματικότητας αλλά και από διαταραγμένη σκέψη μπορούν να εντοπιστούν κατά την υπερδιεγερμένη δραστηριότητα του αισθητηριοκινητικού και διακριτικού δικτύου και μπορεί να εκδηλωθούν στις μανιακές καταστάσεις. Η επικράτηση της ντοπαμίνης έναντι της σηματοδότησης σεροτονίνης, μπορεί να οδηγήσει σε ανώμαλη σύζευξη στον εξωτερικό και εσωτερικό υποφλοιώδη βρόχο (Martino et al., 2020). Αυτό μπορεί να εκδηλωθεί με διέγερση ψυχοκινητικών και συναισθηματικών αποκρίσεων που οδηγούνται κυρίως από εξωτερικά ερεθίσματα από το τρέχον περιβάλλον. Από την άλλη πλευρά, μια ταυτόχρονη αύξηση της σηματοδότησης ντοπαμίνης και σεροτονίνης θα μπορούσε να οδηγήσει

σε συνδυασμένη ενίσχυση της δραστηριότητας των παραπάνω δικτύων, που εκδηλώνεται σε μια καθολική ενεργοποίηση με διέγερση ψυχοκινητικών και συναισθηματικών αποκρίσεων που διαμεσολαβούνται κυρίως από τη σκέψη (Conio et al., 2020).

Καταστάσεις που χαρακτηρίζονται όχι μόνο από αναστολή της ψυχοκινητικότητας και της συναισθηματικότητας αλλά και από διαταραγμένη σκέψη μπορούν να εντοπιστούν κατά την υποδιεγερμένη δραστηριότητα του αισθητηριοκινητικού και διακριτικού δικτύου και μπορεί να εκδηλωθούν στις καταθλιπτικές καταστάσεις. Η επικράτηση της σεροτονίνης έναντι της σηματοδότησης της ντοπαμίνης μπορεί να οδηγήσει σε διακοπή της επεξεργασίας πληροφοριών στον εξωτερικό και εσωτερικό υποφλοιώδη και φλοιώδη βρόχο (Martino et al., 2020). Από την άλλη πλευρά, ένα ταυτόχρονο έλλειμμα στη σηματοδότηση των δύο αυτών νευροδιαβιβαστών θα μπορούσε να οδηγήσει σε έλλειμμα και αποσύνδεση της δραστηριότητας των παραπάνω δικτύων, η οποία εκδηλώνεται με μια καθολική διακοπή λειτουργίας ψυχοκινητικών, συναισθηματικών και νοητικών λειτουργιών (Conio et al., 2020).

Καταστάσεις που χαρακτηρίζονται όχι μόνο από διάσταση μεταξύ ψυχοκινητικότητας και συναισθηματικότητας αλλά και από διαταραγμένη σκέψη μπορούν να εντοπιστούν κατά την διάσταση μεταξύ της δραστηριότητας του αισθητηριοκινητικού και διακριτικού δικτύου και μπορεί να εκδηλωθούν στις μικτές καταστάσεις. Μια αύξηση της οπιοειδικής σηματοδότησης μπορεί να οδηγήσει σε επικράτηση της δραστηριότητας του διακριτικού δικτύου έναντι της δραστηριότητας του αισθητηριοκινητικού δικτύου, η οποία μπορεί να απομονωθεί, και έτσι να προκαλέσει χαμηλή σηματοδότηση σεροτονίνης, ή να συσχετιστεί με αυξημένη δραστηριότητα του δικτύου προεπιλεγμένης λειτουργίας, κάτι που θα προκαλέσει υψηλή νευροδιαβίβαση σεροτονίνης, που εκδηλώνεται με διέγερση συναισθηματικών αποκρίσεων. Αντίθετα, μια μείωση της οπιοειδικής σηματοδότησης μπορεί να οδηγήσει σε επικράτηση της δραστηριότητας του αισθητηριοκινητικού δικτύου έναντι της δραστηριότητας του διακριτικού δικτύου, η οποία μπορεί να απομονωθεί, και έτσι να προκαλέσει χαμηλή σηματοδότηση σεροτονίνης, ή να συσχετιστεί με αυξημένη δραστηριότητα του δικτύου προεπιλεγμένης λειτουργίας, κάτι που θα προκαλέσει υψηλή νευροδιαβίβαση σεροτονίνης, που εκδηλώνεται σε διέγερση ψυχοκινητικών αποκρίσεων (Rocchi et al., 2020).

## 5.3 Νευροαναπτυξιακές διαταραχές

### 5.3.1 Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής/Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ)

Η Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας ή ΔΕΠΥ είναι μια πολύπλοκη νευροψυχιατρική πάθηση που είναι γνωστό ότι προκαλεί πολλές αλλαγές στις δομικές και λειτουργικές πτυχές καθώς και στη νευροχημεία του εγκεφάλου (Mehta et al., 2019). Είναι μια διαδεδομένη και εξουθενωτική διαταραχή που διαγιγνώσκεται με βάση τα επίμονα και αναπτυξιακά ακατάλληλα επίπεδα υπερκινητικότητας, απροσεξίας και παρορμητικότητας. Η αιτιολογία και η παθοφυσιολογία της ΔΕΠΥ δεν είναι πλήρως κατανοητές. Οι δομικές πτυχές περιλαμβάνουν αλλαγές που επηρεάζουν κυρίως τον προμετωπιαίο φλοιό, το ραβδωτό σώμα και την παρεγκεφαλίδα, χωρίς να περιορίζονται μόνο εκεί. Η ντοπαμίνη και η νορεπινεφρίνη είναι οι βασικοί νευροδιαβιβαστές που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία αυτής της πάθησης. Οι μεταφορείς των προαναφερθέντων νευροδιαβιβαστών και οι αλλοιώσεις ή μεταλλάξεις στα γονίδια τους είναι επίσης γνωστό ότι είναι ένα κοινό εύρημα σε ασθενείς με ΔΕΠΥ (Tripp and Wickens, 2009).

Αν και η ακριβής αιτιολογία της ΔΕΠΥ παραμένει άγνωστη, έχουν προταθεί διάφορες υποθέσεις για τη νευροβιολογία της ΔΕΠΥ. Έχει θεωρηθεί ότι οι νευροχημικές αλλοιώσεις των κατεχολαμινών παίζουν καθοριστικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ΔΕΠΥ. Τα δεδομένα δείχνουν στοιχεία νευροβιολογικών αλλαγών που παρατηρούνται σε ασθενείς με ΔΕΠΥ, οι οποίες μπορούν να προσφέρουν μια εικόνα για πιθανές εξηγήσεις καθώς και να αποτελέσουν την βάση για μια σημαντική μεταγενέστερη ανακάλυψη όσων αφορά την διαταραχή αυτή.

Η ΔΕΠΥ έχει συσχετιστεί με ντοπαμινεργική δυσλειτουργία στον εγκεφαλο, ιδιαίτερα στην οδό μεσοφλοιώδους σώματος, μεσομυελίου σώματος και του ραβδωτού σώματος (Del Campo et al., 2011a). Οι διαταραχές σε αυτές τις οδούς είναι γνωστό ότι προκαλούν μειωμένες γνωστικές ικανότητες. Η δυσλειτουργία στο μονοπάτι της μεσοφλοιώδους ντοπαμίνης σχετίζεται με γνωστικά ελλείμματα, ενώ η υποδραστηριότητα της μεσολυμβικής ντοπαμινεργικής οδού θεωρείται ότι παίζει ρόλο στα ελλείμματα κινήτρων που παρατηρούνται στους ασθενείς. Η μεσολυμβική οδός είναι επίσης ένα βασικό μέρος του κυκλώματος «ανταμοιβής» το οποίο και είναι εξασθενημένο στη ΔΕΠΥ. Το ντοπαμινεργικό μελαινораβδωτό μονοπάτι έχει συνδέσεις από τη μέλαινα ουσία στο ραβδωτό σώμα και είναι γνωστό ότι παίζει βασικό ρόλο στη σηματοδότηση της ντοπαμίνης που εμπλέκεται στη γνωστική λειτουργία καθώς και στον έλεγχο των εκούσιων κινήσεων (Aguilar, Eubig

and Schantz, 2010). Οι τρέχουσες υποθέσεις για τη συμμετοχή της ντοπαμίνης στην αιτιολογία της ΔΕΠΥ υποδηλώνουν ότι η μειωμένη προσοχή, η ανησυχία και η εξασθενημένη μάθηση που παρατηρούνται σε ασθενείς με ΔΕΠΥ προέρχονται από τη μείωση της ντοπαμίνης λόγω της αυξημένης επαναπρόσληψης ντοπαμίνης το οποίο έχει ουσιαστικά ως αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα εξωκυτταρικής ντοπαμίνης. Αυτή η υπόθεση βρέθηκε να επαληθευτεί όταν η μεθυλφαινιδάτη, ένα ψυχοδιεγερτικό που δρα ως αναστολέας επαναπρόσληψης ντοπαμίνης, βρέθηκε να είναι αποτελεσματική στη διαχείριση της ΔΕΠΥ (Volkow et al., 2005).

Μια άλλη σημαντική πτυχή της συμμετοχής της ντοπαμίνης στην αιτιοπαθογένεση της ΔΕΠΥ είναι η επίδραση των γενετικών πολυμορφισμών στην ευαισθησία ενός ατόμου που εμφανίζει τη νόσο. Οι πολυμορφισμοί στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον μεταφορέα DAT1 που ρυθμίζουν την πυκνότητα αυτών των μεταφορέων ειδικά στο ραβδωτό σώμα μπορεί να σχετίζονται με την ανάπτυξη της διαταραχής. Ορισμένες μελέτες αναφέρουν ότι οι ασθενείς με ΔΕΠΥ που είναι ομόζυγοι για το αλληλόμορφο 10 επαναλήψεων για το γονίδιο DAT μπορεί να έχουν πιο σοβαρά προβλήματα ενώ άλλες μελέτες αναφέρουν ότι οι ετερόζυγοι γονότυποι έχουν πιο σοβαρά συμπτώματα σε σύγκριση με άλλες παραλλαγές, αν και μπορεί να αποδοθεί σε σφάλμα τύπου I όπως αναφέρει ο συγγραφέας στην ίδια μελέτη (Mehta et al., 2019). Μια άλλη πρόσφατη μελέτη ανέφερε ότι οι ασθενείς με ΔΕΠΥ με παραλλαγή αλληλόμορφου 9 επαναλήψεων για το γονίδιο DAT έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να αναπτύξουν διαταραγμένες αποκρίσεις του ραβδωτού σώματος (Aarts et al., 2015). Αυτοί οι πολυμορφισμοί γονιδίων έχουν επομένως συσχετιστεί με ΔΕΠΥ και μπορεί να προκαλέσουν διαταραγμένη λειτουργία ή έκφραση των μεταφορέων ντοπαμίνης, ρυθμίζοντας έτσι τα εξωκυτταρικά επίπεδα ντοπαμίνης.

Η νοραδρεναλίνη, ως μία από τις κατεχολαμίνες, έχει επίσης αποδειχθεί ότι παίζει βασικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ΔΕΠΥ. Ένας βασικός λόγος είναι λόγω της εγγενούς σύνδεσης της ντοπαμίνης με την νοραδρεναλίνη μέσω χημικών οδών. Η ντοπαμίνη υδροξυλιώνεται σε νοραδρεναλίνη από τη βήτα υδροξυλάση της ντοπαμίνης (Del Campo et al., 2011b). Ο μεταφορέας νορεπινεφρίνης ή NET έχει επίσης ενοχοποιηθεί ότι παίζει ρόλο στην παθολογία της διαταραχής. Ανήκει στην οικογένεια SLC6 μεταφορέων που εξαρτώνται από  $\text{Na}^+ / \text{Cl}^-$ . Το ανθρώπινο γονίδιο που κωδικοποιεί το NET ανευρίσκεται στο γονίδιο SLC6A2, που εκτείνεται σε περίπου 45 kb και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 16q12.2. Οι γονιδιωματικοί κλώνοι και το cDNA που κωδικοποιεί το SLC6A2 έχουν απομονωθεί και

χαρακτηριστεί, καθιστώντας έτσι δυνατή τη μοριακή διερεύνηση των ρυθμιστικών μηχανισμών έκφρασης του SLC6A2. Γενετικές μελέτες έχουν επίσης αναφέρει ότι οι πολυμορφισμοί μεμονωμένων νουκλεοτιδίων που περιλαμβάνουν διαφορετικές περιοχές του γονιδίου NET, ειδικά το αλληλόμορφο T, σχετίζονται με τη ΔΕΠΥ. Ωστόσο, αυτό το εύρημα ήταν αντίθετο με μια άλλη μελέτη που ανέφερε ότι οι φορείς του αλληλόμορφου A διέτρεχαν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν ΔΕΠΥ από το αλληλόμορφο T (Hohmann et al., 2015). Όπως γίνεται αντιληπτό, λοιπόν, τα επιστημονικά ευρήματα δίστανται, για αυτό και απαιτείται περαιτέρω διαλεύκανση.

### **5.3.2 Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος (ΔΑΦ)**

Το φάσμα του αυτισμού αναφέρεται σε μια σειρά νευροαναπτυξιακών ασθενειών που χαρακτηρίζονται από δύο χαρακτηριστικά συμπτώματα, με πρώτο τα ελλείμματα κοινωνικής επικοινωνίας και δεύτερο τις επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές. Η ανασταλτική νευροδιαβίβαση GABA είναι κρίσιμη για τη ρύθμιση του εγκεφαλικού ρυθμού και των αυθόρμητων νευρωνικών δραστηριοτήτων κατά τη διάρκεια της νευροανάπτυξης. Τα γενετικά στοιχεία έχουν εντοπίσει ορισμένες παραλλαγές γονιδίων που σχετίζονται με το σύστημα GABA, υποδεικνύοντας μια μη φυσιολογική αναλογία διεγερτικής/ανασταλτικής νευροδιαβίβασης που εμπλέκεται στην παθογένεση της ΔΑΦ. Ωστόσο, ο συγκεκριμένος μοριακός μηχανισμός με τον οποίο το GABA και η συναπτική μετάδοση GABA επηρεάζουν την ΔΑΦ παραμένει ασαφής (Zhao et al., 2022).

Η ανισορροπία μεταξύ διέγερσης και αναστολής και η αυξημένη αναλογία διεγερτικής-ανασταλτικής νευροδιαβίβασης είναι ένας κοινός μηχανισμός στις διαταραχές του φάσματος του αυτισμού που είναι υπεύθυνος για τη μάθηση και τη μνήμη, τα γνωστικά, αισθητηριακά, κινητικά ελλείμματα και τις επιληπτικές κρίσεις που εμφανίζονται σε αυτές τις διαταραχές. Η ΔΑΦ είναι πολύ ετερογενής και η καλύτερη κατανόηση της ανισορροπίας της διεγερτικής/ανασταλτικής νευροδιαβίβασης στον εγκέφαλο θα οδηγήσει σε καλύτερη διάγνωση και θεραπεία.

Η ανισορροπία διέγερσης/αναστολής στη ΔΑΦ οφείλεται κυρίως σε μη φυσιολογική γλουταμινεργική και GABAεργική νευροδιαβίβαση σε βασικές περιοχές του εγκεφάλου όπως ο νεοφλοιός, ο ιππόκαμπος, η αμυγδαλή και η παρεγκεφαλίδα λόγω της αύξησης της γλουταμινεργικής και της μείωσης της GABAεργικής σηματοδότησης. Άλλες αιτίες οφείλονται στη δυσλειτουργία των νευροπεπτιδίων, όπως η ωκυτοκίνη, των συναπτικών

πρωτεϊνών, όπως η νευρολιγίνη και των μορίων του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως οι κυτοκίνες. Η αυξημένη αναλογία διέγερσης/αναστολής στον προμετωπιαίο φλοιό αποδεικνύεται ότι οδηγεί σε συμπεριφορικές και κοινωνικές βλάβες χαρακτηριστικές της ΔΑΦ (Yizhar et al., 2011). Έτσι λοιπόν, αυτή η ανισορροπία βρίσκεται στη βάση των κοινωνικών, συμπεριφορικών, συναισθηματικών, γνωστικών, αισθητηριακών και κινητικών ανωμαλιών του ατόμου που πάσχει από την διαταραχή.

Η νευροχημική ανωμαλία που υποτίθεται ότι σχετίζεται με την παθοφυσιολογία της ΔΑΦ είναι η μείωση της έκφρασης των ενζύμων GAD65 και GAD67 που προκαλούν καταστολή της GABAεργικής αναστολής. Στην παρεγκεφαλίδα και στον βρεγματικό φλοιό ασθενών έχει φανεί σημαντική μείωση των δύο αυτών ισομορφών του ενζύμου περιορισμού του ρυθμού μετατροπής του γλουταμινικού οξέος σε GABA. Η ανίχνευση χαμηλών επιπέδων GABA αιμοπεταλίων σε παιδιά με ΔΑΦ και μεταθανάτιες μελέτες που κατέδειξαν σημαντική μείωση των υποδοχέων GABA<sub>A</sub> και GABA<sub>B</sub> σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου υποστηρίζουν τη διαδεδομένη δυσλειτουργία του GABAεργικού συστήματος σε ασθενείς με ΔΑΦ (Oblak, Gibbs and Blatt, 2010). Η μειωμένη παραγωγή ή σηματοδότηση του GABA προκαλεί κατάσταση υπερδιέγερσης και οδηγεί σε γνωστική δυσλειτουργία. Οι μεταλλάξεις διαγραφής γονιδίων που κωδικοποιούνται από το χρωμόσωμα 15q11-q13, το οποίο κωδικοποιεί μερικές από τις υποκατηγορίες των GABA<sub>A</sub> υποδοχέων μπορεί να είναι αιτία μείωσης της GABAεργικής μετάδοσης και αυτές οι μεταλλάξεις έχουν προταθεί ως παράγοντας κινδύνου της ΔΑΦ (Coghlan et al., 2012).

## 5.4 Επιληψία

Η επιληψία είναι μια καταστροφική νευρολογική και συστηματική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες κρίσεις (Devinsky et al., 2018). Η επιληψία έχει αναδειχθεί ως παγκόσμια ανησυχία για την υγεία που επηρεάζει περίπου 70 εκατομμύρια πληθυσμού παγκοσμίως (Thijs et al., 2019). Παρά την ταχεία πρόοδο στην κλινική και προκλινική έρευνα για την επιληψία, η παθογένεια της επιληψίας εξακολουθεί να παραμένει άγνωστη.

Οι επιληπτικές κρίσεις χαρακτηρίζονται από συμπτώματα που οδηγούν σε μη φυσιολογική νευρική δραστηριότητα στον εγκέφαλο. Αυτή η νευρολογική διαταραχή με επίμονη προδιάθεση προκαλεί τις επιληπτικές κρίσεις. Αυτές οι κρίσεις μπορεί να αναπτυχθούν λόγω της σχετικής ανισορροπίας των διεγερτικών και ανασταλτικών

νευροδιαβιβαστών και οι εκφραστικές αλλαγές των υποδοχέων και των διαύλων ιόντων που ενεργοποιούνται από νευροδιαβιβαστές μπορεί να οδηγήσουν στην παθογένεση της επιληψίας.

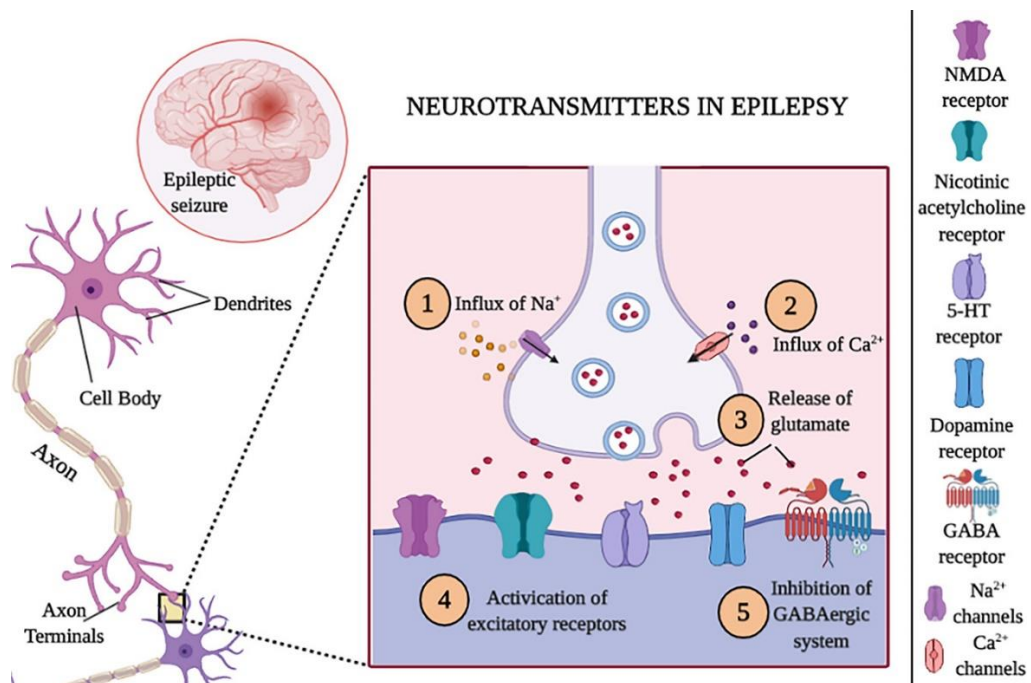
Οι ρόλοι των νευρογλοιακών κυττάρων στην επιληψία είναι αξιοσημείωτοι επειδή τα νευρογλοιακά κύτταρα χειρίζονται την επιβίωση των νευρώνων, τις συναπτικές δομές και τις λειτουργίες. Μεταξύ των γλοιακών κυττάρων, τα μικρογλοία, τα οποία είναι κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που κατοικούν στον εγκέφαλο, μεσολαβούν στη φλεγμονή. Έχει αναφερθεί ότι τα μικρογλοία προκαλούν νευρικό θάνατο και μη φυσιολογική νευρογένεση στην περίπτωση των επιληπτικών κρίσεων, λόγω της απορρύθμισης αυτών (Andoh, Ikegaya and Koyama, 2019). Επιπρόσθετα, το συναπτικό κλάδεμα, ένας από τους σημαντικότερους ρόλους της μικρογλοίας, μπορεί να διαταραχθεί στην επιληψία. Θεωρείται ότι η ανάπτυξη και η σοβαρότητα της επιληψίας μπορεί να αυξηθεί ως αποτέλεσμα μη φυσιολογικού συναπτικού κλαδέματος που τελικά οδηγεί στην ανισορροπία μεταξύ διεγερτικής και ανασταλτικής δραστηριότητας των νευροδιαβιβαστών (Andoh, Ikegaya and Koyama, 2019).

Οι νευροδιαβιβαστές που επιτρέπουν τη μετάδοση της ώσης μεταξύ των νευρώνων ασκούν κρίσιμες επιδράσεις στην παθογένεση της επιληψίας (Lascano, Korff and Picard, 2016). Οι επιληπτικές κρίσεις αντιπροσωπεύουν το αποτέλεσμα μιας σχετικής ανισορροπίας στην ηλεκτρική διέγερση. Οι αλλαγές μεταξύ του κύριου διεγερτικού γλουταμινικού οξέος και του κύριου κατασταλτικού GABA στους νευρώνες διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην ισορροπία της κυτταρικής διεγερσιμότητας. Μια σειρά από *in vitro* και *in vivo* προκλινικά μοντέλα επιληπτικών κρίσεων έδειξε ότι η ισορροπία μεταξύ GABA και γλουταμινικού οξέος διαταράσσεται, αλλάζει προς την κατεύθυνση της διέγερσης, με αποτέλεσμα την εμφάνιση σπασμών (Sánchez Fernández and Loddenkemper, 2014).

Κλινικές και προκλινικές δοκιμές έχουν αναφέρει ότι οι νικοτινικοί υποδοχείς της ACh, οι οποίοι εκφράζονται ευρέως στους νευρώνες του ιππόκαμπου και του φλοιού, παίζουν ρόλο στην παθογένεση της επιληψίας (Akyuz et al., 2021b). Όσον αφορά την νορεπινεφρίνη, οι εκθέσεις τόνισαν ότι η αύξηση του επιπέδου της, το οποίο έχει εκτεταμένες ορμονικές και διεγερτικές επιδράσεις στο σώμα, μειώνει την ευαισθησία σε επιληπτικές κρίσεις (Midzyanovskaya et al., 2020). Ο κύκλος ντοπαμίνης-νορεπινεφρίνης-επινεφρίνης έχει ρυθμιστικές λειτουργίες όχι μόνο στο ίδιο αλλά και σε στενή σχέση με άλλες οδούς. Άλλοι νευροδιαβιβαστές με ορμονικές επιδράσεις έχουν αντισπασμωδικά αποτελέσματα



στην επιληψία. Ζωικά μοντέλα έδειξαν ότι αρκετές ορμόνες, κυρίως η σεροτονίνη και η μελατονίνη, μειώνουν την ευαισθησία στις κρίσεις και τις προλαμβάνουν δρώντας ως καταστολείς στην ίδια την επιληψία (Vishnoi, Raisuddin and Parvez, 2016). Επιπλέον, η δέσμευση ισταμίνης και αδενοσίνης στους υποδοχείς γλουταμινικού οξέος, GABA και ντοπαμίνης και οι ρυθμιστικές τους λειτουργίες στη μεταγωγή σήματος αναδεικνύονται ως σημαντικός κατευθυντήριο μηχανισμός στην επιληψία (Midzyanovskaya et al., 2016). Συμπερασματικά, η εξέταση της αλληλεπίδρασης του γλουταμινικού οξέος, του GABA και της ακετυλοχολίνης, που είναι οι κύριοι παράγοντες στην επιληψία, έχει γίνει ένας κρίσιμος στόχος για την εξήγηση της υποκείμενης παθολογίας στις νευρολογικές παθήσεις.



**Εικόνα 8.** Οι νευροδιαβιβαστές στην επιληψία.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320520315794?via%3Dihub>

## Συζήτηση - Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, λοιπόν, αυτή η βιβλιογραφική ανασκόπηση εμβαθύνει στους αναρίθμητους τρόπους ρύθμισης των επιπέδων των νευροδιαβιβαστών και στις βαθιές συνέπειες που έχουν αυτές οι αλλαγές στην ψυχική και σωματική μας υγεία. Ένα από τα σημαντικά ευρήματα είναι η μεγάλη βαθμού επίδραση του στρες στην ισορροπία των νευροδιαβιβαστών. Το χρόνιο στρες αποδείχθηκε ότι επιδεινώνει τις ανισορροπίες των νευροδιαβιβαστών, προκαλώντας δυσάρεστες συνέπειες για την ψυχική υγεία. Το άγχος όχι μόνο επηρεάζει άμεσα τα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών, αλλά επίσης προάγει έμμεσα ανθυγιεινές συμπεριφορές όπως το κάπνισμα, η κατάχρηση αλκοόλ, η κακή διατροφή και η έλλειψη ύπνου, στοιχεία που όπως αναλύθηκαν στην παρούσα ακαδημαϊκή εργασία, διαταράσσουν περαιτέρω τη νευροδιαβίβαση και συνεπώς την υγεία του εγκεφάλου.

Η ικανότητα του εγκεφάλου να διατηρεί τα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών επηρεάζεται από μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση γενετικών, περιβαλλοντικών, φαρμακολογικών, αναπτυξιακών και φυσιολογικών παραγόντων. Ακόμη και μικρές γενετικές παραλλαγές μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά την παραγωγή και τη ρύθμιση των νευροδιαβιβαστών, υπογραμμίζοντας την ακρίβεια που απαιτείται για τη βέλτιστη λειτουργία του εγκεφάλου.

Τα ευρήματα αποκάλυψαν επίσης την αξιοσημείωτη προσαρμοστικότητα του εγκεφάλου. Ο εγκέφαλος χρησιμοποιεί διάφορους μηχανισμούς για να αποκαταστήσει την ομοιόσταση, κάθε φορά που τα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών δεν κυμαίνονται υπό φυσιολογικές συνθήκες. Ωστόσο, οι χρόνιες διαταραχές μπορούν να κατακλύσουν αυτές τις προσαρμοστικές διαδικασίες, οδηγώντας σε επίμονη δυσλειτουργία.

Ένας ενδεχόμενος προβληματισμός που ανάγεται από την παρούσα ανασκόπηση είναι για το ποιά, πραγματικά, θα έπρεπε να θεωρείται η σωστή οπτική στην υγεία του ανθρώπου. Η οπτική αυτή, λοιπόν, είναι μια ολιστική προσέγγιση της υγείας, αναγνωρίζοντας τη διασύνδεση μεταξύ της σωματικής και ψυχικής υγείας, των επιλογών μας, και γενικότερα του τρόπου ζωής, έννοιες που, όπως όλα δείχνουν, συσχετίζονται με την χημεία του εγκεφάλου και η μία είναι αλληλένδετη με την άλλη. Όπως έλεγαν και οι αρχαίοι μας πρόγονοι, «νους υγιής εν σώματι υγιεί», ρητό που τονίζει πως χωρίς την σωματική υγεία, δεν υφίσταται υγιής ψυχικός κόσμος και το αντίστροφο.

Βέβαια, ο κάθε αναγνώστης μπορεί να κάνει αξιοσημείωτες παρατηρήσεις, όσον αφορά τις μελλοντικές κατευθύνσεις που χρήζουν να ακολουθήσουν οι ερευνητές. Ένα από τα πιο επίκαιρα και καίρια ζητήματα είναι η εξατομικευμένη ιατρική η οποία μπορεί να βρει εφαρμογή στην βελτιστοποίηση της ισορροπίας των νευροδιαβιβαστών και τη βελτίωση των αποτελεσμάτων για νευροψυχιατρικές παθήσεις, προσαρμόζοντας θεραπείες που βασίζονται σε μεμονομένα γενετικά προφίλ. Επιπλέον, η ανάπτυξη προληπτικών στρατηγικών που μετριάζουν τον αντίκτυπο του χρόνιου στρες και προωθούν γενικότερα επιλογές υγιεινού τρόπου ζωής θα μπορούσε να βελτιώσει σημαντικά την ψυχική ευεξία και να μειώσει τον επιπολασμό των διαταραχών που σχετίζονται με τους νευροδιαβιβαστές. Τέλος, η διερεύνηση καινοτόμων θεραπειών, συμπεριλαμβανομένων των νευροπροστατευτικών παραγόντων και των προηγμένων τεχνικών νευροτροποποίησης, είναι κομβικής σημασίας, καθώς υπόσχεται την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση καταστάσεων που προκύπτουν από τις αλλοιώσεις στην νευροδιαβίβαση.

Αυτή η αρχική μου ενασχόληση στο τοπίο των νευροδιαβιβαστών αποκαλύπτει όχι μόνο την ευθραυστότητα της ψυχικής μας ισορροπίας αλλά και την ανθεκτικότητα και την προσαρμοστικότητα του ανθρώπινου εγκεφάλου. Κατανοώντας τους περίπλοκους μηχανισμούς που διέπουν τη νευροδιαβίβαση, ανοίγουμε το δρόμο για πιο αποτελεσματικές παρεμβάσεις, προωθώντας ένα μέλλον όπου η ψυχική υγεία θα κατανοείται πλήρως και θα καλλιεργείται ολιστικά και σφαιρικά.

## Πηγές εικόνων

- Εικόνα 1.** Ο βασικός μηχανισμός της νευροδιαβίβασης. Οι ανασταλτικοί και διεγερτικοί νευροδιαβιβαστές απελευθερώνονται από τα συναπτικά κυστίδια στη συναπτική σχισμή, όπου και λαμβάνονται από υποδοχείς που υπάρχουν στο κύτταρο στόχο. Έτσι, παρέχεται σηματοδότηση για διάφορες λειτουργίες.  
[https://www.mdpi.com/1420-3049/28/1/210?type=check\\_update&version=1](https://www.mdpi.com/1420-3049/28/1/210?type=check_update&version=1) ..... 9
- Εικόνα 2.** Ο ρόλος της ακετυλοχολίνης. [https://www.mdpi.com/1420-3049/28/1/210?type=check\\_update&version=1](https://www.mdpi.com/1420-3049/28/1/210?type=check_update&version=1) ..... 10
- Εικόνα 3.** Ο ρόλος της ντοπαμίνης. [https://www.mdpi.com/1420-3049/28/1/210?type=check\\_update&version=1](https://www.mdpi.com/1420-3049/28/1/210?type=check_update&version=1) ..... 12
- Εικόνα 4.** Ο ρόλος της σεροτονίνης. [https://www.mdpi.com/1420-3049/28/1/210?type=check\\_update&version=1](https://www.mdpi.com/1420-3049/28/1/210?type=check_update&version=1) ..... 14
- Εικόνα 5.** Ο ρόλος του GABA. [https://www.mdpi.com/1420-3049/28/1/210?type=check\\_update&version=1](https://www.mdpi.com/1420-3049/28/1/210?type=check_update&version=1) ..... 16
- Εικόνα 6.** Ο ρόλος της νορεπινεφρίνης. [https://www.mdpi.com/1420-3049/28/1/210?type=check\\_update&version=1](https://www.mdpi.com/1420-3049/28/1/210?type=check_update&version=1) ..... 18
- Εικόνα 7.** Ο ρόλος της επινεφρίνης. [https://www.mdpi.com/1420-3049/28/1/210?type=check\\_update&version=1](https://www.mdpi.com/1420-3049/28/1/210?type=check_update&version=1) ..... 19
- Εικόνα 8.** Οι νευροδιαβιβαστές στην επιληψία.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320520315794?via%3Dihub> ..... 70

## Αναφορές

- Aarts, E., Van Holstein, M., Hoogman, M., Onnink, M., Kan, C., Franke, B., Buitelaar, J. and Cools, R., 2015. Reward modulation of cognitive function in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: A pilot study on the role of striatal dopamine. *Behavioural Pharmacology*, [online] 26, pp.227–240. <https://doi.org/10.1097/FBP.000000000000116>.
- Aguiar, A., Eubig, P.A. and Schantz, S.L., 2010. Attention deficit/hyperactivity disorder: A focused overview for children’s environmental health researchers. *Environmental Health Perspectives*, [online] 118(12), pp.1646–1653. <https://doi.org/10.1289/EHP.1002326/ASSET/44499A97-2C3C-40C3-8D63-FD7BD447B7FA/ASSETS/GRAPHIC/EHP-118-1646F1.JPG>.
- Akyuz, E., Polat, A.K., Eroglu, E., Kullu, I., Angelopoulou, E. and Paudel, Y.N., 2021a. Revisiting the role of neurotransmitters in epilepsy: An updated review. *Life Sciences*, 265, p.118826. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2020.118826>.
- Akyuz, E., Polat, A.K., Eroglu, E., Kullu, I., Angelopoulou, E. and Paudel, Y.N., 2021b. Revisiting the role of neurotransmitters in epilepsy: An updated review. *Life Sciences*, 265, p.118826. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2020.118826>.
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. and Walter, P., 2002. Ion Channels and the Electrical Properties of Membranes. [online] Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26910/>> [Accessed 6 April 2024].
- Alvarez, R.P., Kirlic, N., Misaki, M., Bodurka, J., Rhudy, J.L., Paulus, M.P. and Drevets, W.C., 2015. Increased anterior insula activity in anxious individuals is linked to diminished perceived control. *Translational Psychiatry* 2015 5:6, [online] 5(6), pp.e591–e591. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.84>.
- Andoh, M., Ikegaya, Y. and Koyama, R., 2019. Synaptic Pruning by Microglia in Epilepsy. *Journal of Clinical Medicine*, [online] 8(12). <https://doi.org/10.3390/JCM8122170>.
- Anon. 2024. *Acetylcholine Neurotransmission (Section 1, Chapter 11) Neuroscience Online: An Electronic Textbook for the Neurosciences | Department of Neurobiology and Anatomy - The University of Texas Medical School at Houston*. [online] Available at: <<https://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/m/s1/chapter11.html#:~:text=Nicotinic%20receptor%20activation%20causes%20the,in%20Figures%204.3%2C%20and%206.2.>> [Accessed 14 April 2024].
- Aquili, L., 2020. The Role of Tryptophan and Tyrosine in Executive Function and Reward Processing. *International Journal of Tryptophan Research*, 13. <https://doi.org/10.1177/1178646920964825>.
- Avshalom, C., Hariri, A.R., Andrew, H., Uher, R. and Moffitt, T.E., 2010. Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *The American journal of psychiatry*, [online] 167(5), pp.509–527. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2010.09101452>.
- Bakshi, A. and Tadi, P., 2022. Biochemistry, Serotonin. *StatPearls*. [online] Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560856/>> [Accessed 9 April 2024].

- Bansal, V. and Chatterjee, I., 2021. Role of neurotransmitters in schizophrenia: a comprehensive study. *Kuwait Journal of Science*, [online] 48(2), pp.1–27. <https://doi.org/10.48129/KJS.V48I2.9264>.
- Bartz, J.A., Zaki, J., Bolger, N. and Ochsner, K.N., 2011. Social effects of oxytocin in humans: context and person matter. *Trends in cognitive sciences*, [online] 15(7), pp.301–309. <https://doi.org/10.1016/J.TICS.2011.05.002>.
- Bayés, À., 2018. Setting the stage for a role of the postsynaptic proteome in inherited neurometabolic disorders. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, [online] 41(6), pp.1093–1101. <https://doi.org/10.1007/S10545-018-0240-X>.
- Bethea, C.L., Reddy, A.P. and Christian, F.L., 2017. How Studies of the Serotonin System in Macaque Models of Menopause Relate to Alzheimer’s Disease. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 57(4), pp.1001–1015. <https://doi.org/10.3233/JAD-160601>.
- Bruzzone, S.E.P., Nasser, A., Aripaka, S.S., Spies, M., Ozenne, B., Jensen, P.S., Knudsen, G.M., Frokjaer, V.G. and Fisher, P.M.D., 2023. Genetic contributions to brain serotonin transporter levels in healthy adults. *Scientific Reports*, [online] 13(1), p.16426. <https://doi.org/10.1038/S41598-023-43690-X>.
- Burke, K.J., Keeshen, C.M. and Bender, K.J., 2018. Two Forms of Synaptic Depression Produced by Differential Neuromodulation of Presynaptic Calcium Channels. *Neuron*, 99(5), pp.969–984.e7. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2018.07.030>.
- Caire, M.J., Reddy, V. and Varacallo, M., 2023. Physiology, Synapse. *StatPearls*. [online] Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526047/>> [Accessed 13 April 2024].
- Del Campo, N., Chamberlain, S.R., Sahakian, B.J. and Robbins, T.W., 2011a. The Roles of Dopamine and Noradrenaline in the Pathophysiology and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, [online] 69(12), pp.e145–e157. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2011.02.036>.
- Del Campo, N., Chamberlain, S.R., Sahakian, B.J. and Robbins, T.W., 2011b. The Roles of Dopamine and Noradrenaline in the Pathophysiology and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, [online] 69(12), pp.e145–e157. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2011.02.036>.
- Cantor, R.S., 2015. The evolutionary origin of the need to sleep: An inevitable consequence of synaptic neurotransmission? *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 7(SEP), p.156993. <https://doi.org/10.3389/FNSYN.2015.00015/BIBTEX>.
- Catterall, W.A., Perez-Reyes, E., Snutch, T.P. and Striessnig, J., 2023. Voltage-gated calcium channels (Ca<sub>v</sub>) in GtoPdb v.2023.1. *IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology CITE*, 2023(1). <https://doi.org/10.2218/GTOPDB/F80/2023.1>.
- Cecilio, S.A.J. and Oliveira Júnior, J.O. de, 2023. Cannabis versus neuromodulators in chronic pain. *BrJP*, [online] 6, pp.146–152. <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20230057-EN>.
- Coghlan, S., Horder, J., Inkster, B., Mendez, M.A., Murphy, D.G. and Nutt, D.J., 2012. GABA system dysfunction in autism and related disorders: from synapse to symptoms. *Neuroscience and*

*biobehavioral reviews*, [online] 36(9), pp.2044–2055. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIO-REV.2012.07.005>.

- Conio, B., Martino, M., Magioncalda, P., Escelsior, A., Inglese, M., Amore, M. and Northoff, G., 2020. Opposite effects of dopamine and serotonin on resting-state networks: review and implications for psychiatric disorders. *Molecular psychiatry*, [online] 25(1), pp.82–93. <https://doi.org/10.1038/S41380-019-0406-4>.
- Conway, M.E., 2020. Alzheimer’s disease: targeting the glutamatergic system. *Biogerontology*, [online] 21(3), pp.257–274. <https://doi.org/10.1007/S10522-020-09860-4>.
- Cook, D.C. and Ryan, T.A., 2022. Neuromodulatory silencing of nerve terminals. *bioRxiv*, [online] p.2022.09.16.508300. <https://doi.org/10.1101/2022.09.16.508300>.
- Cooper, J.A., Nuutinen, M.R., Lawlor, V.M., DeVries, B.A.M., Barrick, E.M., Hossein, S., Cole, D.J., Leonard, C. V., Hahn, E.C., Teer, A.P., Shields, G.S., Slavich, G.M., Ongur, D., Jensen, J.E., Du, F., Pizzagalli, D.A. and Treadway, M.T., 2021. Reduced adaptation of glutamatergic stress response is associated with pessimistic expectations in depression. *Nature Communications* 2021 12:1, [online] 12(1), pp.1–12. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23284-9>.
- Cordery, P., Peirce, N., Maughan, R.J. and Watson, P., 2017. Dopamine/noradrenaline reuptake inhibition in women improves endurance exercise performance in the heat. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, [online] 27(11), pp.1221–1230. <https://doi.org/10.1111/SMS.12753>.
- Dang, L.C., O’Neil, J.P. and Jagust, W.J., 2013. Genetic effects on behavior are mediated by neurotransmitters and large-scale neural networks. *NeuroImage*, [online] 0, p.203. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2012.10.090>.
- Dannenberg, H., Young, K., Hasselmo, M., Herreras, O. and Yakel, J., 2017. Modulation of Hippocampal Circuits by Muscarinic and Nicotinic Receptors. [online] <https://doi.org/10.3389/fncir.2017.00102>.
- Dean, J. and Keshavan, M., 2017. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian Journal of Psychiatry*, 27, pp.101–111. <https://doi.org/10.1016/J.AJP.2017.01.025>.
- Dean, L., 2017. Amitriptyline Therapy and CYP2D6 and CYP2C19 Genotype. *Medical Genetics Summaries*. [online] Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425165/>> [Accessed 20 April 2024].
- Devinsky, O., Vezzani, A., O’Brien, T.J., Jette, N., Scheffer, I.E., De Curtis, M. and Perucca, P., 2018. Epilepsy. *Nature reviews. Disease primers*, [online] 4. <https://doi.org/10.1038/NRDP.2018.24>.
- Disorders, I. of M. (US) F. on N. and N.S., 2011. Glutamate-Related Biomarkers in Drug Development for Disorders of the Nervous System. *Glutamate-Related Biomarkers in Drug Development for Disorders of the Nervous System*. [online] <https://doi.org/10.17226/13146>.
- Dong, X.X., Wang, Y. and Qin, Z.H., 2009. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Acta pharmacologica Sinica*, [online] 30(4), pp.379–387. <https://doi.org/10.1038/APS.2009.24>.

- Dudai, A., Doron, M., Segev, I. and London, M., 2022. Synaptic Input and ACh Modulation Regulate Dendritic Ca<sup>2+</sup> Spike Duration in Pyramidal Neurons, Directly Affecting Their Somatic Output. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, [online] 42(7), pp.1184–1195. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1470-21.2021>.
- Duerschmied, D. and Bode, C., 2009. The role of serotonin in haemostasis. *Hamostaseologie*, [online] 29(4), pp.356–359. <https://doi.org/10.1055/S-0037-1617140/ID/JR7140-20/BIB>.
- Duranti, S., Ruiz, L., Lugli, G.A., Tames, H., Milani, C., Mancabelli, L., Mancino, W., Longhi, G., Carnevali, L., Sgoifo, A., Margolles, A., Ventura, M., Ruas-Madiedo, P. and Turrone, F., 2020. Bifidobacterium adolescentis as a key member of the human gut microbiota in the production of GABA. *Scientific Reports 2020 10:1*, [online] 10(1), pp.1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70986-z>.
- Eiden, L.E., Hernández, V.S., Jiang, S.Z. and Zhang, L., 2022. Neuropeptides and small-molecule amine transmitters: cooperative signaling in the nervous system. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, [online] 79(9). <https://doi.org/10.1007/S00018-022-04451-7>.
- Van Enkhuizen, J., Janowsky, D.S., Olivier, B., Minassian, A., Perry, W., Young, J.W. and Geyer, M.A., 2015. The catecholaminergic–cholinergic balance hypothesis of bipolar disorder revisited. *European Journal of Pharmacology*, 753, pp.114–126. <https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2014.05.063>.
- Enna, S.J. and McCarson, K.E., 2006. The role of GABA in the mediation and perception of pain. *Advances in pharmacology (San Diego, Calif.)*, [online] 54, pp.1–27. [https://doi.org/10.1016/S1054-3589\(06\)54001-3](https://doi.org/10.1016/S1054-3589(06)54001-3).
- Floody, O.R., 2014. Role of acetylcholine in control of sexual behavior of male and female mammals. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, [online] 120, pp.50–56. <https://doi.org/10.1016/J.PBB.2014.02.007>.
- Fotuhi, S.N., Khalaj-Kondori, M., Feizi, M.A.H. and Talebi, M., 2020. Memory-related process in physiological status and alzheimer’s disease. *Molecular Biology Reports*, [online] 47(6), pp.4651–4657. <https://doi.org/10.1007/S11033-020-05438-Y/METRICS>.
- Frank, G.K.W., Reynolds, J.R., Shott, M.E., Jappe, L., Yang, T.T., Tregellas, J.R. and O’Reilly, R.C., 2012. Anorexia Nervosa and Obesity are Associated with Opposite Brain Reward Response. *Neuropsychopharmacology 2012 37:9*, [online] 37(9), pp.2031–2046. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.51>.
- Frazer, A. and Hensler, J.G., 1999. Serotonin Involvement in Physiological Function and Behavior. [online] Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27940/>> [Accessed 9 April 2024].
- Frazier, C.J., Strowbridge, B.W. and Papke, R.L., 2003. Nicotinic receptors on local circuit neurons in dentate gyrus: A potential role in regulation of granule cell excitability. *Journal of Neurophysiology*, [online] 89(6), pp.3018–3028. <https://doi.org/10.1152/JN.01036.2002/ASSET/IMAGES/LARGE/9K0633121008.JPEG>.
- Freund, T.F., Katona, I. and Piomelli, D., 2003. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiological Reviews*, [online] 83(3), pp.1017–1066. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00004.2003/ASSET/IMAGES/LARGE/9J0330258117.JPEG>.



- Gábor L. Kovács, 2004. The Endocrine Brain Pathophysiological Role of Neuropeptide Neurotransmitter Interactions. pp.107–112.
- Gasmi, A., Nasreen, A., Menzel, A., Gasmi Benahmed, A., Pivina, L., Noor, S., Peana, M., Chirumbolo, S. and Bjørklund, G., 2022. Neurotransmitters Regulation and Food Intake: The Role of Dietary Sources in Neurotransmission. *Molecules* 2023, Vol. 28, Page 210, [online] 28(1), p.210. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES28010210>.
- Gassmann, M. and Bettler, B., 2012. Regulation of neuronal GABAB receptor functions by subunit composition. *Nature Reviews Neuroscience* 2012 13:6, [online] 13(6), pp.380–394. <https://doi.org/10.1038/nrn3249>.
- Gibbons, A.S., Scarr, E., McLean, C., Sundram, S. and Dean, B., 2009. Decreased muscarinic receptor binding in the frontal cortex of bipolar disorder and major depressive disorder subjects. *Journal of Affective Disorders*, 116(3), pp.184–191. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2008.11.015>.
- Glenn, J.M., Madero, E.N. and Bott, N.T., 2019. Dietary Protein and Amino Acid Intake: Links to the Maintenance of Cognitive Health. *Nutrients* 2019, Vol. 11, Page 1315, [online] 11(6), p.1315. <https://doi.org/10.3390/NU11061315>.
- Goodsell, D.S., 2013. SNARE Proteins. *RCSB Protein Data Bank*. [online] [https://doi.org/10.2210/RCSB\\_PDB/MOM\\_2013\\_11](https://doi.org/10.2210/RCSB_PDB/MOM_2013_11).
- Gottesmann, C., 2002. GABA mechanisms and sleep. *Neuroscience*, [online] 111(2), pp.231–239. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00034-9](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00034-9).
- Green, A.L., Eid, A., Zhan, L., Zarbl, H., Guo, G.L. and Richardson, J.R., 2019. Epigenetic Regulation of the Ontogenic Expression of the Dopamine Transporter. *Frontiers in Genetics*, [online] 10, p.481131. <https://doi.org/10.3389/FGENE.2019.01099/BIBTEX>.
- Haam, J. and Yakel, J.L., 2017. Cholinergic modulation of the hippocampal region and memory function. *Journal of neurochemistry*, [online] 142 Suppl 2(Suppl 2), pp.111–121. <https://doi.org/10.1111/JNC.14052>.
- Hamilton, A., Zhang, Q., Salehi, A., Willems, M., Knudsen, J.G., Ringgaard, A.K., Chapman, C.E., Gonzalez-Alvarez, A., Surdo, N.C., Zaccolo, M., Basco, D., Johnson, P.R.V., Ramracheya, R., Rutter, G.A., Galione, A., Rorsman, P. and Tarasov, A.I., 2018. Adrenaline Stimulates Glucagon Secretion by Tpc2-Dependent Ca<sup>2+</sup> Mobilization From Acidic Stores in Pancreatic  $\alpha$ -Cells. *Diabetes*, [online] 67(6), pp.1128–1139. <https://doi.org/10.2337/DB17-1102>.
- Hasselmo, M.E., 2006. The role of acetylcholine in learning and memory. *Current Opinion in Neurobiology*, 16(6), pp.710–715. <https://doi.org/10.1016/J.CONB.2006.09.002>.
- Healy, D., 2015. Neurotransmitters: the link between depression, chronic fatigue and chronic pain syndromes. *BMJ (Online)*, 350. <https://doi.org/10.1136/BMJ.H1771>.
- Hickey, M.A. and Chesselet, M.F., 2003. Apoptosis in Huntington's disease. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, [online] 27(2), pp.255–265. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00021-6](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00021-6).

- Hinds, J.A. and Sanchez, E.R., 2022. The Role of the Hypothalamus–Pituitary–Adrenal (HPA) Axis in Test-Induced Anxiety: Assessments, Physiological Responses, and Molecular Details. *Stresses 2022, Vol. 2, Pages 146-155*, [online] 2(1), pp.146–155. <https://doi.org/10.3390/STRESSES2010011>.
- Hohmann, S., Hohm, E., Treutlein, J., Blomeyer, D., Jennen-Steinmetz, C., Schmidt, M.H., Esser, G., Banaschewski, T., Brandeis, D. and Laucht, M., 2015. Association of norepinephrine transporter (NET, SLC6A2) genotype with ADHD-related phenotypes: Findings of a longitudinal study from birth to adolescence. *Psychiatry Research*, 226(2–3), pp.425–433. <https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRES.2014.12.029>.
- Homan, P., Neumeister, A., Nugent, A.C., Charney, D.S., Drevets, W.C. and Hasler, G., 2015. Serotonin versus catecholamine deficiency: behavioral and neural effects of experimental depletion in remitted depression. *Translational Psychiatry 2015 5:3*, [online] 5(3), pp.e532–e532. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.25>.
- Hori, T. and Takahashi, T., 2012. Kinetics of synaptic vesicle refilling with neurotransmitter glutamate. *Neuron*, [online] 76(3), pp.511–517. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2012.08.013>.
- Howes, O.D., McCutcheon, R., Agid, O., De Bartolomeis, A., Van Beveren, N.J.M., Birnbaum, M.L., Bloomfield, M.A.P., Bressan, R.A., Buchanan, R.W., Carpenter, W.T., Castle, D.J., Citrome, L., Daskalakis, Z.J., Davidson, M., Drake, R.J., Dursun, S., Ebdrup, B.H., Elkis, H., Falkai, P., Fleischacker, W.W., Gadelha, A., Gaughran, F., Glenthøj, B.Y., Graff-Guerrero, A., Hallak, J.E.C., Honer, W.G., Kennedy, J., Kinon, B.J., Lawrie, S.M., Lee, J., Leweke, F.M., MacCabe, J.H., McNabb, C.B., Meltzer, H., Möller, H.J., Nakajima, S., Pantelis, C., Marques, T.R., Remington, G., Rossell, S.L., Russell, B.R., Siu, C.O., Suzuki, T., Sommer, I.E., Taylor, D., Thomas, N., Üçok, A., Umbricht, D., Walters, J.T.R., Kane, J. and Correll, C.U., 2017. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *The American journal of psychiatry*, [online] 174(3), pp.216–229. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2016.16050503>.
- Hussain, L.S., Reddy, V. and Maani, C. V., 2023a. Physiology, Noradrenergic Synapse. *StatPearls*. [online] Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540977/>> [Accessed 11 April 2024].
- Hussain, L.S., Reddy, V. and Maani, C. V., 2023b. Physiology, Noradrenergic Synapse. *StatPearls*. [online] Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540977/>> [Accessed 14 April 2024].
- Iadarola, N.D., Niciu, M.J., Richards, E.M., Vande Voort, J.L., Ballard, E.D., Lundin, N.B., Nugent, A.C., Machado Vieira, R. and Zarate, C.A., 2015. Ketamine and other N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the treatment of depression: a perspective review. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, [online] 6(3), p.97. <https://doi.org/10.1177/2040622315579059>.
- Ikeda, K. and Bekkers, J.M., 2009. Counting the number of releasable synaptic vesicles in a presynaptic terminal. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, [online] 106(8), pp.2945–2950. [https://doi.org/10.1073/PNAS.0811017106/SUPPL\\_FILE/0811017106SI.PDF](https://doi.org/10.1073/PNAS.0811017106/SUPPL_FILE/0811017106SI.PDF).
- Jamwal, S. and Kumar, P., 2015. Antidepressants for neuroprotection in Huntington’s disease: A review. *European journal of pharmacology*, [online] 769, pp.33–42. <https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2015.10.033>.

- Jamwal, S. and Kumar, P., 2019. Insight Into the Emerging Role of Striatal Neurotransmitters in the Pathophysiology of Parkinson's Disease and Huntington's Disease: A Review. *Current Neuropharmacology*, [online] 17(2), p.165. <https://doi.org/10.2174/1570159X16666180302115032>.
- Jewett, B.E. and Sharma, S., 2023. Physiology, GABA. *StatPearls*. [online] Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513311/>> [Accessed 10 April 2024].
- Johnston, T. and Duty, S., 2003. Changes in GABAB receptor mRNA expression in the rodent basal ganglia and thalamus following lesion of the nigrostriatal pathway. *Neuroscience*, [online] 120(4), pp.1027–1035. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(03\)00418-4](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(03)00418-4).
- Joshi, A., Wang, D.H., Watterson, S., McClean, P.L., Behera, C.K., Sharp, T. and Wong-Lin, K.F., 2020. Opportunities for multiscale computational modelling of serotonergic drug effects in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 174, p.108118. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPHARM.2020.108118>.
- Juárez Olgún, H., Calderón Guzmán, D., Hernández García, E. and Barragán Mejía, G., 2016. The Role of Dopamine and Its Dysfunction as a Consequence of Oxidative Stress. *Oxidative medicine and cellular longevity*, [online] 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/9730467>.
- Kadoyama, K., Matsuura, K., Takano, M., Otani, M., Tomiyama, T., Mori, H. and Matsuyama, S., 2021. Proteomic analysis involved with synaptic plasticity improvement by GABAA receptor blockade in hippocampus of a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuroscience Research*, 165, pp.61–68. <https://doi.org/10.1016/J.NEURES.2020.04.004>.
- Kaul, D., Schwab, S.G., Mechawar, N., Ooi, L. and Matosin, N., 2022. Alterations in Astrocytic Regulation of Excitation and Inhibition by Stress Exposure and in Severe Psychopathology. *Journal of Neuroscience*, [online] 42(36), pp.6823–6834. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2410-21.2022>.
- Kendall, K.M., Van Assche, E., Andlauer, T.F.M., Choi, K.W., Luykx, J.J., Schulte, E.C. and Lu, Y., 2021. The genetic basis of major depression. *Psychological medicine*, [online] 51(13), pp.2217–2230. <https://doi.org/10.1017/S0033291721000441>.
- Kestel, D., Lewis, S., Freeman, M., Chisholm, D., Siegl, O.G. and van Ommeren, M., 2022. A world report on the transformation needed in mental health care. *Bulletin of the World Health Organization*, [online] 100(10), p.583. <https://doi.org/10.2471/BLT.22.289123>.
- Kobbersmed, J.R.L., Berns, M.M.M., Ditlevsen, S., Sørensen, J.B. and Walter, A.M., 2022. Allosteric stabilization of calcium and phosphoinositide dual binding engages several synaptotagmins in fast exocytosis. *eLife*, 11. <https://doi.org/10.7554/ELIFE.74810>.
- Koob, G.F. and Volkow, N.D., 2016. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*, [online] 3(8), pp.760–773. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8).
- Kovács, P.G.L., 2004. The Endocrine Brain: Pathophysiological Role of Neuropeptide-Neurotransmitter Interactions. *EJIFCC*, [online] 15(3), p.107. Available at: </pmc/articles/PMC6034195/> [Accessed 22 March 2024].

- Kudlak, M. and Tadi, P., 2023. Physiology, Muscarinic Receptor. *StatPearls*. [online] Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555909/>> [Accessed 6 April 2024].
- Laatikainen, L.M., Sharp, T., Harrison, P.J. and Tunbridge, E.M., 2013. Sexually Dimorphic Effects of Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Inhibition on Dopamine Metabolism in Multiple Brain Regions. *PLOS ONE*, [online] 8(4), p.e61839. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0061839>.
- Lakatosova, S. and Ostatnikova, D., 2012. Reelin and its complex involvement in brain development and function. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 44(9), pp.1501–1504. <https://doi.org/10.1016/J.BIOCEL.2012.06.002>.
- Lange, K.W., 2020. Omega-3 fatty acids and mental health. *Global Health Journal*, 4(1), pp.18–30. <https://doi.org/10.1016/J.GLOHJ.2020.01.004>.
- Lanzenberger, R.R., Mitterhauser, M., Spindelegger, C., Wadsak, W., Klein, N., Mien, L.K., Holik, A., Attarbaschi, T., Mossaheb, N., Sacher, J., Geiss-Granadia, T., Kletter, K., Kasper, S. and Tauscher, J., 2007. Reduced Serotonin-1A Receptor Binding in Social Anxiety Disorder. *Biological Psychiatry*, 61(9), pp.1081–1089. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2006.05.022>.
- Lascano, A.M., Korff, C.M. and Picard, F., 2016. Seizures and Epilepsies due to Channelopathies and Neurotransmitter Receptor Dysfunction: A Parallel between Genetic and Immune Aspects. *Molecular Syndromology*, [online] 7(4), p.197. <https://doi.org/10.1159/000447707>.
- Lee, J. and Kim, H.J., 2022. Normal Aging Induces Changes in the Brain and Neurodegeneration Progress: Review of the Structural, Biochemical, Metabolic, Cellular, and Molecular Changes. *Frontiers in Aging Neuroscience*, [online] 14. <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2022.931536>.
- Lees, A.J., Hardy, J. and Revesz, T., 2009. Parkinson's disease. *Lancet (London, England)*, [online] 373(9680), pp.2055–2066. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60492-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60492-X).
- Leon, A.S. de and Tadi, P., 2023. Biochemistry, Gamma Aminobutyric Acid. *StatPearls*. [online] Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551683/>> [Accessed 11 April 2024].
- Levite, M., 2017. Glutamate, T cells and multiple sclerosis. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, [online] 124(7), pp.775–798. <https://doi.org/10.1007/S00702-016-1661-Z>.
- Li, M. and Yang, G., 2024. A mesocortical glutamatergic pathway modulates neuropathic pain independent of dopamine co-release. *Nature Communications* 2024 15:1, [online] 15(1), pp.1–14. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-45035-2>.
- Li, S.C., Papenberg, G., Nagel, I.E., Preuschhof, C., Schröder, J., Nietfeld, W., Bertram, L., Heekeren, H.R., Lindenberger, U. and Bäckman, L., 2013. Aging magnifies the effects of dopamine transporter and D2 receptor genes on backward serial memory. *Neurobiology of Aging*, 34(1), pp.358.e1-358.e10. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2012.08.001>.
- Lin, T.W. and Kuo, Y.M., 2013. Exercise Benefits Brain Function: The Monoamine Connection. *Brain Sciences*, [online] 3(1), p.39. <https://doi.org/10.3390/BRAINSCI3010039>.
- Lin, W.C., Tsai, M.C., Davenport, C.M., Smith, C.M., Veit, J., Wilson, N.M., Adesnik, H. and Kramer, R.H., 2015. A Comprehensive Optogenetic Pharmacology Toolkit for In Vivo Control of

GABAA Receptors and Synaptic Inhibition. *Neuron*, 88(5), pp.879–891.  
<https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2015.10.026>.

- Listos, J., Łupina, M., Talarek, S., Mazur, A., Orzelska-Górka, J. and Kotlińska, J., 2019. The Mechanisms Involved in Morphine Addiction: An Overview. *International Journal of Molecular Sciences* 2019, Vol. 20, Page 4302, [online] 20(17), p.4302.  
<https://doi.org/10.3390/IJMS20174302>.
- Liu, Y., Zhao, J. and Guo, W., 2018. Emotional roles of mono-aminergic neurotransmitters in major depressive disorder and anxiety disorders. *Frontiers in Psychology*, [online] 9(NOV), p.412042. <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2018.02201/BIBTEX>.
- Liu, Z.P., Song, C., Wang, M., He, Y., Xu, X. Bin, Pan, H.Q., Chen, W.B., Peng, W.J. and Pan, B.X., 2014. Chronic stress impairs GABAergic control of amygdala through suppressing the tonic GABAA receptor currents. *Molecular Brain*, [online] 7(1), pp.1–14.  
<https://doi.org/10.1186/1756-6606-7-32/TABLES/1>.
- Longordo, F., Kopp, C. and Lüthi, A., 2009. Consequences of sleep deprivation on neurotransmitter receptor expression and function. *European Journal of Neuroscience*, [online] 29(9), pp.1810–1819. <https://doi.org/10.1111/J.1460-9568.2009.06719.X>.
- Lopresti, A.L., Hood, S.D. and Drummond, P.D., 2013. A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: Diet, sleep and exercise. *Journal of Affective Disorders*, 148(1), pp.12–27. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2013.01.014>.
- Luo, L., 2021. *Architectures of neuronal circuits*. *Science*, <https://doi.org/10.1126/science.abg7285>.
- MacDonald, K. and Feifel, D., 2012. Oxytocin in schizophrenia: A review of evidence for its therapeutic effects. *Acta Neuropsychiatrica*, 24(3), pp.130–146. <https://doi.org/10.1111/J.1601-5215.2011.00634.X>.
- Machado-Vieira, R., Henter, I.D. and Zarate, C.A., 2017. New targets for rapid antidepressant action. *Progress in neurobiology*, [online] 152, pp.21–37. <https://doi.org/10.1016/J.PNEUROBIO.2015.12.001>.
- Maletic, V., Eramo, A., Gwin, K., Offord, S.J. and Duffy, R.A., 2017. The role of norepinephrine and its  $\alpha$ -adrenergic receptors in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder and schizophrenia: A systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*, 8(MAR).  
<https://doi.org/10.3389/FPSYT.2017.00042/PDF>.
- Margoob, M.A. and Mushtaq, D., 2011. Serotonin transporter gene polymorphism and psychiatric disorders: Is there a link. *Indian Journal of Psychiatry*, 53(4), pp.289–299.  
<https://doi.org/10.4103/0019-5545.91901>.
- Martino, M., Magioncalda, P., Conio, B., Capobianco, L., Russo, D., Adavastro, G., Tumati, S., Tan, Z., Lee, H.C., Lane, T.J., Amore, M., Inglese, M. and Northoff, G., 2020. Abnormal Functional Relationship of Sensorimotor Network With Neurotransmitter-Related Nuclei via Subcortical-Cortical Loops in Manic and Depressive Phases of Bipolar Disorder. *Schizophrenia bulletin*, [online] 46(1), pp.163–174. <https://doi.org/10.1093/SCHBUL/SBZ035>.

- Martino, M., Rocchi, G., Escelsior, A. and Fornaro, M., 2012. Immunomodulation Mechanism of Antidepressants: Interactions between Serotonin/Norepinephrine Balance and Th1/Th2 Balance. *Current Neuropharmacology*, 10(2), pp.97–123. <https://doi.org/10.2174/157015912800604542>.
- McEwen, B.S., Bowles, N.P., Gray, J.D., Hill, M.N., Hunter, R.G., Karatsoreos, I.N. and Nasca, C., 2015. Mechanisms of stress in the brain. *Nature Neuroscience* 2015 18:10, [online] 18(10), pp.1353–1363. <https://doi.org/10.1038/nn.4086>.
- Mehta, T.R., Monegro, A., Nene, Y., Fayyaz, M. and Bollu, P.C., 2019. Neurobiology of ADHD: A Review. *Current Developmental Disorders Reports*, [online] 6(4), pp.235–240. <https://doi.org/10.1007/S40474-019-00182-W/METRICS>.
- Di Michele, F., Luchetti, S., Bernardi, G., Romeo, E. and Longone, P., 2013a. Neurosteroid and neurotransmitter alterations in Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 34(2), pp.132–142. <https://doi.org/10.1016/J.YFRNE.2013.03.001>.
- Di Michele, F., Luchetti, S., Bernardi, G., Romeo, E. and Longone, P., 2013b. Neurosteroid and neurotransmitter alterations in Parkinson's disease. *Frontiers in neuroendocrinology*, [online] 34(2), pp.132–142. <https://doi.org/10.1016/J.YFRNE.2013.03.001>.
- Midzyanovskaya, I.S., Birioukova, L.M., Shatskova, A.B., van Luijelaar, G. and Tuomisto, L.M., 2016. H1 histamine receptor densities are increased in brain regions of rats with genetically generalized epilepsies. *Epilepsy research*, [online] 127, pp.135–140. <https://doi.org/10.1016/J.EPILEPSYRES.2016.08.029>.
- Midzyanovskaya, I.S., Shatskova, A.B., MacDonald, E., Luijelaar, G. Van, Tuomisto, L., Midzyanovskaya, I.S., Shatskova, A.B., MacDonald, E., Luijelaar, G. Van and Tuomisto, L., 2020. Brain Aminergic Deficiency in Absence Epileptic Rats: Dependency on Seizure Severity and Their Functional Coupling at Rest. *Journal of Behavioral and Brain Science*, [online] 10(1), pp.29–45. <https://doi.org/10.4236/JBBS.2020.101003>.
- Molnar, C. and Gair, J., 2015. 16.2 How Neurons Communicate.
- Monti, J.M., 2011. Serotonin control of sleep-wake behavior. *Sleep medicine reviews*, [online] 15(4), pp.269–281. <https://doi.org/10.1016/J.SMRV.2010.11.003>.
- Murchison, C.F., Zhang, X.Y., Zhang, W.P., Ouyang, M., Lee, A. and Thomas, S.A., 2004. A distinct role for norepinephrine in memory retrieval. *Cell*, [online] 117(1), pp.131–143. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(04\)00259-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00259-4).
- Nash, J.R., Sargent, P.A., Rabiner, E.A., Hood, S.D., Argyropoulos, S. V., Potokar, J.P., Grasby, P.M. and Nutt, D.J., 2008. Serotonin 5-HT1A receptor binding in people with panic disorder: positron emission tomography study. *The British Journal of Psychiatry*, [online] 193(3), pp.229–234. <https://doi.org/10.1192/BJP.BP.107.041186>.
- Nestler, E.J. and Carlezon, W.A., 2006. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biological psychiatry*, [online] 59(12), pp.1151–1159. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2005.09.018>.
- Nikhra, V., 2017. The Aging Brain: Recent Research and Concepts. *Gerontology & Geriatrics Studies*, 1(3). <https://doi.org/10.31031/GGS.2017.01.000511>.

- Nummenmaa, L., Saanijoki, T., Tuominen, L., Hirvonen, J., Tuulari, J.J., Nuutila, P. and Kalliokoski, K., 2018.  $\mu$ -opioid receptor system mediates reward processing in humans. *Nature Communications* 2018 9:1, [online] 9(1), pp.1–7. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03848-y>.
- Oblak, A.L., Gibbs, T.T. and Blatt, G.J., 2010. Decreased GABAB Receptors in the Cingulate Cortex and Fusiform Gyrus in Autism. *Journal of neurochemistry*, [online] 114(5), p.1414. <https://doi.org/10.1111/J.1471-4159.2010.06858.X>.
- Ogata, N., de Souza Dantas, L.M. and Crowell-Davis, S.L., 2023. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Veterinary Psychopharmacology*, [online] pp.103–128. <https://doi.org/10.1002/9781119226253.ch8>.
- Olajide, O.J., Gbadamosi, I.T., Yawson, E.O., Arogundade, T., Lewu, F.S., Ogunrinola, K.Y., Adigun, O.O., Bamisi, O., Lambe, E., Arietarhire, L.O., Oluyomi, O.O., Idowu, O.K., Kareem, R., Asogwa, N.T. and Adeniyi, P.A., 2021. Hippocampal Degeneration and Behavioral Impairment During Alzheimer-Like Pathogenesis Involves Glutamate Excitotoxicity. *Journal of molecular neuroscience : MN*, [online] 71(6), pp.1205–1220. <https://doi.org/10.1007/S12031-020-01747-W>.
- Omar, A., Marwaha, K. and Bollu, P.C., 2023. Physiology, Neuromuscular Junction. *StatPearls*. [online] Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470413/>> [Accessed 4 April 2024].
- Van Oostrom, J.C.H., Dekker, M., Willemsen, A.T.M., De Jong, B.M., Roos, R.A.C. and Leenders, K.L., 2009. Changes in striatal dopamine D2 receptor binding in pre-clinical Huntington's disease. *European journal of neurology*, [online] 16(2), pp.226–231. <https://doi.org/10.1111/J.1468-1331.2008.02390.X>.
- Padgett, C.L. and Slesinger, P.A., 2010. GABAB receptor coupling to G-proteins and ion channels. *Advances in pharmacology (San Diego, Calif.)*, [online] 58(C), pp.123–147. [https://doi.org/10.1016/S1054-3589\(10\)58006-2](https://doi.org/10.1016/S1054-3589(10)58006-2).
- PAHO, 2021. *The burden of Neurological Conditions in the Region of the Americas- PAHO/WHO | Pan American Health Organization*. [online] Available at: <<https://www.paho.org/en/enlace/burden-neurological-conditions#:~:text=The%20burden%20of%20deaths%20and,result%20of%20the%20population%20aging>> [Accessed 21 March 2024].
- Palfreyman, M.T., West, S.E. and Jorgensen, E.M., 2023. SNARE Proteins in Synaptic Vesicle Fusion. *Advances in neurobiology*, [online] 33, pp.63–118. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-34229-5\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-031-34229-5_4).
- Paravati, S., Rosani, A. and Warrington, S.J., 2022. Physiology, Catecholamines. *StatPearls*. [online] Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507716/>> [Accessed 7 April 2024].
- Paul Sands, L., Jiang, A., Liebenow, B., DiMarco, E., Laxton, A.W., Tatter, S.B., Read Montague, P. and Kishida, K.T., 2023. Subsecond fluctuations in extracellular dopamine encode reward and punishment prediction errors in humans. *Science Advances*, [online] 9(48). [https://doi.org/10.1126/SCIADV.ADI4927/SUPPL\\_FILE/SCIADV.ADI4927\\_SM.PDF](https://doi.org/10.1126/SCIADV.ADI4927/SUPPL_FILE/SCIADV.ADI4927_SM.PDF).
- Perucca, E., Bialer, M. and White, H.S., 2023. New GABA-Targeting Therapies for the Treatment of Seizures and Epilepsy: I. Role of GABA as a Modulator of Seizure Activity and Recently

Approved Medications Acting on the GABA System. *CNS Drugs* 2023 37:9, [online] 37(9), pp.755–779. <https://doi.org/10.1007/S40263-023-01027-2>.

Prado, V.F., Roy, A., Kolisnyk, B., Gros, R. and Prado, M.A.M., 2013. Regulation of cholinergic activity by the vesicular acetylcholine transporter. *Biochemical Journal*, [online] 450(2), pp.265–274. <https://doi.org/10.1042/BJ20121662>.

Price, S., 2010. Targeting gut-derived serotonin promotes bone formation. *Nature Reviews Rheumatology* 2010 6:4, [online] 6(4), pp.182–182. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.32>.

Puderbaugh, M. and Emmady, P.D., 2023. Neuroplasticity. *Physiotherapy for Adult Neurological Conditions*, [online] pp.1–30. [https://doi.org/10.1007/978-981-19-0209-3\\_1](https://doi.org/10.1007/978-981-19-0209-3_1).

Raiteri, M., 2001. Presynaptic autoreceptors. *Journal of neurochemistry*, [online] 78(4), pp.673–675. <https://doi.org/10.1046/J.1471-4159.2001.00485.X>.

Revi, M., 2020. Alzheimer’s Disease Therapeutic Approaches. *Advances in experimental medicine and biology*, [online] 1195, pp.105–116. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-32633-3\\_15](https://doi.org/10.1007/978-3-030-32633-3_15).

Ribeiro, F.M., Vieira, L.B., Pires, R.G.W., Olmo, R.P. and Ferguson, S.S.G., 2017. Metabotropic glutamate receptors and neurodegenerative diseases. *Pharmacological Research*, 115, pp.179–191. <https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2016.11.013>.

Rieckmann, A., Karlsson, S., Karlsson, P., Brehmer, Y., Fischer, H., Farde, L., Nyberg, L. and Bäckman, L., 2011. Dopamine D1 Receptor Associations within and between Dopaminergic Pathways in Younger and Elderly Adults: Links to Cognitive Performance. *Cerebral Cortex*, [online] 21(9), pp.2023–2032. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHQ266>.

Del Río, J.P., Alliende, M.I., Molina, N., Serrano, F.G., Molina, S. and Vigil, P., 2018. Steroid Hormones and Their Action in Women’s Brains: The Importance of Hormonal Balance. *Frontiers in Public Health*, [online] 6, p.335107. <https://doi.org/10.3389/FPUBH.2018.00141/BIBTEX>.

Rocchi, G., Sterlini, B., Tardito, S., Inglese, M., Corradi, A., Filaci, G., Amore, M., Magioncalda, P. and Martino, M., 2020. Opioidergic System and Functional Architecture of Intrinsic Brain Activity: Implications for Psychiatric Disorders. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, [online] 26(4), pp.343–358. <https://doi.org/10.1177/1073858420902360>.

Rodvalho, G.V., Drummond, L.R. and Coimbra, C.C., 2020. Involvement of brainstem noradrenergic system in cutaneous heat loss during exercise. *Brain research bulletin*, [online] 164, pp.372–379. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRESBULL.2020.08.029>.

Salcedo, C., Wagner, A., Andersen, J. V., Vinten, K.T., Waagepetersen, H.S., Schousboe, A., Freude, K.K. and Aldana, B.I., 2021. Downregulation of GABA Transporter 3 (GAT3) is Associated with Deficient Oxidative GABA Metabolism in Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Astrocytes in Alzheimer’s Disease. *Neurochemical Research*, [online] 46(10), pp.2676–2686. <https://doi.org/10.1007/S11064-021-03276-3/METRICS>.

Sam, C. and Bordoni, B., 2023. Physiology, Acetylcholine. *StatPearls*. [online] Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557825/>> [Accessed 4 April 2024].



- Sánchez Fernández, I. and Loddenkemper, T., 2014. Subunit composition of neurotransmitter receptors in the immature and in the epileptic brain. *BioMed research international*, [online] 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/301950>.
- Selkoe, D.J., 2008. Soluble oligomers of the amyloid  $\beta$ -protein impair synaptic plasticity and behavior. *Behavioural Brain Research*, 192(1), pp.106–113. <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2008.02.016>.
- Sharma, S., Kumar, K., Deshmukh, R. and Sharma, P.L., 2013. Phosphodiesterases: Regulators of cyclic nucleotide signals and novel molecular target for movement disorders. *European journal of pharmacology*, [online] 714(1–3), pp.486–497. <https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2013.06.038>.
- Shin, L.M. and Liberzon, I., 2009. The Neurocircuitry of Fear, Stress, and Anxiety Disorders. *Neuro-psychopharmacology 2010 35:1*, [online] 35(1), pp.169–191. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.83>.
- Sonne, J., Reddy, V. and Beato, M.R., 2022. Neuroanatomy, Substantia Nigra. *StatPearls*. [online] Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536995/>> [Accessed 7 April 2024].
- Strege, P.R., Knutson, K., Eggers, S.J., Li, J.H., Wang, F., Linden, D., Szurszewski, J.H., Milescu, L., Leiter, A.B., Farrugia, G. and Beyder, A., 2017. Sodium channel NaV1.3 is important for enterochromaffin cell excitability and serotonin release. *Scientific Reports 2017 7:1*, [online] 7(1), pp.1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15834-3>.
- Subramanian, I., Perepezko, K., Stone, B., Chaudhuri, R.K. and Pontone, G.M., 2019. The Role of Glutamate in the Healthy Brain and in the Pathophysiology of Parkinson's Disease. *touchREVIEWS in Neurology*, [online] 19(1), pp.8–13. <https://doi.org/10.17925/USN.2023.19.1.8>.
- Tai, T.C., Claycomb, R., Siddall, B.J., Bell, R.A., Kvetnansky, R. and Wong, D.L., 2007. Stress-induced changes in epinephrine expression in the adrenal medulla in vivo. *Journal of neurochemistry*, [online] 101(4), pp.1108–1118. <https://doi.org/10.1111/J.1471-4159.2007.04484.X>.
- Tanveer, J., Baig, A., Rubeen, R., Qureshi, S.R., Bashir, N., Khan, K., Fatima-Shad, K., Tanveer, J., Baig, A., Rubeen, R., Qureshi, S.R., Bashir, N., Khan, K. and Fatima-Shad, K., 2024. Unlocking the Mysteries: Serotonin Receptor Networks Explored. *Serotonin - Neurotransmitter and Hormone of Brain, Bowels and Blood [Working Title]*. [online] <https://doi.org/10.5772/INTECHOPEN.1004061>.
- Tau, G.Z. and Peterson, B.S., 2010. *Normal development of brain circuits*. *Neuropsychopharmacology*, <https://doi.org/10.1038/npp.2009.115>.
- Thakur, A.K., Tyagi, S. and Shekhar, N., 2019. Comorbid brain disorders associated with diabetes: therapeutic potentials of prebiotics, probiotics and herbal drugs. *Translational Medicine Communications 2019 4:1*, [online] 4(1), pp.1–13. <https://doi.org/10.1186/S41231-019-0043-6>.
- Thijs, R.D., Surges, R., O'Brien, T.J. and Sander, J.W., 2019. Epilepsy in adults. *Lancet (London, England)*, [online] 393(10172), pp.689–701. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32596-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32596-0).

- Tost, H., Champagne, F.A. and Meyer-Lindenberg, A., 2015. Environmental influence in the brain, human welfare and mental health. *Nature Neuroscience* 2015 18:10, [online] 18(10), pp.1421–1431. <https://doi.org/10.1038/nn.4108>.
- Tripp, G. and Wickens, J.R., 2009. Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology*, [online] 57(7–8), pp.579–589. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPHARM.2009.07.026>.
- Utkin, Y.N., 2019. Aging Affects Nicotinic Acetylcholine Receptors in Brain. *Central nervous system agents in medicinal chemistry*, [online] 19(2), pp.119–124. <https://doi.org/10.2174/1871524919666190320102834>.
- Uzbekov, M.G., 2021. Monoamine Oxidase as a Potential Biomarker of the Efficacy of Treatment of Mental Disorders. *Biochemistry (Moscow)*, [online] 86(6), pp.773–783. <https://doi.org/10.1134/S0006297921060146/FIGURES/1>.
- Valles-Colomer, M., Falony, G., Darzi, Y., Tigchelaar, E.F., Wang, J., Tito, R.Y., Schiweck, C., Kurilshikov, A., Joossens, M., Wijmenga, C., Claes, S., Van Oudenhove, L., Zhernakova, A., Vieira-Silva, S. and Raes, J., 2019. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nature Microbiology* 2019 4:4, [online] 4(4), pp.623–632. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0337-x>.
- Vanini, G., Lydic, R. and Baghdoyan, H.A., 2012. GABA-to-ACh Ratio in Basal Forebrain and Cerebral Cortex Varies Significantly During Sleep. *Sleep*, [online] 35(10), pp.1325–1334. <https://doi.org/10.5665/SLEEP.2106>.
- Vicario, C.M., Rafal, R.D., Martino, D. and Avenanti, A., 2017. Core, social and moral disgust are bounded: A review on behavioral and neural bases of repugnance in clinical disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 80, pp.185–200. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIO-REV.2017.05.008>.
- Vishnoi, S., Raisuddin, S. and Parvez, S., 2016. Glutamate Excitotoxicity and Oxidative Stress in Epilepsy: Modulatory Role of Melatonin. *Journal of environmental pathology, toxicology and oncology : official organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer*, [online] 35(4), pp.365–374. <https://doi.org/10.1615/JENVIRONPATHOLTOXICOLONCOL.2016016399>.
- Vithlani, M., Terunuma, M. and Moss, S.J., 2011. The dynamic modulation of GABA<sub>A</sub> receptor trafficking and its role in regulating the plasticity of inhibitory synapses. *Physiological Reviews*, [online] 91(3), pp.1009–1022. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00015.2010/ASSET/IMAGES/LARGE/Z9J0031125800003.JPEG>.
- Voigt, J.P. and Fink, H., 2015. Serotonin controlling feeding and satiety. *Behavioural brain research*, [online] 277, pp.14–31. <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2014.08.065>.
- Volkow, N.D., Wang, G.J., Fowler, J.S. and Ding, Y.S., 2005. Imaging the effects of methylphenidate on brain dopamine: New model on its therapeutic actions for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, [online] 57(11), pp.1410–1415. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.006>.
- Volkow, N.D., Wang, G.J., Telang, F., Fowler, J.S., Logan, J., Wong, C., Ma, J., Pradhan, K., Tomasi, D., Thanos, P.K., Ferré, S. and Jayne, M., 2008. Sleep deprivation decreases binding of [<sup>11</sup>C]raclopride to dopamine D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> receptors in the human brain. *The Journal of*

*neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, [online] 28(34), pp.8454–8461. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1443-08.2008>.

- Wang, C., Tu, J., Zhang, S., Cai, B., Liu, Z., Hou, S., Zhong, Q., Hu, X., Liu, W., Li, G., Liu, Z., He, L., Diao, J., Zhu, Z.J., Li, D. and Liu, C., 2020. Different regions of synaptic vesicle membrane regulate VAMP2 conformation for the SNARE assembly. *Nature Communications* 2020 11:1, [online] 11(1), pp.1–12. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15270-4>.
- Wang, Y., Zhang, P., Chao, Y., Zhu, Z., Yang, C., Zhou, Z., Li, Y., Long, Y., Liu, Y., Li, D., Wang, S. and Qu, Q., 2024. Transport and inhibition mechanism for VMAT2-mediated synaptic vesicle loading of monoamines. *Cell Research* 2023 34:1, [online] 34(1), pp.47–57. <https://doi.org/10.1038/s41422-023-00906-z>.
- Watanabe, M., Maemura, K., Kanbara, K., Tamayama, T. and Hayasaki, H., 2002. GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs. *International review of cytology*, [online] 213, pp.1–47. [https://doi.org/10.1016/S0074-7696\(02\)13011-7](https://doi.org/10.1016/S0074-7696(02)13011-7).
- Watt, D.F. and Panksepp, J., 2009. Depression: An Evolutionarily Conserved Mechanism to Terminate Separation Distress? A Review of Aminergic, Peptidergic, and Neural Network Perspectives. *Neuropsychanalysis*, 11(1), pp.7–51. <https://doi.org/10.1080/15294145.2009.10773593>.
- Wilkinson, M. and Brown, R.E., 2015. Neuropeptides I: classification, synthesis and co-localization with classical neurotransmitters. *An Introduction to Neuroendocrinology*, [online] pp.257–285. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139045803.012>.
- Wong, D., Atiya, S., Fogarty, J., Montero-Odasso, M., Pasternak, S.H., Brymer, C., Borrie, M.J. and Bartha, R., 2020. Reduced Hippocampal Glutamate and Posterior Cingulate N-Acetyl Aspartate in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s Disease Is Associated with Episodic Memory Performance and White Matter Integrity in the Cingulum: A Pilot Study. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 73(4), pp.1385–1405. <https://doi.org/10.3233/JAD-190773>.
- Wu, R.N., Kuo, C.C., Min, M.Y., Chen, R.F. and Yang, H.W., 2020. Extracellular Signal-Regulated Kinases Mediate an Autoregulation of GABAB-Receptor-Activated Whole-Cell Current in Locus Coeruleus Neurons. *Scientific Reports* 2020 10:1, [online] 10(1), pp.1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64292-x>.
- Wu, T., Cai, W. and Chen, X., 2023. Epigenetic regulation of neurotransmitter signaling in neurological disorders. *Neurobiology of Disease*, 184, p.106232. <https://doi.org/10.1016/J.NBD.2023.106232>.
- Xu, M.Y. and Wong, A.H.C., 2018. GABAergic inhibitory neurons as therapeutic targets for cognitive impairment in schizophrenia. *Acta Pharmacologica Sinica* 2018 39:5, [online] 39(5), pp.733–753. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.172>.
- Yizhar, O., Fenno, L.E., Prigge, M., Schneider, F., Davidson, T.J., Ogshea, D.J., Sohal, V.S., Goshen, I., Finkelstein, J., Paz, J.T., Stehfest, K., Fudim, R., Ramakrishnan, C., Huguenard, J.R., Hege-  
mann, P. and Deisseroth, K., 2011. Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction. *Nature* 2011 477:7363, [online] 477(7363), pp.171–178. <https://doi.org/10.1038/nature10360>.

- Zahniser, N.R. and Doolen, S., 2001. Chronic and acute regulation of Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>-dependent neurotransmitter transporters: drugs, substrates, presynaptic receptors, and signaling systems. *Pharmacology & Therapeutics*, 92(1), pp.21–55. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(01\)00158-9](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(01)00158-9).
- Zahoor, I., Shafi, A. and Haq, E., 2018. Pharmacological Treatment of Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*, [online] pp.129–144. <https://doi.org/10.15586/CODONPUBLICATIONS.PARKINSONSDISEASE.2018.CH7>.
- Zavitsanou, K., Katsifis, A., Yu, Y. and Huang, X.F., 2005. M2/M4 muscarinic receptor binding in the anterior cingulate cortex in schizophrenia and mood disorders. *Brain Research Bulletin*, 65(5), pp.397–403. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRESBULL.2005.02.007>.
- Zhang, L., Fan, Y., Kong, X. and Hao, W., 2020. Neuroprotective effect of different physical exercises on cognition and behavior function by dopamine and 5-HT level in rats of vascular dementia. *Behavioural brain research*, [online] 388. <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2020.112648>.
- Zhang, X., Norton, J., Carrière, I., Ritchie, K., Chaudieu, I., Ryan, J. and Ancelin, M.L., 2017. Preliminary evidence for a role of the adrenergic nervous system in generalized anxiety disorder. *Scientific Reports 2017 7:1*, [online] 7(1), pp.1–9. <https://doi.org/10.1038/srep42676>.
- Zhao, H., Mao, X., Zhu, C., Zou, X., Peng, F., Yang, W., Li, B., Li, G., Ge, T. and Cui, R., 2022. GABAergic System Dysfunction in Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, p.781327. <https://doi.org/10.3389/FCCELL.2021.781327/BIBTEX>.
- Zheng, J., Li, H.L., Tian, N., Liu, F., Wang, L., Yin, Y., Yue, L., Ma, L., Wan, Y. and Wang, J.Z., 2020. Interneuron Accumulation of Phosphorylated tau Impairs Adult Hippocampal Neurogenesis by Suppressing GABAergic Transmission. *Cell stem cell*, [online] 26(3), pp.331–345.e6. <https://doi.org/10.1016/J.STEM.2019.12.015>.
- Zhou, L., McInnes, J., Wierda, K., Holt, M., Herrmann, A.G., Jackson, R.J., Wang, Y.C., Swerts, J., Beyens, J., Miskiewicz, K., Vilain, S., Dewachter, I., Moechars, D., Strooper, B. De, Spires-Jones, T.L., Wit, J. De and Verstreken, P., 2017. Tau association with synaptic vesicles causes presynaptic dysfunction. *Nature Communications 2017 8:1*, [online] 8(1), pp.1–13. <https://doi.org/10.1038/ncomms15295>.
- Zhu, S., Sridhar, A., Teng, J., Howard, R.J., Lindahl, E. and Hibbs, R.E., 2022. Structural and dynamic mechanisms of GABAA receptor modulators with opposing activities. *Nature Communications 2022 13:1*, [online] 13(1), pp.1–13. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32212-4>.