

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Ο εγκέφαλος	5
Η νευροδιαβίβαση	6
Τα δίκτυα του εγκεφάλου	9
Οι γνωστικές προτεραιότητες του εγκεφάλου	11
Τα συναισθήματα	12
Ο ύπνος	15
Η αλληλεπίδραση «γονίδια X περιβάλλον»	16

5 ...

Ο ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ

Ο φλοιός του εγκεφάλου από φυλογενετική άποψη διακρίνεται στο ρινικό φλοιό (παλαιόφλοιος), στο φλοιό του ιπποκάμπου (αρχαιοφλοιος) και στον υπόλοιπο που είναι και νεώτερος (νεόφλοιος). Η εμφάνιση του νεόφλοιου αρχίζει από τα θηλαστικά και παίρνει την πλήρη μορφή του στον άνθρωπο. Το βάρος του εγκεφάλου κυμαίνεται στον άνδρα από 1.100 έως 1.700 γραμμάρια (μέσος όρος 1.360 γραμμάρια) και στη γυναίκα από 1.050 έως 1.550 γραμμάρια (μέσος όρος 1.275 γραμμάρια). Στους πρώτους 6 μήνες της ζωής το βάρος του εγκεφάλου διπλασιάζεται, ενώ σε ηλικία 5 ετών ο εγκέφαλος αποκτά τα 9/10 του τελικού βάρους. Από την ηλικία των 20 ετών ο εγκέφαλος αρχίζει να συρρικνώνεται και να χάνει 1 γραμμάριο ανά έτος.

Ο εγκέφαλος του ανθρώπου αποτελείται περίπου από 100 δισεκατομμύρια (10^{11}) νευρικά κύτταρα, τα οποία έχουν ήδη σχηματιστεί μέχρι τη γέννηση, γεγονός που σημαίνει ότι ο ρυθμός παραγωγής τους κατά την ανάπτυξη είναι περίπου 250.000 ανά λεπτό. Λαμβάνοντας υπόψη ότι το μέσο πάχος του φλοιού είναι 2,5 mm και η μέση πυκνότητα συνάψεων σε αυτόν $0,6 \times 10^9$ συνάψεις ανά mm^2 , συμπεραίνουμε ότι υπάρχουν περίπου $3 \gg 10^{14}$ συνάψεις σε όλο το φλοιό. Άλλοι υπολογισμοί θεωρούν ότι ο αριθμός των συνάψεων μεταξύ

Η ταυτότητα του εγκεφάλου

- Ο εγκέφαλος χρησιμοποιεί το 20% του οξυγόνου που προσλαμβάνει ο άνθρωπος, αν και αντιστοιχεί μόλις στο 2,5% του σωματικού βάρους.
- Ο εγκέφαλος του ανθρώπου αποτελείται περίπου από 100 δισεκατομμύρια (10^{11}) νευρικά κύτταρα, τα οποία έχουν ήδη σχηματιστεί μέχρι τη γέννηση.
- Ένας τυπικός νευρώνας σχηματίζει 1.000–10.000 συνάψεις και δέχεται πληροφορίες από 1.000 περίπου άλλους νευρώνες.
- Τα δύο εγκεφαλικά ημισφαίρια συνδέονται μεταξύ τους με τη βοήθεια 200 εκατομμυρίων νευραξόνων του μεσολοβίου.
- Η διαφορά δυναμικού ανάμεσα στις δύο επιφάνειες της κυτταρικής μεμβράνης, το λεγόμενο *δυναμικό ηρεμίας*, κυμαίνεται μεταξύ -35 και -90 mV στους διάφορους τύπους νευρικών κυττάρων.
- Η παροδική αντιστροφή της πολικότητας της μεμβράνης ενός νευρικού κυττάρου, το λεγόμενο *δυναμικό ενέργειας*, έχει σταθερό πλάτος περίπου 100 mV και κινείται κατά μήκος του νευράξονα με ταχύτητα που κυμαίνεται από 0,5 έως 120 m/sec, ανάλογα με το πάχος αυτού.
- Τα περισσότερα νευρικά κύτταρα έχουν 1.000 αντλίες νατρίου-καλίου ανά μm^2 κυτταρικής μεμβράνης, ενώ ένας τυπικός μικρός νευρώνας έχει ίσως ένα εκατομμύριο αντλίες, οι οποίες έχουν την ικανότητα να μετακινούν περίπου 200 εκατομμύρια ιόντων νατρίου ανά δευτερόλεπτο.
- Τα νευρικά ερεθίσματα που στέλνονται από τον εγκέφαλο κινούνται με ταχύτητα 274 χλμ την ώρα.

Η εξέλιξη του εγκεφάλου

- Ερπετικός φλοιός (σύμπλεγμα ραβδωτού και βασικά γάγγλια): θέση πρωτογενών συναισθημάτων όπως ο φόβος και η επιθετικότητα
- Παλαιοθλαστικός εγκέφαλος (σπλαχνικός εγκέφαλος/ μεταιχμιακό σύστημα): μεγεθύνει τις πρωτογενείς συναισθηματικές αποκρίσεις και επεξεργάζεται τα κοινωνικά συναισθήματα
- Νεοθλαστικός εγκέφαλος (νεοφλοιός): ασκεί έλεγχο (από πάνω) στις συναισθηματικές αποκρίσεις

σίες που αποτελούν τους νευροδιαβιβαστές, βρίσκονται υπό μορφή κυστιδίων μέσα στο κυτταρικό σώμα των νευρώνων όπου συντίθενται και μεταναστεύουν δια μέσου των νευραξόνων στις απολήξεις τους όπου αποθηκεύονται. Η απόληξη έχει χιλιάδες κυστίδια, καθένα από τα οποία περιέχει 10–100 χιλιάδες μοριακές ενώσεις του νευροδιαβιβαστή.

Η νευροδιαβίβαση γίνεται παρουσία ιόντων ασβεστίου. Η νευρική ώση αυξάνει τη διαπερατότητα της νευρικής απόληξης σε ιόντα ασβεστίου τα οποία εισέρχονται μέσα στην απόληξη. Τότε απελευθερώνεται από τα κυστίδια ο νευροδιαβιβαστής και εκχέεται στη συναπτική σχισμή. Στη μετασυναπτική μεμβράνη υπάρχουν υποδοχείς που αναγνωρίζουν και καθλώνουν εκλεκτικά τους νευροδιαβιβαστές, οι οποίοι διαμέσου χημικών μεταβολών δίνουν τη γένεση στη νευρική ώση, που διαχέεται στο μετασυναπτικό νευρώνα μέχρι τις απολήξεις του. Αμέσως μετά οι νευροδιαβιβαστές αδρανοποιούνται με ένζυμα. Η ακετυλοχολινεστεράση π.χ. είναι το ένζυμο που διασπά την ακετυλοχολίνη σε χολίνη και οξικό οξύ. Η ίδια διεργασία κατ' αντίστροφη φορά γίνεται στην προσυναπτική περιοχή. Η δράση στο μετασυναπτικό νευρώνα γίνεται με ευοδωτικό ή ανασταλτικό μηχανισμό ο οποίος διαβιβάζει το κωδικοποιημένο μήνυμα, ενώ ταυτόχρονα όμως αποκλείονται πολυάριθμα άλλα ερεθίσματα που δέχεται η μετασυναπτική περιοχή λόγω των πολυπληθών συνδέσεων της με άλλους νευρώνες.

Η διαφορά δυναμικού ανάμεσα στις δύο επιφάνειες της κυτταρικής μεμβράνης, το λεγόμενο *δυναμικό ηρεμίας*, κυμαίνεται μεταξύ -35 και -90 mV στους διάφορους τύπους νευρικών κυττάρων. Η παροδική αντιστροφή της πολικότητας της μεμβράνης ενός νευρικού κυττάρου, το λεγόμενο *δυναμικό ενέργειας*, έχει σταθερό πλάτος περίπου 100 mV και κινείται κατά μήκος του νευράξονα με ταχύτητα που κυμαίνεται από 0,5 έως 120 m/sec, ανάλογα με το πάχος αυτού. Η συναπτική καθυστέρηση για τη μετάδοση μίας πληροφορίας από ένα νευρικό κύτταρο σε ένα άλλο είναι τουλάχιστον 0,3 msec για τις χημικές συνάψεις, και σχεδόν μηδενική για τις ηλεκτρικές συνάψεις, οι οποίες αντιπροσωπεύουν το 1% των συνάψεων στα θηλαστικά. Το εξωτερικό περιβάλλον των νευρικών κυττάρων είναι περίπου 10 φορές πλουσιότερο σε νάτριο και 10 φορές φτωχότερο σε κάλιο, σε σύγκριση με το εσωτερικό

... 6

7 ...

των νευρικών κυττάρων του εγκεφάλου είναι 10^{15} και ένας τυπικός νευρώνας σχηματίζει 1.000–10.000 συνάψεις και δέχεται πληροφορίες από 1.000 περίπου άλλους νευρώνες.

Η ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΗ

Οι νευροδιαβιβαστές παίζουν ρόλο στις ψυχικές λειτουργίες, στον ύπνο, την εγρήγορση, τη μνήμη, ενώ επηρεάζουν πολλούς άλλους κινητικούς και αισθητικούς μηχανισμούς. Οι νευροδιαβιβαστές ανήκουν σε τρεις μεγάλες ομάδες: τις *αμίνες*, τα *αμινοξέα* και τα *νευροπεπτίδια*. Οι νευρώνες χαρακτηρίζονται από τον ειδικό νευροδιαβιβαστή που απελευθερώνουν, αλλά μπορεί να υπάρχουν και περισσότεροι του ενός διαφορετικοί νευροδιαβιβαστές στον ίδιο νευρώνα. Η χημική νευροδιαβίβαση περιλαμβάνει διάφορα στάδια. Αρχικά ο νευροδιαβιβαστής συντίθεται, μετά απελευθερώνεται, ακολούθως δεσμεύεται σε ειδικό υποδοχέα και αφού δώσει το μήνυμα, αποσυντίθεται. Οι χημικές ου-

των κυττάρων αυτών. Τα περισσότερα νευρικά κύτταρα έχουν 1.000 αντλίες νατρίου-καλίου ανά μm^2 κυτταρικής μεμβράνης, ενώ ένας τυπικός μικρός νευρώνας έχει ίσως ένα εκατομμύριο αντλίες, οι οποίες έχουν την ικανότητα να μετακινούν περίπου 200 εκατομμύρια ιόντων νατρίου ανά δευτερόλεπτο.

Η διαδικασία της νευρομεταβίβασης

- Το δυναμικό ενεργείας διαδίδεται προς τις τελικές νευρικές απολήξεις.
- Οι τασεοεξαρτώμενοι δίαυλοι ασβεστίου στο τελικό κομβίο ανοίγουν και ιόνια ασβεστίου (Ca^{2+}) εισέρχονται στις τελικές απολήξεις.
- Το ασβέστιο προκαλεί σύντηξη των συναπτικών κυστιδίων, που είναι γεμάτα με νευρομεταβιβαστή, με την προσυναπτική μεμβράνη και έξοδο του περιεχομένου τους, προκαλώντας απελευθέρωση των μορίων του νευρομεταβιβαστή στη συναπτική σχισμή.
- Μερικά μόρια νευρομεταβιβαστή προσδένονται σε ειδικά μόρια υποδοχέων στη μετασυναπτική μεμβράνη, οδηγώντας –έμμεσα ή άμεσα– στη διάνοιξη ιοντικών δίαυλων στη μετασυναπτική μεμβράνη. Η ροή ιόντων που ακολουθεί δημιουργεί ένα τοπικό διεγερτικό δυναμικό (excitatory postsynaptic potential – EPSP) ή ανασταλτικό δυναμικό (inhibitory postsynaptic potentials – IPSP) στο μετασυναπτικό νευρώνα.
- Τα EPSPs και τα IPSPs στο μετασυναπτικό κύτταρο επεκτείνονται προς τον εκφυτικό κώνο. Αν εκεί η εκπόλωση είναι αρκετή για να φθάσει τον ουδό, ο νευρώνας θα πυροδοτήσει ένα δυναμικό ενεργείας.
- Ο συναπτικός νευρομεταβιβαστής απενεργοποιείται (αποδομείται) από ένζυμα ή απομακρύνεται γρήγορα από τη συναπτική σχισμή από μεταφορείς. Έτσι η διαβίβαση είναι σύντομη και ακολουθεί με ακρίβεια το προσυναπτικό σήμα εισόδου.
- Ο συναπτικός μεταβιβαστής μπορεί επίσης να ενεργοποιήσει προσυναπτικούς αυτοϋποδοχείς, με αποτέλεσμα μείωση στην ελευθέρωση του νευρομεταβιβαστή.

Οι GABAεργικοί νευρώνες αποτελούν τον μείζονα παράγοντα ανασταλτικής μεταβίβασης στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Οι φλοιολιμπικές δομές που ενέχονται στην τροποποίηση των διαταραχών άγχους, όπως ο ιππόκαμπος, το πλάγιο διάφραγμα, η αμυγδαλή και ο πέριξ του υδραγωγού φλοιός (PAG), περιέχουν δίκτυα από GABAεργικούς ενδονευρώνες και ενίοτε GABAεργικούς νευρώνες. Οι GABAεργικές οδοί ασκούν ανασταλτική δράση σε πολλούς νευρομεταβιβαστές που είναι γνωστοί για την αγχογόνο δράση τους.

Η ανασταλτική δράση ασκείται τόσο στο σώμα όσο και στα τελικά άκρα των φλοιολιμπικών νοραδρενεργικών και σεροτονεργικών νευρώνων, η υπερδραστηριότητα των οποίων μπορεί να προκαλέσει άγχος.

Η διεγερτική νευροδιαβίβαση στο ΚΝΣ πραγματοποιείται κυρίως από το γλουταμινικό οξύ (Glutamate), το οποίο αφθονεί στον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό. Το 50% περίπου των συνάψεων στο ΚΝΣ χρησιμοποιούν σαν νευροδιαβιβαστή το γλουταμινικό οξύ. Συμμετέχει στο μεταβολισμό των νευρικών και νευρογλοιακών κυττάρων και ένα μέρος του εναποτίθεται σε συναπτικά κυστίδια και απελευθερώνεται μετά από διέγερση με μηχανισμό που εξαρτάται από το Ca^{2+} . Φαίνεται ότι το γλουταμινικό οξύ συμμετέχει στη ρύθμιση της νευρωνικής ανάπτυξης, της δόμησης δενδριτών και νευραξόνων, στη συναπτογένεση και στην πλαστικότητα των συνάψεων. Επίσης το γλουταμινικό οξύ παίζει κρίσιμο ρόλο στο σχηματισμό των νευρωνικών δικτύων, καθώς επίσης και στους μηχανισμούς μνήμης και μάθησης. Η υπερβολική όμως διέγερση των υποδοχέων του γλουταμινικού οξέος προκαλεί εκφύλιση και θάνατο των νευρικών κυττάρων. Επομένως, κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης απαιτείται μία βέλτιστη τιμή διέγερσης των υποδοχέων του γλουταμινικού οξέος, αφού η υπο-διέγερση μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή της φυσιολογικής ανάπτυξης, ενώ η υπερ-διέγερση σε εκφύλιση των νευρικών κυττάρων.

ΤΑ ΔΙΚΤΥΑ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Ανιούσες νοραδρενεργικές οδοί εννευρώνουν τον ιππόκαμπο, την αμυγδαλή, τον PAG, το φλοιό, τον υποθάλαμο και βασικά όλες τις φλοιολιμπικές περιοχές που ενέχονται στο άγχος. Ένα σημαντικό μέρος αυτής της προβολής ξεκινά από τον υπομέλανα τόπο (locus coeruleus). Το μεγαλύτερο μέρος ενεργοποίησης των νοραδρενεργικών δικτύων ξεκινά από αυτή τη συνάθροιση κυττάρων (LC) μετά από την επίδραση κάποιου στρεσογόνου ερεθίσματος, που συνοδεύεται από συναισθηματικές, γνωσιακές και αυτόνομες εκδηλώσεις φόβου, ακόμη και κρίσεων πανικού. Οι κεντρικές ντοπαμινικές οδοί έχουν μελετηθεί ενδελεχώς μέσα από τη διερεύνηση του ρόλου τους στην παθολογία της κατάθλιψης, της κατάχρησης ουσιών, της σχιζοφρένειας και της νόσου Parkinson. Η ισχυρή σύνδεση που σχηματίζεται μεταξύ των σεροτονεργικών νευρώνων οι οποίοι ξεκινούν από τον πυρήνα της ραφής (raphe nuclei), και των φλοιολιμπικών δομών, σχετίζεται με την εκδήλωση αλλά και τον έλεγχο του άγχους. Οι σεροτονεργικοί μηχανισμοί συμμετέχουν γενικά στην επίδραση ενός ευρέως φάσματος θεραπευτικών παραγόντων σχετικών με τη συναισθηματικότητα (emotionality) και ειδικότερα με τις αγχώδεις καταστάσεις. Οι χολινεργικές οδοί, που παίζουν πρωταρχικό ρόλο στον έλεγχο της διέγερσης, του κινήτρου, των γνωσιακών λειτουργιών και των λειτουργιών της προσοχής, εκτείνονται ευρέως στον ιππόκαμπο, την αμυγδαλή, το διάφραγμα, το μετωπιαίο λοβό και πολλές άλλες λιμπικές περιοχές. Ταυτόχρονα, αντιδρούν αμφίδρομα με μονοαμινεργικές, GABAεργικές και γλουταμεργικές οδούς, τροποποιώντας τη δραστηριότητα του υποθαλαμο-φλοιϊκού άξονα.

Οι γνωστικές διαδικασίες που απαιτούνται για την επιτυχή ολοκλήρωση κάθε πολύπλοκης συμπεριφοράς ή γνωστικού έργου είναι ο *σχεδιασμός*

Η νευρομεταβίβαση των κινήτρων

- **Ντοπαμίνη:** Η κύρια θέση των ντοπαμινεργικών νευρώνων βρίσκεται στην *κοιλιακή καλυπτρική περιοχή* (ventral tegmental area). Το μεσολιμπικό (mesolimbic) σύστημα προέρχεται από την περιοχή αυτή και προβάλλεται σε διάφορα τμήματα του μεταιχμιακού συστήματος, όπως στην αμυγδαλή, τον κοχχομετωπιαίο φλοιό (orbitofrontal cortex – OFC), τον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου και τον επικλινή πυρήνα (nucleus accumbens). Αυτή η οδός εμπλέκεται μάλλον στην ενεργοποίηση των συμπεριφορών κινήτρων με την παραγωγή υποκειμενικών αισθημάτων ικανοποίησης.
- **Σεροτονίνη:** Το σύστημα 5HT προέρχεται από τους πυρήνες ραφής (raphe) και προβάλλεται σχεδόν σε όλες τις περιοχές του εγκεφάλου. Σημαντικός αριθμός ευρημάτων υποδεικνύει ότι το σύστημα 5HT εμπλέκεται στη ρύθμιση ενός ευρέως φάσματος λειτουργιών και συμπεριφορών, όπως της διάθεσης, του άγχους, της μάθησης, της όρεξης, της σεξουαλικότητας και της παρορμητικότητας.
- **Νορεπινεφρίνη:** Η μεγαλύτερη συγκέντρωση των νοραδρενεργικών νευρώνων βρίσκεται στον υπομέλανα τόπο της γέφυρας του εγκεφάλου. Ο υπομέλανας τόπος προάγει την εγρήγορση και την αποκρισιμότητα σε νέα ερεθίσματα, ενώ επηρεάζει τόσο τη διέγερση στον πρόσθιο εγκέφαλο (forebrain) όσο και την αισθητήρια αντίληψη και τον κινητικό τόνο (motor tone) στο στέλεχος του εγκεφάλου. Η νορεπινεφρίνη παίζει σημαντικό ρόλο στη διέγερση, καθώς και στις συμπεριφορές αναζήτησης νέων εμπειριών.
- **Οπιοειδή:** Τα οπιοειδή ρυθμίζουν τις μεσομεταίχμιακές οδούς ντοπαμίνης της κοιλιακής καλυπτρικής περιοχής, με την ενεργοποίηση των μ-οπιοειδών υποδοχέων που βρίσκονται σε μετασυναπτικούς ενδονευρώνες. Επίσης, προκαλούν υπερπόλωση και αναστολή της απελευθέρωσης GABA στους προσυναπτικούς ντοπαμινεργικούς νευρώνες, με αποτέλεσμα την αυξημένη απελευθέρωση ντοπαμίνης.

... 10

(planning), η *κρίση* (judgment), η *λήψη αποφάσεων* (decision making), η *τροποποίηση* (set shifting), η *προσμονή* (anticipation) και η *λογική* (reasoning) (Miyake & Shah, 1999). Για την επιτυχή ολοκλήρωση, ο ανθρώπινος εγκέφαλος ενεργοποιεί τουλάχιστον πέντε δίκτυα ευρείας κλίμακας (large-scales networks): 1. *δίκτυο για την προσήλωση στο χώρο* (spatial attention network), με επικράτηση δεξιού ημισφαιρίου (right-hemisphere dominant), με επίκεντρα στον ραχιαίο οπίσθιο βρεγματικό φλοιό (dorsal posterior parietal cortex), στα πρόσθια οπτικά πεδία (frontal eye fields) και στο προσαγωγίο

(cingulated gyrus), 2. *γλωσσικό δίκτυο* (language network), με αριστερή επικράτηση (left-hemisphere dominant), με επίκεντρα στις περιοχές Wernicke και Broca, 3. *δίκτυο μνήμης-συναισθημάτων* (memory-emotion network), με επίκεντρα στην περιοχή του ιπποκάμπου και του αμυγδαλοειδούς συμπλέγματος (hippocampo-entorinal regions, amygdaloid complex), 4. *εκτελεστικό δίκτυο συμπεριφοράς*, (executive function-compartment network), με επίκεντρα στον πλάγιο προμετωπιαίο (lateral prefrontal cortex), τον οφθαλμομετωπιαίο (orbitofrontal cortex) και τον οπίσθιο βρεγματικό φλοιό (posterior parietal cortex), 5. *δίκτυο αναγνώρισης προσώπου-αντικειμένου* (face and object identification network), με επίκεντρα στον πλάγιο κροταφικό (lateral temporal) και ακροκροταφικό φλοιό (temporopolar corticies). Διασυνδεδεικοί κόμβοι (transmodal nodes) στο μεσοκροταφικό φλοιό, στην περιοχή του Wernicke, στον οπίσθιο βρεγματικό φλοιό, στον προμετωπιαίο φλοιό, στην αμυγδαλή και στο ιπποκαμπο-ενδορινικό σύμπλεγμα συνδέουν επιμερισμένες πληροφορίες (distribute information) σε κέντρα υπεύθυνα για την αναγνώριση προσώπων και αντικειμένων, την κατονομασία, τη μνήμη εργασίας, τη χωροταξική αντίληψη, τη διοχέτευση του συναίσθηματος και τη ρητή μνήμη. Αυτές οι διασυνδεδεικές περιοχές παρέχουν τα φλοιώδη επίκεντρα (cortical epicenters) των επιμερισμένων δικτύων ευρείας κλίμακας (large-scale distributed networks).

ΟΙ ΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΠΡΟΤΕΡΑΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Όπως προαναφέρθηκε, οι γνωστικές διαδικασίες που απαιτούνται για την επιτυχή ολοκλήρωση κάθε πολύπλοκης συμπεριφοράς ή γνωστικού έργου είναι ο *σχεδιασμός* (planning), η *κρίση* (judgment), η *λήψη αποφάσεων* (decision making), η *τροποποίηση* (set shifting), η *προσμονή* (anticipation) και η *λογική* (reasoning).

Σχεδιασμός (planning) είναι η ικανότητα σχεδιασμού και προγραμματισμού των δράσεων του ατόμου που αποτελούν ουσιαστικό μέρος της λειτουργικότητάς του στη ζωή. Ο μακροπρόθεσμος σχεδιασμός συνοψίζει αρκετές επιμέρους διεργασίες, περιλαμβανομένων της διαμόρφωσης στρατηγικής, του συντονισμού και της αλληλουχίας γνωστικών λειτουργιών και συγκράτησης των διαθέσιμων πληροφοριών. Τόσο νευροψυχολογικές όσο και νευροαπεικονιστικές μελέτες υποδεικνύουν ότι ο PFC αποτελεί σημαντικό μέρος του φλοιού δικτύου που εμπλέκεται στο σχεδιασμό. Τα τελευταία χρόνια, οι λειτουργικές τεχνικές νευροαπεικόνισης έχουν παράσχει μια μοναδική ευκαιρία για την αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ των προτύπων της νευρωνικής ενεργοποίησης και τις διαφορετικές πτυχές του σχεδιασμού σε ασθενείς με βλάβη στο μετωπιαίο λοβό. Τα ανατομικά και λειτουργικά δεδομένα νευροαπεικόνισης υποδηλώνουν ότι ο DLPFC διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην περίπλοκη συμπεριφορά του σχεδιασμού, μέσω στενών λειτουργικών αλληλεπιδράσεων με πολλαπλές φλοιώδεις (ινιακές και βρεγματικές) και υποφλοιώδεις περιοχές (κυρίως τα βασικά γάγγλια).

Η *λήψη αποφάσεων* (decision making) είναι μια σημαντική εκτελεστική λειτουργία που αναφέρεται στην επιλογή μεταξύ διαφόρων διαθέσιμων επι-

11 ...

λογών. Για να ληφθεί η κατάλληλη απόφαση, το άτομο θα πρέπει να ζυγίσει τα υπέρ και τα κατά της κάθε επιλογής και να αναλογιστεί όλες τις εναλλακτικές, όπως επίσης να μπορέσει να προβλέψει τα αποτελέσματα της κάθε επιλογής. Η λήψη αποφάσεων είναι επομένως συνυφασμένη με άλλες λειτουργίες, όπως ο σχεδιασμός, η γνωστική ελαστικότητα και ο αυτοέλεγχος. Σε κάποιες περιστάσεις, το αποτέλεσμα μιας απόφασης μπορεί να σχετίζεται με θετικές ή αρνητικές ενισχύσεις, όπως για παράδειγμα το σύστημα ανταμοιβής στον τζόγο που μπορεί να οδηγήσει σε οικονομικά κέρδη ή απώλειες. Στην πραγματικότητα, η προσδοκία της ανταμοιβής, της αναζήτησης κινδύνου και της παρορμητικότητας είναι στενά συνδεδεμένα με τη λήψη αποφάσεων.

Η *αναστολή απόκρισης* (response inhibition) είναι το σήμα κατατεθέν του εκτελεστικού ελέγχου (executive control). Αναφέρεται στην καταστολή των ενεργειών που είναι ακατάλληλες ή δεν είναι πλέον απαραίτητες, υποστηρίζοντας την ευέλικτη και κατευθυνόμενη στο στόχο συμπεριφορά κατά τη διάρκεια εργασιών. *Γνωστική ευελιξία* (cognitive flexibility) είναι η ικανότητα προσαρμογής στρατηγικών γνωστικής επεξεργασίας (cognitive-processing) σε νέες και απροσδόκητες συνθήκες στο περιβάλλον. Πρόκειται εν μέρει για μια επίκτητη ικανότητα που μπορεί να βελτιωθεί μέσω της εμπειρίας.

ΤΑ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΑ

Τα συναισθήματα αποτελούν θεμελιώδη στοιχεία της ανθρώπινης κοινωνικής συμπεριφοράς. Πώς θα ήταν να μη νιώθαμε χαρά βλέποντας ένα νεογέννητο βρέφος ή να μην αισθανόμασταν υπερηφάνεια κατά την απονομή του πτυχίου μας; Θα μπορούσε να υπάρχει ανθρώπινη ζωή αν δεν υπήρχαν τα συναισθήματα; Τα συναισθήματα ενημερώνουν το άτομο σχετικά με την κατάσταση της σχέσης του με το περιβάλλον, αλλά ενημερώνει και τους άλλους σχετικά με τη συναισθηματική κατάσταση και τον κινητήριο προσανατολισμό του ατόμου που βιώνει το συναίσθημα. Τα συναισθήματα βοηθούν στον καθορισμό προτεραιοτήτων στις διαπροσωπικές σχέσεις και δένουν τους ανθρώπους σε κοινωνικές ομάδες.

Σε διάφορες συναισθηματικές καταστάσεις αισθανόμαστε ότι η καρδιά χτυπά γρήγορα, τα χέρια και το πρόσωπο είναι ζεστά, οι παλάμες είναι ιδρωμένες, το στομάχι προκαλεί μια δυσάρεστη αίσθηση. Τα έντονα συναισθήματα δεν μπορούν να διαχωριστούν από την ενεργοποίηση του μυοσκελετικού ή και του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Κοινές εκφράσεις απεικονίζουν αυτό το συσχετισμό: «με όλη μου την καρδιά», «μου σηκώθηκε η τρίχα», «μου ανακατεύεται το στομάχι».

Τα συναισθήματα ενέχονται σε πλείστες πλευρές της ζωής του ατόμου, ακόμη και στη διαδικασία της ενσυναίσθησης (empathy) ή και στις περιπτώσεις όπου αυτά καταπιέζονται αλλά συνεχίζουν να επηρεάζουν τις σκέψεις και τη συμπεριφορά του ατόμου. Τα συναισθήματα ορίστηκαν ως «*επεισοδικές, σχετικά βραχύβιες, βιολογικά θεμελιωμένες δομές αντίληψης, εμπειρίας, φυσιολογίας, δράσης και επικοινωνίας, που λαμβάνουν χώρα ως αντίδραση σε συγκεκριμένες σωματικές και κοινωνικές προκλήσεις και ευκαιρίες*». Σύμφωνα με τη σύγχρονη εξελικτική προσέγγιση, η ανθρώπινη φύση εξελίχθηκε στο

πλαίσιο της φυσικής επιλογής με σκοπό την πετυχημένη επίλυση προβλημάτων προσαρμογής που τέθηκαν επανειλημμένα στην πορεία της εξέλιξης. Έτσι, οι εξελικτικοί νευροεπιστήμονες προτείνουν ότι τα συναισθήματα αποτελούν «*γενετικά κωδικοποιημένα προγράμματα που ενεργοποιούνται από ερεθίσματα που είναι εξελικτικά αναγνωρίσιμα και σκοπό έχουν να συντονίσουν τις διαφορετικές μεταξύ τους σωματικές λειτουργίες, περιλαμβανομένων των κινητικών συστημάτων, της αντίληψης, των εννοιολογικών πλαισίων και των επιπέδων ενέργειας, με σκοπό την επίλυση του προβλήματος*».

Η θεωρία των William James (1843–1916) & Carl Lange (1834–1900) περιέγραψε ότι τα συναισθήματα ανακλούν την αντίληψη των σωματικών μεταβολών. Ο William James πρότεινε ότι τα συναισθήματα που βιώνουμε, προκαλούνται από τις σωματικές μεταβολές. Με βάση αυτήν την άποψη, βιώνουμε φόβο επειδή αντιλαμβανόμαστε τη σωματική δραστηριότητα που πυροδοτείται από ιδιαίτερα ερεθίσματα. Υποστήριξε επίσης ότι διαφορετικά συναισθήματα γίνονται αισθητά με διαφορετικό τρόπο, γιατί παράγονται από μια διαφορετική ομάδα σωματικών αποκρίσεων. Έτσι, ένα άτομο χρησιμοποιεί 17 μύες όταν χαμογελάει και 43 όταν κατσουφιάζει.

Είδη συναισθημάτων

- **Πρωτογενή συναισθήματα (feeling, affect):** ταχείες, βραχυπρόθεσμες φυσιολογικές αντιδράσεις σε απόκριση ερεθισμάτων
Διαμορφώνονται κυρίως στο μεταιχμιακό (limbic) δίκτυο, περιλαμβάνοντας την αμυγδαλή, αλλά και άλλα σημεία, όπως τα νησίδα (insula).
- **Δευτερογενή συναισθήματα (mood, emotion):** πιο περίπλοκο σύστημα συναισθημάτων, με νοητικές αναπαραστάσεις (representations)
Παράγονται αναφορικά με προγενέστερες μνήμες και εμπειρίες, οι οποίες βασίζονται νευρωνικά στο μεταιχμιακό σύστημα και στα νεοφλοιικά δίκτυα.

Οι φυσιολόγοι Walter Cannon (1871–1945) και Philip Bard (1898–1977) μελέτησαν τις σχέσεις μεταξύ συναισθημάτων και αυτόνομου νευρικού συστήματος. Άσκησαν κριτική στη θεωρία των James-Lange, ισχυριζόμενοι ότι η βιωματική εμπειρία των συναισθημάτων ξεκινά πριν από τις μεταβολές του αυτόνομου, οι οποίες εμφανίζονται σχετικά αργά. Επιπρόσθετα, οι μεταβολές του αυτόνομου που συνοδεύουν έντονα συναισθήματα είναι παρεμφερείς μεταξύ τους, ανεξάρτητα με το αν το συναίσθημα που βιώνεται είναι φόβος, θυμός ή έντονη έκπληξη. Ο Cannon τόνισε ότι αυτού του τύπου οι σωματικές αντιδράσεις, όπως η ταχυκαρδία ή η κινητοποίηση γλυκόζης, αποτελούν απόκριση του οργανισμού απέναντι σε μια αιφνίδια απειλητική κατάσταση, με πρόκληση της μέγιστης δυνατής ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευ-

ρικού συστήματος, προετοιμάζοντας τον οργανισμό για μάχη ή φυγή. Είναι δουλειά όμως του εγκεφάλου να αποφανθεί για το ποιο ιδιαίτερο συναίσθημα αποτελεί κατάλληλη απόκριση σε κάποιο ερέθισμα. Σύμφωνα με αυτήν την άποψη, ο εγκεφαλός φλοιός αποφασίζει για την κατάλληλη συναισθηματική απόκριση και ενεργοποιεί το συμπαθητικό σύστημα, έτσι ώστε το σώμα να είναι έτοιμο για την κατάλληλη δράση με βάση την απόφαση του εγκεφάλου.

Υποστηρίχθηκε ότι τα βασικά ή διακριτά συναισθήματα (*basic or discrete emotions*), αποτελούν θεμελιώδη στοιχεία της συναισθηματικής ζωής, που μπορούν να συνδυαστούν έτσι, ώστε να παράγουν διαφορετικά, πιο πολύπλοκα συναισθήματα, όπως ακριβώς συνδυάζονται μεταξύ τους τα χρώματα. Σύμφωνα με άλλους, υπάρχει ένας μικρός αριθμός συναισθημάτων με βιολογική βάση που κωδικοποιείται στα γονίδια, μία άποψη που σχετίζεται στενά με την εξελικτική θεωρία του συναισθήματος. Παρά τη διαφωνία σχετικά με τον ακριβή αριθμό των βασικών συναισθημάτων, οι περισσότεροι θεωρητικοί του συναισθήματος ταξινομούν τα εξής πέντε συναισθήματα: *χαρά (joyful)*, *λύπη (sad)*, *θυμός (angry)*, *αηδία (disgust)*, *φόβος (fear)* ως βασικά συναισθήματα, ενώ ορισμένες φορές συμπεριλαμβάνουν ως έκτο και την *έκπληξη (surprise)*.

Υπάρχουν τουλάχιστον τέσσερις διαστάσεις ή χαρακτηριστικά που διατρέχουν τα συναισθήματα: η *ένταση (intensity)*, η *ομοιότητά τους με άλλα (similarity)*, η *πολικότητα (polarity)* και η *διάρκεια (duration)*. Οι πιο έντονες παραλλαγές του συναισθήματος «θυμός» (*anger*) μπορεί να είναι η οργή (*rage*) και η ορμή (*fury*), ενώ οι πιο ελαφριές μορφές είναι η ενόχληση (*annoyance*) και η ευερεθιστότητα (*irritation*). Η ανεύρεση λέξεων σχετικά με τη διαβάθμιση της έντασης ισχύει για όλες σχεδόν τις λέξεις των συναισθημάτων. Το άλλο άξιο λόγου σημείο είναι ο βαθμός ομοιότητας ή συγγένειας ενός συναισθήματος με ένα άλλο. Η διάσταση του θυμού (*anger*) για παράδειγμα είναι πιο κοντά με τη διάσταση της αηδίας (*disgust*), παρά με τη διάσταση της χαράς (*joy*). Ένα άλλο άξιο λόγου σημείο είναι αυτό της πολικότητας. Στην καθημερινή μας ζωή τείνουμε να σκεφτόμαστε για τα συναισθήματα με όρους αντίθεσης. Μιλάμε για χαρά και για λύπη, για αγάπη και μίσος, για φόβο και θυμό (Ekman, 1984, Plutchik, 1980).

Τα άτομα σε θετική θυμική κατάσταση

- Κάνουν χρήση ευρύτερων και γενικότερων δομών γνώσης.
- Διευρύνουν το ρεπερτόριο σκέψης και δράσης.
- Εκτείνονται πέραν του σημείου εστίασης της προσοχής.
- Νιώθουν ότι δεν χρειάζεται να προβούν σε λεπτομερή επεξεργασία των εισερχόμενων πληροφοριών, εκτός και αν κάτι τέτοιο απαιτηθεί από διαφορετικές περιβαλλοντικές συνθήκες.
- Νιώθουν ότι το περιβάλλον είναι ασφαλές και δεν χρειάζεται να προβούν σε κάποια δράση ώστε να αλλάξουν τις συνθήκες.

Τα άτομα σε αρνητική θυμική κατάσταση

- Για να επεξεργαστούν τις πληροφορίες, χρησιμοποιούν έντονα τις γνωσιακές τους πηγές.
- Επεξεργάζονται προσεκτικά τις εισερχόμενες πληροφορίες, δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή στις λεπτομέρειες.
- Εξετάζουν ενδελεχώς τις καινούργιες πληροφορίες και αμφιβάλλουν ως προς τη χρησιμότητα ή την ακρίβεια των γνώσεών τους, όπως επίσης αμφιβάλλουν ως προς τις επιδόσεις τους.
- Η λυπημένη διάθεση χρωματίζει τις πληροφορίες ότι «..το περιβάλλον δεν είναι ασφαλές..».

Η θεωρία κοινωνικής κατασκευής του συναισθήματος (*social constructionist theories*) εναντιώνεται στην αντίληψη ότι υπάρχει βιολογική πραγματικότητα ή *νατιβισμός (nativism)*: κίνημα που αναπτύσσεται μέσα στις κοινωνίες με σκοπό την εκ νέου καθιέρωση αυτόχθονων πολιτιστικών συνθηκών, σε αντίδραση προς τις πιέσεις της ξενικής πολιτιστικής διείσδυσης) και προτείνει ότι οι περισσότερες ανθρώπινες καταστάσεις αποτελούν κοινωνικές κατασκευές που υπηρετούν ορισμένους θεμελιώδεις στόχους της κοινωνίας. Επομένως, τα συναισθήματα θεωρούνται παράγωγα του εκάστοτε πολιτισμικού πλαισίου και κατασκευάζονται από τον πολιτισμό για τον πολιτισμό.

Επηρεασμένος από την εξελικτική θεωρία, ο Plutchik (1984) προτείνει τις εξής οκτώ συμπεριφορές προσαρμογής: *απόσυρση, επίθεση, ζευγάρωμα, κλήση για βοήθεια, δέσιμο ζεύγους, πρόκληση εμετού, έλεγχος και παύση κίνησης/πάγωμα* και υποστηρίζει ότι αυτές οι συμπεριφορές σχετίζονται ανάλογα με τα συναισθήματα: *φόβος, θυμός, χαρά, λύπη, αποδοχή, αηδία, αναμονή και έκπληξη*. Αντίστοιχα, ο McLean (1993), προτείνει τις εξής έξι συμπεριφορές προσαρμογής: *αναζήτηση, επιθετικότητα, προστατευτικότητα, απόρριψη, θερμός χαιρετισμός και στοργή* και τις συσχετίζει αντίστοιχα με έξι βασικές συναισθηματικές αντιδράσεις: *επιθυμία, θυμός, φόβος, απόρριψη, λύπη, χαρά και τρυφερότητα*. Να σημειωθεί ότι οι περισσότερες από τις προτεινόμενες συμπεριφορές φαίνονται αφαιρετικές και σχετίζονται κυρίως με ευκαιρίες αναπαραγωγής.

Ο ΥΠΝΟΣ

Ο ύπνος είναι μία σημαντική λειτουργία του εγκεφάλου. Κατά τη διάρκεια του ύπνου, σχεδόν όλα τα θηλαστικά εναλλάσσονται μεταξύ δύο καταστάσεων: *του ύπνου βραδέων κυμάτων (SWS)* και *του ύπνου με ταχείες οφθαλμικές κινήσεις (REM)*. Ο ύπνος SWS στον άνθρωπο χωρίζεται σε τέσσερα στάδια, που διακρίνονται σύμφωνα με ηλεκτροεγκεφαλογραφικά κριτήρια και περιλαμβάνουν ριπές ατράκτων και παρατεταμένες σειρές μεγάλων, αργών κυμάτων. Κατά τον ύπνο SWS, η μυϊκή τάση, η αναπνευστική συχνότητα και η

θερμοκρασία μειώνονται σταδιακά. Ο ύπνος REM χαρακτηρίζεται από ταχύ ΗΕΓ με μικρό πλάτος –παρόμοιο με το ΗΕΓ κατά τις ημερήσιες δραστηριότητες– και από έντονη ενεργοποίηση του αυτόνομου συστήματος, όμως οι μύες της στάσης του σώματος είναι χαλαροί λόγω βαθιάς αναστολής των κινητικών νευρώνων. Στους ενήλικες, ο ύπνος SWS και ο ύπνος REM εναλλάσσονται κάθε 90 έως 110 λεπτά. Τα μικρότερα ζώα έχουν πιο σύντομους κύκλους και κοιμούνται συνολικά περισσότερο χρόνο. Αν κάποιος ξυπνήσει από ύπνο REM, συχνά περιγράφει ζωντανές αισθητικές εμπειρίες (όνειρα), ενώ εάν ξυπνήσει από ύπνο SWS, συχνά αναφέρει ότι είχε ιδέες ή σκεφτόταν. Τα ενήλικα ζώα κοιμούνται λιγότερο απ’ ό,τι τα μικρά και ο ύπνος REM αποτελεί μικρότερο ποσοστό του συνολικού ύπνου. Η κυριαρχία του ύπνου REM στα βρέφη δείχνει ότι ο ύπνος REM συμβάλλει στην εγκεφαλική ανάπτυξη και στη μάθηση. Έχουν προταθεί πολλοί βιολογικοί ρόλοι του ύπνου, όπως η εξοικονόμηση ενέργειας, η αποφυγή θηρευτών, η αναπλήρωση των αποθεμάτων και η παγίωση της μνήμης. Πολλές εγκεφαλικές δομές συμμετέχουν στην έναρξη και τη διατήρηση του ύπνου:

- (1) ένα σύστημα του βασικού πρόσθιου εγκεφάλου επιβάλλει τον ύπνο SWS,
- (2) ο δικτυωτός σχηματισμός του εγκεφαλικού στελέχους προκαλεί την αφύπνιση,
- (3) ένα σύστημα της γέφυρας ξεκινά τον ύπνο REM και
- (4) ένα υποθαλαμικό σύστημα που ρυθμίζει τον κύκλο ύπνου-εγρήγορης.

... 16

Η στέρηση του ύπνου για μερικές νύχτες οδηγεί σε μειωμένη ικανότητα εκτέλεσης ασκήσεων, που απαιτούν παρατεταμένη επαγρύπνηση. Κατά τις νύχτες ανάκτησης, μετά την περίοδο στέρησης, οι φάσεις ύπνου SWS και REM ανακτώνται εν μέρει μέσα σε διάστημα μερικών νυχτών. Η παρατεταμένη στέρηση του ύπνου μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο. Οι διαταραχές του ύπνου χωρίζονται σε τέσσερις βασικές κατηγορίες:

- (1) διαταραχές της έναρξης και της διατήρησης του ύπνου,
- (2) διαταραχές υπερβολικής υπνηλίας,
- (3) διαταραχές του ωραρίου ύπνου-εγρήγορης και
- (4) δυσλειτουργίες που σχετίζονται με τον ύπνο, τα στάδια του ύπνου ή τις μερικές αφυπνίσεις (π.χ. υπονοβασία).

Η ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ «ΓΟΝΙΔΙΑ Χ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ»

Οι επιδράσεις των πρώιμων εμπειριών στη διάρκεια της ζωής και η εξάρτησή τους από το γονότυπο θέτουν το ερώτημα ποιος είναι εκείνος ο μηχανισμός που διατηρεί τις επιδράσεις αυτές σε όλη τη ζωή. Οι *γενετικές παραλλαγές* (genetic variations), οι *περιβαλλοντικές εκθέσεις* (environmental exposures) και οι *αλληλεπιδράσεις γονιδίων-περιβάλλοντος* (gene-environment – GXE - interactions) φαίνεται να διαμορφώνουν τα ψυχικά νοσήματα, αλλά και να επηρεάζουν την έκβαση της θεραπείας (treatment outcomes). Η άποψη για τις περιπτώσεις GxE αφορά έναν *γονότυπο «κινδύνου»* (a «risk» genotype) που καθιστά ένα άτομο «ευάλωτο» («vulnerable») στις επιδράσεις ενός δυσμενούς

Η ανάπτυξη της προσωπικότητας ή και της ψυχικής διαταραχής μέσα από την αλληλεπίδραση των βιοψυχοκοινωνικών παραγόντων

	Βιολογικοί παράγοντες	Ψυχολογικοί παράγοντες	Κοινωνιο-πολιτισμικοί παράγοντες
Προδιαθεσικοί παράγοντες	Γενετικοί παράγοντες, φύλο	Ανατροφή, προβλήματα ταυτότητας	Υπερβολικά απορριπτική ή επιτρεπτική ανατροφή
Επιταχυντικοί παράγοντες	Νευροχημική και ενδοκρινική ενεργοποίηση	Αντίδραση έναντι των γεγονότων ζωής > ανάλογες συνέπειες > επιπλέον στρες	Οξείες κοινωνικο-οικονομικές δυσκολίες, αίσθηση απειλής
Παράγοντες Διαιώνισης του προβλήματος	Εγκατάσταση νευροχημικών και ενδοκρινικών αλλαγών	Αντιδράσεις έναντι των γεγονότων ζωής > συνέπειες > χρόνιο στρες	Χρόνιες κοινωνικο-οικονομικές δυσκολίες, εγκατάσταση προτύπου ζωής και συμπεριφορών

17 ...

περιβάλλοντος ή έναν «προστατευτικό» γονότυπο («protective» genotype) που καθιστά το άτομο ευπροσάρμοστο και ανθεκτικό (resilient) στις αντιξοότητες. Όμως, δεν νοσούν όλα τα άτομα που φέρουν το γονότυπο «κινδύνου» και δεν είναι υγιή όλα τα άτομα που φέρουν τον «προστατευτικό» γονότυπο. Μπορεί μάλιστα οι «προστατευτικοί» γονότυποι να συνδέονται με κάποιο «τίμημα», που να συνδέεται, για παράδειγμα, με ευαλωτότητα σε άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες ή σε μειωμένη ικανότητα εκμετάλλευσης των ευνοϊκών συνθηκών και ευκαιριών. Μάλλον λοιπόν ο όρος «γονίδια κινδύνου» («risk genes») δεν ανταποκρίνεται στην πραγματικότητα, αφού οι γενετικές επιδράσεις τείνουν να είναι «για το καλύτερο και το χειρότερο» («for better and for the worse») (Belsky et al, 2009).

Έχουν προταθεί τουλάχιστον τρεις πιθανοί μηχανισμοί αλληλεπίδρασης γονιδίων και περιβάλλοντος (GxE) (Uher, 2008). Πρώτον, η επιγενετική

τροποποίηση ενός γονιδίου ως αντίδραση σε μια περιβαλλοντική έκφραση μπορεί να εξαρτάται από τη γενετική αλληλουχία στο ίδιο γονίδιο ή τις ρυθμιστικές περιοχές του (regulatory regions). Για παράδειγμα, έχει αποδειχτεί ότι το ψυχικό τραύμα κατά την παιδική ηλικία ή η ανεπίλυτη παλαιότερη σύγκρουση (unresolved past conflict) συνδέονται με τη μεθυλίωση, δηλαδή την επιγενετική απενεργοποίηση [deactivation] του προαγωγού του γονιδίου του μεταφορέα της σεροτονίνης, που εξαρτάται από τον πολυμορφισμό 5-HTTLPR σε αυτό τον προαγωγό. Δεύτερον, ένας λειτουργικός πολυμορφισμός σε ένα γονίδιο είναι δυνατό να επηρεάζει την πιθανότητα περιβαλλοντικής τροποποίησης ενός άλλου γονιδίου που λαμβάνει χώρα σε ανταπόκριση σε κάποια περιβαλλοντική έκθεση. Για παράδειγμα, η απουσία του λειτουργικού μεταφορέα της σεροτονίνης σε πρώιμη φάση της ζωής είναι δυνατό να οδηγήσει σε διαρκή αλλαγή της έκφρασης του σεροτονινεργικού υποδοχέα 1A (HTR1A) και να καταλήξει σε ένα καταθλιπτικό-αγχώδη φαινότυπο (depressive-anxious phenotype). Τρίτον, αν ένα γονίδιο τροποποιηθεί σε ανταπόκριση σε μια περιβαλλοντική έκθεση, η συστηματική (systemic) επίδραση αυτής της τροποποίησης μπορεί να εξαρτάται από ένα λειτουργικό πολυμορφισμό σε ένα ή περισσότερα άλλα γονίδια.