



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Investigating the human locus coeruleus-norepinephrine system in vivo : discussions on the anatomy, involvement in cognition and clinical applications**

Tona, K.

### **Citation**

Tona, K. (2020, September 10). *Investigating the human locus coeruleus-norepinephrine system in vivo : discussions on the anatomy, involvement in cognition and clinical applications*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/136524>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/136524>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/136524> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Tona, K.

**Title:** Investigating the human locus coeruleus-norepinephrine system in vivo : discussions on the anatomy, involvement in cognition and clinical applications

**Issue Date:** 2020-09-10

## **PERMBLEDHJE E SHKURTUAR NE SHQIP**

### **Kjo disertacion i doktoratës: si rrugëtimi i një eksploruesi**

Në shekullin e 21 njerëzit kanë krijuar harta shumë të hollësishme të planetit Tokë, kanë hartografuar planetë të tjerë dhe madje janë në kërkim të jetës jashtëtokësore. Sidoqoftë, çuditërisht njerëzit nuk kanë arritur ende të hartografojnë strukturat që janë brenda trurit të tyre, ose të kuptojnë nga burojnë sjellja dhe aftësia e të menduarit. A nuk është e çuditshme që nuk kemi arritur të kuptojmë se çfarë gjendet në trurin tonë? Ky disertacion i doktoratës është një udhëtim për të kuptuar pjesët e trurit tonë, njohjes, funksioneve fiziologjike dhe sjelljes së njeriut. Këtë e bën duke shqyrtuar sistemin locus coeruleus-norepinephrine (LC-NE, norepinefrina quhet gjithashtu noradrenalinë) të njerëzit *in vivo* (tek njerëzit e gjallë, jo trurin e dhuruesve të vdekur siç është bërë zakonisht deri më tani).

Për të bërë përmbajtjen e këtij disertacionit të doktoraturës më të qartë edhe për lexuesit që nuk kanë kualifikimet shkencore, studimi i kësaj teze krahasohet me udhëtimin e eksploruesve të shekujve të 13<sup>te</sup> dhe 15<sup>te</sup>. Eksplorues si Marko Polo dhe Kristofor Kolombi u përpoqën të hartografojnë dhe të kuptojnë planetin "Tokë", ndërsa ne përpiqemi të hartografojmë dhe kuptojmë planetin "Tru dhe Njohja" duke u përqëndruar në sistemin LC-NE.

### **Cili është sistemi locus coeruleus-noradrenergjik?**

Locus coeruleus, një bërthamë e vogël e trurit, është burimi kryesor i norepineprinës kimike në tru dhe është i përfshirë në një numër funksionesh konjitive, si dhe disa çrregullime neurologjike dhe psikiatrike (çrregullim i vëmendjes, sëmundja e Alzheimerit, çrregullime stresi, depresioni etj.) Në këtë disertacion ne studojmë sistemin LC-NE të njeriut, anatominë e kësaj bërthamë të vogël të sistemit të trurit dhe përfshirjen e sistemit LC-NE në stres, në stimulim, në fleksibilitetin konjitiv dhe fiziologji (hormonet dhe refleksat e bebes së syrit).

### **Sistemi LC-NE në tru dhe periferi: Funksionet**

Sistemi LC-NE ushtron veprimin e tij në tru dhe trup përmes rrugëve neuronale (elektrike) por edhe neurokimike dhe hormonale. Ndikon në tru përmes lidhjeve që ka me rajone të shumta të trurit, dhe ndikon në periferi përmes lidhjeve që ka me bërthama të tjera të sistemit të trurit, palcës kurrizore dhe nervit vagus; por edhe për shkak të përfshirjes së sistemit LC-NE në dy sisteme që janë studiuar mirë në literaturën e stresit: sistemi nervor autonom periferik i aktivizuar me shpejtësi, si dhe boshti me aktivizim më të ngadaltë boshti hipotalamik-hipofizë-adrenergjik (boshti hypothalamic-pituitary-adrenal, boshti HPA).

Në situata kur nevojitet gatishmëri e lartë, si në situata rreziku ose stresi, sistemi LC-NE vihet në veprim paralelisht me sistemin nervor autonom, për t'u përballur me sfidat mjedisore (për shembull një tigër ose kërkesat e një boshi). Kështu që sistemi LC-NE – së bashku me sistemin nervor autonom (simpatik) - mobilizon trurin dhe si rrjedhojë gjithë trupin për veprim.

Një numër i konsiderueshëm studimesh kanë synuar të kuptojnë funksionet e sistemit LC-NE, por për shkak të sfidave teknike dhe anatomike, një pjesë e madhe e këtij studimi ka qenë i kufizuar në kafshë laboratorike, në modele teorike, ose në llogaritje kompjuterike. Studimi i kryer në kontekstin e kësaj doktorature kishte si qëllim të zvogeloi hendekun midis punës që bëhet mbi studimin e kafshëve nga njëra anë, dhe punës teorike nga ana tjetër, duke marrë të dhëna nga njerëz të gjallë, me mënyra gjithpërfshirëse.

### **Ky disertacion PhD: trajtim holistik**

Kur studionin planetin "Tokë", eksploruesit e shekullit të 15<sup>te</sup> ishin të interesuar për të mësuar në lidhje me gjeografinë dhe metoda hartografike për të arritur toka të reja (p.sh., rrugë të reja për në Indi), thesaret që prisnin të gjeni atje, florën dhe qytetërimet. Në varësi të njohurive të secilit, anëtarët e ndryshëm të ekuipazhit do të përqendroheshin në detyra të ndryshme për të realizuar hulumtimin (krijimin e një harte, studimin e motit, sigurinë nga rreziqet etj). Sidoqoftë, pas kësaj ndarjeje të detyrave, atyre u duhej të mblidheshin dhe të kombinonin njohuritë e tyre nëpërmjet një mënyre holistike (gjithpërfshirëse) për të bërë të mundur udhëtimin dhe për të mbijetuar në tokën e re.

Në një mënyrë të ngjashme, kur studiojnë planetin "Truri dhe Njohja", studiuesit priren të veçojnë pjesët e ndryshme në mënyrë që të jenë në gjendje të studiojnë thellësisht sistemin e interesit, por është e rëndësishme që gjithmonë të rikthehemi në nivelin holistik. Bukuria e aftësisë së njohjes njerëzore është se bazohet në nivele të ndryshme të funksioneve të trurit dhe trupit, të cilat veprojnë së bashku në harmoni: nga qeliza, në sinapsët, nga neuroni në rrjetet neuromoduluese, nga neuromoduluesit qendrorë në tru tek hormonet që sekretohen në trup, nga anatomia në fiziologji dhe funksionet e njohjes. Prandaj, ky disertacion i afrohet njohjes njerëzore dhe studimit të sistemit LC-NE në mënyrë holistike.

Për këtë qëllim, të gjithë kapitujt janë shkruar duke marrë parasysh njohuritë teorike në lidhje me sistemin LC-NE në lidhje me anatominë e trurit, funksionet konjitive, neuromodulimin (kryesisht NE), përgjigjet fiziologjike dhe aplikimet klinike. **Kapitujt 2 dhe 3** merren kryesisht me anatominë e LC, ndërsa **kapitujt 4, 5 dhe 6** përqendrohen në njohje dhe fiziologji njerëzore. Për më tepër, **kapitujt 5 dhe 6** kanë një kendveshtrim klinik dhe merren kolektivisht me aplikimet klinike të tVNS (pajisje mjekësore), të hormoneve alfa-amylaza dhe kortizol, përgjigjet fiziologjike trupore, të stresit dhe farmakologjisë.

Më poshtë jepet një përshkrim i shkurtër i kapitujve dhe studimeve të kryera për këtë disertacion të doktoratës, ku aplikohet një kendveshtrim me i gjërë holistik në neuroshkencën konjitive dhe klinike.

### **Kapitujt Anatomikë (Kapitujt 2 & 3) - Krijimi dhe vlerësimi i qëndrueshmërisë së një atlasit të trurit**

**Kapitulli 2 dhe 3** i këtij disertacioni doktorature përshkruajnë studime anatomike që siguruan zhvillime metodologjike në vizualizimin e LC në njerëz të gjallë.

### *Cfarë na pengon të shikojmë brenda trurit tonë?*

Sfidat janë të dy llojeve: teknike dhe anatomike. Sa i përket sfidave teknike, ka nevojë për përparime specifike teknologjike, të cilat kanë ndodhur vetëm kohët e fundit. Për sa i përket sfidave anatomike, disa struktura janë të vështira për t'u hartuar, sepse ato janë të vogla, vendndodhja dhe madhësia e tyre ndryshon shumë midis individëve të ndryshëm, dhe gjithashtu në disa raste ndodhen në pjesë të trurit ku është e vështirë të vizualizohen në njerëz të gjalle nepermjet MRI skanerit, për shkak të lëvizjes (ato janë të vendosura në pjesë të trurit që pulsojnë për shkak të nxitimit të lëngut cerebrospinal). Dallimet individuale në vendndodhjen dhe madhësinë e këtyre strukturave tregojnë se në njerëz të ndryshëm këto struktura të trurit mund të ndodhen pak më lartë ose më të poshtë, dhe gjithashtu mund të ndryshojnë nga madhësia dhe forma. Në këto rrethana, shkencëtari-studiuues, si një Kristofor Kolomb modern, fillon një udhëtim për të eksploruar Indinë (d.m.th., LC në këtë rast), por rrezikon të përfundojë aksidentalisht në Amerikë (d.m.th., një bërthamë tjetër e trurit aty pranë).

### *Cila do mund të ishte zgjidhja?*

#### *Zgjidhja Nr 1: vlerësoni nëse harta juaj është e besueshme dhe krijoni një hartë më të mirë*

Për të shmangur përzierjen e Indisë me Amerikën në tru, duhet të dini nëse harta juaj është e qartë. Kjo është pikërisht ajo që kemi bërë në **Kapitullin 2** por ne e bëmë atë për trurin. Për më tepër, mund të krijohet një hartë më e mirë, kjo mund të jetë një hartë probabiliteti. Kjo është saktësisht ajo që ne bëmë në **Kapitullin 2**. Në kundërshtim me praktikën e zakonshme ku hartat e trurit të njeriut krijohen vetëm nga dhuruesit pas vdekjes së tyre, harta jonë probabiliste bazohet në imazhet MRI të njerëzve të gjallë.

Për të krahasuar hartën probabilistike të LC me udhëtimin e një eksploruesi, harta jonë probabilistike është më e saktë në krahasim me hartat e thjeshta, sepse përafrohet dhe merr parasysh jo vetëm një hartë të vetme, por të gjitha hartat e ndryshme që përshkruajnë Indinë (p.sh., ajo e krijuar nga hartograf Toscanelli, një tjetër nga Henricus Martellus etj). Në këtë mënyrë, rezultati përfundimtar është një hartë që tregon një imazh më përfaqësues, më të saktë të Indisë: ai siguron pozicionin e qendrës së vendit, por edhe disa kufij shtesë përreth tij, në mënyrë që të saktësohet siguria e lokalizimit të strukturës - d.m.th. sa të sigurt jeni që arritet me të vërtetë në Indi, dhe jo ne një shtet tjetër?

Ne e bëmë Atlasin probabilistik të trurit të LC publik, dhe kështu që mund të përdoret gratis nga kushdo ([http://www.nitrc.org/projects/prob\\_lc\\_3t](http://www.nitrc.org/projects/prob_lc_3t)). Provojeni!

#### *Zgjidhja Nr 2: krahasoni hartat e disponueshme dhe filloni të përdorni kamera me rezolucion më të lartë*

Një zgjidhje e dytë do të ishte krahasimi i hartave në dispozicion dhe fillimi i përdorimit të përmirësimeve teknologjike siç është një aparat fotografik me rezolucion më të lartë (skanues MRI 7 Tesla). Kjo është ajo që bëmë në **Kapitullin 3**. Ne kemi përdorur

sekuenca të veçanta MRI që literatura e mëparshme kishte shenja premtuese për strukturat e imazhit si LC. Ne vlerësuam efektivitetin e këtyre sekuencave të MRI në vizualizimin e LC duke i krahasuar ato me njëri-tjetrin dhe duke i krahasuar ato me skanime të bëra me një “aparatur fotografik me rezolucion të ulët” (skanues MRI 3 Tesla).

Si përmbledhje, në **Kapitullin 2** kemi vlerësuar nëse harta është e besueshme dhe kemi krijuar një hartë më të mirë për të rritur shanset që udhëtarët të përfundojnë në Indi (LC) dhe jo në Amerikë (një bërthamë tjetër e sistemit të trurit). Në **Kapitullin 3** kemi krahasuar hartat e disponueshme (skanime speciale për vizualizimin LC) dhe filluam të përdorim një aparat fotografik me rezolucion më të lartë (skanues MRI 7 Tesla), i cili në teori duhet të përmirësojë vizualizimin e strukturës së dëshiruar.

### **Eksploroni një rrugë alternative për të arritur në Indi**

***Kapitullin Psikofiziologjik (Kapitulli 5) - Eksplorimi i një rruge alternative, me invazim minimal dhe kosto të ulët për të arritur në destinacionin e dëshiruar (sistemi LC-NE)***

Përveç konstruktimit të një harte, vlerësimin të qëndrueshmërisë së hartës dhe përdorimit të teknologjisë më të lartë për të përmirësuar më tej një hartë (**Kapitulli 2 & 3**), një eksplorues i mirë është gjithashtu i interesuar të gjejë rrugë alternative, me kosto më të ulët, më të lehta, me më pak rreziqe dhe më të arritshme për të arritur në destinacionin e tyre. Në të vërtetë, Kolombi hipotezoi se duke udhëtuar në perëndim, ai do të hapte rrugë të reja tregtare dhe do të ishte në gjendje të arrinte në Indi përmes një rruge alternative. Kështu dhe ai filloi udhëtimin e tij për të provuar këtë hipotezë. Ne bëmë të njëjtën gjë në **Kapitullin 5**. Duke pasur parasysh lidhjet anatomike midis sistemit LC-NE dhe nervit vagus (nervi më i gjatë i trupit të njeriut, që lidh trurin me zorrët), si edhe gjetjet që stimulimi nervor transkutan i nervit mund të jetë një metode e re, jo-invasive, më e lirë dhe më e lehtë që mund të përdoret për të stimuluar nervin vagus, kemi hipotekuar se mund të përdorim këtë metodë për të moduluar sistemin LC-NE. Kështu që filluam një udhëtim për të testuar këtë hipotezë.

### **Ju keni arritur destinacionin tuaj. Cfarë thesare mund të ofrojë kjo tokë?**

***Sistemi LC-NE, njohja, fiziologjia dhe hormonet (Kapitulli 4 dhe 6) - Në çfarë lloj funksionesh njohëse është përfshirë sistemi LC-NE?***

Supozoni se keni vlerësuar rreziqet dhe besueshmërinë e udhëtimit, keni krijuar hartën dhe jeni përpjekur ta përmirësoni atë (**Kapitulli 2 & 3**), keni gjetur disa shenja për të mbështetur hipotezën e një rruge alternative, më pak të rrezikshme për në destinacionin tuaj (**Kapitulli 5**) dhe tani ju janë gati për të arritur këtë destinacion. Cfarë prisni të gjeni atje? Bazuar në njohuritë e mëparshme, Kolombi po priste që destinacioni i tij (India) të ishte një tokë me erëza. Në të njëjtën mënyrë, ne prisnim që sistemi LC-NE të përfshihej në fenomene specifike njohëse: a) efektin stimules aksesor (fenomene ku një zhurmë e larte në sfond përmirëson performancën tuaj gjatë një detyre, edhe pse nuk jep ndonjë informacion në lidhje me detyrën), dhe b) fleksibilitet konjitiv (aftësi njohëse për të kaluar mendërisht midis dy koncepteve të ndryshme) ose detyrave). Në rastin e Kolombit,

ata që arritën në Indi, konfirmuan që India ka erëza. Sidoqoftë, Kolombi arriti në Amerikë, një vend plot me ar dhe pambuk në vend të erëzave. Në mënyrë të ngjashme, ne gjetëm prova që LC-NE është e përfshirë në ndikimin e stimullit aksesor (erëza, bingo!), Por nuk është i përfshirë në aspektin komutues të detyrave të fleksibilitetit konjitiv (pambuk, ups!).

### **A ishte ky fundi i ketij udhëtimit, dhe çfarë do të vijë më pas?**

Nuk e di nëse ky udhëtim ndalon ketu, por e di se çfarë duhet të vijë më tej: eksplorimi i trurit duhet të vazhdojë. Dhe sigurisht që ky udhëtim do të ketë ndikim më të madh dhe do të jetë shumë më interesant nëse neuroshkencëtarët njohës (eksploruesit) bashkojnë fuqitë. Në fund të fundit, një studiues si "Kristofor Kolombi modern" do të përfitojë gjithmonë nga një koleg i cili - si një "Amerigo Vespuçi modern" - do të tregonte se e kishte gabim që besonte se ai arriti në Indi; ai kishte arritur faktikisht në një kontinent të pashpjeguar, tërësisht të ri më parë të panjohur për Euroaziatët, një "Botë e Re" që do të quhej "Amerikë". Është e rëndësishme për eksploruesit modernë të dinë që ata që nuk lexojnë histori janë të dënuar ta përsërisin atë dhe mund të marrin mësim nga eksploruesit e shekullit të 15<sup>te</sup> me qëllim që të shmangin gabimet e së kaluarës. Prandaj, ata duhet të trajtojnë zbulimet e tyre jo si kolonizues, por në një mënyrë etike dhe respektuese, të promovojnë "tregti të ndershme" dhe shkencë të hapur, të përqafojnë një atmosferë bashkëpunuese në vend të një gare konkurruese ku "të pasurit pasurohen dhe të varfërit varfërohen". Ata gjithashtu duhet të sigurojnë kreditë përkatëse për personat që u perkasin, të qëndrojnë gjithmonë të hapur ndaj kritikave dhe perspektivave alternative dhe, mbi të gjitha, të kenë si synimin e tyre kryesor kontributin për dijen dhe për një shoqëri më të mire, në vend të interesit vetiak dhe grumbullimi të botimeve. Amin!