

## الذاكرة والأساس البيولوجي لتفرد الشخصية

إن السبب في أننا نكتسب ونحتفظ بمعلومات جديدة بهذه السهولة هو أن أجهزة الدماغ التي لها أهمية بالنسبة للذاكرة تتعدل بسهولة. إذ يمكن للاتصالات المشبكية داخل هذه الأجهزة أن تقوى أو تضعف وهي بهذا قادرة على إحداث تغيير بنيوي دائم. تعتبر هذه اللدونة الجديرة بالملاحظة للدماغ أمراً أساسياً لتمايز شخصياتنا ولكل جوانب حياتنا النفسية. وكنتيجة لذلك يكون لإضعاف هذه القدرات عند الشيخوخة أو في حالة المرض أثر شديد ليس فقط على الوظائف المعرفية بل على صميم إحساسنا بأنفسنا. سنتناول في هذا الفصل الأخير مضامين قدرة الدماغ على التغيير كما تقوم على الأساس البيولوجي لتفرد الشخصية - إحساسنا بأنفسنا - وعلى استمرار وحماية حياتنا النفسية المستقلة والحررة عند تقدم العمر.

### الأساس البيولوجي لتفرد الشخصية

بينما نكتسب معلومات جديدة من يوم إلى يوم ونحتفظ بها على شكل ذاكرة يعتقد أن تغيرات بنيوية جديدة قد تشكلت في الدماغ. لهذا المبدأ البسيط مضامين عميقة. وبما أن كلاً منا قد نشأ في بيئات مختلفة نوعاً ما

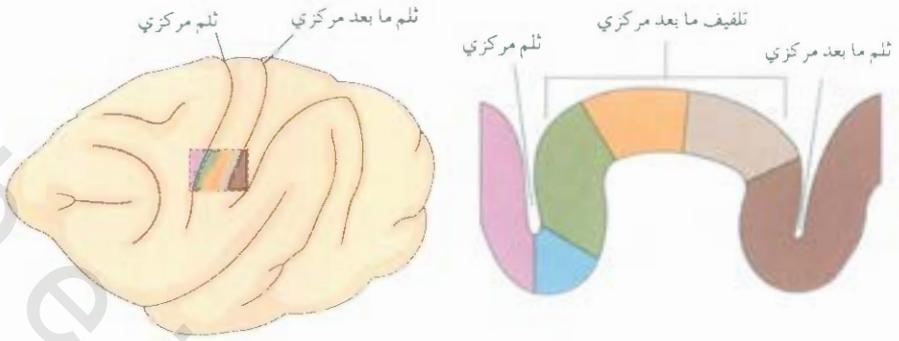
وله خبرات مختلفة فإن فن بناء أدمغتنا يخضع للتعديل بطرائق فريدة. حتى التوائم المتطابقة التي تشترك بمورثات متطابقة لن يكون لها أدمغة متطابقة لأنه من المؤكد أنه سيكون لها خبرات مختلفة في الحياة. وطبعاً لكل منا نفس المنظومة من البنى الدماغية ونفس النمط من الاتصالات المشبكية التي تقوم على المخطط المشترك لنوعنا البشري. يبقى هذا المخطط الأساسي للدماغ الإنساني الذي يحدد كيف تتصل كل منطقة بأخرى وكيف يتصل كل صنف من العصبونات الموجودة في كل منطقة مع صنف آخر من العصبونات كما هو داخل جميع أفراد النوع الواحد. إلا أن تفاصيل المخطط ستتفاوت نوعاً ما من شخص إلى شخص آخر. وعلى سبيل المثال نجد أن النمط الدقيق للاتصالات بين العصبونات وقوة الاتصال في ما بينها ستختلف بين الأفراد وفقاً لتكوينهم الوراثي.

يضاف إلى ذلك أنه سيتم تعديل كل من النمط وقوة الاتصالات المشبكية بشكل أكبر وفقاً للخبرات التي حصل عليها كل فرد منا.

### تعديل الدماغ من خلال الخبرة

جاء الدليل القوي على الكيفية التي تستطيع بها الخبرة التأثير على الدماغ، من دراسات الإدراك، كيف نستقبل المعلومات من العالم الخارجي. إننا نختبر العالم الخارجي من خلال خمس حواس: اللمس (والإحساسات المتعلقة الآتية من الجلد) البصر والسمع والذوق والشم. يتم تحليل كل إحساس أولاً بواسطة مستقبلات مناسبة على سطح الجسم ثم يتم نقلها عبر أدوات ناقلة إلى اللحاء. يعتقد أن معظم الأحاسيس تصل إلى مستوى الشعور في اللحاء الدماغية. بدأت البحوث الحديثة عن دور اللحاء في الإحساس في سنة 1936 بالعمل الذي قام به فيليب بارد وكلينتون وولسي وويد مارشال في جامعة جونز هوبكنز على حاسة اللمس.

لقد وجد هؤلاء أن سطح جسم القرود ممثل على سطح الدماغ على



خرائط لسطح الجسم محتواة في المناطق 1 و 2 و 3 و 4 في التلفيف ما بعد المركزي لحزمة اللحاء الجارية على طول الفص الجداري ومحددة عن طريق موقعها بين ثلمين، أو أخدودين وهما الثلم المركزي والثلم ما بعد المركزي. يشير المربع على دماغ القرود إلى اليسار منطقة اللحاء في التلفيف ما بعد المركزي المكبر على اليمين. إن لمس منطقة معينة من جلد الجسم على سبيل المثال اليد أو القدم، يصدر استجابات عصبية في مناطق معينة على التلفيف ما بعد المركزي.

شكل خريطة حسية. كما تتصل الأعصاب الآتية من الجلد عبر ثلاث أدوات مشبكية مع العصبونات في التلفيف ما بعد المركزي في اللحاء الدماغية. يتم تجميع العصبونات اللحاءية ضمن مجموعات مرتبة بشكل تتشكل فيه خريطة الجسم. أما المناطق المجاورة في الجلد فيتم تمثيلها في المناطق المجاورة للححاء. أثبت جراح الأعصاب وايلدر بينفيلد بعد ذلك بوقت قصير خريطة حسية نظيرة عند الإنسان، وبذلك أثبت الحقيقة التي مفادها أنه ليس فقط القرود هي التي تملك داخل الدماغ تمثيلاً صريحاً لجسمها وإنما كل واحد بيننا نحن البشر لديه مثل هذا التمثيل الدماغية لجسمه. ففي أدمغتنا ما يشبه هذا التمثيل شخص - قزم - يكون فيه الجانب الأيمن من جسمه ممثلاً في النصف الأيسر من كرة الدماغ والجانب الأيسر من جسمه ممثلاً في النصف الأيمن من كرة الدماغ. وحتى وقت قريب كان يعتقد أن التمثيل الموجود على اللحاء لا يختلف من فرد إلى فرد آخر. ولا يتغير مع دوران عجلة

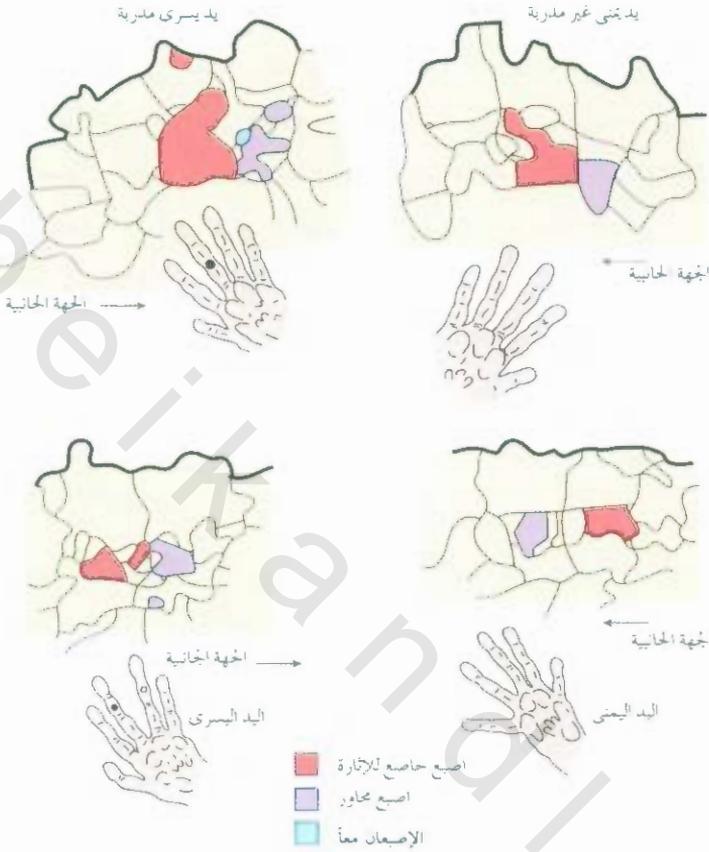


والأصابع غير المدربة في اللحاء. لقد اكتشفوا أن المنطقة الموجودة داخل اللحاء والتي تمثل الجزء الخاضع للإثارة في الإصبع المدرب أصبحت أكبر من ضعفي المنطقة المقابلة للأصابع الأخرى. ومما يثير الدهشة حصول إعادة التنظيم فقط عند القردة التي تم لمسها بشكل سلمي أثناء أداء مهمة أخرى تتضمن التمييز السمعي. وهكذا يبدو أنه في لحظة من لحظات حياة الحيوان يكون التنظيم الوظيفي للخارطة اللحاءية للمس، انعكاساً للخبرات السلوكية التي يحصل عليها الحيوان. تبين هذه الدراسات أن الخرائط اللحاءية التي تمثل سطح الجسم ليست ثابتة بل دينامية. فهي تتعدل بشكل متواصل وفقاً للكيفية التي تستخدم فيها المسارات الحسية عبر الزمن.

بمقدور الاتصالات الوظيفية أن تمتد وتراجع نتيجة للاستخدام. وبما أن كل فرد منا يختبر محيطاً اجتماعياً وحسياً مختلفاً، وبما أنه لا يحصل فردان على الخبرة ذاتها من نفس المحيط، يتعرض كل دماغ من أدمغتنا للتعديل بطريقة مختلفة خلال فترة الحياة. يقدم هذا التكوين التدريجي لبناء الدماغ الفريد الأساس البيولوجي لتفرد الشخصية.

### كيف تظهر هذه التغيرات؟

في حالة جهاز اللمس، تبدو آلية التعبير مشابهة للآلية المستخدمة في ظاهر التقوية طويلة الأمد الاقترانية في الحصين (الفصل السادس). تميل المناطق الناشطة على الجلد في نفس الوقت أن يتم تمثيلها معاً في الخارطة اللحاءية. أوضح ميرزينتش وزملاؤه هذا المبدأ بواسطة التوصيل الجراحي لجلد الإصبع الثالث والرابع في اليد الواحدة. وكانت نتيجة ذلك أن تم استخدام الإصبعين المتصلين معاً وكانت المدخلات الآتية من جلد الإصبعين مترابطة دائماً تماماً مثل ظاهرة التقوية طويلة الأمد الاقترانية. لقد غير هذا الإجراء الجراحي بشدة تمثيل منطقة اليد في الدماغ. إذ التقت الحدود الفاصلة الطبيعية إلى المناطق الممثلة للإصبعين الثالث والرابع. وهكذا،



خرائط منطقة اليد مأخوذة من التليف ما بعد المركزي لقردة. في الرسومات يشير الخط الأسود إلى منطقة الجلد الخاضعة للإثارة خلال عملية التدريب السلوكي. من الأعلى: يظهر الشكل تمثيلاً في التليف ما بعد المركزي لمنطقة صغيرة للجلد الذي تدرب على مهمة التمييز اللمسي كما يظهر تمثيلاً للموقع الموافق على إصبع التحكم المجاور وغير المدرب. وهناك أيضاً منطقة صغيرة للحاء مبنية في الشكل وتمثل إصبعين معاً يقابل أعلى الخارطة الجهة الأمامية من الدماغ. وتشير الأسهم إلى جهة الدماغ (الجانبية). تبدو المنطقة اللحائية التي تمثل الإصبع المدرب أكبر بشكل ملحوظ من المنطقة التي تمثل الإصبع غير المدرب. الشكل من الجهة اليمنى العلوية... تبدو التمثيلات اللحائية في التليف ما بعد المركزي الأيسر للمواقع الجلدية الموافقة لليد المقابلة غير المدربة، متساوية تقريباً في الحجم. في الأسفل: التمثيلات اللحائية لمنطقة الجلد التي خضعت للإثارة بشكل سلبي أثناء أداء مهمة سمعية (إلى اليسار). كما تظهر أيضاً التمثيلات للجلد الموافق على اليد المقابلة التي لم تخضع للإثارة (إلى اليمين). في هذه الحالات لم يتم التمثيل اللحائي للإصبع الذي خضع للإثارة.

وعلى الرغم من أن المنطقة المحيطة بكل إصبع في اللحاء قد عكست المناطق الجلدية بشكل منظم وبديع، إلا أنه يمكن لنمط ودرجة الاتصالات هذه أن تتعدل بفعل الخبرة ويتم ذلك ببساطة عن طريق تغيير النمط الزمني للمدخلات الآتية من الأصابع.

### المهارات والمواهب والدماغ المتطور

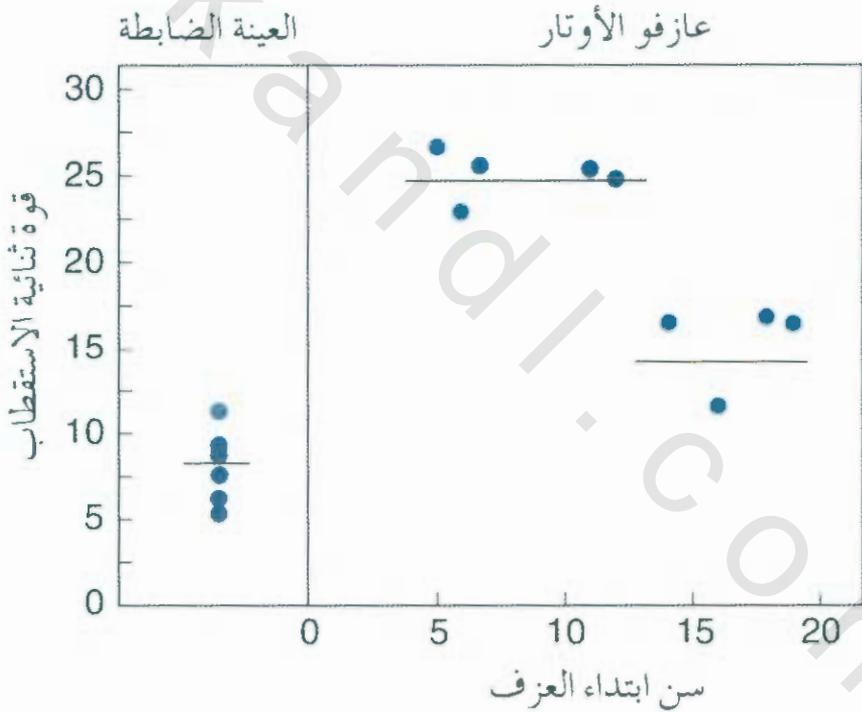
إذا أخذنا بالحسبان التاريخ التطوري المشترك للقردة والإنسان فإنه سوف يكون غريباً إذا لم تطبق الدروس المتعلمة عن القردة على الإنسان أيضاً. إن بزوغ تقانات التصوير الدماغية في التسعينيات من القرن العشرين قد جعلت التأكيد على هذه الصلة أمراً ممكناً.

في واحدة من الدراسات قام توماس إيبيرت في جامعة كونستانز في ألمانيا وزملاؤه بدراسة أدمغة عازفي الكمان وعازفين آخرين على الآلات الوترية بالمقارنة مع أدمغة أشخاص غير موسيقيين. لقد شكل العازفون على الآلات الوترية مجموعة مثيرة للاهتمام من أجل دراسة الكيفية التي تؤثر فيها الخبرة على الدماغ وذلك لأنه خلال الأداء تم التلاعب بأصابع اليد اليسرى من الإصبع الثاني إلى الإصبع الخامس من اليد بشكل إفرادي، وكانت هذه الأصابع تقوم بسلوك ماهر بشكل متواصل. وفي المقابل لم تظهر أصابع اليد اليمنى التي تحرك القوس نمطاً بنفس المقدار الذي أظهرته أصابع اليد اليسرى من الحركة المتميزة. كشفت دراسات تصوير الدماغ التي أجريت على هؤلاء الموسيقيين عن اختلاف أدمغة هؤلاء الموسيقيين عن أدمغة الأشخاص غير الموسيقيين. وعلى وجه التحديد كان التمثيل اللحائي لأصابع اليد اليسرى، وليس أصابع اليد اليمنى، أكبر عند الموسيقيين من عند غير الموسيقيين. تؤكد هذه النتائج بشدة على ما كشفت الدراسات على الحيوان أن الأمر نفسه عند الإنسان وبتفاصيل أكثر، يعتمد تمثيل أجزاء الجسم في اللحاء على الاستخدام وعلى خبرات محددة لدى الشخص. تحصل هذه

التغيرات البنيوية بسهولة أكثر في السنوات الأولى من الحياة. لذلك كان وولف غانغ أمادوس موتسارت، هو موتسارت ومايكل جوردان هو جوردان ليس لأنهما يملكان المورثات الصحيحة ببساطة (رغم أن المورثات تلعب دوراً في ذلك) ولكن لأنهما أيضاً بدأ بممارسة المهارات التي أصبحتا مشهورين بها في الوقت الذي كان فيه دماغهما أكثر تقبلاً للتعديل بفعل الخبرة. لنأخذ مثال مايكل جوردان، حاول جوردان في قمة عمله في ميدان كرة السلة أن يتحول من كونه واحداً من أفضل لاعبي كرة السلة على الإطلاق إلى كونه لاعب كرة القاعدة (البيزبول) في أحد الفرق الرئيسية. وكان جوردان قد قاد فريقه البولز في كرة السلة إلى ثالث بطولة قومية لكرة السلة على التتابع. وفي كل سنة من سنوات 1990 وحتى 1993 كان بطلاً في تسجيل الرميات وخلال الأعوام الثلاثة تم التصويت عليه كأعلى لاعب في التصفيات.

ومع ذلك حينما توجه إلى لعبة كرة القاعدة (بيزبول) في عمر 31 سنة، لم يستطع أن يحقق مكانة على الرغم من تكريسه وقته وجهده المخلص لهذا الزمن. لقد وقع فريق وايت ساكس في شيكاغو عقداً معه لكنه بعد تدريبات فصل الربيع لم يعد يعتبر مؤهلاً لفريق المجموعة الرئيسية أو حتى لفريق حقل من مرتبة AAA. وعوضاً عن ذلك تم إرساله إلى فريق بارونز بيرمنغهام وهو فريق الوايت ساكس بمرتبة AA. وهنا سجل 202 في فصل كامل واحد، ويعد ذلك أقل معدل في استخدام قضيب البيزبول يحققه لاعب عادي في المجموعة. وفي تحقيقه لذلك فقد ارتكب أيضاً 11 خطأ في خارج الميدان الذي أثر عليه أكبر الأثر في المجموعة. لم تكن هذه النتيجة مفاجأة. وعلى الرغم من أن مايكل جوردان قد لعب كرة القاعدة منذ أن كان صغيراً، فقد بدأ يلعب كرة السلة في عمر الثماني سنوات وبعد ذلك كرس نفسه تماماً لكرة السلة. إن اللعب بكرة القاعدة على مستوى تنافسي عالٍ يعني تعلم وتوق Honing واختزان لأشكال جديدة من الذاكرة غير الصريحة وهذه مجموعة جديدة تماماً من المهارات الحركية والإدراكية. وفي عمر 31 سنة

ورغم أن مايكل جوردان لم يستطع أن يحقق ذلك خلال بضع سنوات، لم يحقق أعمالاً أخرى تفيد بأنه من المحتمل ألا ينجح أبداً. وهكذا فإنهم في دراستهم على عازفي الأوتار، وجد إيبرت وزملاؤه أن هؤلاء الذين تعلموا أن يعزفوا على آلاتهم الموسيقية قبل عمر 12 سنة كان لهم تمثيل أكبر لأصابع اليد اليسرى وهي يد العزف الأكثر أهمية، من أولئك الذين بدأوا في وقت متأخر من حياتهم. أكثر ما يكون الدماغ قابلاً للتعديل حينما يكون صغيراً.



حجم التمثيل اللحائي للإصبع الخامس لليد اليسرى أكبر عند عازفي الأوتار مما عند غير العازفين. يظهر الشكل حجم تمثيلات لحائية مقاسة بواسطة التصوير الدماغية المغناطيسي بوحدة قوة ثنائية الاستقطاب والتي تعتبر مؤشراً للنشاط العصبي الكلي. ومن عازفي الأوتار من بدأوا بممارسة الموسيقى قبل عمر 13 سنة وكان لهم تمثيل أكبر من أولئك الذين بدأوا بعد ذلك.

## التعلم والتناغم الدقيق التطوري في بناء الدماغ

إذا عدنا في التاريخ إلى سنوات الستينيات من القرن العشرين نجد أن مارك روزينويغ وإدوارد بينيه وزملاؤهما في جامعة كاليفورنيا في بيركلي قد بينوا أنه يمكن لفن عمارة الدماغ أن يتأثر بشكل ملموس بالمحيط الذي نشأ فيه الحيوان. وبعد ذلك بزمن قصير توسع وليام غرينوف في جامعة إلينوي بهذا البحث. لقد تم وضع الجرذان الكبيرة في أقفاص كبيرة مع أمثالها وألعاب كانت تتغير بشكل متكرر. أظهرت الجرذان التي ترعرعت في هذا المحيط الغني زيادة في وزن وسماكة اللحاء. وكانت عصبوناتها اللحائية أكبر وتغصناتها أكثر طولاً وتفرعاً ومشابكها أكبر. وفي اللحاء البصري انعكست هذه التغيرات على زيادة تساوي أكثر من 20 بالمائة في عدد المشابك لكل عصبون. وبذلك تكون الحيوانات التي نشأت في محيط معقد قد انتهى بها الأمر إلى اكتساب عدد أكبر من المشابك التي اكتسبتها الجرذان التي نشأت في محيط مخبري عادي.

هل هناك ما يدل على أن هذه التغيرات الدماغية تساعد الحيوان بأية طريقة محددة؟ والجواب هو نعم. وكمثال على ذلك نجد أن الجرذان التي نشأت في محيطات غنية كانت أفضل في حل مشكلات المتاهة المعقدة وفي الواقع. إن تدريب الجرذان على تعلم مهام معينة يستحث تغيرات بنيوية في مناطق الدماغ المعروفة بعلاقتها بالتدريب. يغير التدريب على المتاهة اللحاء البصري ويغير التدريب على سلسلة من مهام التناسق الحركي المخيخ.

يمكن لبعض الآليات المستخدمة لتغيير قوة المشبك خلال عملية التعلم أن تختصر الآليات نفسها المستخدمة لإحداث تناغم دقيق في الاتصالات المشبكية خلال عملية النمو. وحينما ينمو الجهاز العصبي، يعتقد أن بعضاً من عملية التناغم الدقيق للاتصالات المشبكية يتم تقريره بفعل آلية معتمدة على النشاط تشبه آلية التقوية طويلة الأمد (الفصل السادس).

يا لها من فكرة أخاذة تلك التي مفادها أنه حالما يكتمل برنامج النمو

تعتمد القدرة على التعلم على امتداد هذه الآليات إلى مرحلة الرشد، أي أن الاتصالات المشبكية التي تشكلت خلال عملية النمو تستطيع الآن إما أن تصبح أكثر قوة أو أكثر ضعفاً. وهكذا يمكن لكل من عملية التعلم وعملية النمو أن تتضمننا تغيرات معتمدة على النشاط في فعالية الاتصالات العصبية التي ستحدث في النهاية تغيرات بنيوية في الدماغ.

وفي الطرف الآخر من دورة الحياة - في السن المتقدم - تكون صعوبات الذاكرة أمراً شائعاً نوعاً ما. ففي بعض الحالات يكون فقدان الذاكرة شديداً لدرجة قد تؤدي إلى انحلال صميم التفرد في الشخصية والإحساس بالهوية التي تطورت خلال فترة حياة من التعلم والتذكر. وإذا كان التعلم والذاكرة معتمدين كثيراً على لدونة الدماغ فما هي التغيرات التي تحصل في الدماغ التي لها علاقة بصعوبات الذاكرة المتنوعة في السن المتقدم؟

### فقدان الذاكرة وانحلال تفرد الشخصية

ذكري من أكون أنا، مرة أخرى! هذا العنوان المعبر عن الانهيار يعرف بكتاب ليندا غرانت عن فقدان الذاكرة التقدمي الذي عانت منه أمها نتيجة إصابتها بخرف الاحتشاء المتعدد وهو مرض يشبه في أعراضه مرض الزايمر ومع ذلك فإن له سبباً آخر. وكما يوحي تعليق أمها أن الذاكرة هي صمغ عقلي يجمع بين خبرات الحياة ويقيم الاتصالات في ما بينها. فالحياة من غير القدرة على اختزان معلومات جديدة أو على استدعاء الخبرة السابقة المختزنة هي حياة منحلّة، وحياة من غير ماضٍ أو حاضر أو مستقبل عقلي، وحياة من غير صلات مع الناس الآخرين أو الأحداث وحياة في أسوأ حالاتها، من غير صلة مع الذات. ربما ليس هناك دليل أقوى على أهمية الذاكرة كقوة متلاحمة في هوية الشخص - الحس بالذات - من دليل فقدان الهوية الذي يحصل في حالة اضطراب الخرف.

توضح غرانت هذه النواحي وهي تكتب عن محادثة حصلت بينها وبين

أمها:

سأخبرها أنني سأذهب إلى بولندا للبحث عن تاريخ العائلة فهذا هو بحثي عن الجذور.

لقد أتى والديّ من بولندا، كما تعرفين، أجابت.

لا لم يأتيا. تلك كانت عائلة والدي. حسناً ولكن من أين جاءت عائلتي؟

من روسيا، كيبف. هل فعلوا ذلك؟ لا أتذكر.

خالتك ميللي سوف تعرف. أسألها،

أمي، لقد ماتت خالتي ميللي:

بدأت بالبكاء. منذ متى؟ لم يخبرني أحد.

كان ذلك منذ سنوات، قبل حتى موت أبي.

لا أعرف. لا أتذكر.

وواصلت غرانت معلقة:

«لا أعرف إذا كان الأمر خيراً أم شراً حينما يتوجب على اليهود، الذين يصرون على عدم المسامحة وعدم نسيان أي شيء، أن ينهوا حياتهم وهم لا يتذكرون شيئاً. أمي، وهي الأخيرة من بنات جيلها، تفقد ذاكرتها. ولم يبق إلا الماضي القديم، الذي انبثق للحظات على شكل قطع ومنشورات... وفي هذه اللحظة التي تعيش فيها فعلاً قد غابت عن الرؤية بمجرد حدوثها. كذلك فإن الذكريات القديمة جداً قد تلاشت أيضاً. وبقيت أجزاء. فقط قرن قريب من التاريخ الخاص مع مقدار إن لم يكن آلافاً فإنه دزينات - تكفي لإحياء حفلة موسيقية على مسرح البرودواي - تم اختزالها إلى كتلة صغيرة من اللحم تزن رطلاً أو رطلين حيث تعبر من خلالها السيالات الكهربائية.

تم تعطيل مناطق محددة فيها بشكل دائم.

... وحالما لم تعد تعرفني، وأنا ابنتها، وإذا اشتد مرضها مثلما

يفعل مرضى الزايمر، لن يكون بمقدور عضلاتها أن تتذكر أن تبقى مغلقة في وجه تصريف الفضلات. ستنسى أن تتكلم ويوماً ما سيفقد قلبها ذاكرته وسينسى أن ينبض وسوف تموت. إن الذاكرة، التي طالما سمعت لأن أفهدها، هي كل شيء، هي الحياة بعينها».

مرض الزايمر هو من أكثر أنواع فقدان الذاكرة ضراوة وشدة حيث يحصل عند المسنين، إلا أنه لحسن الحظ يصيب فقط فئة قليلة من مجتمع المسنين. وبالمقابل، هناك ضعف معتدل الشدة في وظيفة الذاكرة يختلف تماماً عن مرض الزايمر منتشر كثيراً بين المسنين. وإذا ألقينا نظرة متفحصة سنجد أولاً ضعف الذاكرة المرتبط بالشيخوخة، وثانياً مرض الزايمر وكلاهما يقومان على تغيرات جزيئية وخليوية في الدماغ وهذا يقدم صلة أخرى بين العقل والجزيئات.

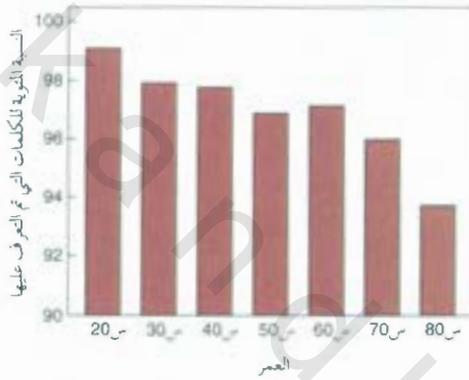
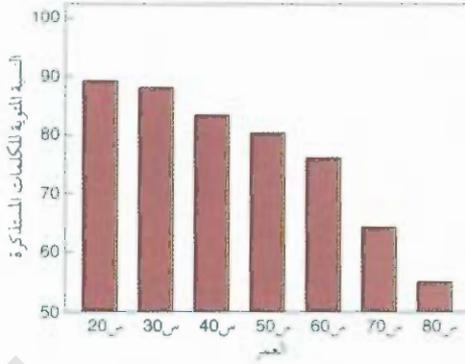
## العمر وتراجع الذاكرة

في استعراض مجتمع المسنين في الولايات المتحدة الأمريكية أوجز جان دبل يو رو في المركز الطبي لجبل سيناء (مونت سيناي) في مدينة نيويورك، المكتسبات المعتبرة لمن طال عمره في أمريكا.

في سنة 1900 كان توقع البقاء على قيد الحياة في أمريكا يبلغ 47 سنة وكان هناك 4 بالمائة فقط من السكان يجتاز عمر 65 سنة. في سنة 1997 بلغ توقع البقاء على قيد الحياة أكثر من 76 سنة وهناك 13 بالمائة من السكان يعيش إلى ما بعد عمر 65 سنة. وقبيل سنة 2050 من المحتمل أن يبلغ توقع البقاء على قيد الحياة 83 سنة. والأفراد لا يعيشون زمناً أطول فحسب بل إنهم يشيخون بحالة أفضل على الأقل في الولايات المتحدة. وهناك 90 بالمائة تقريباً من أولئك الذين تراوح أعمارهم بين 65 سنة و74 سنة يدعون أنهم لا يشكون من أية إعاقة. والأمر الذي يلفت الانتباه أكثر هو أن 40 بالمائة من السكان الذين يبلغون أكثر من 65 سنة من العمر يمكنهم الآن أن يتوقعوا أن يقضوا معظم ما بقي لهم من سنوات الحياة وهم يعيشون حياة

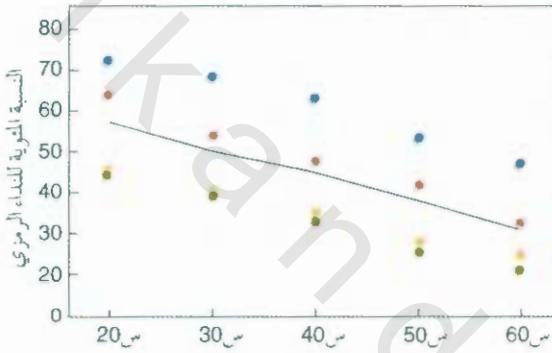
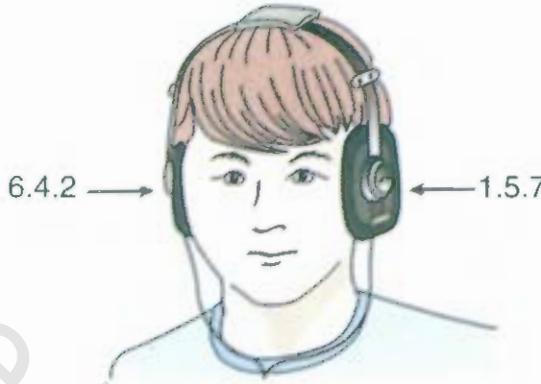
مستقلة خالية من إعاقة رئيسية، لقد خلقت حقيقة بقاء الناس على قيد الحياة فترة أطول بشكل جوهري مما كانوا عليه منذ 100 سنة، مسألة صحية هامة: كيف يمكن المحافظة على جودة الحياة للكسر المتزايد إلى الأبد من السكان الذين هم مسنون، أحد أهم المشكلات الضاغطة في التقدم الطبيعي في السن هو الظهور التدريجي لمشكلات الذاكرة. وكما رأينا مع الرياضيين والعازفين تختلف القدرة على تعديل الاتصالات في الدماغ بفعل التقدم في السن. يعاني الأشخاص المسنون في المتوسط من صعوبة أكثر في تحقيق التعديلات من الأشخاص الأصغر سناً. يصرح الأشخاص المسنون عادة بأن ذاكرتهم لم تعد قوية كما كانت. فهم يقولون، على سبيل المثال، بأنهم قد لا يتذكرون اسم شخص ما في مناسبة معينة، رغم أن ذلك الشخص معروف جيداً من قبلهم. قد ينسون المكان الذي وضعوا فيه شيئاً مألوفاً كمفاتيح المنزل أو الصحيفة. كما أن أداء الأشخاص المسنين في اختبارات الذاكرة ضعيف بالمقارنة مع الأشخاص الأصغر سناً. لقد أعطى هاسكر ديثيد وكيلبي كليبي في جامعة كولورادو اختبارين للذاكرة إلى 469 شخصاً صحيحاً تراوح أعمارهم من 20 إلى 89 سنة. في الاختبار الأول أصغى أفراد الدراسة إلى 15 كلمة شائعة تمت قراءتها كلمة واحدة في المرة الواحدة وبعد ذلك حاولوا أن يستدعوا في الذاكرة ما أمكنهم من كلمات القائمة.

وبعد ذلك تم تكرار نفس التسلسل في عملية الإصغاء إلى هذه الكلمات واستدعائهم لأربع مرات إضافية، مع تقديم الكلمات دائماً بترتيب مختلف. وفي النهاية، حاول الأفراد بعد 20 دقيقة من اختبار الاستدعاء الأخير أن يستدعوا الكلمات مرة أخرى. يظهر المصور البياني في الصفحة المقابلة أن الأفراد في عمر السبعينيات والثمانينيات قد عانوا من صعوبة تذكر الكلمات. تم اختبار نفس الأفراد على القدرة على التعرف مستخدمين قائمة مختلفة من الكلمات وإجراء التعلم ذاته. تم اختبار التعرف بواسطة تقديم 30 كلمة نضعها في القائمة، والطلب من الأشخاص أن يقرروا ما إذا كانت كل كلمة هي من قائمة الدراسة أم لا.



أداء 469 فرداً على اختبارين متوازيين من الاستدعاء والتعرف على الكلمات. تم اختبار الأفراد بعد 20 دقيقة من التعلم. كان أداء الأشخاص الذين هم في عمر السبعينيات والثمانينيات أضعف بشدة من أولئك الأشخاص الأصغر سناً على اختبار الاستدعاء. وفي المقابل، هناك فارق أقل له صلة بالعمر بين الأشخاص المسنين والأشخاص الأصغر سناً في اختبار التعرف.

التعرف أسهل بكثير من الاستدعاء من الذاكرة، وكان المشاركون قادرين على التعرف إلى كلمات أكثر بكثير مما استطاعوا أن يستدعوه. ومع ذلك حصل المسنون على درجة أسوأ من الأفراد الأصغر سناً في كلا الاختبارين. يكون التقدم في السن عادة مصحوباً بطيف من التغيرات المعرفية ويشتمل ذلك، دون أن يكون على سبيل الحصر، على تغيرات في الذاكرة. وفي الواقع هناك عدد من القدرات المختلفة التي تستطيع أن تضعف بشكل



بعد سماع الأرقام في كل أذن، يحاول السامع أن يستدعي مجموعة من الأرقام، ثم مجموعة أخرى. وجدت أربع دراسات أن الأداء على مهمة الإصغاء هذه تتراجع بثبات مع تقدم العمر.

مستقل مع التقدم في العمر. ولهذا السبب يُقال أحياناً إنه خلال عملية التقدم في العمر الطبيعي يصبح الناس تدريجياً أقل تشابهاً، أي يصبحون أكثر تميزاً. إحدى الشكاوى الشائعة عند المتقدمين في العمر أنه يصعب عليهم الاستماع أو الاستمرار في المحادثة حينما يكون هناك ضجيج معاكس في الخلفية. تمت دراسة هذه الظاهرة، التي هي واحدة من التغيرات المعرفية التي تظهر مبكراً مع التقدم في العمر، وبشكل جيد في المختبر. ففي أحد الاختبارات، سمع أفراد الدراسة ثلاثة أزواج من الأرقام عن التعاقب تم تقديمها من خلال سماعات رأسية. تم تقديم كل زوج إلى الأذنين في وقت

واحد، رقم واحد لأذنه ورقم آخر للأذن الأخرى. وبعد ذلك، كان على الأفراد أن يصرحوا بالأرقام التي سمعوها. يبدأ الأداء على مثل هذه المهام بالتراجع ابتداءً من الفترة العمرية من عمر 30 سنة إلى 40 سنة. المشكلة ليست هي الذاكرة إن صح القول، لأنه باستطاعة معظم الناس أن يدلوا بستة أرقام تم تقديمها بشكل متسلسل إلى أذن واحدة. لكن المشكلة هي في معالجة المعلومات المقدمة بأن واحد إلى الأذنين معاً. يبدو أن مصادر المعالجة تتقلص مع تقدم العمر بما في ذلك القدرة على التنقل بسرعة بين استراتيجيات المعالجة. يمكن أن يكون صنف وظيفة الفص الأمامي أساساً لهذه المشكلة، ولمشكلات معينة أخرى أيضاً يواجهها المسنون. وتتضمن هذه المشكلات صعوبة تذكر أين أو متى تم اكتساب معلومة ما (تعطل في ذاكرة المصدر)، وصعوبة في تذكر الترتيب الذي فيه وقعت حادثتان (تعطل ذاكرة الترتيب الزمني) وصعوبة في تنفيذ الأعمال المنوي القيام بها ضمن جدول زمني (نسيان أن يتذكر).

### نسيان الشيخوخة الحميد

غالباً ما يشار إلى الصعوبة التي يعاني منها المسنون في التذكر بنسيان الشيخوخة الحميد، إلا أنها ليست حميدة تماماً وليس من الضروري أن تبدأ في الشيخوخة. يواجه كثير منا ضعفاً ما في الذاكرة في متوسط الثلاثينيات من العمر كما تصبح متاعب الذاكرة أكثر انتشاراً وظهوراً مع تقدم العمر.

ومع ذلك ليست مشكلات الذاكرة معممة على جميع المسنين. إذ يحتفظ بعض الأفراد المسنين بذاكرة ممتازة. وعلى سبيل المثال في اختبار الاستدعاء من الذاكرة في الصفحة 202 فإن ما يقارب من 20 بالمائة من الأشخاص الذين تراوح أعمارهم بين 70 إلى 79 سنة كانوا أفضل من الذين كان معدل أعمارهم 30 سنة في التعلم والاحتفاظ في المعلومات. هنالك، مما لا يثير الدهشة، تغيرات داخل الدماغ خلال دورة التقدم في العمر. من هذه التغيرات، يقدم فقد العصبونات الدليل الأكثر وضوحاً عن انخفاض

النشاط. إن من سوء الطالع أن عملية إحصاء العصبونات هي عملية في منتهى الصعوبة وعرضة لوقوع أخطاء نتيجة التقانة المستخدمة. وتكمن الصعوبة في أن كل منطقة من مناطق الدماغ تحتوي على ملايين العصبونات. لذلك تبدو عملية العد والإحصاء لكل العصبونات أمراً غير عملي.

وعوضاً عن ذلك، يمكن تقدير عدد العصبونات بواسطة الاستنتاج من عينات صغيرة. وفي إجراء هذه الاستنتاجات لمنطقة معينة معينة ينبغي إجراء عمليات التصحيح للحجم الكلي للنسيج ولحجم العصبونات التي تم إحصاؤها. ويبدو أن قلة الانتباه لهذه العوامل يشكل الأساس للغموض والأساطير التي تكتنف دماغ الإنسان: أي أنه خلال مرحلة الرشد نخسر عدداً هائلاً من العصبونات - ربما مائة ألف - من الدماغ كل يوم. اشتقت هذه الفكرة الشائعة من الأخطاء المرتكبة في القياسات السابقة للكثافة العصبية في أدمغة المسنين.

طبق مؤخراً مارك ويست في جامعة آرهوس في الدانمارك تقانات حديثة لإحصاء الخلايا في دماغ الإنسان ووجد أن خسارة العصبونات مع التقدم في العمر هي في الحقيقة خسارة متواضعة.

وماذا عن مناطق الدماغ ذات الأهمية الخاصة بالنسبة للذاكرة الصريحة؟ قرر ويست أن الحصين عند الإنسان الذي يقع على جانبي الدماغ يحتوي على 37,3 مليون عصبون. تبدي منطقة CA1 من الحصين عدم وجود خسارة ذات أهمية مع تقدم العمر ولا في اللحاء الأنفي الداخلي. بالطبع هناك خسارة في بعض العصبونات في أجزاء من التلفيف المسنن وفي الحرف. إن الخسارة في هذه المناطق التي هي مكونات مجموعة المدارات في تشكل الحصين، يمكن أن تساهم في النسيان الذي يحدث مع التقدم في العمر الطبيعي. وزيادة على ذلك يمتلك الدماغ عدداً من الأجهزة المنظمة التي تهتم بعملية الانتباه والتعلم والذاكرة. ومع تقدم العمر هناك خسارة في المدخلات النازمة إلى الحصين آتية من أجهزة الدماغ التي تطلق النواقل العصبية استيلكولين، ونورإبينفرين وسيروتونين ودوبامين. وبذلك يمكن للإصابات

الملحوظة في الذاكرة المعتمدة على الحصين والخسارة المترافقة مع ذلك في اللدونة المشبكية أن تظهر من خسارة المدخلات الناظمة ومن الاضطرابات البنيوية أيضاً.

من الواضح أيضاً أنه يتوجب على المرء أن ينظر إلى أبعد من الحصين لتفسير كل تغيرات الذاكرة عند المسنين. يمكن أن يعكس نسيان المكان الذي تركت فيه مفاتيح السيارة أو الإحساس بصعوبة في تعلم اسم جديد أو وجه جديد أو حقيقة جديدة، تغيراً وظيفياً أو بنيوياً داخل جهاز الحصين. إلا أن الأذى الذي يصيب الحصين لا يمكنه أن يفسر الصعوبة في إيجاد كلمات أو استعادة اسم لصديق قديم. ليس لمرضى فقدان الذاكرة الذين لديهم إصابة في الحصين، صعوبة خاصة مع هذه القدرات. إذ لا بد لهذه الأنواع من الذاكرة المصابة عند المسنين أن تقوم على تغيرات أخرى.

فعلى سبيل المثال يمكن للتغيرات في مناطق اللغة في النصف الأيسر من كرة الدماغ أن تفسر مشكلات إيجاد الأسماء، والتغيرات في الفص الأمامي أن تفسر القدرة المتدنية على توزيع الانتباه بين مصدرين متنافسين من المعلومات.

### نماذج حيوانية من فقدان الذاكرة المتعلق بتقدم العمر

إن أشكال الصنف في وظائف الذاكرة الصريحة المرتبطة بتقدم العمر قد تمت ملاحظتها عبر شريحة واسعة من الأنواع الحيوانية، بما في ذلك الكائنات البدائية غير البشرية والقوارض. إن لدى القوارض المتقدمة في العمر سميتين تذكر بالبشر المعمرين.

الأولى، وكما هو الحال في الشيخوخة البشرية، هناك تنوع ملحوظ في الأداء الفردي. في سلسلة من الدراسات أجراها ميشيلا غلاغر في جامعة جونز هوبكنز تعلم حوالي 40 بالمائة من الجرذان المعمرة (عمرها يراوح بين 24 إلى 27 شهراً)، مهمة تذكر مكانية بسرعة مماثلة لسرعة الجرذان الأصغر

عمرًا. أما الجرذان الباقية التي تبلغ 60 بالمائة فكانت أكثر بظناً في التعلم من الجرذان الأصغر عمرًا.

ثانياً، تبدو آثار التقدم في العمر على التعلم والذاكرة تدريجياً. ويمكن رصدها في المرحلة المتوسطة من العمر (14 إلى 18 شهراً في حالة الجرذان). ومن خلال دراسة هذه الحيوانات توصل علماء الأحياء إلى فهم عملية التقدم في العمر بتفاصيل أكثر مما قد وصلوا إليه عن طريق دراسة البشر. أحد الاكتشافات الهامة هو أن خسارة العصبونات ليست المتغير الرئيسي الذي يحدث في الدماغ في حالة التقدم في العمر الطبيعي.

وعلى سبيل المثال، سجلت دراسات الفئران والجرذان أن هناك خسارة في المشابك الواقعة على المسار إلى الحصين، وهناك أيضاً تغيرات في مقدرة هذا المسار على توليد آلية التقوية طويلة الأمد LTP. بيّنت كارول بارنيز في جامعة أريزونا أولاً أن بإمكان آلية التقوية طويلة الأمد أن تتشكل عند الجرذان المعمرة بالقوة نفسها التي تتشكل فيها عند الجرذان الصغيرة، وبالتالي يمكن الوصول إلى هذا المستوى بشكل تدريجي أكثر. ومع ذلك تنخفض القدرة على الاحتفاظ بآلية التقوية طويلة الأمد خلال أيام عند تقدم العمر. أي أنه بمجرد حصول تحريض لآلية التقوية طويلة الأمد تصنف هذه الآلية بسرعة غير طبيعية. يظهر هذا العجز في الاحتفاظ بآلية التقوية طويلة الأمد أكثر ما يظهر عند الجرذان التي تأدت بشكل رئيسي في قدرتها على أداء المهام السلوكية في التعلم والذاكرة الصريحة. أتاحت اليزابيت باتش وزملاؤها في جامعة كولومبيا بالتوسع في هذه الدراسة ووجدوا أن عند الفئران المعمرة عجزاً في المرحلة المتأخرة في آلية التقوية طويلة الأمد التي يتدخل فيها جزئياً كيناز البروتين المعتمد على أحادي مشتقات الادينوزين الحلقي CAMP. يترابط هذا العجز مع شدة إصابة الذاكرة. وكما هو الحال عند الجرذان والبشر، تبدي القردة المعمرة نوعاً فردياً ملحوظاً في أدائها في مهام التعلم والذاكرة. يظهر بعضها أداءً حسناً قريباً من أداء القردة الصغار بينما يتشابه البعض الآخر مع القردة الصغار التي حصلت لها أذية جراحية في

الفص الصدغي الأيسر، أو الفص الأمامي. وفي حالة التقدم بالعمر، يبدو أن باستطاعة التغيرات الدماغية التي تؤثر على الفص الصدغي الأنسي واللحاء الأمامي أن تحدث بشكل مستقل نوعاً ما.

## معالجة اضطراب الذاكرة المتعلق بتقدم العمر

هل هناك من إمكان لمعالجة جوانب الضعف في الذاكرة التي تشكل السمة الشائعة للتقدم الطبيعي في العمر؟ من المعروف منذ عقود أن باستطاعة عقاقير معينة مثل أمفيتامين أو الكافئين أن تحسن من الأداء المعرفي بما في ذلك الذاكرة إلا أنها تقوم بذلك كعوامل تقاوم الإرهاق وتدعم النشاط.

وبينما توصلنا إلى فهم أكثر من بيولوجية الذاكرة لم تعد المسألة ما إذا كان باستطاعة معالجة ما للتقدم الطبيعي في العمر أن يحسن من الدرجة التي يتم الحصول عليها في اختيار الذاكرة، بل فيما كان باستطاعة الذاكرة أن تتحسن إلى أبعد مما يستطيع أن يفعله المرء بتناوله لفنجان من القهوة. وعلى الرغم من أن هنالك اهتماماً شعبياً واسع النطاق في الأعشاب المحضرة والفيتامينات لتحسين الذاكرة، لا يوجد اتفاق حتى الآن على أن هذه المعالجات ستحسن من أداء الذاكرة عند الأشخاص الأصحاء. لقد تم رصد بعض الآثار الإيجابية لهذه المعالجات في مرحلة العمر المتوسط. وفي مرحلة الشيخوخة لكنها تبقى آثاراً متواضعة. لقد شجع التقدم الذي حصل مؤخراً في مجال علم أحياء الذاكرة (بيولوجيا الذاكرة) على البحث عن عقاقير محسنة للذاكرة، وكما رأينا في الفصل السادس، اعتماد آلية التقوية طويلة الأمد LTP في الحصين على مجموعة غير مألوفة من الآليات (ابتداءً من تحريض نشاط مستقبل NMDA) التي لا تستخدم في النقل المشبكي العادي. هل من الممكن لهذه الآليات أن تؤثر بشكل انتقائي؟ وبالتالي تؤثر على الذاكرة من دون أن تمس وظائف عصبية أخرى؟ من مشكلات الذاكرة التي ترافق عملية التقدم في العمر، تبدو مشكلة نسيان المعلومات التي تم

اكتسابها حديثاً على أنها أفضل مرشح للمعالجة. تعتمد القدرة على الاحتفاظ بذكرات جديدة بشكل حاسم على الحصين والبنى المتصلة به، كما أنه سيكون للمعالجات التي تستهدف هذه البنى وآلية التقوية طويلة الأمد على وجه الخصوص مبرراً منطقياً. هناك ملاحظة هامة ينبغي إضافتها إلى أية مناقشة تتعلق بالبحث في عقاقير تحسين أداء الذاكرة. في الفصل الرابع أكدنا أن النسيان هو جزء هام من التذكر. إذ يحتاج الأشخاص إلى أن ينسوا أو يجتازوا التفاصيل من أجل أن يمسكوا بالجوهر، كما يحتاجون إلى وضع التفاصيل جانباً من أجل أن يدركوا التشابه والمجاز، وأن يشكلوا مفاهيم عامة. وبناء على ذلك ليس البحث عن علاجات لتحسين أداء الذاكرة مجرد قضية تقوية عملية الاحتفاظ.

إن امتلاك ذاكرة قوية في حدها الأعلى ليس كمثل امتلاك ذاكرة تعمل وظائفها بشكل حسن إلى أقصى حد ممكن. ومع ذلك إن وجدت طريقة لمواجهة النسيان فسيكون ذلك إنجازاً يستحق التقدير بكل تأكيد.

## خرف مرضى الزايمر

إن مرض الزايمر، الشكل الأوسع انتشاراً للخرف، هو حالة عصبية إنتكاسية تتدهور بشكل ثابت. يصيب هذا المرض 10 بالمائة من الناس الذين تراوح أعمارهم من 65 إلى 85 عاماً و40 بالمائة من الناس الذين تتجاوز أعمارهم 85 عاماً. في الولايات المتحدة فقط يعاني أربعة ملايين حالياً من هذا المرض. وخلال خمسين عاماً المقبلة يتوقع أن يصل الرقم إلى 14 مليوناً. وبذلك يعتبر مرض الزايمر مشكلة رئيسية للصحة العامة. يستهدف مرض الزايمر أولاً اللحاء الأنفي الداخلي، وهي منطقة المدخلات إلى الحصين، ومنطقة CA1 للحصين. يعاني كلتا هاتين المنطقتين خسارة هامة في الخلايا في بداية المرض. وهناك موقع بارز آخر فيه خسارة خلوية هو منطقة قاعدة الدماغ، النواة القاعدية التي تحتوي على حشد كبير من

العصبونات كولينية الفعل، وهي عصبونات تستخدم الإستيل كولن كناقل عصبي لها. وهذه العصبونات الكولينية للعقل هي عصبونات ناظمة تتوزع على نطاق واسع في اللحاء. إن خسارة هذه العصبونات الكولينية الفعل يمكن أن تؤدي إلى تعطيل عملية الانتباه ووظائف عقلية عليا أخرى.

وعلى الرغم من ابتداء مرض إلزيمر عادة بمشكلات في الذاكرة، فإنه يتطور ليشمل وظائف فكرية على نطاق واسع. ومع ازدياد إصابة اللحاء بهذا المرض، يظهر المرضى صعوبة في اللغة وصعوبة في حل المشكلات، وفي الحساب، وفي المحاكمة العقلية. وفي النهاية يخسر المرضى القدرة على فهم العالم. ومع تفاقم المرض وتعطل القدرة على القيام بنشاطات الحياة اليومية يصبح المرضى غير قادرين على التحرك بشكل طبيعي أو أن يطعموا أنفسهم. تظهر دورة المرضى خلال 5 إلى 10 أعوام وبما أن المرضى يصبحون عاجزين وضعفاء فإنهم يموتون عادة بمرض عضوي آخر، مثل ذات الرئة (التهاب رئوي).

وبما أن كان الحصين هو أحد الأهداف الأولى التي يصيبها مرض إلزيمر وهو الموقع الذي تحصل فيه خسارة في الخلايا عند التقدم في السن بشكل طبيعي، يمكن للمرء أن يفترض أن الأشخاص المسنين الذين لديهم فقدان للذاكرة مرتبط بتقدم العمر، هم في الواقع يظهرون الأعراض المبكرة لمرض إلزيمر.

وعلى الرغم من أن بعض الناس الذين يعانون من فقدان للذاكرة سببه التقدم في العمر يصل بهم المطاف إلى ظهور مرض إلزيمر. إن فقدان الذاكرة المتعلق بتقدم العمر هو حالة شائعة كثيراً وأن الغالبية العظمى منهم لا يحصل عندهم خرف. بالإضافة إلى ذلك وكما رأينا من قبل، فإن نمط فقد الخلايا عند التقدم في العمر هو مختلف تماماً عما يلاحظ في مرض إلزيمر. تحصل سمة خسارة الخلايا في تراجع الذاكرة المرتبط بتقدم العمر، في التلفيف المسنن وفي الحرف وفي منطقة المخرجات لجهاز الحصين عوضاً عن اللحاء الأنفي الباطني وفي منطقة CA1 في الحصين ذاته.

## لويحات وكتل متشابكة من الألياف العصبية العلامات المميزة لمرض إلزيمر

ذكر خرف إلزيمر للمرة الأولى عام 1907 من قبل طبيب الأعصاب الألماني ألويس إلزيمر حيث أجرى دراسة على امرأة عمرها 52 عاماً ظهر عندها ضعف في الذاكرة مصحوب بفقْدٍ متزايدٍ للقدرات المعرفية. ماتت هذه المرأة خلال خمس سنوات من نشوء هذا المرض عندها. وأثناء عملية تشريح الجثة اكتشف الطبيب إلزيمر ثلاث سمات أصبحت تعرف الآن بالسمات الشخصية المميزة للمرض وهي:

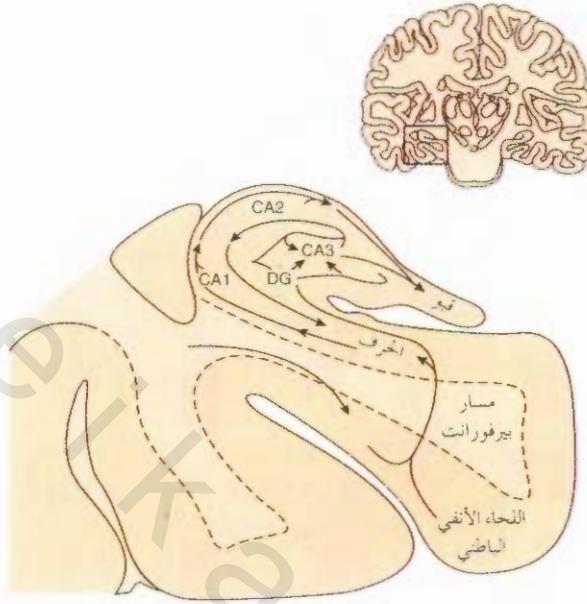
- 1 - لويحات الشيخوخة في الدماغ، وعلى وجه التحديد في الحصين واللحاء الدماغي.
- 2 - كتل متشابكة من الألياف العصبية.
- 3 - خسارة في العصبونات.

تتألف لويحات الشيخوخة من ترسبات خليوية زائدة من مادة البروتين تدعى أميلويد محاطة بثلاثة عناصر خليوية: (أ) نتوءات تغصنات العصبونات، و(ب) خلايا نجمية، وهي نوع من الخلايا الداعمة (خلية دبقية) في الدماغ، وخلايا التهابية (دبق عصبي مجهري). إن العنصر الرئيسي في اللويحة الإميلويدية هو الببتيد - ببتيد السالف وهو عبارة عن 40 حمضاً أمينياً في الطول. إن ببتيد الإميلويد هو جزء مفصل من بروتين سابق أكبر يدعى بروتين الإميلويد السالف، وهو بروتين يتمركز بشكل طبيعي في غشاء الخلايا العصبية. وعلى الرغم من وجود بروتين الإميلويد السالف بشكل طبيعي في المتغصنات، وأجسام الخلايا والمحاور في العصبونات، إلا أن وظيفته في الأدمغة التي تتمتع بالصحة غير معروفة حتى الآن. يتوضع المورث الخاص ببروتين الإميلويد السالف في الجزء الأوسط من الذراع الطويل لصبغي الإنسان الواحدة والعشرين، وتتسبب الطفرة في هذا المورث في شروع الشكل المبكر للمرض الذي يتم توارثه في العائلات. أما الكتل المتشابكة من الليف العصبي فهي مكونات خيطية داخل خلية التي توجد في أجسام

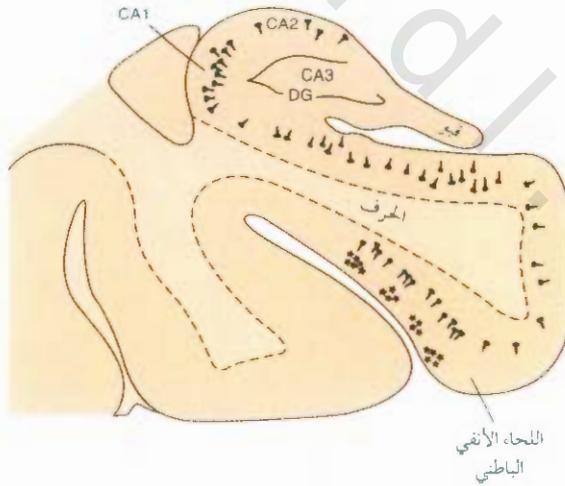


لويحات الأميلويد المتميزة (البنى الداكنة الكبيرة) والكتل المتشابكة للألياف العصبية (البنى الصفراء) في مرض الزايمر تم الكشف عنها بواسطة مقطع في نسيج اللحاء الدماغي تم الحصول عليه من مريض مصاب بهذا المرض .

الخلايا وفي التغصنات القريبة من جسم الخلية. تتشكل هذه المكونات الشاذة من شكل غير قابل للانحلال لبروتين خليوي يكون في الحالة الطبيعية قابلاً للانحلال يدعى تو، وهو جزء من هيكل الخلية ضروري للحفاظ على هندسة الخلية والحركة داخل الخلية للبروتينات والفصيات، بما في ذلك التنقل عبر المحاور. يكون هيكل الخلية في الخلايا المصابة شاذاً غالباً. ومن المحتمل أن يكون الاضطراب في هيكل الخلية معطلاً لتنقل البروتينات



مراكز كتل متشابكة من الألياف العصبية



من الأعلى: مسارات رئيسة متعددة، مبينة بالأسهم، تصل الأقسام الرئيسة للحصين.  
 من الأسفل: بعض هذه المسارات تعتبر مراكز هامة لتشكل كتل متشابكة من الألياف العصبية في مرض الزايمر. تتوضع هذه الكتل بكثافة في منطقة CA1 وفي اللحاء الأنفي الباطني وبدرجة أقل في منطقة الحرف.

عبر المحاور إلى الاستطالات العصبية وبالتالي يساوم على وظيفة وقدرة العصبونات على الحياة. وفي النهاية تموت الخلايا العصبية المصابة، وتترك وراءها الكتل المتشابكة للألياف العصبية كشواهد على قبور هذه الخلايا التي قضى عليها المرض.

ومع موت هذه العصبونات أخذت المدخلات المشبكية في مناطق الدماغ ذات الأهمية الشديدة بالنسبة للوظائف المعرفية الطبيعية ووظيفة الذاكرة بالتلاشي.

### الظهور المبكر والظهور المتأخر لمرض إلزايمر

يظهر مرض إلزايمر عند بعض الأفراد سيئي الحظ وهم في العقد الرابع أو الخامس من العمر. هؤلاء الأشخاص لديهم الشكل المبكر لظهور المرض، الذي ينتقل داخل العائلات ويعتقد أن عندهم عنصراً وراثياً قوياً لذلك. تمكن الباحثون عن طريق دراسة هذه العائلات أن يتصرفوا على الطفرات الحاصلة في مورثات متعددة التي تسبق الظهور المبكر لمرض إلزايمر. وهذا يتضمن طفرات في مورث بروتين إميلويد السالف في الصبغية الواحدة والعشرين (كما ذكرنا من قبل)، وفي المورث برسنييلين 1 في الصبغية الرابعة عشرة وفي المورث برسنييلين 2 في الصبغية الأولى تحدث هذه الطفرات الثلاث كمحالات مهيمنة للصبغيات الجسدية. إذا كان أحد الأبوين مصاباً بالمرض فإن نصف الأولاد سيصابون به. تؤدي هذه الطفرات الثلاث إلى معالجات شاذة لبروتين إميلويد السالف. وكنتيجة لذلك، مع حدوث كل طفرة من هذه الطفرات يتم طرح مقادير آلية وراثية مرضية واحدة للأشكال الوراثية في مرض إلزايمر. تسبب الطفرات المختلفة في إحداث المرض ذاته عن طريق الزيادة في معدل سرعته التي يتم بها طرح ببتيد إميلويد السام في الدماغ.

لقد قادت هذه الاكتشافات إلى اقتراح مقنع مفاده أنه قد تكون هناك آلية وراثية مرضية واحدة للأشكال الوراثية في مرض إلزايمر تسبب الطفرات

المختلفة في إحداث المرض ذاته عن طريق الزيادة في معدل سرعة التي بها يتم طرح ببتيد اميلويد السام في الدماغ. إن النظرة القائلة بأن إطراح الإميلويد هو حدث حاسم ومبكر في الوراثة المرضية لمرض إلزيمر، فقد حصلت على الدعم من قبل الدراسات التي أجريت على متلازمة داون وهي الأشكال الأكثر شيوعاً للتخلف العقلي، تنجم متلازمة داون عن وجود نسخة إضافية من الصبغية الواحدة والعشرين، وهي الصبغية نفسها التي تحمل المورث لبروتين إميلويد السالف.

إذا عاش الأشخاص المصابون بمتلازمة داون إلى العقد الثالث من العمر فإنهم سيظهرون على نحو ثابت تقريباً مرض إلزيمر وستبدي أدمغتهم لويحات إميلويد التي تعكس هذا المرض.

إن حالات الظهور المبكر للمرض تشكل 2 بالمائة من الإصابات بهذا المرض. إذ يبدي 98 بالمائة تقريباً من المرضى المصابين بمرض إلزيمر الشكل المتأخر لظهور هذا المرض. وتبدو العلامات السريرية للمرض هنا بعد عمر 60 عاماً. وهناك عاملان هامان من عوامل خطر الإصابة بهذا المرض التي تمهد للظهور المتأخر لمرض إلزيمر، وهما أشكال عائلية وأشكال غير عائلية أكثر شيوعاً للمرض. العامل الأول لخطر الإصابة بالمرض هو وجود دلائل محددة للمورث الذي سيتدخل بالترميز بروتين سكري ApoE، وهو مورث يتدخل في عملية اختزان الكوليسترول، والتنقل والاستقلاب الذي يقع على الذراع الأقرب للصبغية 19.

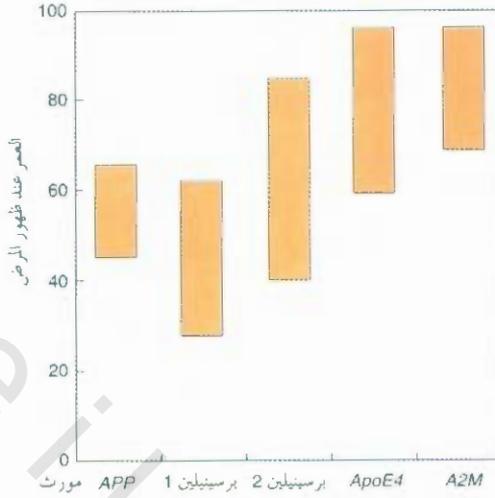
وكما هو الحال بالنسبة إلى معظم المورثات، فإن لدى المورث الخاص ببروتين ApoE عدة ألائل أو متحولات. إذ يمتلك بروتين ApoE ثلاثة ألائل تدعى ApoE<sub>2</sub> و ApoE<sub>3</sub> و ApoE<sub>4</sub>. أما ApoE<sub>3</sub> فهو الأليل الأكثر شيوعاً في عامة المجتمع. وفي المقابل، نجد أن ApoE<sub>4</sub> هو الأليل الأكثر قدرة حيث يبلغ مقدار انتشاره واحداً إلى خمسة. ومع ذلك وجد آلن روزر وزملاؤه في جامعة دوك أن لدى المرضى ذوي الظهور المتأخر لمرض إلزيمر الأليل ApoE<sub>4</sub> بتكرار يعادل 4 أضعاف زيادة على ما هو عند المجتمع

العام. وفي الواقع إذا نظر المرء إلى كلتا النسختين من الصبغية 19 (تلك الموروثة من الأب والأخرى الموروثة من الأم) وتفحص بأليل ApoE<sub>4</sub> في كل نسخة لتلك الصبغية فإنه سيجد أن الأشخاص الذين يحملون ApoE<sub>4</sub> في كل من الموقعين هم معرضون لاحتمال الإصابة بالشكل المتأخر لمرض إلزيمر بمقدار ثمانية أضعاف احتمال إصابة المجتمع العام. وفي المقابل، وحتى في العائلات التي عند بعض أفرادها الشكل المتأخر لمرض إلزيمر، فإن الأفراد الذين لا يملكون أي نسخة من ApoE<sub>4</sub> عندهم فرصة قليلة - تقدر بنسبة واحد إلى خمسة تقريباً من الفرصة الموجودة لدى المجتمع العام - لتشكيل مرض إلزيمر.

تبين هذه المعطيات أن وراثة نسخة أو نسختين من ApoE<sub>4</sub> يعتبر عاملاً خطراً يزيد من احتمال تشكل المرض. وفي المقابل فإن عدم امتلاك أي نسخة من ApoE<sub>4</sub> هو ليس فقط عاملاً محايداً، بل هو عامل وقاية يقلل من احتمال تشكل المرض.

أما عامل خطر الإصابة الثاني، الذي حاز على دراسة أقل من الأول، فقد تم تمثيله بمورث مختلف على الصبغية 12 الذي سيتدخل بالترميز البروتين ألفا - 2 ماكروغلوبين A<sub>2</sub> M.

وجد رودى تانزى وزملاؤه في جامعة هارفارد طفرة شائعة في المورث التي تبدو أنها تزيد من عامل خطورة الإصابة بالشكل المتأخر للظهور لمرض إلزيمر تماماً مثل أليل ApoE<sub>4</sub>. تفيد بعض التقديرات أن نسبة كبيرة تصل إلى 30 بالمائة من المرضى المصابين بالشكل المتأخر في الظهور لمرض إلزيمر تحمل 30 طفرة A<sub>2</sub> M هذه. ومما يشير الاهتمام هو الرأي القائل إن الناتج البروتيني لمتحولين طبيعيين من الأليل ApoE (ApoE<sub>2</sub>, ApoE<sub>3</sub>)، وأيضاً الناتج البروتيني الطبيعي من المورث A<sub>2</sub> M هي جميعاً عناصر عملية التنظيف أو الكسح التي تعمل على إزالة أجزاء البروتين المتنوعة في منطقة المشبك، مثل بيتيد إميلويد السام، التي تتدخل في الوظيفة الطبيعية للمشبك. يعتقد أن الطفرات في مورث A<sub>2</sub> M أو الخلل في الأليل ApoE، التي تمهد إلى ظهور



انتشار الأليل في حالات الزايمر حيث يمكن أن تكون عامل خطر مساعداً

\* انتشار الأليل في حالات الزايمر، حيث يمكن أن يكون عامل خطر مساعداً. هناك الآن خمس مورثات متصلة بمرض الزايمر. ثلاثة منها، بروتين إميلويد السالف APP ومورثان برسينيلين تغفب جميعها وراء الطفرات التي تؤدي إلى ظهور الشكل المبكر للمرض، الذي يمكن أن يبدأ في العقد الرابع وفي حالات خاصة أكبر من ذلك. من هذه المورثات برسينيلين 1 وهو الأكثر شيوعاً الذي يخضع للطفرة بنسبة 40 بالمائة من حالات التشكل المبكر للمرض. أما الشكل المتأخر في التشكل لمرض الزايمر فهو شكل أكثر شيوعاً بكثير. المورثان والأليل ApoE4 وAPOE4 يمكن أن يساهم كل واحد منها بنسبة 30 بالمائة للمجموع الكلي للحالات.

مرض الزايمر الشكل المتأخر، تفعل ذلك عن طريق التدخل بوظيفة الكسح هذه، وبالتالي يؤدي إلى طرح المزيد من الإميلويد في منطقة المشبك وفي النهاية موت الخلية العصبية. وهكذا، تم التعرف حتى الآن على المورثات الخمسة جميعاً. الطفرات في بروتين الإميلويد السالف، وطفرتا برسينيلين، والمتحول الوراثي لمورث ApoE4 ApoE، وطفرة المورث A2M - يمكن أن تشترك جميعاً بحقيقة أن تشارك في سلسلة خطوات كيميائية بيولوجية تعمل على إما توليد أو إزالة بيتيد إميلويد.

ووفقاً لهذه الطفرة، فإن الخلل في أي خطوة من هذه الخطوات، يتدخل إما في الإنتاج أو الإزالة، يستطيع أن يؤدي طرحاً زائداً من ببتيد إميلويد السام وبالتالي إلى مرض إلزايمر.

## البحث عن علاج

على الرغم من أنه لا شفاء من مرض إلزايمر، كانت هناك جهود هائلة موجهة نحو إيجاد علاجات قد تُبطئ من تقدم المرض. ركز الباحثون في العلوم الطبية بخاصة على العصونات الكولينية الفعل في قاعدة الدماغ التي ترسل على نطاق واسع إلى اللحاء وهذا هو هدف مبكر للمرض. لم يكن بالإمكان إبطاء موت هذه الخلايا، لكن العقاقير المتوفرة تستطيع أن تدعم إطلاق الناقل العصبي من هذه الخلايا التي تبقى على قيد الحياة. اثنان من هذه العقاقير، تاكراين ودونيبيل قد أظهرتا أن لهما أضعف الأثر العلاجي على المرضى المصابين بمرض إلزايمر. وعلى سبيل المثال في مجموعة واحدة من المرضى خفض تاكراين التراجع في الوظائف المعرفية خلال فترة ستة أسابيع من العلاج. وفي دراسة أخرى والتي ركزت على المرضى المصابين بالمرض بشكل طفيف أو بشكل معتدل الشدة بدأ تاكراين أنه يمارس تأثيره بشكل أكبر على الانتباه وعلى سرعة معالجة المعلومات وعلى الدقة بدلاً من أن يؤثر على الذاكرة بشكل محدد. واثنان آخران من العقاقير هما ألفا توكوميزول (فيتامين E) وسيليجلن وجدا أنهما يؤخران تقدم المرض بمقدار خمسة إلى ثمانية شهور. إذ يدعم سيليجلن وظيفة بعض النواقل العصبية، بينما يعتقد أن فيتامين E، بما أنه مضاد للأكسدة، يستطيع أن يوقف فعل لويحات الإميلويد الهدام للخلية. كذلك تمارس بعض العقاقير غير السيترويد والمضادة للالتهاب مثل الأسبرين أو الإيبوبروفن، بعض التأثير الوقائي. يبدو أن الأشخاص الذين هم في متوسط العمر والمسنين الذين يتناولون هذه العقاقير لمدة سنتين أو أكثر، يخفضون من خطر الإصابة بمرض إلزايمر لمدة بضع سنين على الأقل، ولربما بنسبة تبلغ من 25 إلى 50 بالمائة. من الأكثر احتمالاً، أن جميع هذه العوامل تؤخر فقط ظهور

المرض ولا تمنع حدوثه. وهنا أيضاً يفترض أنه يمكن للعلاج أن يعمل على حماية العصبونات من سلسلة التغيرات الانتكاسية التي تؤدي إلى موت الخلية.

الشيء الواعد على وجه التحديد هو اكتشاف أن نساء سن اليأس اللاتي تأخذن إستروجين هن أقل احتمالاً في الإصابة بمرض إلزيمر من النساء اللاتي لا تأخذن الإستروجين. وبما أن الأساس الجزيئي والخليوي لمرض إلزيمر أصبح مفهوماً أكثر، فإنه من الممكن تطوير علاجات منطقيّة تستهدف السبب الحقيقي لهذا المرض. وإذا حصل ذلك، فإنه يمكن للمرء أن يتوق إلى الزمن الذي تصبح فيه العلاجات لا تخفف الأعراض فقط وإنما تقي واقعياً من المرض أو تمنع من تقدمه.

### علم أحياء (بيولوجيا) الذاكرة من العقل إلى الجزيئات: تركيب جديد وبداية جديدة

في محاولتنا للكشف عن الدراسات التي أجريت على الذاكرة، نواجه واحدة من أكبر الصعوبات العلمية في القرن الواحد والعشرين وواحدة من أهم التحديات الخاصة بالصحة العامة لحسن الطالع، كما رأينا، أن كلاً من علم الأحياء (البيولوجيا) وعلم النفس قد أجريا زيادة كبيرة على قوتهمما التعليلية مؤخراً. وكانت النتيجة أن أصبح العلماء الذين يدرسون الذاكرة في موقع أفضل لمواجهة هذا التحدي مما كانوا عليه من قبل.

وبادئ ذي بدء، خلال العقود الأخيرة، أحدثت عملية التوحيد المعتبرة التي حصلت داخل العلوم البيولوجية تحسناً في فهمنا للكيفية التي تعمل بها المورثات والخلايا والعضويات. وعلى سبيل المثال، فإنه نتيجة للتقدم الكبير الذي حصل لفهمنا عن المورثات أصبحنا الآن قادرين على رؤية الكيفية التي تحدد بها بنية المورث الوراثة والكيفية التي يقرر بها تنظيم المورثات عملية النمو والقيام بالوظائف. لقد وجدت هذه التبصرات فروع علم الأحياء التي كانت منفصلة عن بعضها البعض سابقاً إلى علم مترابط موحد. إن معظم

الدراسات التي كانت في يوم من الأيام دراسات منفصلة في الكيمياء الحيوية، وعلم الوراثة وبيولوجيا الخلية، والنمو، وبحوث السرطان أصبحت الآن موحدة في ميدان واحد نسميه البيولوجيا الجزيئية أو علم الأحياء الجزيئي.

لقد قادت هذه الوحدة التي تم التوصل إليها بواسطة البيولوجيا الجزيئية إلى تقدير أهمية استمرارية البنية والوظيفة اللتين تميزان خلايا العضوية وهي استمرارية تظهر أيضاً عبر جميع الأنواع الحيوانية. ومن هذا المنظور جاء الإحساس العظيم بوحداية الكون الطبيعية كأحد الثوابت. ثانياً. تجلّى التوحيد بشكل مستقل وبنفس المقدار من العمق في دراسة العمليات العقلية، من خلال التلاقي بين أجهزة علم الأعصاب وعلم النفس المعرفي. خلق هذا التوحيد علماً متماسكاً أصبحنا ندعوه اليوم علم الأعصاب المعرفي حيث قدم لنا رؤية جديدة عن الكيفية التي ندرك بها ونعمل ونتعلم ونتذكر. في هذا الكتاب قمنا بإيجاز بدايات التوحيد الثالث - تركيب جديد - الذي تم بواسطته اتحاد البيولوجيا الجزيئية وعلم الأعصاب المعرفي. يعد هذا التركيب الجديد - البيولوجيا الجزيئية للمعرفة - بإتمام دائرة التوحيد من العقل إلى الجزيء. وفي الواقع، ربما تكون دراسة الذاكرة الحالة الأولى للعملية المعرفية التي أصبحت مفتوحة على التحليل الجزيئي. كشف الاتحاد بين البيولوجيا الجزيئية وعلم الأعصاب المعرفي بشكل محدد عن مكونين للذاكرة كنا قد تناولناهما وهما: أجهزة الذاكرة في الدماغ، وآليات اختزان الذاكرة. وبالمقارنة مع ما كنا نعرفه قبل 45 عاماً. توصل العلماء إلى معرفة مقدار هائل من المعلومات عن هذين المكونين. خذ مثلاً ثلاثة اكتشافات تعتبر مركزية بالنسبة لفهمنا الحالي الذي نجم عن دراسة أجهزة الذاكرة في الدماغ. الأول، هو أن الذاكرة ليست وحدة موحدة في الفعل بل تتألف من شكلين أساسيين: هما الذاكرة الصريحة والذاكرة غير الصريحة. ثانياً، لكل من هذين الشكلين منطوق خاص به، الاستدعاء الشعوري مقارنة بالأداء اللاشعوري. ثالثاً، لكل من هذين الشكلين أجهزته العصبية الخاصة به.

وكانت قد كشفت الدراسة الجزيئية لآليات اختزان الذاكرة بدورها عن

أوجه تشابه لا يشوبها الشك بين شكلي الذاكرة الصريح وغير الصريح. يمتلك كلا الشكلين للذاكرة شكلاً قصير الأمد يدوم دقائق وشكلاً طويل الأمد يدوم أياماً أو أكثر.

يقوم الشكل قصير الأمد والشكل طويل الأمد في شكلي الذاكرة الصريح وغير الصريح على تغيير في قوة المشبك. وفي كلتا الحالتين يتطلب اختزان قصير الأمد إلى تغيير عابر فقط في قوة المشبك.

وفي النهاية، وفي كل حالة من الحالتين، يكون تحريض نشاط المورثات أمراً ضرورياً من أجل تحويل الذاكرة قصيرة الأمد إلى ذاكرة طويلة الأمد. ويبدو في الواقع أن كلا الشكلين من اختزان الذاكرة يشترك في مسار إرسال الإشارات العامة لتحريض نشاط مجموعات مشتركة من المورثات والبروتينات. وأخيراً يبدو أن كلا النوعين من الذاكرة يستخدم نمو مشابك جديدة - نمو كل من استطالات ما قبل المشبك والمحاور المتغصنة - لتثبيت الذاكرة طويلة الأمد. وإنجاز آخر لهذا التركيب الجديد هو تقدير أهمية استخدامنا لأجهزة الذاكرة في الدماغ جميعاً. خذ على سبيل المثال، رؤية إناء الأزهار على المنضدة، إن إدراكنا لهذا الإناء هو الذي يقف وراء عدد مختلف التأثيرات الشعورية واللاشعورية التي تستطيع أن تصمد على شكل ذاكرة. تكون الذكريات اللاشعورية على وجه التخصيص متنوعة من عدة نواح. أولاً إن القدرة على رصد وتحديد هوية نفس الإناء فيما بعد سوف تتحسن من خلال ظاهرة الأولوية. ثانياً: يمكن للإناء أن يقوم مقام مثير في عملية الاكتساب التدريجي لسلوك جديد أو عادة جديدة يتم تشكيلها بواسطة المكافأة. إن ظهور هذا المثير الهادي (الإناء) يعطي إشارة بأن تجلي السلوك سيتم مكافأته. ثالثاً: يمكن للإناء أن يقوم مقام المثير الإشرطي CS وسيعمل على بعث استجابة تعتبر مناسبة للتعامل مع المثير غير الإشرطي US من مثل الضجة العالية. رابعاً: وإذا أدت عملية المواجهة إلى نتيجة سعيدة أو غير سعيدة بشكل واضح، عندئذ يمكن للمرء أن يشكل مشاعر إيجابية أو سلبية قوية عن الإناء. تحتاج مشاعر الحب والكرهية إلى اللوزة، ويحتاج تعلم

العادات إلى الجسم المخطط الجديد ويحتاج تعلم استجابة حركية متميزة إلى مثير إشرافي يحتاج بدوره إلى المخيخ. إن جميع هذه الذكريات التي يمكن أن يستحثها الإناء هي ذكريات لا شعورية. وتتجلى من غير الشعور بأي محتوى للذاكرة وغير الشعور بأنه قد تم استخدام الذاكرة.

وزيادة على ذلك، إن جميع هذه الذاكرات هي نتيجة لتغير متراكم. فكل لحظة جديدة من خبرة المواجهة تضيف إلى أو تطرح من أي شيء قد تقدم. إن التغير العصبي الناجم هو محصلة هذه التغيرات التي تحصل بين لحظة وأخرى وتتراكم فوق بعضها البعض. لا يكون هناك معنى إن قامت جميع هذه الذاكرات بعمل منفصل واحتزنت أجزاء فردية مختلفة، فكل واحدة مع سياقها الخاص الزمني والمكاني تستطيع مجتمعة مع الأجزاء الأخرى أن تشكل سجلاً متكاملًا. وفي مثل هذه الحالات، يشكل الإناء الأساس لتحسين عملية الإدراك أو الأساس للقيام بالعمل، إلا أنه لن يتم تذكره على أنه شيء تمت مواجهته في الماضي. الذاكرة الصريحة الشعورية هي شيء مختلف تماماً وتزود بإمكان إعادة تشكيل حدث معين من الماضي في الذاكرة. وفي حالة الإناء، نستطيع أن نتعرف عليه فيما بعد على أنه شيء مألوف ونتذكر الموقف الذي واجهنا به الإناء، والزمن المحدد والمكان عندما يجتمع خليط مزيد من الأحداث يشكل لحظة تشتمل على هذا الإناء بالذات. ومع كل ذاكرة صريحة كانت أم غير صريحة والتي يمكن أن تتشكل من خبرة المواجهة مع الإناء، تكون نقطة الانطلاق هي نفس مجموعة المراكز اللحائية المنتشرة التي تنشط عندما يقوم المرء بعملية إدراك الإناء. تعتمد الذاكرة الصريحة بشكل منفرد على اتحاد المدخلات مع أنشطة دماغية أخرى تحدد المكان والزمان اللذين فيهما حصلت خبرة مواجهة الإناء. يقيم هذا الاتحاد تمثيلاً مرناً على نحو تبدو فيه الخبرة مع الإناء على أنه شيء مألوف ويمكن تذكره أيضاً على أنه جزء من خبرة سابقة. كما أنه لا يزال هناك إنجاز آخر لهذا التركيب الجديد هو الاكتشاف الذي مفاده أنه بعيداً عن أجهزة الدماغ التي تم توظيفها في حالة معينة من التعلم، فقد تم اختزان

الذكريات الناجمة على شكل تغيرات في قوة المشابك الكثيرة داخل مجموعة كبيرة من العصبونات المتصلة في ما بينها.

لقد أتاحت دراسات المشابك الفردية في الأجهزة العصبية البسيطة، كما هو الحال عند حيوان الإليشا، للعلماء أن يدرسوا عن قرب كيف تغير المشابك الفردية كنتيجة لعملية التعلم. وفي الحيوانات الأكثر تعقيداً، مثل الجرذ والفأر، توصلنا إلى فهم واسع عن الأحداث الجزيئية التي تقف وراء التغير المشبكي.

يبدو أنه على الرغم من وجود أنواع متعددة من الذاكرة فإنه يمكن للمشابك إيجاد آليات مشتركة نسبياً لتحقيق التغير. وهكذا فإن الأمر ليس بالسؤال عن أنواع الجزيئات المتكونة في المشابك والتي تقرر ما الذي يتم تذكره بل بالسؤال عن مكان وعبر أي من المسارات يحصل التغير المشبكي. إنك تتذكر الإناء على أنه إناء مألوف وتذكر وشاح أمك المفضل على أنه وشاح مألوف لا بسبب طبيعة التغير المشبكي بل بسبب المكان الذي توضع فيه هذه التغيرات في الجهاز العصبي. سيكون للإناء وللوشاح مواقع مختلفة للتمثيل في الدماغ. وبذلك فإن المعلومات المخترنة في أدق تفاصيلها تتحدد من قبل موقع التغيرات المشبكية. وفي المقابل، يبدو أن بقاء المعلومات يعتمد على تغيرات بنيوية تغير من هندسة الاتصال بين الخلايا. أي يتغير فن عمارة الدماغ لتسجيل آثار الخبرة.

على الرغم من تعلم الكثير، فإن كل الأعمال التي تمت حتى الآن على صعيد البيولوجيا الجزيئية وعلم الأعصاب المعرفي للذاكرة لم تقدم لنا سوى البدايات. إذ لا زلنا نعرف القليل نسبياً عن كيف وأين تحصل عملية اختزان الذاكرة. نحن نعرف في الخطوط العريضة من هي أجهزة الدماغ الهامة لأنواع الذاكرة المختلفة، إلا أننا لا نعلم أين تقع العناصر المتنوعة في عملية اختزان الذاكرة وكيف تتعامل معاً. ولم نتوصل حتى الآن إلى فهم وظائف الأقسام الفرعية المختلفة في جهاز الفص الصدغي الأنسي وكيف تتعامل مع بقية اللحاء. ولا ندري أيضاً كيف تصبح المعلومات الصريحة متوفرة للوعي الشعوري. إننا لا نعرف شيئاً تقريباً عن الكيفية التي تتم فيها عملية استرجاع

خبرة سابقة عن مواجهة الإناء من الذاكرة، أو ما الذي سيحدث بالفعل حينما يتم نسيان الإناء تدريجياً، أو لماذا يكون من السهل التداخل بين الذاكرة والحلم أو بين الذاكرة وشيء قد تخيلناه فقط. وعلى نحو مشابه، على الرغم من أننا تمكنا من تحديد عدد صغير من المورثات والبروتينات التي تحدث، في الواقع، النقلة بين الذاكرة قصيرة الأمد والذاكرة طويلة الأمد، لدينا طريق طويل يجب أن نقطعه قبل أن نفهم تماماً الخطوات الجزيئية التي تتطلب إنشاء تغيرات بنيوية للذاكرة طويلة الأمد. وحتى هذا التاريخ لم تكن التحليلات العميقة ممكنة إلا مع الحيوانات التي لها أجهزة عصبية بسيطة، وتفتقد هذه الحيوانات إلى القدرة على التذكر الصريح. وهكذا، وعلى الرغم من أننا نعرف بعض الأشياء عن المورثات والتغيرات المحددة الهامة في الأشكال البسيطة للذاكرة غير الصريحة، فإننا نعرف بمقدار أقل عن الأشكال المعقدة للذاكرة غير الصريحة أو عن الذاكرة الصريحة. تحافظ آلية التقوية طويلة الأمد على عهدتها كآلية واحدة تقف وراء الذاكرة الصريحة، ولكن حتى هذه ظاهرة اصطناعية ولا ندري كيف تستخدم خلال عملية الاختزان الطبيعية للذاكرة.

سوف تأتي بعض الأجوبة عن هذه الأسئلة باستخدام تقانات التصوير المصممة لتصوير وإظهار الدماغ البشري أثناء قيامه بأداء مهام معرفية للتعلم، والتذكر، والنسيان. ستقدم لنا هذه التجارب ارتباطات بين النشاطات المعرفية والأجهزة العصبية للذاكرة. وللحصول على فهم للآليات السببية، يستطيع العلماء أن يتحولوا إلى تقانات وراثية عند الفئران التي تتيح للمورثات بالتجلي أو الزوال في مناطق معينة وحتى في خلايا معينة. ستأتينا أعمق التبصرات، على أية حال، من الجمع بين هاتين الطريقتين، التحليل البيولوجي الجزيئي للمعرفة واستخدام التشريح وعلم وظائف الأعضاء والسلوك في تحليل وظائف أجهزة الدماغ التي تدعم المعرفة.

### المضامين التطبيقية لبيولوجيا الذاكرة الحديثة

بما أن الذاكرة تعتبر محوراً لجميع النشاطات الفكرية، فإنه يتوقع

للدراية المستمرة للذاكرة من خلال الخطوط التي تحدثنا عنها، أن تقدم عدداً من التطبيقات الهامة. وعلى سبيل المثال، من المحتمل أن التبصر في بيولوجيا الذاكرة سيؤثر على مختلف العلوم الأكاديمية. في بعض الحقول، مثل فلسفة العقل، قد حصل لها تغيير بفعل الاكتشافات البيولوجية الجزيئية للعمليات المعرفية. ومنذ عهد سقراط والأفلاطونيين الأوائل، أراد المفكرون في كل جيل أن يعرفوا: كيف تتفاعل الخبرة مع التنظيم الفطري للعقل؟ كيف ندرك العالم وتعرف على بعضنا البعض، وتذكر ما نختبره؟

استخدم مؤخراً الفلاسفة من أمثال جان سيرل في جامعة كاليفورنيا في بيركلي وباتريشيا تشرشلاند في جامعة كاليفورنيا في سانتياغو علم الأحياء لتناول - بطريقة جديدة - بعض الأسئلة الفلسفية التقليدية عن طبيعة الفعل والخبرة الشعورية. لقد وصلوا إلى مواقف غريبة معتمدين لا على التخمينات الاستيطانية ولكن على الملاحظات التجريبية التي جاءت من الدراسات البيولوجية للمعرفة. يمكن لدراسة الذاكرة أن تؤثر أيضاً على علم التربية عن طريق اقتراح طرائق جديدة للتعليم معتمدة على الكيفية التي يخترن فيها الدماغ المعرفة. وعلى سبيل المثال أوضحت الدراسات الحديثة أن وحدات مختلفة من الدماغ تعمل على معالجة واختزان أنواع مختلفة من المعلومات. تبدو المعلومات عن الحيوانات والأشياء الحية الأخرى أنها تعالج وتخترن بشكل منفصل عن المعلومات عن الجمادات والأشياء التي هي من صنع الإنسان. هل يمكن رفع مستوى التعليم في قاعة الصف إلى مداه الأقصى بحيث يستفيد من الطبيعة المعدلة لاختزان الذاكرة؟ يمكن للتعليم في قاعة الصف أن يتقدم على نحو يقلل من التداخل بين الوحدات المجاورة ويزيد إلى أقصى درجة ممكنة قدرة الوحدات على العمل معاً.

بالإضافة إلى ما سبق، يؤدي التدريب الموزع غالباً إلى اختزان مثال للذاكرة طويلة الأمد أكثر من التدريب المتجمع. وهذا يشير عدة تساؤلات: إلى أي حد من التوزيع في الزمن ينبغي على المرء أن يرمج تكرار الدرس نفسه؟ هل ذلك أفضل للممارسة مرتكباً الأخطاء أثناء تقدمه؟ أو هل من

الأفضل أن يدرس أولاً وأن يمارس فقط بعد أن تصبح نسبة احتمال الخطأ متدنية؟ كم هو عدد الموضوعات المختلفة التي يتوجب على الطالب أن يحاول دراستها في نفس اليوم؟ من الممكن للمرء يوماً ما أن يستخدم تقديم التغيرات البنيوية في الدماغ كطريقة لقياس مخرجات تجارب التعليم الجديدة والبرامج العلاجية. ومن المحتمل لعلم أحياء الذاكرة أيضاً أن تكون له تطبيقات تجارية من خلال تأثيره على التصميم التكنولوجي. ولإعطاء مثال واحد على ذلك، لا بد من أن يكون لذلك أثر عميق على علم الحساب.

أوضحت الدراسات السابقة عن الذكاء الاصطناعي والتعرف النمطي القائم على الكمبيوتر أن الدماغ يتعرف على الحركة والشكل والأنماط مستخدماً استراتيجيات لم يبدأ أي كومبيوتر موجود في الاقتراب منها. وللتعرف على وجه على أنه شيء مألوف يتطلب إنجازاً حسابياً لا يمكن تحقيقه بواسطة الكمبيوتر ذاته الذي يتفوق في حل المشكلات المنطقية أو في لعب الشطرنج. من المحتمل أن يكون لفهم الكيفية التي يتعرف بها الدماغ على الأنماط ويحل مشكلات حسابية أخرى متعلقة بالذاكرة، أثر كبير على تصميم كل من أجهزة الكمبيوتر والأشخاص الآليين.

وأخيراً يعد علم أحياء الذاكرة الحديث بإحداث ثورة في مجال البحوث الطبية والممارسة في مجال الطب العصبي والطب النفسي. في الطب العصبي أصبحت المعالجات الدوائية لفقدان الذاكرة المتعلقة بالتقدم في العمر وحتى ربما خرف الزايمر، هدفاً واقعياً. وفي الطب النفسي، من المحتمل لعلم أحياء الذاكرة أن يكون له أثر عميق على كل من التفكير العيادي والممارسة العلاجية. وإلى حد الآن وبينما يحسن العلاج النفسي المزاج والاتجاه العاطفي والسلوك، يعتقد أن العلاج يعمل عن طريق إحداث تغيرات بنيوية متعلقة بالتعلم طويلة البقاء في أدمغة الأشخاص. وباستخدام تقانات التصوير لا بد من أن يصبح بالإمكان يوماً ما أن نبين تماماً كيف تحدث هذه التغيرات. وإن كان لا بد لذلك من أن يحدث سيجعل ذلك الكثير من أشكال المداخلات العلاجية خاضعاً للتحقق العلمي الدقيق. وبمعنى أصح،

تعد هذه الجهود وهذه الطرائق الجديدة أن تساهم في النمو الفكري للطب النفسي الذي ينمو تدريجياً باتجاه علم طبي فعال يجمع بين اهتماماته الإنسانية التقليدية والتبصرات البيولوجية الجديدة.

رأينا في ضوء ما سبق، أن انبثاق تركيب للبيولوجيا الجزيئية وعلم أعصاب معرفي للذاكرة، الذي تحدثنا عنه في هذا الكتاب، يمثل إنجازاً علمياً يعد بالكثير وحافزاً على علم إنساني وعملي. إنه جزء من سعي مستمر لدى كل جيل من العلماء والباحثين لفهم فكر الإنسان وأمثاله بمصطلحات جديدة وأكثر تعقيداً. ومن هذا المنظور تمثل الدراسة المعرفية والجزيئية للذاكرة السعي الأكثر حداثة في التاريخ لإقامة جسر بين العلوم، التي تهتم تقليدياً بالطبيعة والعالم المادي، والإنسانيات، التي تهتم بطبيعة الخبرة الإنسانية، ولتستخدم هذا الجسر لتحسين حال المرضى النفسيين ومرضى الاضطرابات العصبية وللصالح العام والبشرية جمعاء.

## مصادر الأشكال والرسومات

**صفحة 14:** Marc Chagall, *Birthday (l'Anniversaire)*, 1915, Oil on cardboard,  $31\frac{3}{4}'' \times 39\frac{1}{4}''$  (80.6 x 99.7 cm). The Museum of Modern Art, New York. Acquired through the Lillie B. Bliss Bequest. Photograph © 1999 The Museum of Modern Art, New York Art © 1999 Artists Rights Society (ARS), New York / ADAGP, Paris.

**صفحة 20:** Corbis - Bettmann.

**صفحة 26:** Department of Experimental Psychology, University of Cambridge, England.

**صفحة 28:** From *The Mill of Thought*, edited by P. Corsi, Electa.

**صفحة 29:** Harvard University Archives.

**صفحة 32:** From Karl Lashley, *Brain Mechanisms and Intelligence*, Chicago: University of Chicago Press, 1929, Figs. 2 and 28.

**صفحة 33, 36:** University Relations Office, The McGill Reporter, McGill University.

**صفحة 38:** Courtesy of David Amaral, Ph. D.

**صفحة 39:** Adapted from Brenda Milner, Larry R. Squire, and Eric R. Kandel, Cognitive neuro-science and the study of memory, *Neuron* 20 (1998): 445 - 468, Fig. 2.

**صفحة 47:** Courtesy of Thomas Teyke.

**صفحة 48:** Courtesy of Alfred T. Lamme; from Eric R. Kandel, Small systems of neurons, *Scientific American* 241 (Sept. 1979): 66 - 76.

**صفحة 49:** Oliver Meckes / Photo Researchers.

**صفحة 50:** Institute Archives, California Institute of Technology.

**صفحة 52:** Photo by James Prince.

**صفحة 56:** Robert Rauschenberg, *Reservoir*, 1961, National Museum of American Art, Washington, DC, Art Resource, NY. Oil and collage on canvas with objects.  $85\frac{1}{2}'' \times 62\frac{1}{2}'' \times 14\frac{3}{4}''$ . © Robert Rauschenberg / Licensed by VAGA, New York, NY.

**صفحة 60:** UPI / Corbis - Bettmann.

**صفحة 61:** The Granger Collection, New York.

**صفحة 67:** Courtesy of Thomas Woolsey, M.D.

**صفحة 76:** Courtesy of Sir Bernard Katz, Department of Biophysics, University College, London.

**صفحة 77:** Adapted from T. M. Jessell and E. R. Kandel, Synaptic transmission: A bidirectional and self-modifiable form of cell - cell communication, *Cell 72 / Neuron 10* (Jan. 1993 Suppl.): 1 - 30.

**صفحة 80:** Courtesy of Craig Bailey.

**صفحة 84:** Adapted from R. F. Schmidt, Motor systems. In *Human Physiology*, edited by R. F. Schmidt and G. Thews, translated by M. A. Biederman - Thorson, Springer Berlin, 1983, 81 - 110.

**صفحة 85, 87:** Redrawn from Eric R. Kandel, *Cellular Basis of Behavior: An Introduction to Behavioral Neurobiology*, San Francisco: W. H. Freeman, Figs. 9 - 2 and 7 - 5.

**صفحة 89:** Redrawn from Eric R. Kandel, *A Cell Biological Approach to Learning*, Society of Neuroscience, 1978, p. 21.

**صفحة 92:** From V. Castellucci and E. R. Kandel, A quantal analysis of the synaptic depression underlying habituation of the gill - withdrawal reflex in *Aplysia*, *Proceeding of the National Academy of Sciences, USA 71* (1974): 5004 - 5008.

**صفحة 96:** Based on T. J. Carew, H. M. Pinsker, K. Rubinson, and Eric R. Kandel, Physiological and biochemical properties of neuromuscular transmission between identified motoneurons and gill muscle in *Aplysia*, *Journal of Neurophysiology 37*: 1020 - 1040.

**صفحة 96:** Adapted from V. Castellucci, T. J. Carew, and E. R. Kandel, Cellular analysis of long - term habituation of the gill - withdrawal reflex of *Aplysia californica*, *Science 202* (1978): 1306 - 1308.

**صفحة 96:** Adapted from C. H. Bailey and M. Chen, Morphological basis of Long - term habituation and sensitization in *Aplysia*, *Science 220* (1983): 91 - 93.

**صفحة 99:** Jasper Johns, *Zero Through Nine*, 1961, Tate Gallery, London / Art Resource, NY. Charcoal and pastel on paper.  $54\frac{1}{8}'' \times 41\frac{5}{8}''$ . © Jasper Johns / Licensed by VAGA, New York, NY.

**صفحة 106:** Based on E. R. Kandel, J. H. Schwartz, and T. M. Jessel, *Principles of Neural Science*, 3d ed., New York: Elsevier, 1991, Fig. 65 - 3A.

**صفحة 106:** Adapted from E. R. Kandel, M. Brunelli, J. Byrne, and V. Castellucci, A common presynaptic locus for the synaptic changes underlying short - term habituation and sensitization of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 40 (1976): 465 - 582.

**صفحة 109:** Based on E. R. Kandel, J. H. Schwartz, and T. M. Jessel, *Principles of Neural Science*, 3d ed., New York: Elsevier, 1991, Fig. 12 - 12.

**صفحة 112:** After H. Cedar and J. H. Schwartz, Cyclic adenosine monophosphate in the nervous system of *Aplysia californica*: Effect of serotonin and dopamine, *J. Gen Physiology* 60 (1972): 570 - 587.

**صفحة 112:** Adapted from E. R. Kandel, M. Brunelli, J. Byrne, and V. Castellucci, A common presynaptic locus for the synaptic changes underlying short - term habituation and sensitization of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 40 (1976): 465 - 582.

**صفحة 114:** Modified from E. R. Kandel et al., Serotonin, cyclic AMP and the modulation of the calcium current during behavioral arousal. In serotonin, Neurotransmission, and behavior, edited by A. Gelperin and B. Jacobs, Cambridge, MA: MIT Press, 1991.

**صفحة 116:** Based on E. R. Kandel, J. H. Schwartz, and T. M. Jessell, *Principles of Neural Science*, 3d ed., New York: Elsevier, 1991, Fig. 65 - 3 B.

**صفحة 122:** The Granger Collection, New York.

**صفحة 126:** From T. J. Carew et al., Classical conditioning in a simple withdrawal reflex in *Aplysia californica* *Journal of Neuroscience* 12 (1981): 1426 - 1437.

**صفحة 127:** From R. D. Hawkins, T. W. Abrams, T. J. Carew, and E. R. Kandel, A cellular mechanism of classical conditioning in *Aplysia*: Activity - dependent amplification of presynaptic facilitation, *Science* 219 (1983): 400 - 405.

**صفحة 129, 132 - 133:** Based on E. R. Kandel, J. H. Schwartz, and T. M. Jessell, *Principles of Neural Science*, 3d ed., New York: Elsevier, 1991, Figs. 65 - 7A and 65 - 8.

**صفحة 137:** Based on J. D. Watson et al., *Recombinant DNA*, 2d., New York: Scientific American Books, 1992, Fig. 21 - 12.

**صفحة 142:** Milton Avery, *Girl Writing*, 1941, Philips Collection, Washington, DC. Oil on canvas, 48" × 32 $\frac{1}{8}$ ". Acquired 1943.

**صفحة 144:** Photo by Mary Fox Squire.

**صفحة 151:** Adapted from Larry R. Squire, *Memory and Brain*, New York: Oxford University Press, 1987, Fig. 32.

**صفحة 160:** Adapted from Larry R. Squire, On the course of forgetting in very long - term memory, *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition* 15: 241 - 245 (1989), Fig. 1.

**صفحة 164:** Photo by Kevin Walsh.

**صفحة 168:** Louise Nevelson, *Black Wall*, 1959, The Tate Gallery, London / Art Resource, NY. © 1999 Estate of Louis Nevelson / Artists Rights Society (ARS). New York.

**صفحة 171:** The Granger Collection, New York.

**صفحة 173:** Adapted from Joaquin Fuster, Network memory, *Trends in Neurosciences* 20 (1997): 451 - 459, Fig. 1.

**صفحة 176:** From Leslie G. Ungerleider, Functional brain imaging studies of cortical mechanisms for memory, *Science* 270 (1995): 769, Fig. 1.

**صفحة 179:** From Kuniyoshi Sakai and Yasushi Miyashita, Neural organization for the long - term memory of paired associates, *Nature* 354 (1991): 152 - 155, Figs. 1 and 2.

**صفحة 180:** From Alex Martin, Cherli L. Wiggs, Leslie G. Ungerleider, and James V. Haxby, Neural correlates of category-specific Knowledge, *Nature* 379 (1996): 649 - 652, Fig. 1.

**صفحة 187:** From Suzanne Corkin, David G. Amaral, R. Gilberto Gonzalez, Keith A. Johnson and Bradley T. Hyman, H.M.'s medial temporal lobe lesion: Findings from magnetic resonance imaging, *Journal of Neuroscience* 17: 3964 - 3979 (1997), Fig. 1.

**صفحة 190:** From Stuart Zola - Morgan, Larry R. Squire, and David G. Amaral, Human amnesia and the medial temporal region: Enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus, *Journal of Neuroscience* 6 (1986): 2960 - 2967, Fig. 7.

**صفحة 193:** From Stuart Zola - Morgan and Larry R. Squire, The neuropsychology of memory: Parallel findings in humans and nonhuman primates. In *The Development and Neural Bases of Higher Cognitive Functions, Annals of the New York Academy of Sciences*, 414 - 456, December 1990, Fig. 3.

**صفحة 199:** From R. D. Burwell, W. A. Suzuki, R. Insausti, and D. G. Amaral, Some observations on the perirhinal and parahippocampal cortices in the rat, monkey, and human brains. In *Perception, Memory and Emotion: Frontiers in Neuroscience*, edited by T. Ono, B. L. McNaughton, S. Molotchnikoff, E. T. Rolls, and H. Hishijo, Elsevier UK, 1996, 95 - 110. Fig. 1.

**صفحة 197:** Adapted from Larry R. Squire and Stuart Zola - Morgan, The medial temporal lobe memory system *Science* 253 (1991): 1380 - 1386, Fig. 6.

**صفحة 100:** From Mark F. Bear W. Connors, and Michael A. Paradiso, *Neuroscience: Exploring the Brain*, Baltimore: Williams & Wilkins, 1996, Fig. 20. 23.

**صفحة 200:** Adapted from Michael Bunsey and Howard Eichenbaum, Conservation of hippocampal memory function in rats humans, *Nature* 379: 255 - 257 (1996), Fig. 1.

**صفحة 202:** Archives of the History of American Psychology, University of Akron, Akron, OH.

**صفحة 203:** From Larry R. Squire, Pamela C. Slater, and Paul M. Chace, Retrograde amnesia: Temporal gradient in very long term memory following electroconvulsive therapy, *Science* 187: 77 - 79 (1975), Fig. 1.

**صفحة 205:** Adapted from Stuart Zola - Morgan and Larry R. Squire, The primate hippocampal formation: Evidence for a time - limited role in memory storage, *Science* 250: 288 - 290 (1990), Fig. 2.

**صفحة 207:** From Pablo Alvarez and Larry R. Squire, Memory consolidation and the medial temporal lobe: A simple network model, *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 91 (1994): 7041 - 7045, Fig. 1.

**صفحة 208:** Courtesy of Yasushi Miyashita, Ph. D.

**صفحة 216:** Pierre Bonnard, *The Open Window*, 1921. Oil on canvas.  $46\frac{1}{2}'' \times 37\frac{3}{4}''$ . Acquired 1930, The Philips Collection, Washington, DC.

**صفحة 222:** Based on E. R. Kandel, J. H. Schwartz, and T. M. Jessell, *Principles of Neural Science*, 3d ed., New York: Elsevier, 1991, Fig. 65 - 9.

**صفحة 222:** Adapted from R. A. Nicoll, J. A. Kauer, and R. C. Malenka, The current excitement in long - term potentiation, *Neuron* 1 (1988), 97 - 103.

**صفحة 226:** Adapted from Gustafsson and Wigstrom, 1988, Physiological mechanisms underlying long - term potentiation, *Trends in Neurosciences* 11: 156 - 162.

**صفحة 228:** Modified from V. Y. Bolchakov, H. Odon, E. R. Kandel, and S. Sigelbaum, Recruitment of new sites of synaptic transmission during cAMP-dependent late phase of LTP at CA3 - CA1 synapses in the hippocampus, *Cell* 19 (1997): 635 - 651.

**صفحة 237:** J. Z. Tsien, P. T. Huerta, and S. Tonegawa, The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor - dependent synaptic plasticity in spatial memory, *Cell* 87 (1996).

**صفحة 239:** Based on M. Mayford et al., *Science* 274 (1996): 1678 - 1683.

**صفحة 240:** From J. Z. Tsien et al., The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor - dependent synaptic plasticity in spatial memory, *Cell* 87 (1996).

**صفحة 241:** Modified from M. Mayford, I. M. Mansuy, R. U. Muller, and E. R. Kandel, Memory and behavior: A second generation of genetically modified mice, *Current Biology* 7 (1997): R 580 - R 589.

**صفحة 246:** Based on R. U. Muller, J. L. Kubie, and J. B. Banack, Jr., Spatial firing patterns of hippocampal complex - spike cells in a fixed environment, *Journal of Neuroscience* 7 (1987): 1935 - 1950.

**صفحة 247:** From Rotenberg et al., Mice expressing activated CaMKII lack low frequency LTP and do not form stable place cells in the CA1 regions of the hippocampus, *Cell* 87 (Dec. 27, 1996): 1351 - 1361.

**صفحة 252:** Roy Lichtenstein, *The Melody Haunts My Reverie*, 1965. © Estate of Roy Lichtenstein, Licensed by VAGA, New York, NY. Photo by Robert McKeever.

**صفحة 260:** Adapted from W. N. Frost, V. F. Castellucci, R. D. Hawkins, and E. R. Kandel, Monosynaptic connections from the sensory neurons of the gill - and siphon - withdrawal reflex in *Aplysia* participate in the storage of long - term memory for sensitization, *Proceeding of the National Academy of Sciences, USA* 82 (1985): 8266 - 8629.

**Page 270, 281:** Based on E. R. Kandel, J. H. Schwartz, and T. M. Jessell, *Principles of Neural Science*, 3d ed., New York: Elsevier, 1991, Figs. 12 - 14 and 36 - 5.

**Page 284:** Adapted from C. H. Bailey and M. Chen, Morphological basis of long - term habituation and sensitization in *Aplysia*, *Science* 220 (1983): 91 - 93.

**Page 287:** From R. A. Nicoll, J. A. Kauer, and R. C. Malenka, The current excitement in long - term potentiation, *Neuron* 1 (1988): 97 - 103.

**Page 290:** Modified from V. Y. Bolchakov, H. Odon, E. R. Kandel, and S. Sigelbaum, Recruitment of new sites of synaptic transmission during cAMP - dependent late phase of LTP at CA3 - CA1 synapses in the hippocampus, *Cell* 19 (1997): 635 - 651.

**Page 293, 294, 295:** Ted Abel et al., Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP and in hippocampus - based long - term memory, *Cell* 88 (March 7, 1997): 615 - 626.

**Page 304:** Henri Matisse, *Memory of Oceania (Souvenir d'Océanie)*, Nice, summer 1952 - early 1953. Gouache and crayon on cut - and - pasted paper over canvas, 9'4" × 9'4<sup>7</sup>/<sub>8</sub>" (284.4 x 286.4 cm). The Museum of Modern Art, New York. Mrs. Simon Guggenheim Fund. Photograph © 1999 The Museum of Modern Art, New York. © 1999 Succession H. Matisse, Paris / Artists Rights Society (ARS), New York.

**صفحة 307:** Adapted from Salvatore Aglioti, Joseph F. X. DeSouza, and Melvyn A. Goodale, Size - contrast illusions deceive the eye but not hand, *Current Biology* 5: 679 - 685 (1995), Fig. 1.

**صفحة 312:** Adapted from Stephan B. Hamann and Larry R. Squire, Intact perceptual memory in the absence of conscious, memory, *Behavioral Neuroscience* 111: 850 - 854 (1997) Fig. 2.

**صفحة 317:** Adapted from Larry R. Squire et al., Activation of the hippocampus in normal humans: A functional anatomical study of memory, *Behavioral Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 89: 1837 - 1841 (1992) Fig. 2.

**صفحة 317:** Adapted from Rajendra D. Badgaiyan and Michael I. Posner, Time course of cortical activations in implicit and explicit recall, *Journal of Neuroscience* 17 (1997): 4904 - 4913, Fig. 2.

**صفحة 321, 322:** Adapted from Avi Karni and Dov Sagi, Where Practice makes perfect in texture discrimination: Evidence for primary visual cortex plasticity, *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 88: 4966 - 4970 (1991), Figs. 1, 2, and 4.

**صفحة 327:** From Michael Davis, The role of the amygdala in conditioned fear. In *The Amygdala*, edited by John P. Aggleton, New York: John Wiley & Sons, 1992, 255 - 305, Fig. 13.

**صفحة 330:** Younglim Lee et al., A primary acoustic startle pathway: Obligatory role of cochlear root neurons and the nucleus reticularis pontis caudalis, *Journal of Neuroscience* 16: 3775 - 3789 (1996), Fig. 12.

**صفحة 335:** Larry Cahill et al., Amygdala activity at encoding correlated with long - term, free recall of emotional information, *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 93: 8016 - 8021 (1996), Fig. 3.

**صفحة 338:** Edward Munch, *Dance on the Beach*, Narodni Galerie, Prague. Erich Lessing / Art Resource, NY. © 1999 Artists Rights Society (ARS), New York.

**صفحة 341:** Larry R. Squire and Stuart M. Zola, Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems, *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 93: 13515 - 13522 (1996), Fig. 3.

**صفحة 348:** Adapted from Mark F. Bear, Barry W. Connors, and Micheal A. Paradiso, *Neuroscience: Exploring the Brain*, Baltimore: Williams & Wilkins, 1996, Fig. 19. 12.

**صفحة 349:** From Larry R. Squire and Stuart M. Zola, Structure and function of declarative and non - declarative memory systems, *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 93: 13515 - 13522 (1996), Fig. 2.

**صفحة 352:** Adapted from Neal J. Cohen and Larry R. Squire, Preserved learning and retention of pattern - analyzing skill in amnesia: Dissociation of knowing how and knowing that, *Science* 210 (1980): 207 - 210, Fig. 2.

**صفحة 353:** From Larry R. Squire and Mary Fram - bach, Cognitive skill learning in amnesia, *Psychobiology* 18 (1990): 109 - 117, Fig. 1.

**Page 325:** Adapted from Larry R. Squire and Barbara J. knowlton, Learning about categories in the absence of memory, *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 92: 12470 - 12474 (1995), Figs. 2 and 4.

**Page 361:** From Paul J. Reber, Craig E. L. Stark, and Larry R. Squire, Cortical areas supporting category learning identified using functional MRI, *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 95: 747 - 750 (1998), Fig. 3.

**Page 362:** Adapted from Robert E. Clark and Larry R. Squire, Classical conditioning and brain systems: The role of awareness, *Science* 280: 77 - 81 (1998), Fig. 1.

**صفحة 364:** Adapted from John C. Eccles, Masao Ito, and Janos Szentagothai, *The Cerebellum as a Neuronal Machine*, New York: Springer - Verlag, 1967, Fig. 1.

**صفحة 367:** Adapted from Richard F. Thompson and David J. Krupa, Organization of memory traces in the mammalian brain, *Annual Review of Neuroscience* 17: 519 - 550 (1994), Fig. 1.

**صفحة 370:** From Robert E. Clark and Larry R. Squire, Classical conditioning and brain systems: The role of awareness, *Science* 280 (1998): 77 - 81, Fig. 3.

**صفحة 373:** Alberto Giacometti, *The Artist's Mother*, 1950. Oil on canvas, 35 $\frac{3}{4}$ " × 24" (89.9 x 61 cm). The Museum of Modern Art. Acquired through the Lillie P. Bliss Bequest. Photograph © 1999 The Museum of Modern Art, New York. © 1999 Artists Rights Society (ARS), New York / ADAGP, Paris.

**صفحة 377:** Adapted from E. R. Kandel, J. H. Schwartz, and T. M. Jessell, *Principles of Neural Science*, New York: Elsevier, 1991, Fig. 26 - 4.

**صفحة 378:** From Wilder Penfield and Theodore Rasmussen, *The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function*, New York: Macmillan, 1952, Fig. 17.

**صفحة 380:** Adapted from Gregg H. Recanzone et al., Topographic reorganization of the hand representation in cortical area 3b of owl monkeys trained in a frequency - discrimination task, *Journal of Neurophysiology* 67: 1492 (1992), Figs. 8, 9, and 10.

**صفحة 383:** From Thomas Elbert et al., Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players, *Science* 270 (1995): 305 - 307, Fig. 1 (b).

**صفحة 389:** Courtesy of Hasker Davis and Kelli Klebe.

**صفحة 390:** Adapted from Robin A. Barr, Some remarks on the time - course of aging. in *New Directions in Memory and Aging*, edited by Leonard W. Poon, James L. Fozard, Laird S. Cermak, David Arenberg, and Larry W. Thompson, Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1980, Fig. 9. 1.

**صفحة 399:** Courtesy of Gary W. Van Hoesen, Ana Solodkin, and Paul Reimann of the Departments of Anatomy and Neurology at the University of Iowa College of Medicine.

**صفحة 400:** Based on E. R. Kandel, J. H. Schwartz, and T. M. Jessell, *Principles of Neural Science*, 3d ed., New York: Elsevier, 1991, Fig. 62 - 4.

**صفحة 404:** Adapted from Jean Marx, *Science* 281 (1998): 507 - 509.