

## Άρθρο ανασκόπησης

# «Κατοπτρικοί νευρώνες, το αίνιγμα των τελευταίων τριών δεκαετιών»

Βασιλική Σακελλαρίδη, Επικουρική Επιμελήτρια Β' Ψυχίατρος, 8ο ΨΤΕ, Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής

### Περίληψη

Οι κατοπτρικοί νευρώνες ανακαλύφθηκαν για πρώτη φορά πριν από τριάντα περίπου χρόνια στην κοιλιακή προκινητική περιοχή F5 του εγκεφάλου του πιθήκου, από τον Rizzolatti και τους συνεργάτες του. Πρόκειται για μία ειδική κατηγορία νευρώνων που ενεργοποιούνται τόσο κατά την εκτέλεση μίας στοχοκατευθυνόμενης κίνησης, όσο και κατά την παρατήρηση πραγματοποίησης της ίδιας κίνησης από άλλο υποκείμενο. Ονομάστηκαν νευρώνες «κάτοπτρα» επειδή η δραστηριότητά τους στον εγκέφαλο του παρατηρητή μοιάζει να αντικατοπτρίζει τη νευρωνική δραστηριότητα στον εγκέφαλο αυτού που εκτελεί την κίνηση. Υστερα από δεκαετίες έρευνας, προσδιορίστηκαν οι βασικές ιδιότητες του τρόπου απόκρισης τους και από πολλούς θεωρήθηκε ότι αυτή η κατηγορία νευρώνων έφερε επανάσταση όχι μόνο στις νευροεπιστήμες αλλά και στην ψυχολογία και την ψυχιατρική. Στην επιστημονική κοινότητα επικράτησε προβληματισμός κι ενίοτε αντιπαράθεση σε σχέση με τον λειτουργικό τους ρόλο κι έμφαση δόθηκε στον πιθανό ρόλο τους στην κοινωνική νόηση. Οι κατοπτρικοί νευρώνες προτάθηκαν ως το νευρωνικό υπόβαθρο πολλών διαφορετικών λειτουργιών, από πιο απλές γνωστικές λειτουργίες, όπως η κατανόηση του τελικού στόχου της κίνησης που εκτελείται από άλλο πρόσωπο, έως πιο σύνθετες, όπως η ενσυναίσθηση, δηλαδή η ικανότητα να νιώσει κανείς τα συναισθήματα του άλλου υποκειμένου. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να παρουσιάσει όσα είναι γνωστά για τους κατοπτρικούς νευρώνες έως σήμερα και συγκεκριμένα, τις βασικές τους ιδιότητες, τις περιοχές του εγκεφάλου όπου ανακαλύφθηκαν και να συνοψίσει τις βασικές θεωρίες για το λειτουργικό τους ρόλο. Η συγκεκριμένη ανασκόπηση βασίζεται σε έρευνες που χρησιμοποίησαν ως μέθοδο την εξωκυτάρια καταγραφή νευρώνων σε εγκεφάλους πιθήκων, μέθοδος που προσφέρει το πλεονέκτημα της υψηλής χρονικής ανάλυσης των νευρωνικών σημάτων και συνιστά την καταλληλότερη τεχνική για την αμεσότερη μελέτη των νοητικών λειτουργιών των πρωτευόντων.

### Λέξεις Κλειδιά: Κατοπτρικοί νευρώνες

### Εισαγωγή

Το 1996 δημοσιεύτηκαν δύο εργασίες που τάραξαν τα νερά στη νευροεπιστημονική κοινότητα και οδήγησαν σε ένα γόνιμο διάλογο μεταξύ διαφορετικών επιστημονικών κλάδων, που συνεχίζεται ως τις μέρες μας [1], [2]. Για πρώτη φορά, στις δύο αυτές εργασίες, διαπιστώθηκε η ύπαρξη μιας ειδικής κατηγορίας νευρώνων στην προκινητική περιοχή F5 του εγκεφαλικού φλοιού του πιθήκου. Οι νευρώνες αυτοί, που ονομάστηκαν κατοπτρικοί, ενεργοποιούνται όχι μόνο όταν ο πίθηκος εκτελεί μία στοχοκατευθυνόμενη κίνηση, όπως είναι αναμενόμενο εφόσον εντοπίζονται στον προκινητικό φλοιό που συμμετέχει στο σχεδιασμό της κίνησης, αλλά έχουν την εντυπωσιακή ιδιότητα να ενεργοποιούνται και όταν ο πίθηκος παρατηρεί την εκτέλεση της ίδιας κίνησης από άλλο υποκείμενο, δηλαδή αποκρίνονται στο οπτικό ερέθισμα της κίνησης. Στις δύο αυτές εργασίες του 1996, ο Rizzolatti και οι συνεργάτες του όρισαν λεπτομερώς τις βασικές ιδιότητες των κατοπτρικών νευρώνων. Αρχικά, η αλληλεπίδραση του μέσου εκτέλεσης της κίνησης (χέρι ή στόμα) με το αντικείμενο είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την ενεργοποίηση των κατοπτρικών νευρώνων. Η παρουσίαση ενός αντικειμένου ή του χεριού του πειραματιστή, χωρίς αλληλεπίδραση μεταξύ τους δεν οδηγεί σε ενεργοποίηση των κατοπτρικών νευρώνων. Επίσης, οι νευρώνες αυτοί δεν αποκρίνονται όταν η κίνηση πραγματοποιείται με εργαλείο ή όταν γίνεται απομίμηση της κίνησης, δηλαδή η κίνηση πραγματοποιείται από το χέρι ή το στόμα χωρίς αντικείμενο. Ο Gallese και οι συνεργάτες του [2] κατέγραψαν τη δραστηριότητα 536 νευρώνων στον προκινητικό φλοιό του πιθήκου, εκ των οποίων οι 96 (δηλαδή το 18%) πληρούσαν τις προϋποθέσεις ώστε να ταξινομηθούν ως κατοπτρικοί νευρώνες. Αυτοί οι 96 κατοπτρικοί νευρώνες, με βάση την αντιστοιχία-συμφωνία μεταξύ των κινητικών και οπτικών τους αποκρίσεων, ταξινομήθηκαν περαιτέρω σε τρεις κατηγορίες: α) στους κατοπτρικούς νευρώνες αυστηρής συνάφειας (31,5%), οι οποίοι ενεργοποιούνται όταν η εκτελούμενη από τον πίθηκο κίνηση και η παρατηρούμενη κίνηση που εκτελείται από τον πειραματιστή, συμφωνούν όχι μόνο ως προς το είδος της κίνησης, πχ τοποθέτηση του αντικειμένου, αλλά και στο συγκεκριμένο σχηματισμό των δακτύλων του χεριού του πιθήκου και του πειραματιστή κατά την εκτέλεση της κίνησης, β) στους κατοπτρικούς νευρώνες ευρείας συνάφειας (60,9%) για την ενεργοποίηση των οποίων ήταν απαραίτητη η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της παρατηρούμενης και της εκτελούμενης κίνησης, αλλά όχι ταύτιση στις λεπτομέρειες της κίνησης, γ) στους κατοπτρικούς νευρώνες χωρίς συνάφεια παρατηρούμενης και εκτελούμενης κίνησης (μόλις το 7,6% των νευρώνων που καταγράφηκαν). Δεν εντοπίστηκαν κατοπτρικοί νευρώνες στον πρωτοταγή κινητικό

φλοιό.

Ο Rizzolatti και οι συνεργάτες του, λαμβάνοντας υπόψιν αυτά τα ευρήματα και ιδίως την οπτικοκινητική συνάφεια (δηλαδή την ύπαρξη αντιστοιχίας μεταξύ παρατηρούμενης και εκτελούμενης κίνησης για την πλειοψηφία των κατοπτρικών νευρώνων), πρότειναν ήδη στην πρώτη τους εργασία ότι πιθανόν ο λειτουργικός ρόλος των κατοπτρικών νευρώνων είναι η «κατανόηση των κινητικών δραστηριοτήτων» [1],[2]. Με τον όρο αυτό, εννοούμε την ικανότητα αναγνώρισης ενός άλλου υποκειμένου που εκτελεί την κίνηση, την ικανότητα αναγνώρισης του είδους της κίνησης (άδραγμα, τοποθετηση, χειρισμός αντικείμενου) και τη χρήση αυτής της γνώσης για την προετοιμασία της αντίδρασης του παρατηρητή. Όλα αυτά επιτυγχάνονται χάρη σε ένα νευρωνικό σύστημα αντιστοιχισής παρατήρησης κι εκτέλεσης της κίνησης, ένα σύστημα με κατοπτρική δραστηριότητα [2].

### Κατοπτρικοί νευρώνες στην προκινητική περιοχή F5

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οι δύο πρώτες εργασίες [1], [2] όρισαν τις βασικές ιδιότητες των κατοπτρικών νευρώνων. Οι έρευνες που ακολούθησαν, τροποποίησαν την πειραματική διαδικασία και διερεύνησαν πιθανές αλλαγές στην απόκριση των κατοπτρικών νευρώνων.

Η πλειοψηφία των ερευνών που έχουν μελετήσει τους κατοπτρικούς νευρώνες βασίστηκαν στη νατουραλιστική παρατήρηση των κινήσεων, δηλαδή ο πίθηκος παρατηρούσε τον πειραματιστή να εκτελεί την κίνηση σε φυσικό περιβάλλον. Ωστόσο, δύο έρευνες [3], [4] έδειξαν ότι οι κατοπτρικοί νευρώνες ανταποκρίνονται και στην παρατήρηση βιντεοσκοπημένων κινήσεων. Οι νευρωνικές αποκρίσεις στις φυσικές και βιντεοσκοπημένες κινήσεις δεν διέφεραν μεταξύ τους, ούτε ως προς το μέγεθος της μέσης και της μέγιστης εκφόρτισης, ούτε ως προς τη χρονική εξέλιξη της εκφόρτισης [3].

Ο Ferrari και οι συνεργάτες του [5] το 2005 έδειξαν ότι υπάρχουν κατοπτρικοί νευρώνες που ενεργοποιούνται κατά την παρατήρηση κίνησης, η οποία εκτελείται από εργαλείο, σε αντίθεση με τις έρευνες των Rizzolatti και Gallese [1], [2]. Η συγκεκριμένη κατηγορία κατοπτρικών νευρώνων είχε μεγαλύτερη απόκριση όταν η παρατηρούμενη κίνηση εκτελούνταν από εργαλείο παρά από χέρι ή στόμα. Επίσης, δεν υπήρξε νευρωνική απόκριση όταν γινόταν απομίμηση της κίνησης, δηλαδή εκτέλεση της κίνησης χωρίς αντικείμενο και όταν γινόταν απλή παρουσίαση του εργαλείου ή του αντικείμενου χωρίς αλληλεπίδρασή μεταξύ τους. Οι αποκρινόμενοι σε εργαλεία κατοπτρικοί νευρώνες εντοπίστηκαν κυρίως στο έξω τμήμα της περιοχής F5, μετά από μεγάλη περίοδο πειραμάτων και επαναλαμβανόμενης έκθεσης των πιθήκων στην παρατήρηση κινήσεων που εκτελούνταν με εργαλείο, γεγονός που εγείρει το ερώτημα εάν το σύστημα των κατοπτρικών νευρώνων εμφανίζει πλαστικότητα [5].

Ο Umiltà και οι συνεργάτες του [6] κατέγραψαν τη δραστηριότητα των κατοπτρικών νευρώνων σε τέσσερις διαφορετικές πειραματικές συνθήκες: α) τη συνθήκη της πλήρους

θέασης, κατά την οποία ο πίθηκος έβλεπε τον πειραματιστή να εκτελεί την κίνηση, πχ πιάσιμο ενός αντικείμενου, από την αρχή έως το τέλος, β) τη συνθήκη της πλήρους θέασης με μίμηση της κίνησης, δηλαδή την εκτέλεση της κίνησης από τον πειραματιστή χωρίς αντικείμενο, γ) την κρυμμένη συνθήκη, όπου αρχικά παρουσιάζοταν στον πίθηκο ένα αντικείμενο, στη συνέχεια κρυβόταν πίσω από ένα πάνελ και ο πειραματιστής εκτελούσε την κίνηση πίσω από το πάνελ, δ) την κρυμμένη συνθήκη με μίμηση πράξης, δηλαδή ο πειραματιστής μιμούταν το πιάσιμο ενός αντικείμενου πίσω από το πάνελ, χωρίς να υπάρχει αντικείμενο και χωρίς να έχει παρουσιαστεί στον πίθηκο. Όπως ήταν αναμενόμενο, οι κατοπτρικοί νευρώνες ενεργοποιήθηκαν στην πρώτη συνθήκη και όχι στη δεύτερη, στην οποία γινόταν μίμηση της κίνησης. Το εντυπωσιακό εύρημα, ωστόσο, αυτής της έρευνας είναι ότι ενώ αυτό που έβλεπε ο πίθηκος στην τρίτη και τέταρτη συνθήκη ήταν ακριβώς το ίδιο με μόνη διαφορά την παρουσίαση ή όχι του αντικείμενου πριν από την εκτέλεση της κίνησης, νευρωνική απόκριση των κατοπτρικών νευρώνων καταγράφηκε μόνο στην τρίτη συνθήκη. Συμπερασματικά, κάποιοι κατοπτρικοί νευρώνες μπορούν να αναπαραστήσουν κάποιες κινήσεις ακόμα και όταν σημαντικά κομμάτια αυτών των κινήσεων όπως η αλληλεπίδραση του χεριού με το αντικείμενο, μπορούν μόνο να συναχθούν από προηγούμενα ερεθίσματα, όπως η παρουσίαση του αντικείμενου [6].

Μια άλλη ενδιαφέρουσα ιδιότητα των κατοπτρικών νευρώνων είναι η τροποποίηση της δραστηριότητάς τους όταν η παρατηρούμενη κίνηση εκτελείται από τον πειραματιστή σε διαφορετικές αποστάσεις από το σώμα του παρατηρητή και συγκεκριμένα εντός ή εκτός του περιπροσωπικού του χώρου (ο χώρος που ορίζεται γύρω από το άτομο με τα χέρια σε έκταση) [7]. Κάποιοι κατοπτρικοί νευρώνες ενεργοποιούνται εκλεκτικά όταν η παρατηρούμενη κίνηση εκτελείται εντός του περιπροσωπικού χώρου του πιθήκου και κάποιοι είναι εκλεκτικοί για τον εξωπροσωπικό χώρο. Όταν τοποθετήθηκε μπροστά στον πίθηκο ένα πάνελ που «μειώνει» τον περιπροσωπικό του χώρο, οι νευρώνες που ήταν εκλεκτικοί για κινήσεις στον εξωπροσωπικό χώρο, άλλαξαν «συντονισμό» και έγιναν εκλεκτικοί για τον περιπροσωπικό χώρο και οι εκλεκτικοί για τον περιπροσωπικό χώρο κατοπτρικοί νευρώνες σταμάτησαν να αποκρίνονται. Προτάθηκε λοιπόν ότι οι κατοπτρικοί νευρώνες κωδικοποιούν τον περιπροσωπικό και εξωπροσωπικό χώρο όχι μετρικά, δηλαδή με βάση τη συγκεκριμένη απόσταση των χεριών σε έκταση από το σώμα αλλά με ένα λειτουργικό τρόπο. Το όριο μεταξύ περι- και εξωπροσωπικού χώρου είναι δυναμικό και εξαρτάται από το χώρο δυνατότητας δράσης του υποκειμένου. Η γνώση αυτή είναι σημαντική για την προετοιμασία αντίδρασης του υποκειμένου κατά την παρατήρηση εκτέλεσης κίνησης από άλλο πρόσωπο [7].

Μια πιο πρόσφατη έρευνα του 2012 [8] απέδειξε ότι η νευρωνική απόκριση των κατοπτρικών νευρώνων τροποποιείται με βάση την αξία που έχει για τον παρατηρητή, το αντικείμενο στο οποίο εκτελείται η παρατηρούμενη κίνηση. Η απόκριση των κατοπτρικών νευρώνων είναι μεγαλύτερη όταν το αντικείμενο συνδέεται με επιβράβευση, όπως είναι το φαγητό για τον πίθηκο. Η διαβαθμισμένη απόκριση των κατοπτρικών νευρώνων με βάση την αξία που αποδίδεται στο αντικείμενο

πιθανά συμβάλλει στην κατανόηση του στόχου της παρατηρούμενης κίνησης[8].

Ο Kraskov και οι συνεργάτες του [9] ανακάλυψαν μία ειδική κατηγορία κατοπτρικών νευρώνων στην περιοχή F5 του προκινητικού φλοιού με σταθερή δραστηριότητα σε κατάσταση ηρεμίας, που μειώνεται κατά την παρατήρηση εκτέλεσης της κίνησης από άλλο πρόσωπο (σε όλες τις προηγούμενες έρευνες οι οπτικές αποκρίσεις των κατοπτρικών νευρώνων ήταν διεγερτικές) και αυξάνεται κατά την εκτέλεση της ίδιας κίνησης από τον πίθηκο. Πιθανόν, αυτή η ειδική κατηγορία κατοπτρικών νευρώνων με μειωμένη οπτική απόκριση είναι μέρος ενός ευρύτερου συστήματος, που αναστέλλει την εκτέλεση της κίνησης από τον πίθηκο, παρά την ενεργοποίηση του προκινητικού φλοιού [9], [17].

Τέλος, ένα ερώτημα που τέθηκε ήταν εάν υπάρχουν κατοπτρικοί νευρώνες που αποκρίνονται όχι μόνο σε οπτικά ερεθίσματα αλλά και σε ηχητικά, εφόσον πολλές δραστηριότητες είναι δυνατόν να τις αναγνωρίσουμε μόνο από τον ήχο τους. Πράγματι, στην περιοχή F5 του προκινητικού φλοιού ανακαλύφθηκαν νευρώνες που ενεργοποιούνται τόσο κατά την εκτέλεση κίνησης, όσο και κατά το άκουσμα του ήχου που συνδέεται με την κίνηση[11]. Οι συγκεκριμένοι νευρώνες εμφανίζουν εκλεκτικότητα για συγκεκριμένους ήχους, προσφέροντας έτσι στο υποκείμενο τη δυνατότητα να διακρίνει διαφορετικές δραστηριότητες που σχετίζονται με διαφορετικούς ήχους.

Συνοψίζοντας, οι κατοπτρικοί νευρώνες που εντοπίζονται στην περιοχή F5 του προκινητικού φλοιού ενεργοποιούνται κατά την παρατήρηση όχι μόνο φυσικών αλλά και βιντεοσκοπημένων κινήσεων [3], [4], καθώς και κατά την παρατήρηση κινήσεων που εκτελούνται με εργαλείο.[5]. Η νευρωνική τους απόκριση τροποποιείται από πληθώρα παραγόντων, όπως η απόκρυψη μέρους της κίνησης [6], η σχετική απόσταση πραγματοποίησης της κίνησης από το σώμα του παρατηρητή [7] και η αξία που αποδίδει ο παρατηρητής στο αντικείμενο στο οποίο εκτελείται η κίνηση [8]. Ανακαλύφθηκαν επίσης σε αυτή την περιοχή κατοπτρικοί νευρώνες με κατασταλτική δραστηριότητα κατά την παρατήρηση της κίνησης [9] και κατοπτρικοί νευρώνες, που ενεργοποιούνται από ηχητικά ερεθίσματα που σχετίζονται με στοχοκατευθυνόμενες κινήσεις [11]. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι το ένα τρίτο των κινητικών νευρώνων που σχετίζονται με κινήσεις του στόματος εμφανίζουν επίσης κατοπτρικές ιδιότητες, δηλαδή ενεργοποιούνται τόσο κατά την εκτέλεση στοματικών κινήσεων όσο και κατά την παρατήρηση των ίδιων κινήσεων από άλλο άτομο [10].

### **Κατοπτρικοί νευρώνες στον κάτω βρεγματικό λοβό**

Μία από πρώτες μελέτες που ανέδειξαν την ύπαρξη κατοπτρικών νευρώνων στον κάτω βρεγματικό λοβό, δημοσιεύτηκε από τον Fogassi και τους συνεργάτες του το 2005 [12], δέκα περίπου χρόνια μετά την ανάκαλυψη των κατοπτρικών νευρώνων στον προκινητικό φλοιό. Ο κάτω βρεγματικός φλοιός κωδικοποιεί πιο σύνθετες κινήσεις, που αποτελούνται από μία αλληλουχία απλουστερων κινήσεων, για παράδειγμα το άδραγμα του φαγητού με το χέρι και η μεταφορά του στο

στόμα για κατάποση, το άδραγμα του φαγητού με το χέρι και η τοποθέτησή του στο τραπέζι. Οι κατοπτρικοί νευρώνες του κάτω βρεγματικού λοβού ενεργοποιούνται τόσο κατά την εκτέλεση τέτοιων σύνθετων αλληλουχιών κινήσεων, όσο και κατά την παρατήρηση εκτέλεσής τους από άλλο πρόσωπο. Το πιο σημαντικό εύρημα αυτής της έρευνας είναι ότι η απόκριση των περισσότερων κατοπτρικών νευρώνων τροποποιείται ανάλογα με το στόχο της κίνησης, δηλαδή κάποιοι κατοπτρικοί νευρώνες είναι εκλεκτικοί στο άδραγμα με στόχο την κατάποση και άλλοι είναι εκλεκτικοί στο άδραγμα με στοχο την τοποθέτηση στο τραπέζι, δηλαδή κωδικοποιούν με διαφορετικό τρόπο την ίδια κίνηση (άδραγμα) όταν εντάσσεται σε διαφορετική αλληλουχία κινήσεων[12].

Μία άλλη έρευνα που δημοσιεύτηκε τρία χρόνια αργότερα [13] μελέτησε ενδελεχώς τις ιδιότητες των κατοπτρικών νευρώνων του κάτω βρεγματικού λοβού και τους ταξινόμησε σε τέσσερις κατηγορίες με βάση την συμφωνία οπτικών και κινητικών αποκρίσεων: στους κατοπτρικούς νευρώνες ευρείας συνάφειας (54%), τους νευρώνες αυστηρής συνάφειας (29%), της λογικής συνάφειας (6%) και τους νευρώνες χωρίς συνάφεια (11%). Ας σημειωθεί ότι τα ποσοστά νευρώνων με ευρεία και αυστηρή αντιστοιχία οπτικών και κινητικών αποκρίσεων είναι ανάλογα εκείνων που βρέθηκαν στην περιοχή F5 [1], [2]. Η νέα κατηγορία που προτάθηκε είναι οι κατοπτρικοί νευρώνες λογικής συνάφειας. Προτάθηκε ότι αυτή η κατηγορία νευρώνων ενεργοποιούνται κατά την εκτέλεση κίνησης, που μπορεί να θεωρηθεί λογικό αποτέλεσμα της παρατηρούμενης. Για παράδειγμα, ενεργοποιούνται όταν ο πίθηκος παρατηρεί τον πειραματιστή να πιάνει το αντικείμενο και όχι όταν ο πίθηκος εκτελεί την ίδια κίνηση, αλλά όταν τοποθετεί το αντικείμενο στο τραπέζι, κίνηση που είναι η λογική εξέλιξη της παρατηρούμενης [13].

Τέλος, μία μελέτη συνέκρινε τους κατοπτρικούς νευρώνες στην περιοχή F5 του προκινητικού φλοιού και του κάτω βρεγματικού λοβού [14]. Το νέο εύρημα ήταν ότι το ένα τρίτο των κατοπτρικών νευρώνων της περιοχής F5 είναι επίσης επιλεκτικοί στο στόχο της κίνησης.

### **Κατοπτρικές αποκρίσεις στον πρωτοταγή κινητικό φλοιό**

Όπως ήδη έχει αναφερθεί, οι πρώτες έρευνες που δημοσιεύτηκαν το 1996 δεν εντόπισαν κατοπτρικούς νευρώνες στον πρωτοταγή κινητικό φλοιό [1],[2]. Ωστόσο, το 2007 δημοσιεύτηκε μία εργασία [15], που έδειξε ότι ο πρωτοταγής κινητικός φλοιός ενεργοποιείται κατά την παρατήρηση κινήσεων. Η πειραματική διάταξη ήταν η εξής: ο πίθηκος κινούσε τον κέρσορα ενός υπολογιστή προς κάποιο στόχο και έπειτα παρατηρούσε τον πειραματιστή να εκτελεί την ίδια κίνηση. Κατά την παρατήρηση, όταν υπήρχε αλληλεπίδραση του κέρσορα με το στόχο, κάποιοι νευρώνες του πρωτοταγούς κινητικού φλοιού εμφάνισαν δραστηριότητα παρόμοια με εκείνη που εμφανίζουν κατά την εκτέλεση της κίνησης. Η ενεργοποίηση τόσο κατά την εκτέλεση όσο κατά την παρατήρηση κίνησης αποτελεί κατοπτρική ιδιότητα. Ωστόσο, οι συγκεκριμένοι νευρώνες δεν χαρακτηρίστηκαν ως κατοπτρικοί, γιατί ήταν άγνωστο το αν θα ενεργοποιούνταν στην αλληλεπίδραση χεριού ή στόματος με το αντικείμενο, που θεωρείται βασική ιδιότητα

των κατοπτρικών νευρώνων με βάση τις πρώτες έρευνες [1],[2].

Την απάντηση έδωσαν τρία χρόνια αργότερα οι Dushanova και Donoghue [16], που έδειξαν ότι πράγματι υπάρχουν νευρώνες στον πρωτοταγή κινητικό φλοιό, που ενεργοποιούνται τόσο κατά την εκτέλεση κίνησης όσο και κατά την παρατήρηση κίνησης με αλληλεπίδραση του χεριού του πειραματιστή με κάποιο αντικείμενο. Οι κινητικοί νευρώνες του πρωτοταγούς κινητικού φλοιού είναι εκλεκτικοί για την κατεύθυνση της κίνησης και την ίδια ιδιότητα διατηρούν και κατά την παρατήρηση της κίνησης [16].

Ένα ερώτημα που προέκυψε από τις παραπάνω έρευνες είναι το πώς η ενεργοποίηση του πρωτοταγούς κινητικού φλοιού κατά την παρατήρηση κίνησης δεν οδηγεί σε ενεργοποίηση του κινητικού συστήματος του παρατηρητή. Αποδείχθηκε ότι στον πρωτοταγή κινητικό φλοιό υπάρχουν νευρώνες που μειώνουν τη δραστηριότητα τους κατά την παρατήρηση της κίνησης [17], όπως είχαν βρεθεί και στην περιοχή F5 [9]. Μάλιστα, διαπιστώθηκε ότι οι κατοπτρικοί νευρώνες που διεγείρονται κατά την παρατήρηση κίνησης στον πρωτοταγή κινητικό φλοιό είναι το μισό ενεργοί σε σχέση με αυτούς που αντιδρούν στην παρατήρηση με μείωση της δραστηριότητάς τους [17].

### **Άλλες «κατοπτρικές» αποκρίσεις**

Κατοπτρικές αποκρίσεις έχουν περιγραφεί σε δύο ακόμα περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού, στην έξω βρεγματική περιοχή και στην κοιλιακή βρεγματική περιοχή.

Συγκεκριμένα, στην έξω βρεγματική περιοχή, ένας υποπληθυσμός νευρώνων ενεργοποιείται όχι μόνο κατά την πραγματοποίηση σακκαδικής κίνησης από τον πίθηκο προς ένα σημείο του χώρου που ανήκει στο υποδεκτικό πεδίο αυτών των νευρώνων, αλλά και κατά την παρατήρηση εκτέλεσης της ίδιας σακκαδικής κίνησης με την ίδια κατεύθυνση από τον πειραματιστή [18].

Στην κοιλιακή βρεγματική περιοχή, έχει περιγραφεί επίσης ένα πολύ ενδιαφέρον φαινόμενο [19]. Είναι γνωστό από το 1998 ότι πολλοί νευρώνες αυτής της περιοχής αποκρίνονται τόσο σε απτικά ερεθίσματα, πχ άγγιγμα, όσο και σε οπτικά ερεθίσματα, πχ τη θέαση ενός αντικειμένου που πλησιάζει το σώμα [20]. Τα απτικά και οπτικά υποδεκτικά πεδία των νευρώνων αυτών εμφανίζουν συνάφεια. Το εντυπωσιακό εύρημα είναι ότι κάποιοι οπτικο-απτικοί νευρώνες της συγκεκριμένης περιοχής είχαν οπτικά πεδία κοντά στο σώμα του πειραματιστή (εκείνου που ο πίθηκος παρατηρεί), με αποτέλεσμα να ενεργοποιούνται όχι μόνο κατά το πλησίασμα αντικειμένου στο σώμα του πιθήκου αλλά και κατά το πλησίασμα του αντικειμένου στο σώμα του πειραματιστή [19].

### **Συζήτηση**

Η ανακάλυψη των κατοπτρικών νευρώνων είναι ένα από τα πιο σημαντικά επιτεύγματα των σύγχρονων γνωσιακών νευ-

ροεπιστημών. Ωστόσο, παρά την εντατική έρευνα τριών δεκαετιών, ένα βασικό ερώτημα παραμένει αναπάντητο, ποιος είναι ο λειτουργικός ρόλος αυτής της ειδικής κατηγορίας νευρώνων.

Οι κατοπτρικοί νευρώνες αρχικά ορίστηκαν ως «νευρώνες που ενεργοποιούνται τόσο κατά την εκτέλεση κίνησης από τον πίθηκο όσο και κατά την παρατήρηση της ίδιας στοχοκατευθυνόμενης κίνησης πραγματοποιούμενης με το χέρι από τον πειραματιστή» [1],[2]. Δύο βασικές ιδιότητες των κατοπτρικών νευρώνων θεωρήθηκαν οι ακόλουθες: η αλληλεπίδραση ενός βιολογικού εφέκτορα με ένα αντικείμενο και η συνάφεια μεταξύ οπτικών και κινητικών αποκρίσεων [1], [2]. Ωστόσο, σε μεταγενέστερες έρευνες, αναφέρθηκαν κατοπτρικοί νευρώνες που ενεργοποιούνται από βιντεοσκοπημένες κινήσεις [3], [4], καθώς και κατά την παρατήρηση κινήσεων που εκτελούνται με εργαλείο [5], ευρήματα που αμφισβήτησαν τον αρχικό ορισμό των κατοπτρικών νευρώνων.

Οι πρώτοι μελετητές των κατοπτρικών νευρώνων εισήγαγαν τη θεωρία της κατανόησης της κίνησης. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, «ένα σύστημα σύζευξης της παρατήρησης με την εκτέλεση της κίνησης εξαγάγει τα βασικά στοιχεία του μέσου εκτέλεσης της κίνησης και τα κωδικοποιεί άμεσα σε υποπληθυσμούς νευρώνων με κινητικές ιδιότητες όπως οι νευρώνες με το κινητικό ρεπερτόριο της F5 περιοχής» [1],[2]. Ως εκ τούτου, είναι εύλογο κανείς να υποθέσει ότι θα πρέπει να υπάρχει μία στενή συσχέτιση ανάμεσα στις ιδιότητες της παρατηρούμενης και της εκτελούμενης κίνησης. Όσο πιο ακριβής η συσχέτιση, τόσο καλύτερη η μετάφραση και άρα η κατανόηση της παρατηρούμενης κίνησης. Ωστόσο, διαπιστώθηκε ότι διαφορετικά χαρακτηριστικά της κίνησης (πχ εκτέλεση της κίνησης από διαφορετικό σημείο εκκίνησης) προκαλούν όμοιες νευρωνικές αποκρίσεις, ενώ όμοια χαρακτηριστικά της κίνησης προκαλούν διαφορετικές νευρωνικές αποκρίσεις [6]. Αναμφίβολα, οι κατοπτρικοί νευρώνες αυστηρής συνάφειας είναι συμβατοί με την υπόθεση ενός μηχανισμού σύζευξης εκτέλεσης-παρατήρησης, αλλά όπως έχει ήδη επισημανθεί αυτή η κατηγορία των κατοπτρικών νευρώνων συνιστά το ένα τρίτο του συνόλου, ενώ η πλειοψηφία πρόκειται για νευρώνες ευρείας συνάφειας [1], [2]. Με βάση τα παραπάνω, ο Rizzolatti και οι συνεργάτες του πρότειναν ότι οι κατοπτρικοί νευρώνες κωδικοποιούν γενικά το νόημα-στόχο της κίνησης ανεξάρτητα από τα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά της παρατηρούμενης κίνησης [21]. Ωστόσο, η τελευταία υπόθεση έρχεται σε αντίθεση με την υπέρθεση ενός συστήματος σύζευξης παρατήρησης και εκτέλεσης. Οι κατοπτρικοί νευρώνες είτε «συνδέουν» την παρατηρούμενη με την εκτελούμενη κίνηση, ώστε να καταστεί εφικτή η κατανόηση του στόχου της παρατηρούμενης κίνησης, είτε ήδη γνωστές κινήσεις γενικεύονται σε αφηρημένες εκδοχές του στόχου της κίνησης.

Το ζήτημα έγινε ολοένα πιο περίπλοκο, καθώς σταδιακά περιγράφηκαν νέες ιδιότητες των κατοπτρικών νευρώνων, όπως η τροποποίησή της απόκρισής τους ανάλογα με την απόσταση στην οποία πραγματοποιείται η παρατηρούμενη κίνηση από το σώμα του παρατηρητή [7] ή την υποκειμενική αξία που αποδίδει ο παρατηρητής στο αντικείμενο πάνω στο οποίο πραγματοποιείται η κίνηση [8]. Τα ευρήματα αυτά οδή-

γησαν στην διαπίστωση ότι οι κατοπτρικοί νευρώνες κατά τη διάρκεια παρατήρησης της κίνησης έχουν πρόσβαση σε πληροφορίες που θα τροποποιήσουν τη συμπεριφορική αντίδραση του παρατηρητή[7], [8].

Μετά την ανακάλυψη κατοπτρικών νευρώνων στον κάτω βρεγματικό λοβό [12], [13], [14], ο Rizzolatti πρότεινε την ύπαρξη ενός κατοπτρικού μηχανισμού στον εγκέφαλο, που αποτελείται από δύο περιοχές : την προκινητική περιοχή F5 και τον κάτω βρεγματικό λοβό. [22]. Οι κατοπτρικοί νευρώνες του κάτω βρεγματικού λοβού κωδικοποιούν με διαφορετικό τρόπο κινήσεις, ανάλογα με τον τελικό στόχο της κίνησης σε μία σύνθετη αλληλουχία κινήσεων [12], [13], [14].

Η εξήγηση αυτή φαινόταν αρκετά πειστική, αλλά ανακαλύφθηκαν αποκρίσεις που μοιάζουν με εκείνες των κατοπτρικών νευρώνων και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου, όπως η έξω βρεγματική[18] και η κοιλιακή βρεγματική περιοχή [19]. Μάλιστα, η ύπαρξη κατοπτρικών νευρώνων στον πρωτοταγή κινητικό φλοιό ξάφνιασε τους νευροεπιστήμονες[15], [16].

Σε αυτό το σημείο, θα πρέπει να αναφερθεί ότι υπάρχουν ασάφειες σχετικά με τον ορισμό του κατοπτρικού νευρώνα και της κατοπτρικής ιδιότητας ή αποκρίσης . Οι αρχικές έρευνες έδωσαν ένα σαφή ορισμό, που όπως ήδη έχουμε αναφέρει, σταδιακά διευρύνθηκε. Πέρα από την αλληλεπίδραση εφέκτορα- αντικειμένου, ούτε η παρατήρηση του τελικού σταδίου της κίνησης θεωρείται πια απαραίτητη για την ενεργοποίηση των κατοπτρικών νευρώνων [6]. Επίσης έχουν περιγραφεί ως κατοπτρικοί, νευρώνες που δεν αποκρίνονται μόνο σε κινητικά και οπτικά ερεθίσματα αλλά και σε ηχητικά[11]. Προκύπτει λοιπόν το ερώτημα εάν πρέπει να διευρυνθεί ο ορισμός των κατοπτρικών νευρώνων και να θεωρούνται ως κατοπτρικοί όλοι οι νευρώνες που ενεργοποιούνται κατά την εκτέλεση μίας κίνησης, καθώς και σε ένα οποιασδήποτε μορφής αισθητηριακό ερέθισμα (οπτικό ηχητικό, ακόμη και απτικό ή οσφρητικό) που σχετίζεται με την ίδια κίνηση. Επίσης, το κατοπτρικό σύστημα θα μπορούσε να ενεργοποιείται και όταν φανταζόμαστε κινήσεις που δεν μπορούμε να εκτελέσουμε, για παράδειγμα λόγω κινητικής αναπηρίας? [26]. Φτάνουμε λοιπόν στο ερώτημα εάν υπάρχουν κατοπτρικοί νευρώνες σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου με συγκεκριμένες ιδιότητες, που συμβάλλουν στην κατανόηση του στόχου της κίνησης η εάν υπάρχει ένας κατοπτρικός μηχανισμός που συναντάται σε πολλές περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού και συμβάλλει σε ανώτερες λειτουργίες.

Μια ενδιαφέρουσα θεωρία πρότειναν η Σαββάκη και οι συνεργάτες της [23], σύμφωνα με την οποία η κατανόηση του στόχου των κινήσεων των άλλων απαιτεί την ενεργοποίηση όλου του εγκεφαλικού κυκλώματος, που ενεργοποιείται κατά την εκτέλεση της κίνησης. Με άλλα λόγια, «αποκωδικοποιούμε» τους άλλους, όταν παρατηρούμε τη δραστηριότητά τους, ενεργοποιώντας τα δικά μας συστήματα που σχετίζονται με τη συγκεκριμένη δραστηριότητα. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται νοητική προσομοίωση. Μάλιστα, δύο προγενέστερες έρευνες της ίδιας ερευνητικής ομάδας που χρησιμοποίησαν τη μέθοδο της 14C-δεοξυγλυκόζης [24], [25] έδειξαν ότι οι περιοχές του πρωτοταγούς κινητικού και σωματισθη-

τικού φλοιού, στις οποίες αντιπροσωπεύονται τα άκρα, ενεργοποιούνται κατά την παρατήρηση κινήσεων των άκρων. Οι συγγραφείς πρότειναν ότι κινήσεις και οι ιδιοδεκτικές τους ιδιότητες είναι αποθηκευμένες ως κινητικές και σωματισθητικές αναπαραστάσεις στα αντίστοιχα τμήματα του φλοιού και ενεργοποιούνται κατά την παρατήρηση των κινήσεων των άλλων [23]. Η θεωρία της νοητικής προσομοίωσης είναι συμβατή με την ύπαρξη κατοπτρικών αποκρίσεων σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου, την ύπαρξη ενός κατοπτρικού μηχανισμού. Θα μπορούσε να είναι αυτό το νευρωνικό υπόβαθρο της ενσυναίσθησης?

Η ενσυναίσθηση είναι μία λειτουργία ανθρώπινη. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι υπάρχουν μόνο ενδείξεις ύπαρξης κατοπτρικών νευρώνων στον ανθρώπινο εγκέφαλο, από νευροαπεικονιστικές μελέτες και όχι από μελέτες με απευθείας εξωκυττάρια καταγραφή νευρώνων[27], [28]. Οι νευροαπεικονιστικές μελέτες δείχνουν ότι μια περιοχή του εγκεφάλου, για παράδειγμα η περιοχή Broca στον ανθρώπινο εγκέφαλο, ενεργοποιείται τόσο στην παρατήρηση όσο και στην εκτέλεση κίνησης [28] αλλά δεν προσφέρουν απόδειξη ότι πρόκειται για τον ίδιο νευρώνα που ενεργοποιείται στις δύο συνθήκες . Υπάρχουν επιστήμονες που απορρίπτουν την ύπαρξη κατοπτρικού συστήματος στον ανθρώπινο εγκέφαλο [29]. Μία έρευνα με χρήση fMRI έδειξε ότι το κατοπτρικό σύστημα δυσλειτουργεί σε ανθρώπους με αυτιστική διαταραχή. Σε αυτή τη δεισλειτουργία, αποδόθηκε η δυσκολία αυτών των ανθρώπων να νιώσουν ενσυναίσθηση. Ωστόσο, τα ίδια αποτελέσματα δεν αναπαράχθησαν σε μεταγενέστερες έρευνες [31].

Συνοψίζοντας, οι κατοπτρικοί νευρώνες και η διασαφήνιση του λειτουργικού τους ρόλου αποτελούν έναν από τους πιο ενδιαφέροντες τομείς της σύγχρονης νευροεπιστημονικής έρευνας. Ωστόσο, θα πρέπει να είμαστε προσεχτικοί όταν επεκτείνουμε τα συμπεράσματα μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί σε πιθήκους, στον ανθρώπινο εγκέφαλο. Προτού αποδώσουμε στους κατοπτρικούς νευρώνες μια σειρά από λειτουργικούς ρόλους, θα πρέπει να ερευνήσουμε περαιτέρω την ανατομική τους οργάνωση και τις βασικές ιδιότητες τους τόσο στο φλοιό πρωτεύοντων όσο και στον άνθρωπο. Το δίχως άλλο, η μελέτη και κατανόηση των «στόχων» του δικού μας εγκεφάλου θα μας βοηθήσει να αποκωδικοποιήσουμε το νόημα των πράξεων των άλλων υποκειμένων.

## Βιβλιογραφία

- [1] G. Rizzolatti, L. Fadiga, V. Gallese and L. Fogassi, "Premotor cortex and the recognition of motor actions," *Cognitive Brain Research*, pp. 131-141, 1996.
- [2] V. Gallese, L. Fadiga, L. Fogassi and G. Rizzolatti, "Action recognition in the premotor cortex," *Brain*, pp. 593-609, 1996.
- [3] V. Caggiano, L. Fogassi, G. Rizzolatti, J. Pomper, P. Thier, M. Giese and A. Casile, "View-based encoding of actions in mirror neurons of area F5 in macaque premotor cortex," *Current Biology*, vol. 21, pp. 144-148, 2011.
- [4] V. Caggiano, J. Pomper, F. Fleischer, L. Fogassi, M. Giese and P. Thier, "Mirror neurons in monkey area F5 do not adapt to the observation of repeated actions," *Nature communications*, vol. 4, p. 1433, 2013.
- [5] P. Ferrari, S. Rozzi and L. Fogassi, "Mirror neurons responding to observation of actions made with tools in monkey ventral premotor cortex," *Journal of cognitive neuroscience*, vol. 17, pp. 212-226, 2005.
- [6] M. A. Umiltà, E. Kohler, V. Gallese, L. Fogassi, L. Fadiga, C. Keysers and G. Rizzolatti, "I know what you are doing: A neurophysiological study," *Neuron*, vol. 31, pp. 155-165, 2001.
- [7] V. Caggiano, L. Fogassi, G. Rizzolatti, P. Thier and A. Casile, "Mirror neurons differentially encode the peripersonal and extrapersonal space of monkeys," *Science*, vol. 324, pp. 403-406, 2009.
- [8] V. Caggiano, L. Fogassi, G. Rizzolatti, A. Casile and M. Giese, "Mirror neurons encode the subjective value of an observed action," *PNAS*, vol. 109, pp. 11848-11853, 2012.
- [9] A. Kraskov, N. Dancause, M. M. Quallo, S. Shepherd and R. N. Lemon, "Corticospinal Neurons in Macaque Ventral Premotor Cortex with Mirror Properties: A Potential Mechanism for Action Suppression?," *Neuron*, vol. 64, pp. 922-930, 2009.
- [10] P. F. Ferrari, V. Gallese, G. Rizzolatti and L. Fogassi, "Mirror neurons responding to the observation of ingestive and communicative mouth actions in the monkey ventral premotor cortex," *European Journal of Neuroscience*, vol. 17, pp. 1703-1714, 2003.
- [11] E. Kohler, C. Keysers, M. A. Umiltà, L. Fogassi, V. Gallese and G. Rizzolatti, "Hearing Sounds, Understanding Actions: Action Representation in Mirror Neurons," *Science*, vol. 297, pp. 846-848, 2002.
- [12] L. Fogassi, P. F. Ferrari, G. Benno, S. Rozzi, F. Chersi and G. Rizzolatti, "Parietal Lobe: From Action Organization to Intention Understanding," *Science*, vol. 308, pp. 662-667, 2005.
- [13] S. Rozzi, P. F. Ferrari, L. Bonini, G. Rizzolatti and L. Fogassi, "Functional organization of inferior parietal lobule convexity in the macaque monkey: electrophysiological characterization of motor, sensory and mirror responses and their correlation with cytoarchitectonic areas," *European Journal of Neuroscience*, vol. 28, pp. 1569-1588, 2008.
- [14] L. Bonini, S. Rozzi, F. U. Serventi, L. Simone, P. F. Ferrari and L. Fogassi, "Ventral Premotor and Inferior Parietal Cortices Make Distinct Contribution to Action Organization and Intention Understanding," *Cerebral Cortex*, vol. 20, pp. 1372-1385, 2010.
- [15] D. Tkach, J. Reimer and N. G. Hatsopoulos, "Congruent Activity during Action and Action Observation in Motor Cortex," *The Journal of Neuroscience*, vol. 27, pp. 13241-13250, 2007.
- [16] J. Dushanova and J. Donoghue, "Neurons in primary motor cortex engaged during action observation," *European Journal of Neuroscience*, vol. 2010, pp. 386-398, 2010.
- [17] G. Vigneswaran, R. Philipp, R. N. Lemon and A. Kraskov, "M1 Corticospinal Mirror Neurons and Their Role in Movement Suppression during Action Observation," *Current Biology*, vol. 23, pp. 236-243, 2013.
- [18] S. Shepherd, J. T. Klein, R. O. Deaner and M. L. Platt, "Mirroring of attention by neurons in macaque parietal cortex," *PNAS*, vol. 106, pp. 9489-9494, 2009.
- [19] H. Ishida, K. Nakajima, M. Inase and A. Murata, "Shared mapping of own and others' bodies in visuotactile bimodal area of monkey parietal cortex," *Journal of Cognitive Neuroscience*, vol. 22, pp. 83-96, 2010.
- [20] J.-R. Duhamel, C. L. Colby and M. E. Goldberg, "Ventral Intraparietal Area of the Macaque: Congruent Visual and Somatic Response Properties," *Journal of Neurophysiology*, vol. 79, pp. 126-136, 1998.
- [21] G. Rizzolatti, L. Fogassi and V. Gallese, "Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action," *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 2, pp. 661-670, 2001.
- [22] G. Rizzolatti and C. Sinigaglia, "The functional role of the parieto-frontal mirror circuit: interpretations and misinterpretations," *Nature Reviews Neuroscience*, pp. 1-11, 2010.
- [23] S. H.E., "How do we understand the actions of others? by mental simulation, not mirroring," *Cognitive Critique*, vol. 2, pp. 99-140, 2010.
- [24] V. Raos, M. N. Evangelidou and H. E. Savaki, "Observation of action: grasping with the mind's hand," *NeuroImage*, vol. 23, pp. 193-201, 2004.
- [25] V. Raos, M. N. Evangelidou and H. E. Savaki, "Mental Simulation of Action in the Service of Action Perception," *The Journal of Neuroscience*, vol. 27, pp. 12675-12683, 2007.
- [26] Reynolds JE, Thornton AL, Elliott C, Williams J, Lay BS, Licari MK. A systematic review of mirror neuron system function in developmental coordination disorder: Imitation, motor imagery, and neuroimaging evidence. *Res Dev Disabil*. 2015 Dec;47:234-83. doi: 10.1016/j.ridd.2015.09.015. Epub 2015 Oct 23. PMID: 26458259.
- [27] Dinstein I., Haxton U., Rubin N., Heeger D.J. Brain areas selective for both observed and executed movements. *J. Neurophysiol*. 2007; 98:1415-1427.
- [28] Molenberghs P., Cunnington R., Mattingley J.B. Brain regions with mirror properties: a meta-analysis of 125 human fMRI studies. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2012;36:341-349.
- [29] Lingnau A., Gislerich B., Caramazza A. Asymmetric fMRI adaptations reveals no evidence for mirror neurons in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009;106:9925-9930
- [30] Dapretto M, Davies MS, Pfeifer JH, Scott AA, Sigman M, Bookheimer SY, Iacoboni M. Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat Neurosci*. 2006 Jan;9(1):28-30. doi: 10.1038/nn1611. Epub 2005 Dec 4. PMID: 16327784; PMCID: PMC3713227.
- [31] Gallese V, Gernsbacher MA, Heyes C, Hickok G, Iacoboni M. *Mirror Neuron Forum. Perspect Psychol Sci*. 2011 Jul;6(4):369-407. doi: 10.1177/1745691611413392. PMID: 25520744; PMCID: PMC4266473.