

305 1071

VII

29

1976

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

XXIX. ÉVFOLYAM

1—48. OLDAL

1

BUDAPEST, 1976. JANUÁR

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

A MAGYAR IDEG- ÉS ELMEORVOSOK TÁRSASÁGA,
A MAGYAR IDEGSEBÉSZEK TÁRSASÁGA
ÉS A MAGYAR ELEKTROENCEPHALOGRAPHIAI TÁRSASÁG KÖZLÖNYE

Főszerkesztő: Környey István

Felelős szerkesztő: Juhász Pál

Szerkesztő bizottsági titkárok: Orosz Éva és Tringer László

Szerkesztő bizottság: Angyal Lajos, Csanda Endre, Csorba Antal, Horányi Béla, Huszák István, Mária Béla, Miskolczy Dezső, Molnár László, Pálffy György, Pásztor Emil, Pollner György, Szinetár Ernő, Tariska István, Zoltán László
Kéziratokat, leveleket kérjük dr. Juhász Pál, 1083 Budapest, Balassa u. 6. címre küldeni

TARTALOM

<i>Grastyán Endre:</i> Kísérlet a hippocampus működésének értelmezésére	1
<i>Haffner Zsolt dr.:</i> A basilaris impressio neurológiai jelentősége	44

INHALT

<i>A. Grastyán:</i> Versuch der Deutung der Leistungen des Hippocampus	1
<i>Zs. Haffner:</i> Neurologische Bedeutung der Basilarimpression	44

Főszerkesztő: Környey István

Kiadja az Ifjúsági Lapkiadó Vállalat, 1374 Pf. 566., Budapest, Révay u. 16. Telefon: 116-660

Felelős kiadó: Dr. Petrus György igazgató

Terjeszti a Magyar Posta. Előfizethető bármely postahivatalnál, a Posta hírlapüzleteiben és a Posta Központi Hírlap Irodánál (Budapest V., József nádor tér 1., postacím: 1900 Budapest) közvetlenül, vagy átutalási postautalványon, valamint átutalással a PKHI MNB 215-96 162 pénzforgalmi jelzőszámára.

Előfizetési díj egész évre: 144,- Ft

Megjelenik havonta

Egyes példányok beszerezhetők a Budapest V., Bajcsy-Zsilinszky út 76. sz. alatti hírlapboltban
Példányonkénti eladási ár: 12,- Ft

Index: 25 392

A Pécsi Orvostudományi Egyetem Élettani Intézetének közleménye

Kísérlet a hippocampus működésének értelmezésére*

GRASTYÁN ENDRE

Hiteles összefoglalót adni azokról a tényekről, amelyeket a hippocampus multidisciplinaris kutatása (morphologia, neuropathologia, elektro- és magatartás-fiziológia, farmakológia, endocrinologia, biokémia, kibernetika) csak az utóbbi két évtizedben felhalmozott, olyan vállalkozás lenne, amely méretei miatt a tanulmány kereteit, természete miatt pedig szerző illetékességét haladná meg. Ezért azt a szerényebb, de vitathatóbb értékű megoldást választottuk, hogy elsősorban saját kutatási területünk, az elektro- és magatartás-fiziológia tényeire alapozva vázolunk fel egy olyan felfogást, amely a legkevesebb ellentmondással foglalja össze a fontosabb adatokat és álláspontokat.

Maga a címben jelzett vállalkozás, tehát az a törekvés, hogy egyetlen agyi „szerv” működését specifikáljuk, még ha az olyan jól meghatározott és jelentős méretű képlet is, mint a hippocampus, sokakból elvi fenntartásokat válthat ki. Az utóbbi évtizedekben, elsősorban az információ-elméleti és számítógépes koncepciók térhódítása kapcsán újból népszerűvé váltak azok a szélsőségesen lokalizáció-ellenes álláspontok, amelyeknek korábban a *Lashley*-féle aequipotentialis tan volt a legfontosabb támasza. Mi ezt, többek közt a hippocampus legújabb kutatási eredményei alapján is indokolatlannak tartjuk és változtatlanul valljuk, hogy a morphologiai differenciáltság feltétlenül működési meghatározottsággal is egyértelmű.

A klinikai neuropathologia a hippocampus szerepét, már a harmincas években határozottan az agyvelő plasztikus működési szférájában jelölte ki. Az alapot ehhez a Korsakow-szindrómával korreláló histopathologiai leletek biztosították. Ezt a nézetet, mint alábbiakban látni fogjuk, a kísérletes kutatás lényegében megerősítette. Indokolt tehát, ha a hippocampus szerepét mi is a memória fogalma által kijelölt működési együttesben keressük. A hippocampus ma a limbikus rendszer, tehát egy olyan funkcionális struktúra együttes központi elemeként tartjuk számon, amelyet *McLean* (1958) nyomán emotiv vagy visceralis agyvelőnek is nevezünk. E fogalmakban implicite a limbikus rendszernek az a szerepe jut kifejezésre, hogy a külső környezet változásaihoz való alkalmazkodásban következetesen az egyén és a faj érdekeit érvényesíti. Ennek az igen sokrétű és sokoldalú működésnek egyik nélkülözhetetlen eleme a cselekvés következményeinek, a tapasztalatnak tartós rögzítése. A hippocampus minden eddigi bizonyíték szerint ebben a működésben játszik nélkülözhetetlen és speciális szerepet. Konkrétabban, mi e sajátos működést a negatív megerősítés mechanizmusában véljük megtalálni. A terminus maga is elárulja, hogy a tézis bizonyítására szolgáló tények magatartás-fiziológiaiak lesznek.

* A Magyar Ideg- és Elmeorvosok Társaságának 1972. október 31-én Schaffer Károly emlékére tartott ülésén elhangzott előadás.

Ez bizalmat és bizalmatlanságot egyaránt ébreszthet. Bizalmat azért, mert a megerősítés fogalma, ellentétben magának a memóriának a fogalmával, objektíven ellenőrizhető, elemi magatartási jelenségek alapján (az elméleti, pszichológia nyelven „közti, vagy hipotetikus változóként”) posztulált, tehát végső soron neurophysiologiai mechanizmusokra utal. A szélsőséges lokalizáció-ellenes álláspont számára is megnyugtató lehet az, hogy nem egy komplex és a hagyományos logikai elvonatkoztatással nyert, tehát nem szükségszerűen globális működési entitást, hanem egy részfunkció szolgálatában álló, viszonylag egyszerű és a kérdéses struktúrában megvalósítható mechanizmust kívánunk egyetlen agyi szervhez kötni. Bizalmatlanságot kelthet viszont az, hogy hipotézisünk olyan lélektani fogalmat használ, amelynek elméleti helyzete mindmáig határozatlan. E tanulmány keretei nem engedik meg, hogy a megerősítésrel kapcsolatos álláspontokat részletesebben is ismertessük, ami azért is sajnálatos, mert a hippocampus szakmai irodalmában hemzsegó ellentmondások háttérében leggyakrabban a motivációs és megerősítési koncepciók elméleti bizonytalanságai húzódnak meg. A korszerű tanulásemelvételekben ma az a többség nézete, hogy a tapasztalatok maradandó rögzítésében a contiguitáson (az összekapcsolandók időbeni közelségén) kívül megerősítésnek, azaz egy olyan sajátos eseménynek is jelen kell lennie, amelyet legérzékletesebben talán a számítógép működésben az „írd be” (now print) utasítás szimbolizál. Bonyolítja a problémát esetünkben az, hogy a negatív megerősítéssel, ami az előbbi analógia szerint a „töröld” utasításnak felelhet meg, a megerősítés egyik gyakorlatilag kétségtelen, de elméletileg legtöbbet vitatott változatát tételezzük. Hogy mennyire reális e tételezés, azt az alábbiakban tárgyalt hippocampalis jelenségek lesznek hivatottak eldönteni. A közti vagy hipotetikus változók igazolásának ez az egyetlen lehetséges útja és formailag azonos azzal, amit korábban a motivációs működés verifikálásában a formatio reticularis diffúz aktiváló szerepének felfedezése jelentett (*Moruzzi és Magoun, 1949; Lindsley, 1950*).

A hippocampus primordium a lándzsahalnál jelenik meg, fejlődése teljét pedig, relatív és abszolút értelemben, embernél éri el [24, 58, 59]. A hippocampus tehát a törzsfjlődésben a szervezettek bonyolultságának azon a fokán jelenik meg, ahol a lét- és fajfenntartás érdekeit csak a tágabb értelemben vett és állandóan változó környezet biztosíthatja. Igényei kielégítése érdekében a bonyolult organizmusnak aktív helyzetváltoztatásokat kell végeznie és az alkalmazkodás sikerét jelentősen növeli az, ha ennek során korábbi tapasztalataira támaszkodhat. A hippocampus sértését kísérő jelenségek elemzése arról győz meg, hogy a tanulás elemi készsége, az a folyamat, amelynek során a környezet eredetileg hatástalan ingerei hatásos, tehát a magatartást befolyásoló és irányító hatású ingerekké válnak, olyan működés, amelyre már viszonylag egyszerű neuronális hálózatok is alkalmasak, tehát nem a hippocampushoz kötött működés. A hippocampus fejlődésével egy olyan új mechanizmus jelenik meg és válik egyre hatékonyabbá a törzsfjlődésben, amely arra teszi képessé az organizmust, hogy e primitív és egyirányú (pozitív, megközelítő jellegű) tanulási folyamatot megfordíthatóvá, tehát rugalmassá tegye. A negatív megerősítés látszólag jelentéktelen mechanizmusa biztosítja azt, hogy a folyamatosan változó környezetben az organizmus régebbi tapasztalataitól átmenetileg, vagy véglegesen meg is szabadulhat, és új alkalmazkodási módokat alakíthat ki. E mechanizmus hiányában semmi nem biztosítja, hogy az alkalmazkodást igénylő helyzetek hasonló, de valójában soha nem azonos ismétlődéseikor a szervezet ne korábbi cselekvéseit perszeverálja, tehát ne váljék saját tapasztalata foglyává. A perszeveráció fogalmának felmerülése [68, 74] talán sejteti, hogy az emberi hippocampus rendszer sérülését követő igen bonyolult jelenségek mögött végső és alapvető okként ugyancsak a negatív megerősítés hiányát

tesszük felelőssé. Hogy ez elfogadható-e, azt végső soron a klinikus ítéletére kell bízunk. E tanulmánynak tulajdonképpen az ad értelmet, ha olyan elemi összefüggésekre hívhatja fel a figyelmet, amelyeket embernél éppen a bonyolultság fed el. Mielőtt áttérnénk a bizonyításul szolgáló tények részletesebb ismertetésére, tanácsosnak látszik néhány szót ejtenünk a hippocampus működésének korai elméleteiről és arról, hogy milyen természetűek azok a nehézségek, amelyek miatt a hippocampus a szakmai irodalomban mindmáig az agyvelő legrejtélyesebb szerveként szerepel.

A századforduló táján vált általánosan elfogadottá, hogy a hippocampus mint a rhinencephalon egyik legjelentősebb struktúrája a szaglás integratív szerve. Bár a legkorábbi sértéses kísérletek beszámolóiban (*Ferrier*, 1886; *Brown* és *Schäfer*, 1888) is szerepeltek már komplex és általános működésre utaló tünetek (az ellenoldali testfél érzéketlensége, idiotia, placiditas, bulimia), ezeket a meglehetősen durva beavatkozások miatt (pl. *Ferrier* forró dróttal coagulált) hippocampuson kívüli területek sérülésének lehetett tulajdonítani. *Klüver* és *Bucy* (1937) híressé vált halánték lebeny eltávolításos kísérletei ezt jórészt meg is erősítették. A szaglási felfogás tehát ugyan specifikus, de olyan jelentős működést tulajdonított a hippocampusnak, amely arányosnak látszott méreteivel. Ez magyarázza a hipotézis hosszú túlélését, azt, hogy egyes tankönyvekben és kézikönyvekben ma is fellelhető annak ellenére, hogy már a negyvenes években végleg megcáfoltnak lehetett tekinteni az alábbi tények alapján: a) a hippocampus a szaglás elsődleges centrális képviselőiből legfeljebb másodrendű afferenseket kap [5, 31, 32, 42, 116]; b) a hippocampus kétoldali teljes eltávolítása után a szaglás érzékelés és differenciálási készség érintetlen marad [7, 8, 9]; c) a hippocampus anosmatikus fajoknál (pl. a del-finnél) is jelentős méretű képlet és fejlődés csúcsát a mikrosztatikus embernél éri el [1, 107].

Összehasonlító anatómiai tények, a hippocampus kapcsolatai és belső szerkezeti sajátosságai alapján először és meggyőzően *Herrick* (1933) következtetett arra, hogy a hippocampus a törzsfajlás minden fokán bonyolult működéseket végző, konkrétan a subcortex és neocortex impulzusait integráló vagy korreláló szerv. Hasonló gondolatokat kevésbé határozottan kifejezve, korábban már *Cajal*-nál (1911) is találunk. *Herrick* megállapításai szigorú értelemben véve nem merítik ki a működési definíció igényét, hiszen tulajdonképpen semmi határozottat nem állított arra vonatkozóan, hogy milyen természetű mechanizmusok állhatnak a korreláció mögött és, hogy mi a végső következménye ennek. Álláspontja elsősorban azért volt jelentős, mert véglegesen megdöntötte a specifikus teljesítményeket lokalizáló törekvéseket (a szaglási elméletet is). *Herrick* javaslatát valójában kerettörvénynek lehetett tekinteni, amelyet a kísérletes kutatás lett volna hivatott konkrét tartalommal megtölteni. Valójában ez is történt, a hippocampus kísérletes kutatása a *Herrick* által kijelölt úton haladt, csupán lassabban, mint a legpesszimistább várákozások is sejtették. Tekintsük át röviden, milyen természetűek voltak az akadályok.

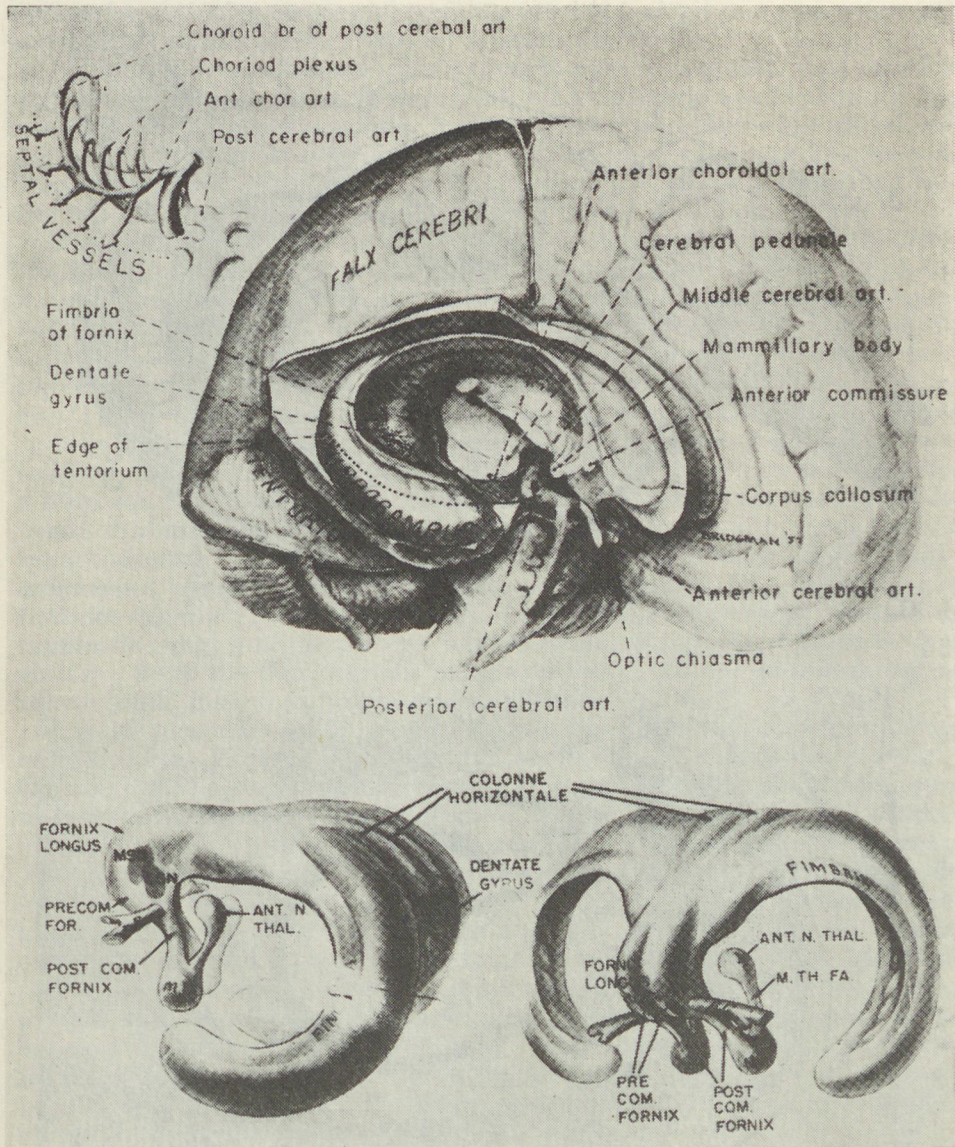
A hippocampus kísérletes kutatásának lényegi nehézségére legvilágosabban az a tény mutat rá (*Altman* és *mtsai*, 1973), hogy nem áll közvetlen kapcsolatban sem elsődleges érzékszervi, sem elsődleges mozgató működéseket végző képletekkel. Nyilvánvalóan ennek a következménye az, hogy a hippocampus sértését, elektromos ingerlését és elektromos aktivitás-változásait nem kísérik olyan jellemző, következetes tünetek, mint azok amelyekből egyértelműen lehetett következtetni pl. bizonyos neocorticalis struktúrák működésére. A nehézség lényege tehát az, hogy nincsenek megbízható, objektív méréseket biztosító mutatóink. A hippocampus-sértett ember vagy kísérleti állat viselkedése

(ha a sérülés nem érint más struktúrát) mindennapos helyzetben még a gyakorlott szemű megfigyelő számára is normálisnak tűnhet. A hippocampusnak ugyan jellemző és markáns változásokat mutató elektromos aktivitási mintái vannak, de látni fogjuk, hogy több mint két évtized rendszeres, számos fajra kiterjedő, igen nagy méretű vizsgálatai alapján sem lehetett határozottan eldönteni, milyen kategóriába sorolhatók az alapvető elektromos mintákkal korreláló magatartási formák. Ez ismételten azokra a magatartás-elméleti nehézségekre hívja fel a figyelmet, amelyekre a megerősítés fogalma kapcsán már utaltunk. A legsúlyosabb nehézségeket a hippocampus elektromos ingerlése kapcsán megfigyelhető jelenségek tárják fel. Jól ismert tény, hogy a hippocampus görcsküszöbe a legalacsonyabb az agyvelőben. Bár klinikai szempontból a hippocampusnak ez az epileptogen sajátága jelenti a leggyakoribb problémát, a jelenlegi összefüggésben mellőznünk kell. A hippocampus epilepsiás utókielérései ugyan a teljes laesionál is súlyosabb amnesziás tüneteket okozhatnak [95, 100, 110], ezek szeszélyes jellege nem alkalmas arra, hogy a zavar alapvető okát felderíthessük. A fiziológias határok közt végzett ingerlésnek sem a somatikus sem a vegetatív szférában nincsenek feltűnő, megbízható, következetes, pozitív tünetei (esetenként enyhe adverbív fejmozgás), tehát úgy tűnik, mintha külső mutatóktól nem kísért, néma funkciót végezne. Ez azonban csak látszat; ha ugyanis a hippocampust valamilyen egyidejűleg kiváltott pozitív működés hátterében ingereljük, akkor olyan működés jelentkezik következetesen, amely a memória megértése szempontjából nem kevésbé súlyos probléma mint a némaság. Ez a funkció általános, markáns gátló hatás. Elektrofiziológiai mérések szerint a hippocampus ingerlése gátolja a formatio reticularisból a thalamus felé történő impulzus-vezetést [2], gátolja a motoros kéregből vagy reflexesen kiváltott mozgásokat, éber állatnál az orientációs választ, instrumentális aktusok végrehajtását, fiziológias alvásból pedig nem ébreszti fel az állatot (az ingerlés megszakítása viszont igen [51, 82, 122, 126]). Ha e gátló hatások valóban a hippocampus fiziológias működési mechanizmusát tükrözik (amiben nincs alapos okunk kételkedni) és elfogadjuk azt is, hogy a hippocampus nélkülözhetetlen szerepet játszik az emlékezési folyamatban, akkor azzal a dilemmával kerülünk szembe, hogy egy maradandó, tehát szükségszerűen energia befektetést és minden eddig ismert bizonyíték szerint izgalmi hatásokat vagy fokozott igénybevételt feltételező változást gátlási mechanizmus eredményének kell tekintenünk. A jelen tanulmány tulajdonképpen arra szánt kísérlet, hogy e dilemmát a morfológiai és funkcionális kutatás bizonyos kritikus tényeinek a szintézisével megoldjuk.

A hippocampus morfológiájának néhány alapvető adata

A hippocampalis információáramlás valószínű utjai

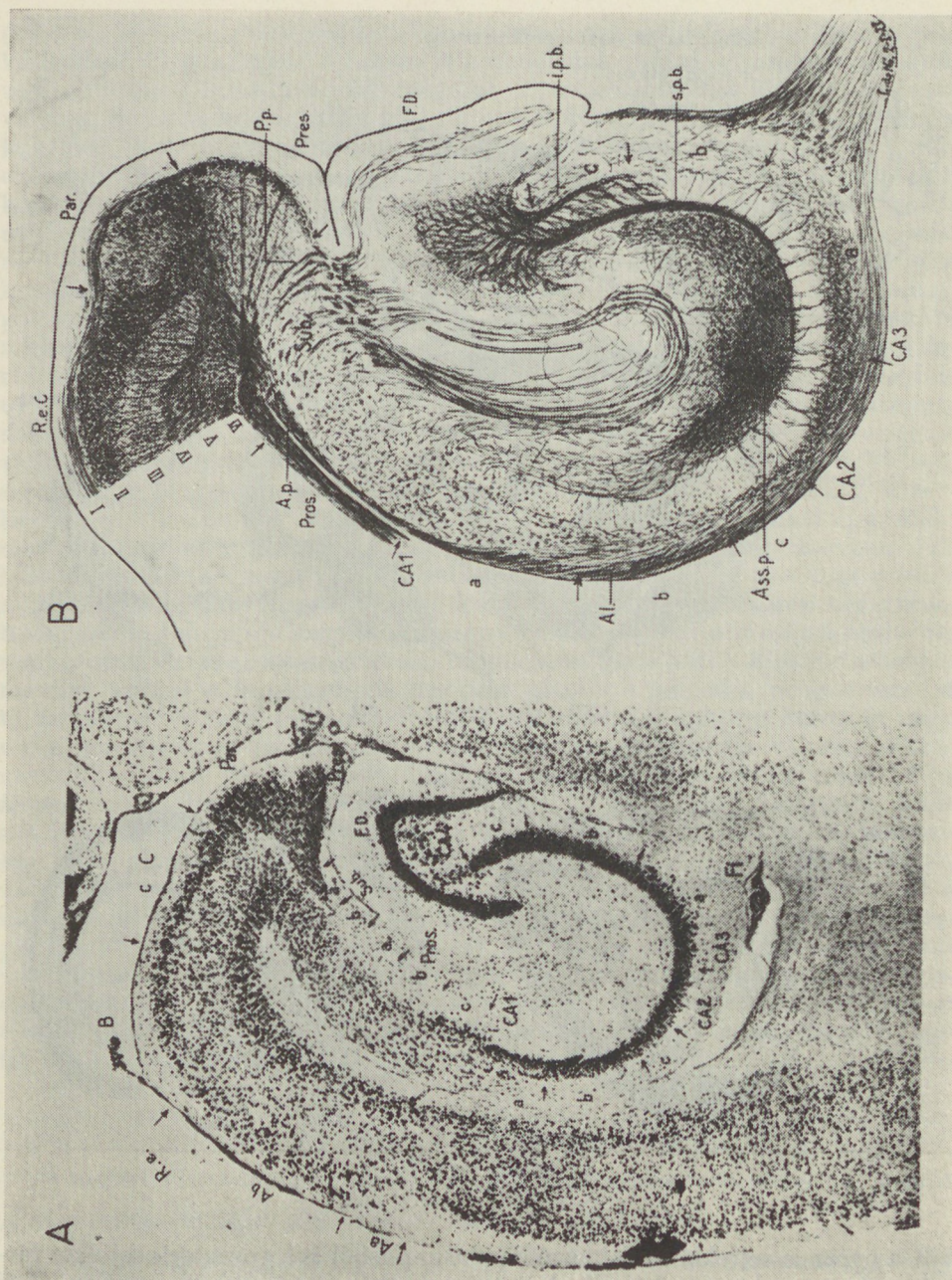
A hippocampus (e név *Arrantiustól*, a XVII. századból származik), vagy klasszikus nevén *Ammonszarv*, cytoarchitektonikai sajátosságai alapján archicortex, a halánték-lebény mélyében elhelyezkedő, az oldalkamra alsó szarvát határoló, nyújtott körtealakú, masszív képlet, az agyvelő egyik legnagyobb egységes szerve (tehát nem azonos a halánték-lebény ventralis felszínén, a fissura rhinalistól medialisán elhelyezkedő gyurus hippocampival). Embernél a hippocampus egész teste az oldalkamra alsó szarvának szintjében helyezkedik el, az emlősök többségénél a thalamus fölé és a corpus callosum alá terjed (1. ábra). Utóbbi az élettani irodalomban dorsalis, az ezzel szemben levő rész ventralis hippocampus néven szerepel. Belső szerkezetét tekintve két fő rész-



1. ábra. Az ember és a macska hippocampus rendszerének vázlatos makroszkópos képei. (Green, 1960; 1. és 2. ábra)

ből, a pyramis-sejteket tartalmazó hippocampusból és a granularis sejteket tartalmazó gyrus dentatusból áll. A sejtek mindkét állományban egyetlen, sűrű rétegbe tömörült, hajlított lemezt képeznek, s ezek frontális metszetben szembenálló és egymásba kulcsolódó C alakban jelennek meg (2. ábra).

Cajal (1911) a hippocampust a pyramis-sejtek alaki sajátosságai alapján regio superiorra és inferiorra, Rose (1926) H1—H4 mezőkre, Lorente de No (1934) pedig CA1—CA4 mezőkre osztotta. A Lorente de No-féle beosztás működési szempontból is indokolt, ezért alkalmazzuk. A Cajal-féle regio superior nagyjából a CA1—CA2; a regio inferior a CA3—4 mezőkkel esik egybe. A neuropathológiában Sommer-szektor néven ismert regio a CA1 régióval, a Bratz-



2. ábra. Az egér Ammon-szaru entorhinalis segmense sejt és rostrendszerének szövettani képei. A: Nissl festés: B: Cajal f. ezüst módszer. (Lorente de No, 1934: 2. és 3. ábra.)

szektor pedig a CA2—4 régiókkal azonos. Előbbi regio különösen asphyxiás hatásokra, utóbbi a nicotinamid antimetabolitjaira érzékeny. (Ez érthetővé teszi, hogy e regio sérülésénél az alkoholos Korsakow-syndromára emlékeztető tünetek jelentkeznek, melyekért ma egyértelműen a B vitamincsoport hiányát tesszik felelőssé.) A CA3—4 regio érdekes, de funkcionális szempontból egyelőre

ismeretlen sajátsága magas cinktartalma [40, 86] (valójában a cink a dentatum axonjaiból összetevődő moharostrendszerhez kötött) [38].

A CA4 regio tartalmazza a legnagyobb pyramis-sejteket, ezek elszórtan a gyrus dentatus hilusában helyezkednek el. A CA1 regio a subiculummal határos. Egyesek az utóbbi régiót is a hippocampus integráns részének tekintik, bár cytoarchitektonikai szempontból indokolatlan. A subiculum (illetve ennek szerkezeti alapon elkülönített alregioi) átmeneti zóna a hippocampus és az isocorticalis szerkezetű entorhinalis gyrus között.

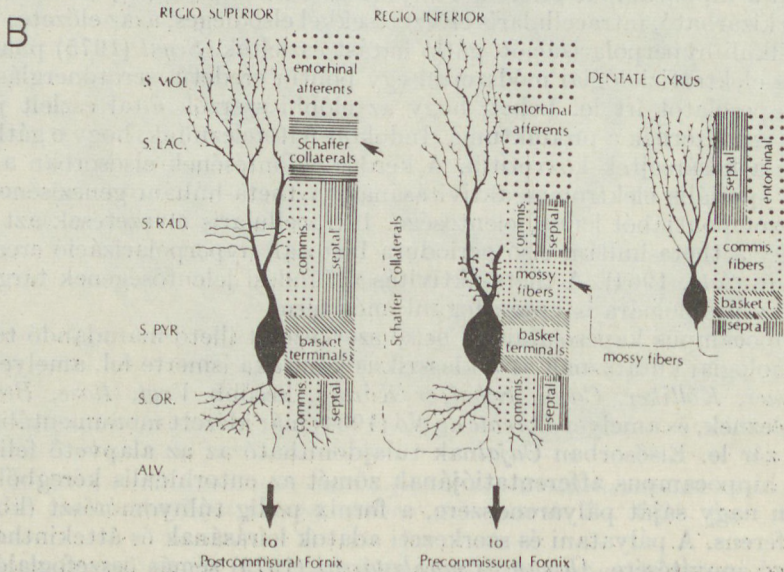
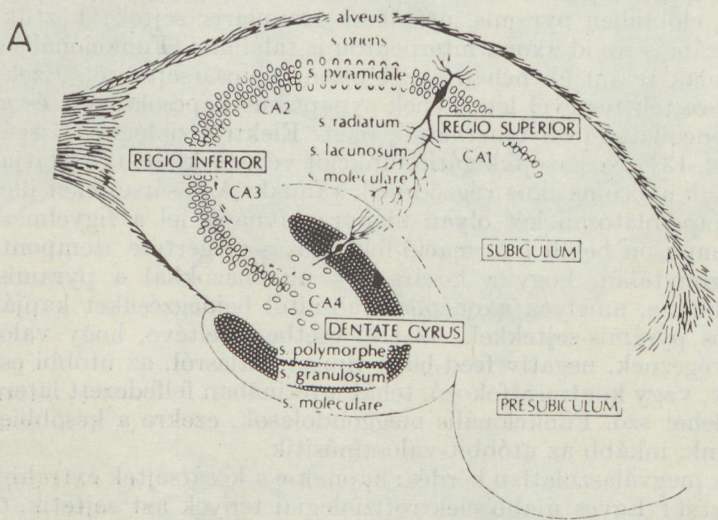
Mind a hippocampusban, mind a gyrus dentatusban egyetlen idegsejtféleség uralkodik, előbbiben pyramis, utóbbiban granularis sejtek; köztük elszórtan azonban számos rövid-axonu interneuron is található. Funkcionális szempontból fontosnak tekintjük néhány szót ejteni a kosáresejtekről. Ezek kizárólag a pyramis-sejtek testével létesítenek synaptikus kapcsolatokat és a pyramis-sejtek axoncollateralisai innerválják őket. Elektrofiziológiai vizsgálatok szerint [11, 12, 13] a kosáresejtek gátló funkciót végeznek, ezt támogatja az a tény is, hogy csak axosomatikus végződéseik vannak. A kosáresejteket illető ismereteinkkel kapcsolatosan két olyan hiányra hívnánk fel a figyelmet, amelyek a hippocampuson belüli információ-feldolgozás megértése szempontjából fontosak. Bizonytalan, hogy a kosáresejtek ugyanazokkal a pyramis-sejtekkel synaptizálnak-e, amelyek axoncollateralisaitól beidegzésüket kapják, vagy a szomszédos pyramis-sejtekkel. Az első esetben, feltéve, hogy valóban gátló funkciót végeznek, negatív feed-back típusú gátlásról, az utóbbi esetben diszkriminatív, vagy kontrasztfokozó, tehát a retinában felfedezett laterális típusú gátlásról lehet szó. Funkcionális megfontolások, ezekre a későbbiekben még visszatérünk, inkább az utóbbit valószínűsítik.

A másik megválaszolatlan kérdés: kapnak-e a kosáresejtek extrahippocampalis beidegzést? Egyes újabb elektrofiziológiai tények azt sejtetik. *Grantyn* és *Grantyn* (1972) a középagy tegmentuma azon részének elektromos ingerlésével, melyben a hippocampus efferens rostjai már nem végződnek, tehát antidrom ingerlés kizárható, intracellularis elvezetésekkel elsődleges, azaz előzetes izgalmi jelek nélküli hyperpolarizációt, gátló hatást észleltek. *Segal* (1975) farmakológiai és elektrofiziológiai módszerrel egy pontin eredetű, serotonergiás direkt gátló kapcsolatot írt le. Lehet, hogy az előbbi szerzők által észlelt jelenség ennek a rendszernek a produktuma. Indokolt feltételeznünk, hogy e gátló hatásokat is a kosáresejtek közvetítik. A kérdés eldöntésének elsősorban a hippocampus speciális elektromos aktivitásának, a theta-hullám genézisének megértése szempontjából lenne jelentősége. Intracellularis elvezetések azt igazolják, hogy a theta-hullám első periodusa biztosan hyperpolarizáció eredménye (*Fujita* és *Sato*, 1964). A theta-aktivitás működési jelentőségének tárgyalásakor erre a problémára is vissza fogunk még térni.

A hippocampus kapcsolatait és belső szerkezetét illető maradandó tényeket a morfológiai kutatásnak az a klasszikus korszaka ismerte fel, amelyet *Golgi*, *Obersteiner*, *Kölliker*, *Cajal*, *Schaffer Károly*, később *Vogt*, *Rose*, *Brodmann* nevei jeleznek, és amelyet *Lorente de Nó* (1934) már idézett monumentális tanulmánya zár le. Elsősorban *Cajal*nak tulajdonítható az az alapvető felismerés, hogy a hippocampus afferentációjának zömét az entorhinalis kéregből kapja, egyetlen nagy saját pályarendszere, a fornix pedig túlnyomórészt (kb. 95%-ban) efferens. A pályatani és szerkezeti adatok leírásának és áttekinthetőségének megkönnyítésére *Altman* és *munkatársai* (1973) sémás összefoglaló ábráit mellékeljük (3. ábra). Mi alábbiakban csak a legfontosabb kapcsolatok leírására, illetve azoknak az újabb adatoknak ismertetésére szorítkozunk, amelyek a működés megértése szempontjából nélkülözhetetlenek.

A corticalis afferentációnak *Cajal* három forrását írta le: a stria supracallo-

salis, gyrus cinguli és gyrus entorhinalis. Ezek oro-caudalis sorrendben a hippocampus három fokozatosan növekvő nagyságú szegmentumát idegzik be. *Cajal* megállapítását azért tartjuk fontosnak, mert ez az egyetlen megbízható topikai szabályszerűség a hippocampus afferentációjában. Az afferensek hippocampuson belüli eloszlására vonatkozó adatok majdnem kizárólag az entorhinalis regio afferenseire vonatkoznak. Ezek, mint a perforáló, vagy temporo-ammon pálya rostjai, a gyrus dentatus granuláris sejtjeinek dendritjeivel, régebbi adatok szerint a CA1 regio pyramis-sejtjeinek apicalis dendritjeivel



3. ábra. A: A hippocampus cytoarchitectonikai ariái *Cajal* és *Lorente-de Nó* szerinti és a morfológiai kutatásban elterjedt rétegek szerinti felosztás sémás vázlatá.

B: A különböző rostrendszerek végződési helyei a gyrus dentatus granuláris sejtjeinek és a hippocampus két fő pyramis régiójának pyramis-sejtjein. (*Altman és mtsái, 1973: I. és 2. ábra.*)

HALOPERIDOL

TABLETTA, INJEKCIÓ ÉS CSEPP

ÖSSZETÉTEL: 1 ampulla (1 ml) 5 mg, 1 tablettá 1,5 mg, az oldat (10 ml) üvegenként 20 mg (10 csepp = 1 mg) haloperidol.-ot tartalmaz.

JAVALLATOK: Minden olyan kórkép, mely motoros és psychés agitációval jár, mánia, paranoidhallucinációs kórképek, agitált depressió, erethikus oligophrenia és epileptiformis psychosisok, delirium tremens. Csillapíthatatlan hányás.

ELLENJAVALLATOK: Pyramidalis vagy extrapyramidalis tünetsoporttal járó kórképek. Hysteria.

ADAGOLÁS ÉS ALKALMAZÁS: Az átlagos orális napi adag 2—4 mg. Amikor az orális adagolás valamilyen okból lehetetlen (pl. nagyfokú agitatio). Adagja ilyenkor 1 ampulla (5 mg) intramuscularisan.

MELLÉKHATÁSOK: Huzamosabb ideig történő kezelés után a betegek nagy részében akinesia, tremor, izom-hypertonia v. egyéb parkinson-szerű tünetek léphetnek fel.

TÁRSADALOMBIZTOSÍTÁS: terhére idegszakrendelések, ideggondozók szabadon rendelhetik. Körzeti, üzemi orvosok csak idegszakrendelés (ideggondozó, fekvőbeteg-gyógyintézeti elme-idegosztály) javaslatára rendelhetik.

KÖBÁNYAI
GYÓGYSZERÁRUGYÁR
BUDAPEST X.



ORAP TABLETTA

ÖSSZETÉTEL: 1 tableta 1, ill. 4 mg pimosisid-ot tartalmaz.

JAVALLATOK: Olyan tartós hatású neurolepticum, amely előzetes neurolepticus kezelés után a korábban téveszmékkel, hallucinációval, beteges fantáziával küzdő betegek fenntartó kezelésére alkalmas anélkül, hogy hypnosedatív hatást okozna.

ELLENJAVALLATOK: Extrapyramidalis kórképek, depressív állapotok minden formája.

ADAGOLÁS: Naponta egyszer, 1—8 mg, individuálisan, szakorvos utasítása szerint.

MEGJEGYZÉS: Társadalombiztosítás terhére ideg-beteg-gondozó intézetek, ideggyógyászati szakrendelések szabadon rendelhetik, illetőleg csak a javaslatukra (fekvőbeteg-gyógyintézeti, elme-, idegosztály javaslatára) rendelhető. Elmebetegségekből, idegbetegségekből szakorvosi képzéssel rendelkező körzeti, üzemi stb. orvosok is szabadon rendelhetik az ellátásukba tartozó betegek részére.

CSOMAGOLÁS:

50 tableta 1 mg 13,— Ft,

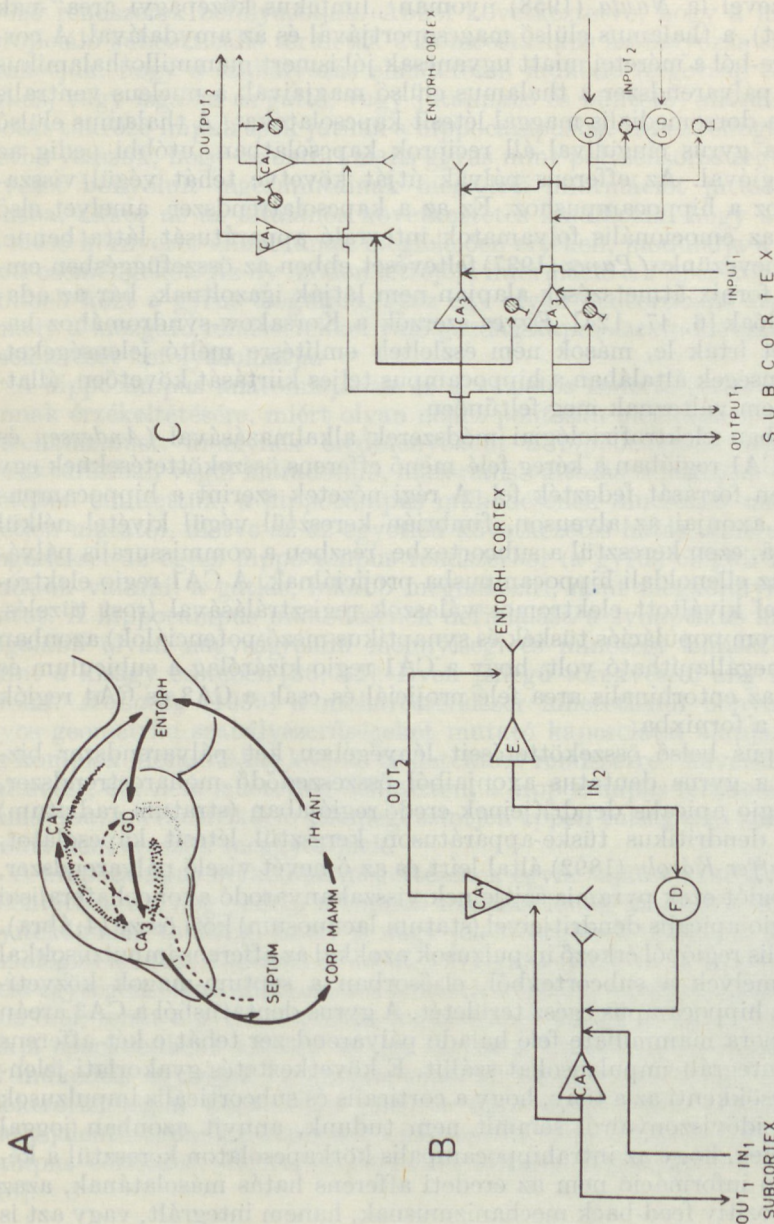
20 tableta 4 mg 15,60 Ft

KŐBÁNYAI GYÓGYSZERÁRUGYÁR BUDAPEST X.



is synaptizálnak (Blackstad, 1956; Raisman és mtsai, 1965). Újabb elektronmikroszkóposan és Fink—Heimer degenerációs módszerével megállapították, hogy az utóbbi adat helytelen; a CA1 régió a perforáló pálya axonjai csak áthaladnak és a CA3 regio pyramis-sejtjeinek apicalis dendritjeivel lépnek kapcsolatba (Nafstad, 1967; Hjorth—Simonson és Jeune, 1972). E megállapítás, mint később látni fogjuk, igen érdekes szempontot ad a hippocampuson belüli kapcsolatok értelmezéséhez.

A hippocampus a subcortex felől is kap afferens rostokat, jórészt a septum magjainak közvetítésével. Ez a kapcsolat, bár méretében eltörpül a corticalis



4. ábra. A : A hippocampus legjelentősebb belső és külső kapcsolatainak sémája. A vastagabb vonalú, nyílakkal ellátott pályarendszer a Papez kört, a vékonyabb vonalú a hippocampuson belüli impulzus-áramlást tünteti fel, a szaggatott vonalú a subcorticalis afferenciális rendszert jelzik. G. D. : gyrus dentatus ; CORP. MAMM. : corpus mammillare ; TH. ANT. : a thalamus elülső magcsoporta B : A hippocampuson belüli kapcsolatrendszer a kósársejtekkel kiegészítve emekre redukált vázlata. C : az előbbi kapcsolatrendszer a kósársejtekkel kiegészítve

afferentatio mellett, funkcionális szempontból igen nagy jelentőségű. A subcorticalis afferentatio a hippocampus theta-ritmusának egyik tényezője; a septum laesioja után a theta-aktivitás végleg eltűnik. A septalis afferentatio eddigi adatainak alapján a hippocampus egészét, tehát mind a CA régiókat, mind a gyrus dentatust behálózza. A végzódések részben az apicalis dendriteken (stratum oriens) vannak.

A hippocampus legfontosabb efferens pályájának, a fornixnak, legjelentősebb kapcsolóállomása a hypothalamusban a corpus mammillare. Ezen kívül közvetlen efferens összeköttetéseket mutattak ki a septummal, az area hypothalamica lateralissal (medialis előagyi köteg régiója), a mesencephalon tegmentumának oralis részével (a *Nauta* (1958) nyomán „limbikus közepagyi area”-nak nevezett terület), a thalamus elülső magcsoportjával és az amygdalával. A corpus mammillare-ból a méretei miatt ugyancsak jól ismert mamillothalamikus (*Vicq d'Azyr*) pályarendszer a thalamus elülső magjaival, a nucleus ventralis medialissal és a dorsomedialis maggal létesít kapcsolatokat. A thalamus elülső magcsoportja a gyrus cingulival áll reciprok kapcsolatban, utóbbi pedig az entorhinalis régióval. Az efferens pályák útját követve tehát végül visszajutunk magához a hippocampushoz. Ez az a kapcsolatrendszer, amelyet első leírójáról, aki az emocionális folyamatok integráló apparátusát látta benne, *Papez*-körnek nevezünk. (*Papez* (1937) feltevését ebben az összefüggésben embernél végzett fornix átmetszések alapján nem látják igazoltnak, bár az adatok ellentmondóak [6, 47, 124]. Egyes szerzők a Korsakow-szindrómához hasonló tüneteket írtak le, mások nem észleltek említésre méltó jelenségeket. Az érzelmi jelenségek általában a hippocampus teljes kiirtását követően, állatkísérletekben sem változnak meg feltűnően.

A közelmúltban elektrofiziológiai módszerek alkalmazásával (*Andersen és mtsai*, 1973) a CA1 régióban a kéreg felé menő efferens összeköttetéseknek egy eddig ismeretlen forrását fedezték fel. A régi nézetek szerint a hippocampus pyramis-sejtek axonjai az alveuson, fimbrián keresztül végül kivétel nélkül mind a fornixba, ezen keresztül a subcortexbe, részben a commissuralis pályákon keresztül az ellenoldali hippocampusba projiciálnak. A CA1 regio elektromos ingerlésével kiváltott elektromos válaszok regisztrálásával (rost tüzelés, ortho- és antidrom populációs tüskék és synaptikus mező-potenciálok) azonban határozottan megállapítható volt, hogy a CA1 regio kizárólag a subiculum és ezen keresztül az entorhinalis area felé projiciál és csak a CA3 és CA4 régiók axonjai jutnak a fornixba.

A hippocampus belső összeköttetéseit lényegében két pályarendszer biztosítja. Egyik a gyrus dentatus axonjaiból összeszedődő moharostrendszer, mely a CA3 regio apicalis dendritjeinek eredő régiójában (stratum radiatum) a rá jellemző dendritikus tüske-apparátuson keresztül létesít kapcsolatot. A másik a *Schaffer Károly* (1892) által leírt és az ő nevét viselő pályarendszer, amely a CA3 régiót ezek pyramis-sejtjeinek visszakanyarodó axoncollateralisai útján a CA1 regio apicalis dendritjeivel (stratum lacunosum) köti össze (4. ábra).

Az entorhinalis régióból érkező impulzusok azokkal az afferens impulzusokkal találkoznak, amelyek a subcortexből, elsősorban a septum-magok közvetítésével érik el a hippocampus egész területét. A gyrus dentatusból a CA3 areán keresztül a corpora mammillare felé haladó pályarendszer tehát e két afferens hatás alapján integrált impulzusokat szállít. E következtetés gyakorlati jelentőségét ugyan csökkenti az a tény, hogy a corticalis és subcorticalis impulzusok találkozásának időviszonyairól semmit nem tudunk, annyit azonban joggal állapíthatunk meg, hogy az intrahippocampalis körkapcsolaton keresztül a kéregbe visszajutó információ nem az eredeti afferens hatás másolatának, azaz nem egyszerű pozitív feed-back mechanizmusnak, hanem integrált, vagy azt is

mondhatjuk, hogy a subcortex által módosított információknak felel meg. Mivel az entorhinalis kapcsolat méretét tekintve a hippocampus uralkodó inputja, az a következtetés is valószínű, hogy a belső körkapcsolat szenzoros ellenőrző működésnek felel meg. Látni fogjuk, hogy a *Papez*-körön a neocortexhez visszajutó információknak inkább a motoros működés kontrolljában van szerepe. Egyelőre találgatásokra vagyunk utalva azt illetően is, hogy milyen a természete a hippocampust a subcortex felől érő impulzusoknak. Az a tény, hogy farmakológiai és fiziológiai módszerekkel többféle (norepinephrin, dopamine, acetylcholin, serotonin) synaptikus transmitter anyagot sikerült kimutatni a hippocampusban [26, 101, 108, 113], arra utal, hogy funkcionálisan különböző rendszerek befolyásolják. Abból következtetve, hogy a hippocampusba projiciáló subcorticalis területek a homeostatikus szabályozás szervei, feltételezhetjük, hogy a szabályozás ellentétesen működő (ergotrop és endophylaktikus, vagy izgalmi és gátló, vagy jutalmazó és büntető) alrendszerének állapotát tükröző impulzusok jutnak a hippocampusba. Ha ezt elfogadjuk és tekintetbe vesszük, hogy az entorhinalis gyrus mint polysensoros regio a külső környezet bonyolult ingermintáinak megfelelő információt juttat a hippocampusba, akkor az az általános következtetés kínálkozik, hogy a hippocampus a belső környezet állapotának megfelelően értékeli, modulálja a külső környezeti eseményeket. Az ily módon létrejött információ a *Papez*-kör közvetítésével többek közt a gyrus cinguliba, azaz egy olyan neocorticalis struktúrába jut, amely a mozgató rendszerekkel való gazdag kapcsolatain keresztül a szervezet cselekvését befolyásolhatja.

A hippocampus anatómiájának ez a vázlatos ismertetése is elegendő talán annak érzékeltetésére, miért olyan nehéz pontosan meghatározni azt a sajátos mechanizmust, amelynek eredményeként a hippocampus által befolyásolt struktúrákban végül maradandó, materiális változás is létrejön. Ahogy a bevezetőben említettük, a hippocampus működésének nincsenek megbízható közvetlen mutatói, illetve az az egyetlen következetes hatás, amelyet elektromos ingerléssel az egész hippocampus rendszerből (a gyrus cinguli kivételével) ki tudunk váltani, a gátlás, inkább megnehezíti, mint megkönnyíti a magyarázatot. A hippocampus működésének definiálása a synaptikus kapcsolatoknak legalább olyan nagyságrendű mennyiségi és minőségi leírását tételezné fel, mint a kisagy esetében [36, 62]. Ilyen jellegű törekvésről alig tudunk beszámolni. *McLardy* (1959) a moharosrendszer hihetetlenül bonyolult, de bizonyos geometriai szabályszerűségeket mutató kapcsolatai alapján „intenzitást és komplex időmintákat kódoló és detektáló rendszerre” következtetett. Ezt a feltevést, bár nem lehetetlen beilleszteni a hippocampus feltételezett működési sémájába, a kvantifikáció jelenlegi szintjén éppen túlságosan specifikus jellege miatt nem érezzük meggyőzőnek.

A hippocampus működése megértésének egyik sajátos akadálya, a kisaggyal ellentétben az, hogy eddig a topikai lokalizációnak semmiféle meggyőző bizonyítékát nem találták. Ezért is nagy jelentőségűnek tekintjük azt az elektrofiziológiai leletet (*Andersen és mtsai*, 1971), amely szerint a hippocampus működési egységeit olyan párhuzamos lemezek képezik, amelyek síkját a hippocampus erei, tehát a gyrus dentatus fogazottsága jelölik és határolják. A lemezek síkja speciesenként változó szöget zár be a hippocampus sagittalis síkjával. E működési egységek figyelembevételétől mind a szerkezeti, mind az elemi elektrofiziológiai kutatásban jelentős új eredményeket várunk. Hasonlóan nagy jelentőségűnek tartjuk azt a felismerést, hogy a CA1 és CA3 mező a hippocampus corticalis, illetve subcorticalis efferens rendszereinek eredő területei [15].

A hippocampus és az emlékezési folyamat közti kapcsolat felismerése, amelyet a hippocampus-rendszer sérülései és a *Korsakow*-szindróma tünetei közt felfedett és sokszorosan megerősített összefüggés tett lehetővé, vitathatatlanul a neuropathologiai kutatás érdeme [17, 18, 30, 46, 61, 80, 120, 124]. Mindez ma már tudománytörténeti tény és túlságosan jól ismert ahhoz, hogy kimerítően tárgyaljuk. A neuropathologia memória-elmélete példátlan méretű, napjainkban is változatlan intenzitással folyó kísérleti munkát indított meg. Az állatokkal folytatott kísérletek azzal a feltevessel indultak, hogy az ember és az alacsonyabb emlősfajok hippocampus, ha bonyolultságban különbözik is, lényegében azonos funkciót végez. Ezt a feltevést kétségtelenül támogatja a hippocampusnak az egész törzsféjlődésében megőrzött markáns szerkezeti állandósága. Az erre épülő második feltevés az volt, hogy állatokon olyan kísérleti feltételek mellett, amelyek emberen megengedhetetlenek, tervszerű sértésekkel és a tanulás és emlékezés legegyszerűbb tesztjeivel a sértések következményeinek olyan alapvető törvényszerűségei is megragadhatók lesznek, amelyek felismerését az emberben éppen a bonyolultság fedi el.

Azok, akik a kísérletes hippocampus-sértések óriási méretűvé nőtt irodalmában valamelyest tájékozottak, jól tudják, hogy ez a várakozás alig tekinthető igazoltnak. A neurológiai-pszichiatriai, vagy psychophysiológiai kézikönyvek többségében a hippocampus-sértésekkel foglalkozó fejezet általában azzal a megállapítással kezdődik, hogy az ember hippocampusának sérülései kapcsán megfigyelt tüneteket állatkísérletben eddig nem lehetett reprodukálni. E fejezet beiktatása valószínűleg sejteti már, hogy nem értünk egyet ezzel a nézettel. Valóban nemcsak túlzottan szkeptikusnak, hanem tökéletesen indokolatlannak is tekintjük. Ezt olyan kísérleti tényekkel kívánjuk majd igazolni, melyek önmagukért beszélnek. A szkepszist véleményünk szerint nem a megfelelő kísérleti adatok hiánya, hanem inkább azoknak a tanulással és emlékezési folyamatokkal kapcsolatos elméleti álláspontoknak a zavara és válsága okozza, amelyek a kísérleti tervezés és a tények értelmezése mögött állnak. Ezek behatóbb elemzése azonban nem lehet tárgya ennek a tanulmánynak. Hogy az ismertető kísérleti tények iránt némi bizalmat ébresszünk, röviden foglalkoznunk kell az emberi hippocampus-sérülés néhány alapvető jellemzőjével.

Fent a neuropathologiai leletekkel kapcsolatosan nem a hippocampusról, hanem hippocampus-rendszerről beszéltünk. Ezt az indokolja, hogy a pathologiai kutatás különböző korszakaiban ennek a rendszernek különböző állomásait hozták kapcsolatba az amnéziás tünetekkel. A korai vizsgálatok, főként alkoholos eredetű *Korsakow*-esetek elemzése alapján elsősorban a corpora mammillaria sérülésében látták az elsőrendű okot. Későbbi leletek azt látszottak bizonyítani, hogy a hippocampus elektív és különböző okokból (anoxya, vírusencephalitis, sclerosis multiplex, dementia senilis) jelentkező sérülései is a *Korsakow*-szindróma tüneteivel hasonló képet idéznek elő. Hogy a hippocampus laesiója önmagában is amnesiás következményekkel jár, azt legpregnansabban a gyógyító céllal, psychotikusoknál, ill. epilepsziásoknál végzett egy- vagy kétoldali, részleges vagy teljes sebészi hippocampus-laesiók bizonyítják [48, 91, 103, 111, 118, 126]. A leletek egy csoportja szerint [124] a thalamus elülső magcsoportja és a dorsomedialis mag sérülései okozzák a legsúlyosabb zavarokat. Annak alapján, amit a hippocampus kapcsolatairól tudunk, nem kétséges, hogy valóban mindegyik esetben a hippocampus valamenyik kapcsolóállomásának többé-kevésbé kiterjedt (néha egészen körülírt) pusztulása áll az amnesiás tünetek hátterében. Bár e tények meggyőzően igazolni látszottak a hippocampus kritikus szerepét az emlékezési zavarban. ezt többen azzal érvelve vitatják, hogy

neocorticalis laesióknak is lehetnek amnesiás következményei. Úgy véljük, hogy az ellenvetést hathatósan elhárítja az az érv (Victor és Mitsai, 1961), hogy a hippocampus relatíve kis sérüléseit kísérő manifeszt amnesiás zavart csak igen kiterjedt neocorticalis sérülések utánozzák. Az alábbiakban az is nyilvánvalóvá válik, hogy a neocortex sérülései kapcsán jelentkező amnesiás zavar nem azonos a hippocampus sérülését követő zavarral. Lássuk ezek után, melyek az emberi hippocampus rendszer sérüléseinek legjellemzőbb és a kísérleti kutatás szempontjából leginkább informatív tünetei.

Fiziológiás emberi kísérleti adatok alapján ma az emlékezési folyamatot az alábbi három stádiumra osztják:

1. A közvetlen emlékezés (immediate memory) terminusa arra a folyamatra utal, amely lehetővé teszi, hogy viszonylag rövid (kb. 50 msec) inger-expozíció után néhány (maximum 10) másodpercig az ingerkomplexus néhány önálló elemét [Miller (1956) szerint átlagosan 7 ± 2 egységet] fel tudjuk eleveníteni. Ezt a folyamatot használjuk pl. akkor, amikor a telefonkönyvből frissen kinézett nyolcjegyű számot fejből tárcsázzuk. Feltételezik (Hebb, 1949) és elektrofiziológiai vizsgálatok is megerősítik (Verzeano, 1960), hogy az inger nyomainak képszerű leolvasását az inger által megindított és az ingerhatást túlélő reverberációs folyamat biztosítja.

2. Rövid távú (short term) vagy újkeletű (recent) memoriának nevezik azt a meglehetősen bizonytalanul jellemezhető stádiumot, amelyet gyakorlatban többnyire egy rövidebb történetnek, vagy néhány szavas tárgylistának a közlést néhány perccel (esetleg egy-két órával) követő visszamondatásával ellenőriznek. Az emlékezésnek ebben a fázisában indul meg az a folyamat, amely végül az ingerhatás maradandó, statikus rögzítését, szakkifejezéssel konszolidációját, eredményezi. Mivel ebben a stádiumban fehérjeszintézist gátló anyagokkal az emléknym rögzülése megakadályozható, valószínűnek látszik, hogy RNS és fehérjeszintézis áll a folyamat mögött. Magasabbrendű emléskönlél végzett kísérletek szerint a tartós rögzülés 20—180 perccig terjedő időtartamot igényel, embernél valószínűleg kevesebbet. A konszolidációs folyamat létezését látszik igazolni az a szótanulás kapcsán nyert paradox lelet, hogy a frissen tanult emlékezési anyag röviddel a memorizálást követően bizonytalanabban idézhető fel, mint később.

3. A hosszú távú (long term) memoria feltehetően az előbbi folyamat eredményeként áll elő. Gyakorlatilag korlátlan ideig fennmaradhat és az előbbi stádiumban hatásos beavatkozásokkal szemben (pl. anoxya, elektroshock) ellenálló.

Egyes teoretikusok a rövid és hosszútávú memóriát ugyanazon működési kontinuum két állapotának és ebből következően ugyanabban a neuronális substratumban lezajló eseménynek tekintik; mások szerint mind természetét, mind neuronális helyét illetően független folyamatokról van szó. A hippocampus sérülései, mind látni fogjuk, az utóbbi álláspontot valószínűsítik.

A hippocampus pathológiás sérüléseit kísérő emlékezési zavarok értékelését komplikálja az, hogy minden eddig közölt esetben a hippocampuson kívüli struktúrák is érintettek. Ezek közvetve magát az emlékezési folyamatot is befolyásolhatják, tehát megnehezítik a zavarért felelős lényegi tünetek felfedését. A hippocampus sebészi eltávolítása esetén azok a pathológiás folyamatok jelentik a bonyodalmat, amelyek szükségessé tették a sebészi beavatkozást (psychosis, epilepsia). A hippocampalis amnesia jellemzésére az utóbbival kapcsolatos tapasztalatok mégis alkalmasabbak, egyrészt mert a sebészi sérülés nagysága meglehetősen pontosan meghatározható, másrészt és ez a fontosabb szempont, a betegek emlékezési készségét a műtét előtt is, de a műtétet követően minden esetben rendszeresen, objektív pszichológiai próbákkal ellenőrizték.

A hippocampus sebészi eltávolítását követően súlyos, általános és maradandó emlékezetzavar alakul ki. A beteg régi emlékénye (rövidebb retrográd amnesziától eltekintve) érintetlen, észlelési képessége és a közvetlen memória-tárból való felidézési készsége, ha utóbbi a fiziológiás határon belül van (7 ± 2 tétel), nem tér el a normálistól. Tehát nehézség nélkül képes pl. egy nyolcjegyű számot a közlést követő néhány másodpercen belül előre vagy akár visszafelé ismételni. Új emlékénye rögzítésére, vagy friss tapasztalatnak a régiekkel való összekapcsolására képtelen a beteg. Intelligenciája, ha az ellenőrzésre használt próba nem igényli friss információk felhasználását, az amnesia súlyosságától függetlenül csorbítatlan, sőt esetenként meglepően magas I.Q. értéket mutat. Megállapíthatjuk tehát, hogy a hippocampus-amnesia rövid- és hosszútávú emlékezési folyamatok hiányát tükröző olyan zavar, amely a konszolidáció mechanizmusával függ össze.

Brenda Milner (1970), aki eddig a legtöbb sebészi hippocampus-sértést elemezte, és más szerzők adatai egyértelműen azt igazolják, hogy az amnesia jellege és súlyossága összefüggésben van a sértés nagyságával és oldaliságával. A legsúlyosabb amnesziát kétoldali hippocampus eltávolítások után, illetve féloldali eltávolítások esetén olyankor észlelték, ha az ellenoldali, tehát érintetlen halántéklebény pathológiás (pl. epilepsiás) jeleket mutatott. Kétségtelennek tekinthetjük azt is, hogy a domináns oldali hippocampus elsősorban a verbális, a nem domináns oldali pedig a verbálisan nem kifejezhető (pl. arcfelismerés) emlékezés zavarát okozza.

Kétoldali hippocampus-sértéskor a zavar a mindennapos, legegyszerűbb életfolyamatokat is súlyosan érinti. Ezzel a következménnyel a műtétek elvégzésekor természetesen nem számolhattak. *Milner* híressé vált H. M. betegén, akit kétoldali, közel teljes hippocampus eltávolítást követően, két évtizeden át rendszeresen ellenőriztek, figyelték meg az alábbi, jellemző tüneteket. H. M. hygienés feladatait spontán ellátja ugyan, de naponta figyelmeztetni kell, hogy borotválkozzon, sőt arra is, hogy egyen. Ha viszont étel van előtte, táplálkozása minden szempontból normális. Új lakását képtelen megjegyezni, szomszédait nem ismeri meg. Ha taxival tér haza régi lakása címét adja meg, de néhány tömbnyire új lakásától bizonytalan jeleit adja annak, hogy felismeri. Nagyjából ismeri a lakásban a helyiségek rendjét.

A formális memóriapróbák többsége is meggyőzően demonstrálja a zavar maradandó jellegét és súlyosságát. A *Hebb* által javasolt számtesztnél, amelynek az a lényege, hogy 9 jegyű számsorozatok közölnek a beteggel, amelyekben bizonyos számcsoportok periodikusan ismétlődnek, normális egyén hamarosan felismeri az ismétlődő számot, hippocampus-beteg igen nagyszámú ismétlést követően sem. Pálcika útvesztő (stylus maze) alkalmazásakor a hippocampus-beteg a labirintusnak csak a legminimálisabbra redukált szektorát képes megjegyezni.

Az utóbbi években, valószínűleg az állatkísérletes tapasztalatok hatására, egyre nagyobb figyelmet szentelnek az amnesziás betegeknek sértetlenül maradó emlékezési jelenségek elemzésének. A legfigyelemreméltóbb ezek közt az, hogy tükörből történő rajzoláskor a hippocampus-sértett beteg nem különbözik a normálistól, sőt esetenként kevesebb ismétléssel elsajátítja a feladatot. Ugyanakkor nagyszámú ismétlés után és a tanulás nyilvánvaló jelentkezése mellett sem képes tudatosan emlékezni magára a feladatra. E paradox lelet egyelőre értelmezhetetlen. Többben annak bizonyítékát látják benne, hogy a motoros működési szférában lezajló tanulási-emlékezési folyamatok függetlenek a hippocampus-rendszerrel. A tanulási készség bizonyos maradványai azonban a szenzoros szférában is kimutathatók. Erre utalnak az incomplet képsorozatokkal végzett vizsgálatok. A próba lényege az, hogy a vizsgálandó egyénnek olyan öt

tagból álló sorozat képeit mutatják meg egymást követően, melynek első képe az ábrázolt tárgy vagy nyomtatott szó néhány elemét, az utolsó pedig minden elemét tartalmazza, tehát egyértelmű felismerést biztosít. E teszt ismételt alkalmazásakor (Warrington és Weiskrantz, 1968) az amnesziás beteg a tanulás határozott jeleit mutatja, azaz egyre korábban felismeri az ábrázolt objektumot, annak ellenére, hogy tudatosan nem emlékezik a tesztfeladatra.

Mielőtt magyarázatot keresnénk azokra a kérdésekre, amelyeket az amnesziás beteg maradó emlékezési készsége vet fel, kísérjük meg néhány további megfigyelés segítségével közelebb jutni az emlékezési zavar természetéhez. H. M.-mel foglalkozva következetesen és határozottan megállapítható volt, hogy a felejtés abban a pillanatban bekövetkezik, amint a vizsgáló megváltoztatja a beszélgetés témáját. Ez első megközelítésben azt a magyarázatot valószínűsítene, hogy a felejtést a beteg figyelmének fokozott terelhetősége okozza, tehát hogy lényegében a figyelem mechanizmusának zavaráról van szó. Plauzibilis és fiziológiás tanulási jelenségek is támogatják, de mégsem áll helyt ez a magyarázat. H. M. képes koncentráltan és tartósan ugyanazzal a tárggyal foglalkozni, pl. 15 percen keresztül emlékezik egy háromtagu számra, ha verbálisan folyamatosan ismétli, vagy műveleteket végez vele. A hippocampus-sértett ember, és mint látni fogjuk, állapot viselkedésének egyik jellemzője éppen a fokozott perseveratívus készség. A perseveratio természetesen nem meríti ki a figyelem fogalmát, de a figyelem alapvető jellemzői biztosan megállapíthatóan nem hiányzanak a hippocampus-betegnél. Valószínűbb tehát az a magyarázat, hogy az azonnali felejtést az okozza, hogy minden új észlelés interferál a korábbival és így megsemmisíti, mielőtt ez rögzülhetne. Ezt a feltevést az a megfontolás látszik támogatni, hogy hasonló romboló (anterograd és retrograd interferencia) hatás, enyhébb formában fiziológiás körülmények közt is létezik. Lehetséges tehát, hogy a hippocampus eltávolítása után ez a destruktív hatás érvényesül akadálytalanul. Ha ez helytáll, akkor a hippocampus szerepét olyan működésben kell keresnünk, amely az idegrendszerbe frissen bekerült információt megvédi más információk romboló hatásától. Feladatunk ebből következően az lesz, hogy egy olyan folyamatot posztuláljunk, amely alkalmas e feltételezett védő funkció betöltésére és összeegyeztethető az eddig ismert adatokkal. Az a tény, hogy a hippocampus-beteg mind közvetlen, mind régi memóriaanyagát akadálytalanul használni tudja, az alábbi következtetéseket valószínűsíti: a) a felidézés mechanizmusa nem lehet a hippocampushoz kötött, b) biztosnak tekinthetjük, hogy a végleges tárolás nem a hippocampusban történik.

E két következtetés alapján kétségtelennek látszik, hogy a hippocampus csak a konsolidációval kapcsolatos működésekben szerepel. Ez a szerep azonban két alapvetően eltérő módon érvényesülhet. A fenti következtetések helyessége esetén is fennáll annak lehetősége, hogy a rövid távú memória stádiumában az emlékanyatot átmenetileg maga a hippocampus őrzi és az innen íródik át azokba a (minden valószínűség szerint neocorticalis) struktúrákba, amelyek véglegesen tárolják. A másik lehetőség az, hogy a hippocampus az inger közvetlen hatására kialakult izgalmi konfigurációt teszi hozzáférhetetlenné (vagy erősíti) az ingerek számára, addig, amíg az maradandó formában nem rögzült. Bár a ma leginkább népszerű dualis emlékezési teóriák inkább az első feltevést valószínűsítik, meggyőző ellenérvek is hozhatók fel ellene. Mindenekelőtt valószínűtlennek látszik, hogy a hippocampus relative egyszerű szerkezete alkalmas lenne az emléknym teljes gazdaságában történő leképzéséhez. Elképzelhető azonban az is, hogy a hippocampus az eredeti információból csak azokat az elemeket őrzi meg, amelyeket a subcortex felől érkező impulzusok a szervezet érdekei szempontjából relevánsnak „ítélnek”, vagy az elméleti pszichológia nyelven, amelyek a megerősítéssel kontingenciában vannak. További ellenérv a

hippocampusban történő tárolással szemben az, hogy nehéz összefüggésbe hozni a gátlással, amelyet a hippocampus elektromos ingerlésével lehet kiváltani. Ha a rögzítendő információs anyag átmenetileg a hippocampusban tárolódik, akkor e gátlásnak elsősorban ott kellene érvényesülnie, ahonnan a hippocampus afferens rostokat kap, tehát pl. az entorhinalis kéregben. Bár a hippocampus efferensek végződéseinek természetéről alig tudunk valamit, azt tudjuk, hogy a CA1 régióból az entorhinalis régióba visszatérő kapcsolat izgalmi kapcsolat [15]. A fornixon keresztül kijutó efferentatio gátló hatásaiból következtetve számos olyan, többek közt motoros működést végző struktúrát is érint, amelyek nem állnak közvetlen afferens kapcsolatban a hippocampussal.

Ellenérv természetesen ez ellen is hozható fel. Nevezetesen elképzelhető, hogy a hippocampus a szervezet mozgásának gátlásával akadályozza meg, hogy újabb információhoz jussanak az érzékszervek.

A hippocampus eddig tárgyalt emléknym-védő szerepét (*Grastyán és mtsai*, 1959; *Karmos és Grastyán*, 1962) az elektromos ingerlések nyomán megfigyelt, következetes gátló hatások sugallták. Bár feltevésünket a klinikai adatok értelmezésére is előnyösen lehetett alkalmazni (*Milner*, 1970) és hasonló hipotézisek a kísérletes hippocampus irodalomban is jelentek meg (*Douglas*, 1967, *Kimble*, 1968), ma már alapvető aggályaink vannak helyességét illetően. Ha igaz is, csak részben felel meg az elméleti követelményeknek. Aggályaink a következő meggondolásokon alapulnak. Az emlékezés védőgátlásos hipotézise tulajdonképpen egyértelmű azzal a feltevéssel, hogy a konszolidáció egyetlen feltétele az, hogy a rögzítendő inger impulzusai meghatározott ideig zavartalanul fennmaradjanak. Ebből azonban logikusan az következik, hogy a hippocampus betegnek minden olyan esetben tanulnia kellene, amikor ez a feltétel úgy teljesül, hogy a megtanulandó ingerhatást nem követik más zavaró hatású ingerek, pl. olyankor, amikor a beteg hosszú percekön keresztül ugyanazt a feladatot perseverálja. A hippocampus-beteg azonban mind az említett példák mutatják, ilyenkor sem tanul. Felhozható, de nem nagyon meggyőző az az érv, hogy a tanulás hiányának ilyenkor az az oka, hogy a rögzítendő ingerhatás fenntartása nem érte el a konszolidáció kritikusszintjét. Valószínűtlen, hogy ugyanazon feladat igen nagyszámú ismétlésekor, mint pl. az említett számtesztben, végül a halmozódó hatások ne érnék el a rögzítés küszöbét. Valószínűbbnek látszik, hogy a hippocampus amellett, hogy védi, valamilyen sajátos mechanizmussal meg is különbözteti a rögzítendő ingerkomplexust. Mi lehet ez a sajátos megkülönböztető mechanizmus? A tanuláselméletek egyértelműen azt válaszolnák, hogy az a mechanizmus, amelyre a megerősítés fogalma utal. E mechanizmus természetéről, a legáltalánosabb szinten ugyan a tanuláselméletek is csak annyit tudnak mondani, hogy „az a valami, ami a contiguitáson” tehát az ingerek időbeni közelségén) kívül szükséges a tanuláshoz” (*Berlyne*, 1967), létezését azonban vitathatatlanak tekintik. Ha tehát létezik ilyen mechanizmus, akkor az idegrendszeri plaszticitás feltételeiből következtetve valamilyen nagy intenzitási, energizáló hatású, tehát izgalmi, facilitációs jellegű folyamatra kell gondolnunk. Talán felesleges is rámutatnunk, hogy itt ismét súlyos akadályba ütközünk. A hippocampus uralkodó efferens működése ugyanis minden eddigi bizonyíték szerint gátló működés, azaz a feltételezett funkcióval ellentétes jellegű hatás. Ha tehát a védőgátlás-hipotézis helyett, vagy amellett, a megerősítési hipotézis esélyeit jobbnak látjuk, akkor arra a kérdésre kell választ keresnünk, hogy teljesítheti-e a gátlás a megerősítés fenti követelményeit. Mivel az emberi adatok ezen a ponton már nem segítenek, lásuk, mit mondanak az állatkísérletes tények.

A hippocampus sértésének következményeit eddig zömmel patkányon, kisebb számban macskán és majmon vizsgálták. A sértéseket részben elektrolízissel, részben szívással, illetve átmetszésekkel eszközölték. Saját, alább részletesebben is ismertetett megfigyeléseink macskára vonatkoznak; a hippocampus eltávolítása az epilepsziás következmények elkerülése érdekében minden esetben szívással történt. A hippocampus elektív eltávolítását anatómiai helyzete nagyon megnehezíti (állatnál jobban, mint embernél). Alig hiszszük, hogy pillanatnyilag bárki dicsekedhetne azzal, hogy teljesen hippocampectomizált preparatumokon végzett megfigyeléseket. Az ellentmondó adatok többségét is elsősorban a laesiók méretkülönbségei okozzák (66). A laesio következményeit az esetek többségében a hagyományos tanulási helyzetekben elemezték. Sok érdekes megfigyelés gyűlt össze az állat spontán magatartásváltozásait illetően is. Viszonylag kevés vizsgálat történt az észlelési és motoros teljesítményekkel kapcsolatosan. A hippocampus-laesiók irodalmának összefoglalásában a legnagyobb nehézséget az adatok óriási száma jelenti. Szerencsére, mint látni fogjuk, a szélsőségesen eltérő módszerekkel eszközölt magatartásváltozások mögött, a végső elemzés következetesen ugyanazt a közös okot fedezi fel, mellesleg egy olyan okot, amelyre a hippocampus-beteg tüneteiből ilyen biztonsággal nem következethettünk volna. Beszámolónk tehát távol lesz a teljestől; elsősorban azokra a jelenségekre összpontosítjuk figyelmünket, amelyek a leghatározottabban tükrözik a hippocampus-sértéssel létehozott zavarok alapvető mozzanatát.

A hippocampus-állat spontán magatartása a felületes vagy tapasztalatlan megfigyelő számára alig árul el rendellenességet. Néha feltűnően sokat mozog; ha akadályokkal találkozok, makaes és értelmetlen erőfeszítéssel igyekszik tovább jutni, más szóval sikertelen cselekvéseit is perszeverálja. Ismeretlen ingerre élénken, néha a normálisnál élénkebben reagál, és lassabban habituálható a tájékozódási reakció. A figyelmi készség tehát lényegében érintetlen, de többnyire nehezebben téríthető, mint a sértetlen állaté (pl. consummatív aktusok, evés, ivás stb. alatt).

Számunkra először meglepetésként hatott, hogy egyszerű instrumentális megközelítő és elhárító szituációban (ahol az állatnak egyenes futópályán, hanginger megszólalásakor etetőszerkezetet kell megközelítenie, vagy fájdalmas inger elkerülése érdekében meghatározott időn belül menekülnie kell), a hippocampus-állat semmi eltérést nem mutat a normálistól, sőt esetenként gyorsabban elsajátítja a feladatot (*Karmos és Grastyán, 1962*). Hasonló megfigyeléseket septum-irtott állatoknál (*King, 1958; Czopf és Grastyán, 1964*) és hippocampus-irtott patkánynál is tettek [60, 66]. Ugyanebben a helyzetben egyszerű differenciálást (go-no go) ugyancsak különösebb nehézség nélkül megtanulták az állatok; illetve, ha a műtétet a tanulást követően végeztük, gyorsan helyreállítható volt a differenciálás. Az irodalmi adatok többsége szerint a szimultán diszkriminációban (tehát olyankor, amikor a diszkriminálendő ingerek egyidejűleg jelen vannak) alig észleltek eltérést, szukcesszív diszkriminációkor (amikor az állatnak a helyes választás érdekében emlékeznie kell) viszont súlyos zavarokat találtak [60, 73].

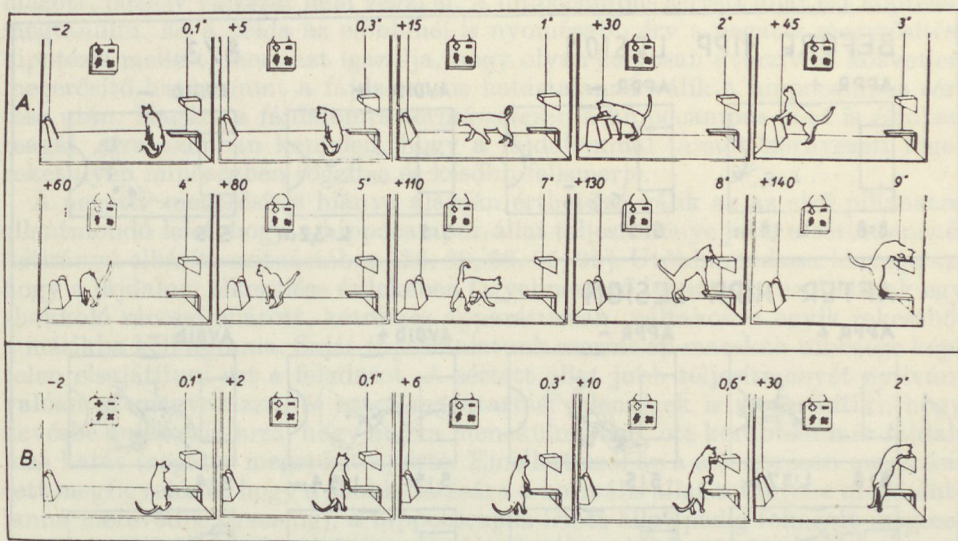
Rendkívül súlyos, maradandó zavarokat mutatott az állat többválasztásos késleltetési kísérleteinkben [72], függetlenül attól, hogy a feladatot elsajátította-e már a hippocampus sértés előtt, vagy nem. E kísérleti eljárás lényege az, hogy az állatnak egy tolóajtóval elkülönített rekeszből három egymásra merőlegesen felállított etetőszerkezet közül azt kell megközelítenie, amelyik fölött rövid hangjelzést adtunk az ajtó kinyitását megelőző különböző idő-

pontokban. A feladatot fokozatosan növekvő késleltetési időkkal (5—300 sec) tanítjuk meg, és normális állapot végül nehézség nélkül megtalálja a helyes etetőt, akkor is, ha a jelzés és kiszabadulás közt öt perc telik el, sőt még olyankor is, ha a várakozási időben eltávolítottuk a kísérleti környezetből (tehát nem figyelheti folyamatosan a jelzett objektumot). Hippocampus-állatnál ilyen környezetben az esetek többségében öt, maximálisan tíz másodpercnél hosszabb késleltetés után a helyes válaszok száma véglegesen a véletlen szinten maradt. A sértett és ép állatok viselkedése jellemzően eltér. Az ép állatok többsége nyugodt a késleltetési periódus alatt. A hippocampus-állat a jelzés hatására nyugtalanra válik és folytonosan mozog, kiengedéskor pedig azonnal ahhoz az etetőhöz fut, amelyet éppen meglátott. Első pillanatra úgy tűnhet, hogy a felejtést ez a fokozott motoros nyugtalanlás okozza, ezt azonban cáfolja az a megfigyelés, hogy egyes ép állatok hasonló viselkedés esetén is helyesen képesek válaszolni.

A hippocampus-állat helyes válaszainak minimális késleltetési ideje (10 sec) kényszerítően azt sugallja, hogy a rövid távú (de nem a közvetlen) memória tárolási és felidézési folyamatainak zavaráról van szó. (A hosszú távú memória e kísérletekben szintén sérült, de egy később ismertető adat szerint ez nem szükségszerűen a rövid távú memória sérülésének következménye.) Az az egyszerű megfontolás, hogy az állatnak ahhoz, hogy helyesen tudjon válaszolni, emlékeznie kell arra, hogy hol szólt a figyelmeztető inger, vitathatatlanra teszi, hogy emlékezési zavarról van szó. E kísérlet tehát egyértelműen cáfolja azt a korábban idézett megállapítást, hogy állatkísérletben nem reprodukálhatók az emberi hippocampus-sérülés tünetei. Számunkra alig érthető, vagy talán szemléletbeli elfogultságnak tulajdoníthatjuk, hogy ezt a rendkívül informatív és egyébként gyakran alkalmazott kísérlettípust szinte teljesen mellőzték eddig a hippocampus kutatásában. A fenti tények kétségtelenné teszik, hogy a hippocampus sérülése állatban is emlékezési zavart okoz, a zavar természetét illetően azonban nem tudunk még többet mondani, mint amire az embernél megfigyelt tények alapján következtethettünk. Az alábbi, szintén saját kísérletünkéből vett adatok érdekes támpontot adnak ahhoz, hogy milyen elemi tényezőkről lehet szó.

Ha egyszerű diszkriminált megközelítő válasz kidolgozását követően (amit ahogy láttuk, kifogástalanul megtanul a hippocampus-állat is) a táplálék adást jelző hangingert eltávolítottuk az etetőszerkezet közeléből és a futópálya ellenkező végében helyezük el, akkor az alábbi jelenségek mutatkoznak. Az állat a hanginger hatására nem az etetőt, hanem a hangszórót közelíti meg, ott huzamosan kutatja a környezetet, többszörösen visszatér hozzá és csak nagy késéssel és többnyire véletlenül talál rá az etetőre (5. ábra). Hasonló zavar átmeneti jelleggel ugyan sértetlen állatnál is jelentkezik, hippocampus-állatnál viszont rendkívül jellemző, nehezen leküzdhető, esetenként véglegesen maradó jelenség.

A jelenséget magatartási jellemzői alapján perseverationnak is nevezhetnénk, ezzel azonban semmivel sem jutunk közelebb a megértéséhez. Kielégítőbb magyarázat kínálkozik, ha a hippocampus- és a sértetlen-állat viselkedését hasonlítjuk össze. Azonos kísérleti helyzetben, a kondicionálás kezdetén az ép állat is hasonlóan intenzív, tartós tájékozódó-kereső magatartással válaszol a feltételes jelre. A társítások számának szaporodásával arányosan azonban az orientáció tartama egyre rövidül és végül, látszólag azonnali célreakciókat vált ki az inger. Valójában az orientációs válasz a kondicionálás legvégső, automatikusnak nevezett stádiumában sok száz társítást követően is jelen van, minimálisra csökkent (néha csak electromos mutatókkal érzékelhető) formában [56]. Tehát a szignálra irányuló orientációs választ a kondicionálás szerves, mara-



5. ábra. Hippocampus sértett állat filmfelvétellel (16 kép/sec) regisztrált viselkedése instrumentális megközelítő helyzetben, a diszkriminatív ingerforrásnak (a képek bal oldalán látható hangszóró) és a megerősítés helyének (a képek jobb oldalán látható padkával ellátott etetőszerkezet) térbeni eltávolításakor

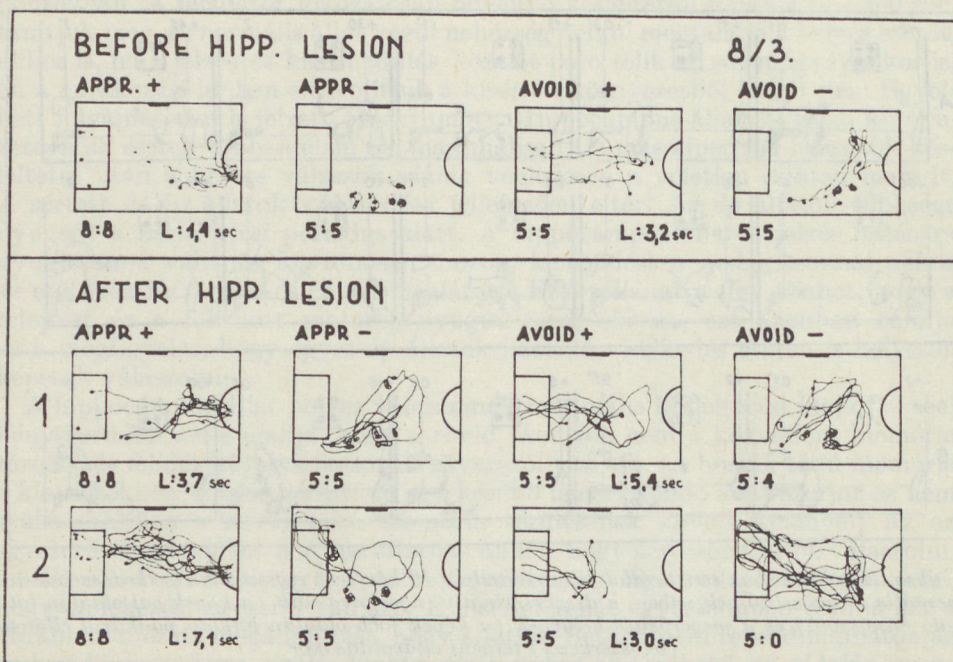
A: a diszkriminatív hanginger nem az etetőszerkezet, hanem a hangforrás megközelítésére készíteti az állatot

B: azonnali táplálékszerző válasz akkor jelentkezhet, ha az inger adásának pillanatában az állat az etetőszerkezetet figyel. A képek felett látható számok közül a baloldali a filmből másolt kockák számát (negatív az inger előtti, pozitív az inger hatásának kezdetétől számítva) a jobboldali számok pedig az ingerhatás kezdetéhez viszonyított időt jelzik másodpercekben

dandó mozzanatának kell tekintenünk. Biztosan megállapítható viszont, hogy a sértetlen állat képes arra, hogy hatása közben elforduljon az ingertől és a környezet más ingereire reagáljon. Ez a változás, amely fokozatosan alakul ki, de néha már az első kísérleti ülésben megjelenik sértetlen állatnál többnyire teljesen hiányzik, vagy csak nagyon későn és bizonytalanul jelentkezik a hippocampus állatnál.

Megállapíthatjuk tehát, hogy a hippocampus állat perseveráló viselkedése mögött álló alapvető ok az, hogy hiányzik nála az a mechanizmus, amelynek segítségével megtanulhatná, hogy egy folyamatosan ható inger hatását idejében elnyomja vagy gátolja, és ezzel lehetőséget teremtse arra, hogy más környezeti ingerek befolyásolhassák magatartását. Az alábbi kísérlet további adatokat nyújt a feltételezett gátló mechanizmus megértéséhez.

Néhány állatnál a hippocampus eltávolítását megelőzően ugyanabban a kísérleti környezetben, egyidejűleg két tanult reakciót, táplálékkal megerősített megközelítő, és hideg vízzel (a ketrec elárasztásával) megerősített elhárító választ alakítottunk ki. A kísérlet második stádiumában mindkét válasz esetében egy-egy differenciáló (no go) ingert is bevezettünk, melyre fokozatosan megtanultak nem reagálni az állatok. A hippocampus eltávolítása az alábbi következményekkel járt. A pozitív ingerekre adott válaszok érintetlenek maradtak (legfeljebb a válasz látenciája nőtt esetenként, a negatív ingerekre pedig markáns ellentétben a műtét előtti képpel, viharos mozgások jelentkeztek). Különösen feltűnő és maradandó jelleggel jelentkezett ez a hatás az elhárító válasz negatív ingereinek alkalmazásakor. Ebben az esetben nemcsak mozgott, hanem többnyire az elhárító választ is elvégezte az állat (6. ábra).



6. ábra. Egyidejűleg és ugyanabban a kísérleti helyzetben kiépített megközelítő és elhárító diszkriminált instrumentális válaszok összesített mozgás regisztrátumai hippocampus sértés előtt és után, ugyanannál az állatnál. A mozgás regisztrálása az állat fejére erősített fényforrás vörös háttérvilágításban, tartós expozícióval végzett fényképezésével történt. A vonalak végén látható pont a mozgás induló pontjának felel meg. **BEFORE HIPP. LESION** és **AFTER HIPP. LESION**: hippocampus sértés előtti és utáni válaszok. Appr. + és -: pozitív és differenciáló megközelítést jelző hanginger; Avoid + és -: pozitív és differenciáló elhárítást jelző hanginger. A képek alatti baloldali számok a helyes és helytelen válaszok arányát, a jobboldali számok a válaszok latenciájának átlagait tüntetik fel secundum.

Ez a kísérlet a korábbi magyarázatot megerősítve félreérthetetlenül azt bizonyította számunkra, hogy a hippocampus eltávolítása után az állat tulajdonképpen csak a negatív ingereket nem tudja megfelelően értékelni. A hippocampus eltávolítása után azt a gátló hatást láttuk eltűnni, amelyet az állat a műtét előtt, a differenciáló eljárás során, azaz a megerősítés elhagyása következményeként sajátított el. A differenciálás kezdetén az állat a negatív ingerre is pozitív választ ad. A hippocampus eltávolítása után ez a pozitív válasz látszott visszatérni. Logikusan az következett ebből, hogy a hippocampus működéséhez kötött az a gátlási mechanizmus, amelynek segítségével azt tanulja meg az állat, hogy a meg nem erősített (vagy averzív, negatívan megerősített) ingerre ne reagáljon (vagy negatívan reagáljon). Röviden, arra a következtetésre jutottunk, hogy a hippocampus a negatív megerősítés speciális szerve. Mielőtt megkísérelnénk körülhatárolni, hogy milyen konkrét idegrendszeri mechanizmus állhat a negatív megerősítés mögött, szükségesnek tartjuk, hogy néhány további irodalmi adatot is idézzünk annak ellenőrzésére, hogy maga a feltételezés valóban helytáll-e.

Általánosan elfogadott megállapítás, hogy patkánynál a hippocampus sértése legsúlyosabban a passzív elhárító választ károsítja [67, 73, 77]. Az állat ebben az esetben akkor kerül el a fájdalmas inger, ha egy korábban jutal-

mazott, pozitív válaszát nem végzi el. A hippocampus sértett állat ezt képtelen megtanulni. Ez a példa az előbbinél is nyomósabb érv a negatív megerősítési hipotézis mellett, mert azt igazolja, hogy olyan súlyosan averzív és közvetlen megerősítő hatás, mint a fájdalom, is hatástalanná válik a hippocampus sérítése után. Magára a fájdalomra természetesen a hippocampus-állat is élénken reagál, arra azonban képtelen, hogy a fájdalommal társult környezeti ingereket ilyen minőségben rögzítse és később felismerje.

A negatív megerősítés hiánya alapján érthetővé válik az az első pillanatra ellentmondó lelet, hogy a hippocampus-állat teljesítménye jobb a sértetlenénél kétirányú elhárító szituációban [16, 60, 66, 85, 99]. Utóbbi módszer lényege az, hogy a fájdalom elkerülése érdekében figyelmeztető inger után az állatnak egy sokkoló ráccsal ellátott, kétrészes apparátusban, váltakozva egyik rekeszből a másikba kell ugrania. Saját tapasztalatunk szerint ép macskák többsége képtelen elsajátítani ezt a feladatot. A sértett állat jobb teljesítményét nyilvánvalóan az magyarázza (és ezt a magatartási jelenségek is megerősítik), hogy kevésbé emlékezik arra, hogy ahova menekülnie kell, ott korábban már fájdalmas hatás (negatív megerősítés) érte. Emellett szól az a sokszorosan megerősített megfigyelés is, hogy a shock hatására a normális állat többnyire mozdulatlaná merevedik (freezing), a hippocampus-irtott állat pedig fokozott megrezzenési (startle) reakcióval és meneküléssel válaszol [21, 22, 58, 119].

Azokban a kísérlet típusokban, ahol a hippocampus sértett állat teljesítménye jelentősen különbözik a normális állattól (akár pozitív, akár negatív értelemben) következetesen a negatív megerősítés hatástalanságát, illetve a pozitív ingerhatások iránti fokozott reakció-készséget lehet felelőssé tenni a változásért. Érthetővé válik ennek alapján az is, hogy miért rosszabb az állat teljesítménye szukszesszív, mint szimultán diszkrimináció esetén [68, 128]. Előbbi esetben a konkrét választ negatív megerősítéssel kapcsolatos tapasztalat (emlékezés) biztosíthatja csak. A negatív megerősítés hatástalansága magyarázza, hogy miért lassúbb a habituatio és a kioltás a hippocampus állatnál [43, 44, 69, 98, 104, 117], továbbá, hogy miért nem tud az állat különbséget tenni eltérő nagyságú pozitív megerősítést nyújtó célok között (azaz, hogy miért nem jegyzi meg a kevésbé jutalmazó hatású célt), [34, 44, 93].

Hasonlóképpen értékelhető az is, hogy minden olyan megerősítési programnál, ahol a jutalom feltétele a mozgás lassulása [106], vagy a válaszok számának csökkenése (DRL, differential reinforcement at low rate) a hippocampus-állat teljesítménye rosszabb a sértetlenénél [29, 104]. Ilyen szituációban az állat vég nélkül ismétli a sikertelen választ, viselkedése tehát valóban megfelel annak, amit embernél perseverationnak nevezünk. Az elmondottak alapján talán nem alaptalan feltételeznünk, hogy a hippocampus-beteg perseveratiós tüneteinek hasonló okai lehetnek. A negatív megerősítés hiánya olyan kísérleti helyzetben, ahol a célválasz bonyolultabb viselkedésláncokat igényel, a perseveratív hajlam természetesen súlyos zavarokat okoz. Ilyen helyzetben az állat eredménytelen viselkedése úgy is értelmezhető, hogy képtelen alternatív hipotéziseket felállítani [68, 76]. Ezt a magyarázatot feltétlenül találónak, de egyúttal feleslegesnek találjuk, mert nem a magatartászavar alapvető okára mutat rá. A hipotézis szerkesztés szükségszerű feltétele az, hogy az állat a sikertelen cselekvést feladja és ezzel alkalmat kapjon újabb cselekvés következményeinek kipróbálására. A negatív megerősítés hiányának szerepe tehát ebben az esetben is belátható. A feltételezés érdekéért ismerjük el viszont azt, hogy állatkísérletes megfigyelések alapján a hippocampus működését egy jellemzően emberinek tekintett képességgel hozza kapcsolatba.

Mielőtt néhány általános következtetést vonnánk le az ismertett adatokból, fontosnak tartjuk, hogy röviden ismertessünk egy olyan új kísérleti lele-

tet, amely a hippocampus és a rövid és hosszútávú memória kapcsolatát egészen új megvilágításba helyezi. Az anatómiai fejezetben ismertettük Andersen és mtsai (1973) elektrofiziológiai vizsgálatát, mely szerint a CA1 és a CA3 areák a hippocampus két független (neo- és subcorticalis) kimeneti régiójának felelnek meg. E megállapítástól inspirálva Boast és mtsai (1975) egészen körülírt elektrolitikus laesiókat eszközöltek a gyrus dentatusban (ami a CA3 areát innervál moharostrendszer eredő régiója) és a CA1 régióban. Ezt követően egytársításos gátló elhárító helyzetben ellenőrizve az állatokat (világosból sötét helyiségbe történő átlépéskor fájdalmas ingert kap az állat; Jarvik és Kopp, 1967) azt a meglepő megállapítást tették, hogy a gyrus dentatus laesiója mind a rövid, mind a hosszú távú memória, a CA1 areáké pedig csak a rövid távú memória zavarait okozzák. Talán felesleges felhívunk rá a figyelmet, hogy a legmeglepőbb e leletben az, hogy a rövid távú memória eltűnése nem akadályozza meg a hosszú távú memória kialakulását. Ez, ha további megerősítést nyer, akkor a korábban említett dualis emlékezési teóriát fogja igazolni, tehát azt, hogy a rövid és hosszú távú memória független tárolási és felidézési folyamatokhoz és neuronális substrátumhoz kötöttek.

Az emberi hippocampus sértését követő jelenségek elemzése alapján csupán az a következtetés látszott megalapozottnak, hogy a hippocampus biztosan kulcsszerepet játszik az emlékezési folyamatban. Az állatkísérletes tények egyrészt arról győzhetnek meg, hogy a sértés következménye lényegében azonos az embernél tapasztaltakkal, tehát ebben az esetben is az emlékezési folyamatok zavaráról van szó, de egy lépéssel közelebb sikerült férkőznünk a zavar természetéhez is.

Az első általános értékű megállapításunk az lehet, hogy a hippocampus sértése nem akadályozza meg, hogy az állat tartósan rögzítse olyan ingerek hatását, amelyek pozitív, megközelítő jellegű magatartást váltanak ki. Ilyen természetű emlékezési folyamatokhoz tehát nincs szükség hippocampusra. Ennek kapcsán az a következtetés kínálkozna, hogy a hippocampus betegnél észlelt maradó emlékezési funkció ugyanígy értelmezhető. Egyelőre ezt elsősorban azért nehéz eldönteni, mert embernél olyan elemi egyszerűségű memória-vizsgálatok, mint amit a kondicionálás bizonyos formái jelentenek, alig történtek és ha igen, csak anekdotikus beszámolókról tudunk. Sokan az ilyen típusú vizsgálatokat talán méltatlannak is tartanák, mi viszont éppen az emberi amnezia megértése szempontjából nélkülözhetetlennek tekintjük.

Állatkísérletben a hippocampus laesio okozta zavarok súlyossága azzal bizonyult arányosnak, hogy mennyi és milyen gátló, negatív hatású ingerre kell reagálnia az állatnak. Ennek alapján arra következtettünk, hogy a hippocampus a negatív, vagy gátló megerősítés szerve. Egyes szerzők (Douglas, 1967; Kimble, 1968) úgy vélték, hogy a hippocampus funkcióját legkimerítőbben a belső gátlás pavlovi terminusa fejezi ki. Mi ezzel azért nem tudunk egészen egyetérteni, mert az emberi hippocampus sértések világosan azt bizonyítják, hogy a hosszú távú memóriában, a *hippocampus sértése előtt tárolt*, bonyolult, tehát a belső gátlás különböző formáit is szükségszerűen igénylő emlékezési folyamatok lényegében érintetlenek maradnak. Állíthatjuk tehát, hogy a hippocampusra e gátló hatások felidezéséhez nincs szükség. A hippocampusra legfeljebb akkor van szükség (ahogy az állatkísérletes adatok is igazolják), amikor a gátló hatást a rövid távú memóriából kell felidézni. A hippocampusnak tehát elsősorban a gátlások rögzítésének dinamikai folyamatában, azaz a megerősítésben van jelentősége. Ezért tartjuk helyesebbnek saját javaslatunkat. (Mellesleg a belső gátlás terminusa elméletileg nem szükségszerűen implikálja a megerősítést.)

Ha elfogadjuk, hogy a hippocampus működésének ez az értelmezése helytáll, akkor következő nehéz kérdésekre kell még választ adnunk:

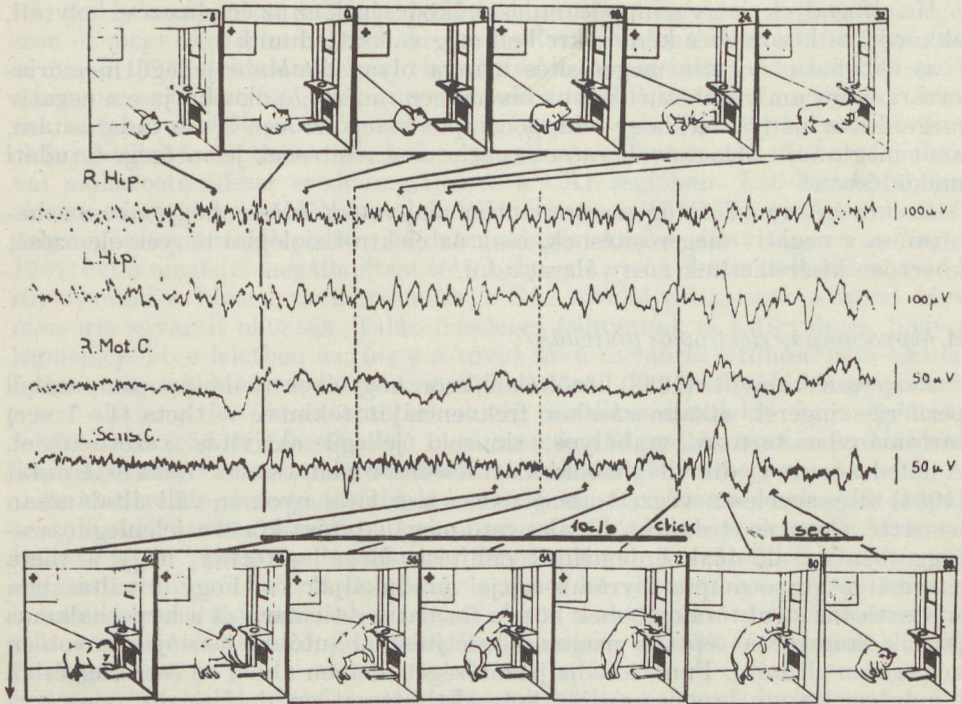
a) okozhat-e negatív megerősítés hiánya olyan *általános* jellegű memóriazavart, mint amit embernél látunk, és ha igen, miért; b) okozhatja-e a negatív megerősítés hiánya azt, hogy a hippocampus beteg azt sem képes tudatosítani, amit megtanult. Más szóval, van-e negatív megerősítésnek jelentősége a tudati működésben?

Ezekre és arra a fiziológiai szempontból alapvető kérdésre, hogy mi a mechanizmusa a negatív megerősítésnek, csak az elektrofiziológiai tények elemzését követően kísérhetünk meg választ adni.

A hippocampus elektromos aktivitása

Jung és *Kornmüller* (1938) közölték először, hogy éber nyúl hippocampusából perifériás ingerek alkalmazásakor frekvenciáját tekintve a theta (4—7 sec) tartományba tartozó, szabályos, sinusoid jellegű aktivitás vezethető el. A felfedezés a második világháború alatt feledésbe ment és csak *Green* és *Arduini* (1954) több speciesen végzett, rendszeres vizsgálatai nyomán vált általánosan ismertté. *Green* és *Arduini* több alapvető megállapítása közül a jelenlegi összefüggésben az alábbiak érdemelnek említést. Megállapították, hogy a theta ritmust a hippocampus pyramis-sejtjei produkálják és, hogy kiváltásában subcorticalis struktúrák, többek közt a formatio reticularis és a hypothalamus játszik szerepet a septalis magok közvetítésével (utóbbi laesióját követően véglegesen eltűnik). Funkcionális jelentőségét illetően abból az összefüggésből kiindulva, hogy a hippocampalis theta aktivitással egyidejűleg diffus neocorticalis deszinkronizáció (tehát az ébrenlétre jellemző aktivitás) jelentkezik, arra következtettek, hogy a theta aktivitás az archicortex sajátos aktivált, vagy ébredési (arousal) ritmusa.

Ezt az interpretációt először határozottan saját vizsgálataink cáfolták (*Grastyán* és *mtsai* 1959). Éber, implantált elektródokkal ellátott macskák hippocampusából elvezetve egyszerű diszkriminált megközelítő és elhárító tanulási helyzetben az alábbi megfigyeléseket tettük. Az állat számára új, szokatlan vagy az adott környezetben irreleváns, bizonytalan jelentőségű ingerek (pl. hívó hang, tükör) markáns lassú (4—5/sec) theta hullámokat, biztosan felismerhető és az állat számára jelentős ingerek (pl. a táplálék látványa) pedig határozott deszinkronizációt indukáltak. Az utóbbival egyidejűleg többnyire szinkronizált, lassú aktivitás jelentkezett átmenetileg neocorticalis struktúrákban (pl. en arceau ritmus a motoros kéregben). E megfigyelésekkel teljes összhangban álló jelenségeket észleltünk a kondicionálás során. A tanult válasz kiépítésének korai stádiumában a feltételes szignál hatására nagy amplitúdójú, lassú (4/sec) theta aktivitás jelentkezett, mely a conditionálás előrehaladásával fokozatosan gyorsult, míg végül határozott deszinkronizáció vette át a helyét. Az EEG regisztrálással párhuzamosan végzett filmregisztrálás segítségével minden kétséget kizáróan megállapítható volt, hogy a lassú theta aktivitás az állatnak a feltételes hangforrásra irányított orientációs-exploratív tevékenységével esik egybe (7. ábra), a deszinkronizáció pedig akkor jelentkezik, amikor a célválasz latenciaideje az orientációs tevékenység csökkenése (vagy eltűnése) miatt minimálisra csökken, tehát automatikussá válik a tanult válasz. (Mielőtt továbbmennénk, szükségesnek tartjuk leszögezni, hogy mi a hippocampus aktív működési állapotát kezdettől fogva a hippocampalis deszinkronizációval hoztuk összefüggésbe, tehát ilyen értelemben nagyobb jelentőséget tulajdonítottunk neki, mint a theta ritmusnak. Az irodalom ezt következetesen negligálta és a deszinkronizációs mintának csak *Stumpf* (1965) nyú-



7. ábra. Diszkriminált instrumentális megközelítő (táplálékszerző) válasz egyidejű film és EEG regisztrálásakor megállapítható, hogy a hippocampalis theta hullámok akkor jelentkeznek, amikor az állat tájékozódó magatartása a feltételes hangforrásra irányul. A feltételes hangforrás a képek jobb oldalán látható etetőszerkezet alatti fekete téglalappal azonos. A képek feletti számok a filmkockák számát, a + jel a hanginger bekapcsolását jelzik. R. Hip. és L. Hip. : jobb és baloldali dorsalis hippocampus : R. Mot. C. : jobb o. motoros kéreg : L. Sens. C. : bal o. somato-szenzoros kéreg

lon, akut kísérletben nyert adatainak közlését követően kezdett jelentősége tulajdonítani.) Fenti megállapításaink meglehetősen nagy visszhangot keltettek a szakmai irodalomban és több mint két évtizede folyó vitát indítottak el, melynek során sokan megerősítették és sokan tagadták az általunk leírt korrelációt.

Az álláspontok ma nagyjából két csoportba sorolhatók. Az egyik szerint, ide soroljuk sajátunkat is, a hippocampus theta ritmusa inkább az információ feldolgozás szenzoros oldalán folyó eseményekkel, a másik szerint motoros jelenségekkel, közelebbről olyan nem automatikus aktusokkal korrelál, amelyet az akaratlagos mozgás terminusa foglal össze. Az utóbbi álláspontot legkövetkezetesebben *Vanderwolf* (1971) képviseli. *Vanderwolf* álláspontját elsősorban azzal támadhatnánk, hogy olyan fogalmat használ a theta aktivitással korreláló magatartás leírására, amelyet súlyos és vég nélkül vitatható filozófiai konnotációk terhelnek. Épp emiatt hasznosabbnak találjuk, ha objektíven megítélhető tényekkel, nevezetesen azzal érvelünk ellene, hogy igen gyakran figyelhető meg markáns theta aktivitás tökéletesen mozdulatlan állatnál is. Azt az érvet, hogy ilyen esetekben akaratlagos mozdulatlanságról lehet szó, azzal háríthatjuk el, hogy passzív elhárító válasz kapcsán, ami akaratlagos mozdulatlanságnak is minősíthető, a hippocampus aktivitás legalábbis macskánál, deszinkronizált. Az irodalomban található nézeteltérések mögött sajnos nagyon gyakran az az egyszerű ok áll, hogy különböző specieműveknél

MELLERIL®

draszé 25 mg; draszé 100 mg
retard tableta 200 mg

THIORIDAZINUM

Széles hatásspektrumú neurolepticum. A normális szellemi tevékenységet és a motoros aktivitást csak minimálisan korlátozza. Anxiolytikus és thymoleptikus hatáskomponense révén egymagában vagy antidepressívumokkal kombinálva, depressív állapotokban is alkalmazható.

JAVALLATOK: Schizophrenia acut és chronicus esetei: psychosisis maniaco-depressiva; organikus psychosyndromák; depressív állapotban magában, valamint antidepressívumokkal kombinálva; epilepsiás magatartászavarokban a megfelelő anticonvulsiv terapia mellett; neurosisok, psychosomatikus panaszok, alvászavarok megszüntetésére; alkoholelvonó kúrában az elvonási tünetek enyhítésére; nőgyógyászatban a hormonális változásokkal összefüggő feszültségi állapotok enyhítésére; belgyógyászatban az alapbetegséget kísérő psychés feszültség csökkentésére; prae- és postoperatív állapotban a szorongás és feszültség csillapítására.

ELLENJAVALLATOK: MAO-inhibitorokkal együtt nem alkalmazható; ezek szedése után a Melleril-therapia előtt 3–6 hetes szünetet kell tartani. Comatosus állapotban, súlyos cardialis károsodás esetén, valamint terhességben és gyermekeknek két éves kor alatt nem adható. Phenothiazinokra érzékeny egyéneknek nem ajánlott. Emelkedett intraocularis nyomás, ill. glaucoma esetén csak kis adagokban alkalmazható.

ADAGOLÁS: Adagolása individuális. A medicatiót ajánlatos kisebb adagokkal kezdeni, s fokozatosan növelni a kívánt therapiás hatás eléréséig. Átlagos napi adag felnőtteknek ambulans therapiában 25–150 mg, egyenlő részletekben.

Chronikus psychosisisok hosszan tartó kezelésére az átlagos adag naponta 100–300 mg, acut psychosisisok intézeti kezelésére 100–600 mg/die.

Gyermekek napi adagja 0,5–2 mg testsúlykilogrammonként, egyenlő részletekben.

A retard tableta 24 órán keresztül egyenletes vérszintet biztosít.

MELLÉKHATÁSOK: Extrapyramidalis jelenségeket ritkán okoz. Szájszárazság, mérsékelt hypotonia, gyomorpanaszok, fejfájás, érzékeny egyéneknek bőrtünetek, májártalom, leukopenia, agranulocytosis, EKG-elváltozások, rhythmus-, vezetési és endocrin zavarok (amenorrhoea, galactorrhoea, késleltetett ejaculatio), továbbá retinopathia előfordulhatnak.

FIGYELMEZTETÉS: A fájdalomcsillapítók, altatók és narcotiumok hatását potenciálja. Járművezetőknek, magasban vagy veszélyes gépen dolgozóknak a készítmény szedése tilos! Alkalmazásának időtartama alatt szeszes italt fogyasztani nem szabad! Melleril-kúra alatt a vérkép és májfunkció rendszeresen ellenőrzendő.

Ambulans kezelésben (depressiós suicidium lehetősége!) fokozott óvatosság és szigorú orvosi felügyelet szükséges.

Társadalombiztosítás terhére a retard tablettát csak idegbeteg-gondozó intézetek, idegszakrendelések rendelhetik, és csak a nagy psychiatria körébe tartozó kórképek esetén. A 100 mg-os draszé csak fekvőbeteg-gyógyintézetek részére van forgalomban. A 25 mg-os draszét idegbeteg-gondozó intézetek és idegszakrendelések rendelhetik. Körzeti, üzemi stb. orvosok csak idegszakrendelés vagy fekvőbeteg-gyógyintézeti elme-, idegostályi javaslatára, a javaslat keltétől számított két hónapon belül rendelhetik.

20 draszé à 25 mg 29,50 Ft

100 draszé à 100 mg 510,— Ft

10 retard tableta à 200 mg 104,— Ft

® = SANDOZ

Egyt

GYÓGYSZERVEGYÉSZETI GYÁR, BUDAPEST



GRANI

PSYCHOVEGETATIV REGULATOR

Hatástaniilag átmenetet képez a minor tranquillansok és az enyhe psychoenergeticumok között. Hatásának, amelyet a limbikus rendszeren keresztül fejt ki, egyrészt jellemzője a feszültségoldás, másrészt a vegetatív panaszok csökkentése. Anxiolytikus hatását a koncentrációképesség és munkaintenzitás csökkentése nélkül fejt ki; nappali álmoságot nem okoz. Myorelaxans és cardiodepressiv hatása nincs.

JAVALLATOK: Feszültséggel, vegetatív zavarokkal, enyhe anxietással járó betegségek, azon kis pszichiatriai kórképek, amelyeket az előbbieket mellett indítékhiány, fáradtság, reaktív depresszió, apathiás, inaktív állapotok jellemeznek.

Belgyógyászati therapiában adjuvánsként, pseudoanginás fájdalom megszüntetésére önmagában is, súlyosabb anginákban pedig tüneti adjuváns kezelésre. Climaxos panaszok befolyásolására — az esetek jellegétől függően — önmagában vagy hormonál kombinálva. Alkoholelvonási syndroma, valamint praedelirosus, delirosus állapotok vegetatív és izgalmi tünetei.

A myorelaxans hatás hiánya következtében olyan kórképek esetén is alkalmazható, amelyekben az izom-relaxatio kontraindikált vagy nemkívánatos (myasthenia gravis, myopathiák, neurogen izom-atrophiák).

ADAGOLÁS: Felnőtteknek: általában naponta 1–3-szor 1–2 tabletta (50–300 mg/die). Alkalomszerű szedés esetén 1–2 tabletta. A megfelelő tolerancia és a vigilitas



GRANDAXIN®

tabletta

csökkenésének hiánya miatt az orvos által szükségesnek tartott mennyiségben adható, és nem szükséges az alkalmazandó adagok fokozatos növelése.

MELLÉKHATÁSOK: A Grandaxin mellékhatásokat csak ritkán és kismértékben okoz. Átmenetileg előfordulhatnak gastrointestinalis panaszok, bőrviszketés, elvértve exanthema; ez utóbbi esetben a kezelés felfüggesztendő.

FIGYELMEZTETÉS: Alkalmazása fokozott elővigyázatosságot igényel, ezért főleg gépjárművezetők, magasban vagy veszélyes gépen dolgozók csak az orvos által, az egyéni érzékenységeknek megfelelően előírt adagban szedhetik.

Túlzott élnétség és aktivitás, esetleg larvált agressio felszínre kerülése is előfordulhat, ami a dosis csökkentésére vagy elhagyására megszűnik.

Bár teratogen hatást nem észleltek, a készítmény alkalmazása — más tranquillo-sedativumokhoz hasonlóan — a terhesség első harmadában mégsem ajánlatos.

MEGJEGYZÉS: Társadalombiztosítás terhére csak abban az esetben rendelhető, ha a beteg gyógykezelését más — szabadon rendelhető — gyógyszer megfelelően nem biztosítaná.

CSOMAGOLÁS:

20 tablettà à 50 mg tofizopamum 14,40 Ft.

SZETI GYÁR, BUDAPEST

FRENOLON®

draszé 5 mg
draszé 25 mg
ampulla 1 ml (5 mg)

NEUROLEPTICUM
METOFENAZATUM

A chlorpromazinnál lényegesen erősebb neurosedatív hatású és kisebb toxicitású phenothiazin-származék. Vérnyomásesést, collapsust, tachycardiát nem okoz, hypnotikus hatása enyhe.

JAVALLATOK: *Psychiatriában:* schizoprenia paranoid, hebefren, cataton formáinak akut és krónikus esetei, schiziform reakció, mania akut alakjai, oligophrenia izgalmi állapotai, cerebrovascularis insufficienciával kapcsolatos psychosisok.

Ideggyógyászatban: anxiétasszal, emotionális zavarral színezett neurosisok — különösen organikus eredetű szorongásos állapotok — „szerv-neurosisok” stb. *Belgyógyászatban, paediatricában, sebészetben, szülészet-nőgyógyászatban, onkológiában stb.:* nyugtatásra, hányáscsillapításra, műtétek, orvosi vizsgálatok előkészítésére önmagában vagy adjuvánsként.

ELLENJAVALLATOK: Epilepsia, leukopenia, súlyos vese- és májartalom, barbiturát, alkohol, narcoticum okozta coma.

ADAGOLÁS: A Frenolon kezdeti adagja felnőtteknek általában napi $3 \times 5-10$ mg, ez fokozatosan — különösen psychiatriai kórképekben — 3×25 mg-ra növelhető. Az egyénileg megállapított fenntartó adag napi $10-25$ mg, mely hosszú ideig adható. Amint a Frenolon egyszeri adagja a 25 mg-ot eléri vagy meghaladja, célszerű a Frenolon 25 mg-os draszét alkalmazni.

Csecsemő- és gyermekgyógyászatban az optimális napi adag $1-2$ mg/kg per-os, $3-6$ részletben.

Felnőtteknek az injekcióból általában $3 \times 1-2$ amp./die, mely szükség esetén $3 \times 1-4$ amp. mennyiségre növelhető.

MELLÉKHATÁS: Parkinsonoid syndroma, mely az adag csökkentése vagy a gyógyszer elhagyása után gyorsan megszűnik és antiparkinsonos gyógyszerekkel jól befolyásolható, esetleg megelőzhető.

Ritkán szédülés, szájszárazság, székrekedés, enyhe hypnotikus hatás.

FIGYELMEZTETÉS: Alkalmazása fokozott elővigyázatosságot igényel. A kúra tartama alatt járművet vezetni, magasban vagy veszélyes gépen dolgozni, szeszes italt fogyasztani tilos!

Társadalombiztosítás terhére szakrendelések (ideggyógyászok) szabadon rendelhetik. Egyébként csak szakrendelés javaslatára, a javaslatban meghatározott időtartamú, legfeljebb a javaslat keltétől számított 2 hónapon belül történő gyógykezelést céljára rendelhető. A javaslatot adó szakrendelést és a szakrendelés keltét a vényen fel kell tüntetni.

A 25 mg-os draszé csak fekvőbeteg-gyógyintézetek részére van forgalomban.

50 db draszé (5 mg) 14,50 Ft
500 db draszé 25 mg 365,— Ft
5 x 1 ml amp. 5 mg 8,20 Ft

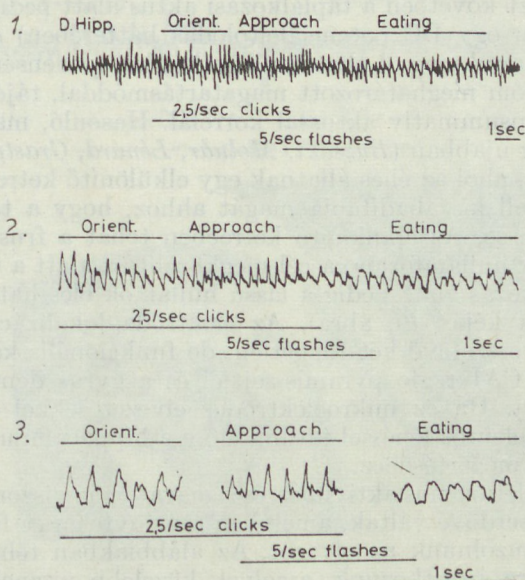
Egyt

GYÓGYSZERVEGYSZETI GYÁR,
BUDAPEST



nyert adatokat állítanak szembe. A pszichofiziológiai vizsgálatok kedvence és leggyakoribb objektuma a patkány, utóbbi és a macska hippocampus elektromos aktivitása azonban jelentősen különbözik. Patkánynál a theta sáv magasabb (7—11/sec) és a macskánál megfigyelhető markáns deszinkronizációt ritkán látni. Ha a patkány theta aktivitásának felső sávja azonosítható lenne a macska hippocampus deszinkronizációjával, akkor az ellentmondások többsége máris eltűnne. Ez azonban egyelőre indokolatlan. A speciesek közti ellentmondások feloldása szempontjából sokat ígér az az újabb adat (McGowan—Sass, 1973), mely szerint a patkány ventralis hippocampus a hasonló aktivitás változásokat mutat mint a macska dorsalis hippocampus.

A theta-magatartás korreláció vita egyik kiemelkedő alakjának, Adey-nek (1967) az álláspontja azonos a sajátunkkal annyiban, hogy a theta aktivitást elsősorban a hippocampusban folyó információ feldolgozással hozza összefüggésbe, két szempontból azonban jelentősen különbözik is. Ezekre jelentőségük miatt ki kell térnünk. Saját leleteink szerint a kondicionálás végső stádiumában a hippocampus aktivitása deszinkronizált. Adey és mtsai (1960) ezzel szemben egyrészt azt állítják, hogy a theta aktivitás mindvégig perzisztál, másrészt, hogy a 6/sec-os theta ritmus a helyes megközelítő válaszok specifikus elektromos kísérő jelensége. Az első állítással szemben mi azt hozhatjuk fel, hogy Adey kísérleteiben a theta aktivitás azért marad fenn mindvégig, mert a mi kísérleti helyzetünkkel ellentétben az állatnak két cél között kell választania. Ez természetesen állandóan bizonytalanná teszi az állat számára a környezetet és a helyes választás érdekében minden esetben tájékozódnia kell. Ebben az értelemben Adey lelete nincs ellentmondásban a mi álláspontunkkal. Ami azt a



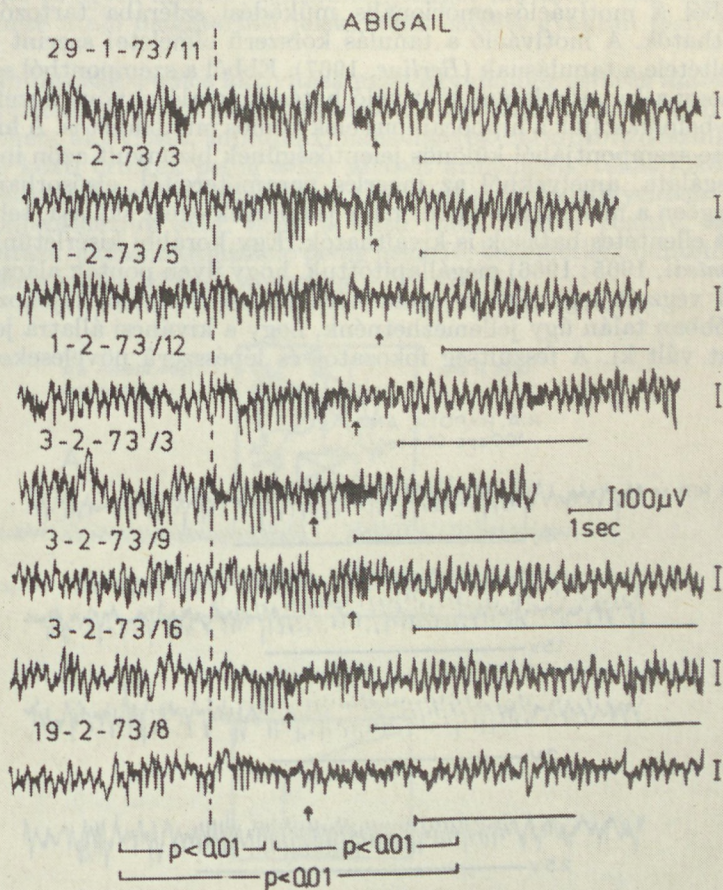
8. ábra. Diszkriminált instrumentális megközelítő helyzetben végrehajtott válasz három különböző fázisát (orientáció a szignálra, a cél felé közelítés és evés) egy a CA1 régióban regisztrált komplex theta hullám két komponensének három kombinációban való megjelenése jellemzi. 1, 2 és 3 a magnetofonon rögzített hippocampogram három különböző sebességgel visszajátszott és EEG-n regisztrált változata. D. Hipp.: dorsalis hippocampus: Orient: orientáció: Approach: a cél közelítése: Eating: az evés aktusa: 2,5/sec clicks: a diszkriminált kopogó hanginger: 5/sec flashes: a működő etető jelező villanó fényinger

másik állítást illeti, hogy a 6/sec-os theta aktivitás a helyes megközelítő válasz elektromos megfelelője, magát a tényt mi is megerősíthetjük, de az értelmezést helytelennek tekintjük. A theta aktivitás frekvenciája a kondicionálás során valóban fokozatosan gyorsul és végül a 6/sec-os értéket is eléri, de ez, alább ismertetendő ingerléses adataink szerint inkább az aktuális motivációs állapot intenzitását tükröző jel. A helyes célválasz speciális jelének azért sem tekintetjük, mert a kondicionálás korábbi stádiumában alacsonyabb theta frekvenciák mellett is gyakran végez az állat helyes válaszokat. Mellesleg *Elazar* és *Adey* (1966) spektrális denzitások szerint elemzett adatai is saját értelmezésünket támogatják. Ábráikon ugyanis világosan megállapítható, hogy overtraining alatt, amikor a helyes válaszok száma 100%-ot ér el a 6/sec-os spektrális csúcs eltűnik, és olyan kép alakul ki, amelyet mi deszinkronizációnak nevezünk. Erre viszont az lehet az ellenérv, hogy a kondicionálásnak ebben a stádiumában a hippocampus már nem vesz aktívan részt a magatartás szervezésében.

A közelmúlt években saját kísérleteink egyre inkább arról győztek meg bennünket, hogy a theta aktivitás frekvencia jellemzői nem meritik ki a magatartási mutatókat. Bizonyos speciális régiókban regisztrálva (főként a CA1 regio és a gyrus dentatus határán) feltűnt, hogy a theta hullám sajátos, jól elkülöníthető alakváltozásokat is mutat, amelyek pontos összefüggést mutattak az instrumentális válasz lezajlása közben észlelhető magatartás változásokkal. Ahogy a 8. ábrán látható, a feltételes szignál adásának kezdetén, amikor az állat tájékozódik, olyan theta sorozat jelentkezik amelynek egyes hullámai két jól elkülöníthető, ellentétes polaritású komponensből, egy rövidebb tartamú, túszerű és egy lassú, delta szerű hullámból tevődik össze. Amikor az állat megpillantja az etetőt (a legbiztosabb hatású környezeti inger) és közeledik feléje a hullámkomplexus lassú hullámú része eltűnik és csak a túszerű komponens marad meg, ezt követően a táplálkozási aktus alatt pedig a túszerű hullám tűnik el (sejthetően egy DC potenciálettolódás hátterében) és csak a lassú, delta komponens marad meg. A theta hullám két komponensének három kombinációja tehát három meghatározott magatartásmóddal, tájékozódással, célválasszal és egy consummativ aktsussal korrelál. Hasonló, markáns összefüggést figyeltünk meg újabban (*Buzsáki, Molnár, Lénárd, Grastyán*, 1975) olyan kísérleti helyzetben, ahol az éhes állatnak egy elkülönítő ketrecből instrumentális cselekvéssel kell kiszabadítania magát ahhoz, hogy a táplálékkal megerősített célt elérhesse. Az elkülönítő ketrecben tehát a frustratio fázisában a fent leírt komplex hullámforma, a cél megközelítése alatt a túszerű komponensek, a táplálkozás alatt pedig a lassú hullámok éles határral elkülönülő szakaszai uralják a képet (9. ábra). Az elektróda lokalizációja azt sejteti, hogy a két hullám összetevő két független, de funkcionális kapcsolatban álló generátor (talán a CA1 regio pyramis-sejtjei és a gyrus dentatus granularis sejtjei) produktuma. Ha ez mikroelektródás elvezetésekkel eldönthető lesz, akkor úgy véljük, jelentős lépéssel jutunk előre a hippocampuson belüli dinamikus kapcsolatok megértéséhez.

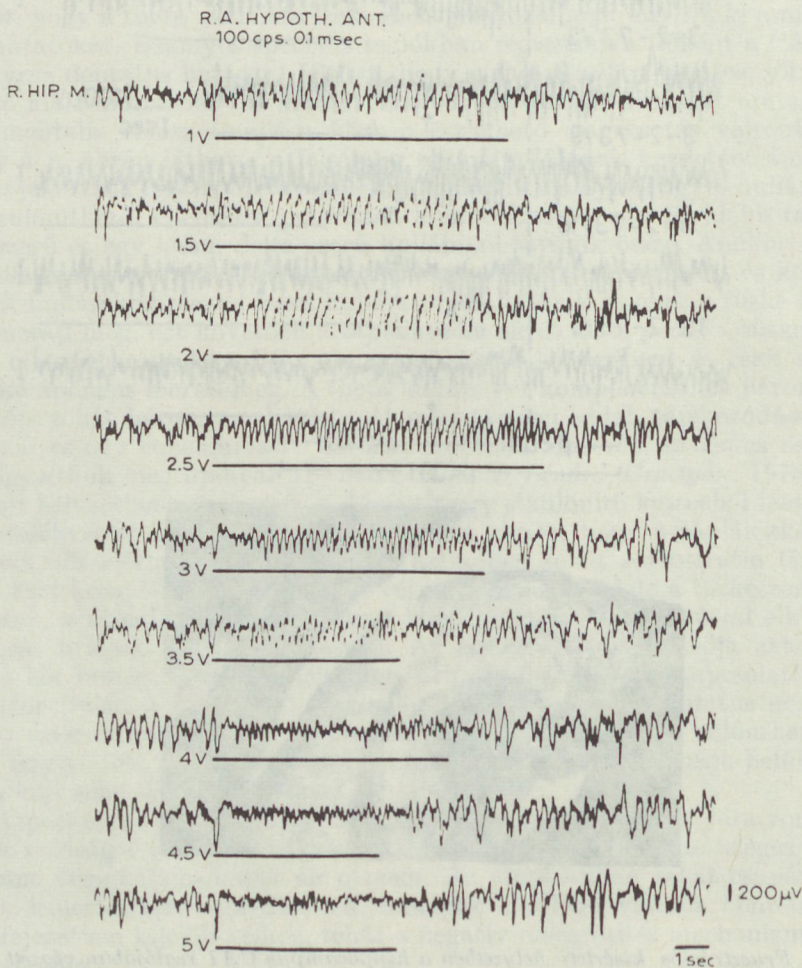
A hippocampus elektromos aktivitása és a magatartás viszonyára vonatkozó tények valóságos őserdővé váltak, amelyben reménytelen és felesleges fáradozás lenne végigkalauzolni az olvasót. Az alábbiakban tehát csupán olyan adatok ismertetésére szorítkozunk, amelyek közelebb visznek bennünket az előző fejezetben kijelölt célhoz, tehát a negatív megerősítés mechanizmusának megértéséhez.

Jól ismert tény, hogy a hypothalamus elektromos ingerlésével a természetes magatartást minden szempontból utánzó, koordinált locomotoros aktusok válthatók ki. E hatások abból a szempontból is fiziológiásak, hogy jelentkezésük során az állat „értelmesen” azaz korábbi tapasztalatainak megfelelően igazol-



9. ábra. Frusztrációs kísérleti helyzetben a hippocampus CA1 régiójában végzett regisztráláskor a 8. ábrán látható hullám komplexus három változata az elkülönítő ketrecben, a cél megközelítése és az evés alatt jelentkeznek. A regisztrátumok feletti számok a kísérlet dátumát és az ülés számát jelzik. A függőleges szaggatott vonal az elkülönítő ketrec ajtajának kinyílását, a nyilak a táplálék elérését jelzik. A három helyzetben észlelt theta aktivitás frekvenciája szignifikáns eltérést mutat

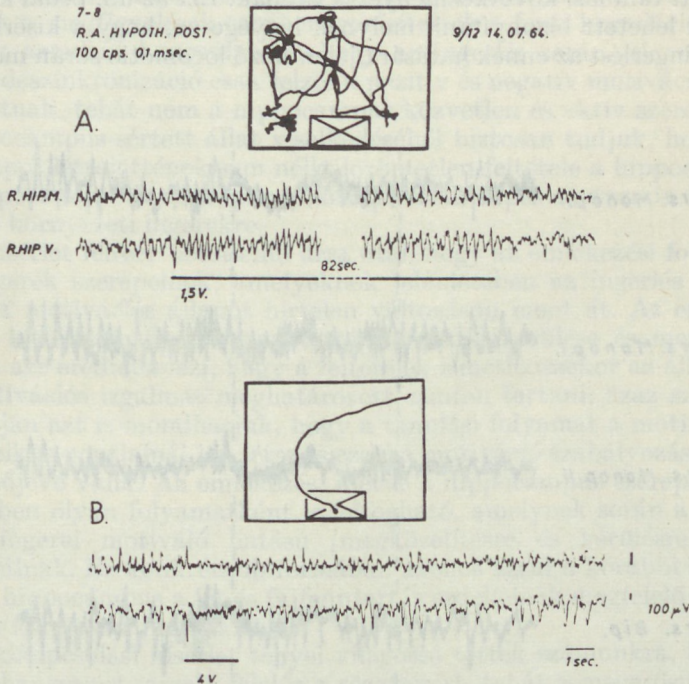
dik a környezet ingeréhez. Joggal beszélhetünk tehát arról, hogy a hypothalamusból a motivációs-emocionális működési szférába tartozó jelenségek mozgósíthatók. A motiváció a tanulás korszerű elméletei szerint nélkülözhetetlen feltétele a tanulásnak (Berline, 1967). Ebből a szempontból sem meglepő tehát, hogy a hypothalamus motiváló hatású ingerlései következetesen és jellemzően befolyásolják a hippocampus elektromos működését is. A hippocampus megértése szempontjából különös jelentőségűnek bizonyult azon ingerlési pontok vizsgálata, amelyekből az ingerlés paramétereitől, elsősorban intenzitásától függően a motivációs-emocionális jelenségek egész skálája, tehát homlok-egyenest ellentétes hatások is kiválthatók. Egy korábbi kísérletünkben (Grastyán és mtsai, 1965; 1966) megállapítottuk, hogy ilyen pontok alacsony feszültségekkel végzett ingerlése az egész környezetre irányuló, tájékozódó-kereső legáltalában talán úgy jellemezhetnénk, hogy a kíváncsi állatra jellemző magatartást vált ki. A feszültség fokozatos és lépésszerű növelésekor a mozgás



10. ábra. A dorsalis és ventralis hippocampus régiók határterületében (R. Hip. M.) regisztrált hippocampus aktivitás az area hypothalamica anterior (R. A. HYPOTH. ANT.) fokozatos növekvő feszültségekkel (konstans frekvenciával és impulzus tartammal) végzett elektromos ingerlésekor a lassú theta aktivitás fokozatosan deszinkronizációba megy át

sebessége nőtt és egyre inkább menekülési jelleget mutatott, míg végül határozott félelemre utaló magatartási jelek, futás helyett gyakran ijedt hátrálás jelentkezett.

A hippocampus elektromos aktivitása ezzel egyidejűleg szintén szabályszerű és jellemző változásokat mutatott. Nevezetesen alacsony, küszöb körüli feszültségek lassú theta aktivitást, supramaximális ingerek határozott deszinkronizációt, a kettő közti értékek pedig a két állapot átmeneteit, tehát fokozatosan gyorsuló theta aktivitást produkáltak (10. ábra). E megfigyelések alapján indokoltan állapíthatjuk meg, hogy a lassú theta ritmus pozitív, kellemes jutalmazó hatású, a deszinkronizáció pedig negatív, kellemetlen, büntető hatású motivációs-emocionális állapot mutatója.

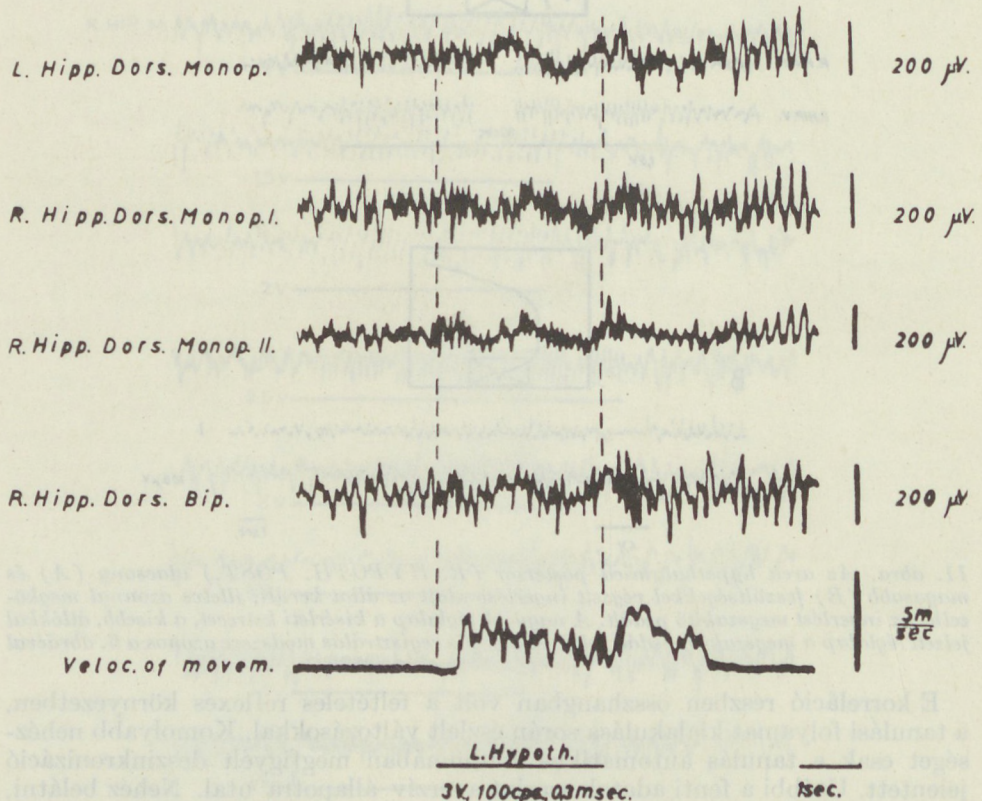


11. ábra. Az area hypothalamica posterior (R. HYPOTH. POST.) alacsony (A) és magasabb (B) feszültségekkel végzett ingerlése alatt az állat kerüli, illetve azonnal megközelíti az ingerlést megszakító pedánt. A nagyobb téglalap a kísérleti ketrecet, a kisebb, átlókkal jelzett téglalap a megszakító pedánt jelzi. A mozgás regisztrálás módszere azonos a 6. ábrával

E korreláció részben összhangban volt a feltételes reflexes környezetben, a tanulási folyamat kialakulása során észlelt változásokkal. Komolyabb nehézséget csak a tanulás automatikus stádiumában megfigyelt deszinkronizáció jelentett. Utóbbi a fenti adatok szerint averzív állapotra utal. Nehéz belátni, hogy miért válik a szignál a tanulás automatikus stádiumában averzív hatású ingerré. Elhárító kondicionálás esetén elképzelhető, hogy a szignál a veszélyhelyzetben folyamatosan meglevő lappangó félelmet fokozza olyan intenzitásig, amit az állat tűrhetetlennek érez és ezért menekül. Táplálkozási helyzetben, ugyanez a magyarázat azzal a feltételezéssel egyértelmű, hogy a feltételes jel hatására az állat éhsége fokozódik a cél megközelítését motiváló averzív szintig. Saját szubjektív élményeink ezzel szemben elsősorban azt sugallnák, hogy a szignál inkább az averzív állapot megszűnését, tehát nem félelmet és éh-

séget, hanem reményt és étvágyat kelt és e pozitív motivációs állapot hatására végzi el a célválaszt az állat. Feltételezhetjük végül azt is, hogy az állatnak feltételes jel hatására megjelenő reakciója olyan differenciált válasz, amelyben a cél ingereinek pozitív és a környezet többi és túlsúlyban levő ingereinek negatív motiváló hatása együttesen hat. Könnyen belátható, hogy a két hatás együtt nagyobb biztonsággal juttathatja az állatot a célhoz, mint bármelyik külön. Eszerint a hippocampalis deszinkronizációban az averzív hatás túlsúlya tükröződne. Ezt az értelmezést egy alább ismertetendő kísérlet meggyőzően fogja támogatni.

A fent leírt ingerlések egyik legérdekesebb és a jelenlegi összefüggésben legfontosabb hatásáról még nem tettünk említést, nevezetesen arról, hogy a következőket azonos feltételek mellett végzett ingerléseknek maradandó magatartási, tehát tanulási következményei is vannak. Ezt az ún. pedál kikapcsolási technikával lehetett bizonyítani, melynek lényege az, hogy a kísérletező által bekapcsolt ingerlést az ennek hatására jelentkező locomotio során maga az állat



12. ábra. A hypothalamus elektromos ingerlésével kiváltott hippocampalis elektromos aktivitás és mozgás sebességváltozások együttes regisztrálása. A mozgásregisztrálás elektronikus módszerrel, a sebességváltozások értékelése pedig egy erre a célra szerkesztett automatikus számítóberendezéssel történt. A felső négy görbe a bal o. és jobb o. dorsalis hippocampus regio mono- és bipolaris regisztrátumainak felel meg (L. és R. Hipp. Dors. Monop. és Bip.), az utolsó görbe a mozgás automatikusan és egyidejűleg regisztrált sebességváltozásait tünteti fel. A mozgás-sebesség regisztrátum tüskeszerű hullámain a galoppozó állat fejmozgásai okozzák. A görbe amplitúdó csökkenése a mozgás sebesség fokozatos csökkenésének felel meg. A szaggatott függőlegesek az ingerlés periódusát jelzik.

kapcsolhatja ki, a környezet meghatározott pontján elhelyezett tárgy (pedál) megérintésével. E technika segítségével megállapítható volt, hogy olyan esetekben, amikor az állat gyenge intenzitású, folyamatos lassú theta aktivitást kiváltó ingerlést szakított meg, ez azzal a következménnyel járt, hogy a következő ingerlések során egyre határozottabban kerülni kezdte a pedált. Intenzív, deszinkronizált hippocampalis aktivitással kísért ingerlések esetében pedig ennek fordítottját, tehát azt figyeltük meg, hogy az állat az egymást követő ingerlések során egyre határozottabban megközelíti a pedált (11. ábra).

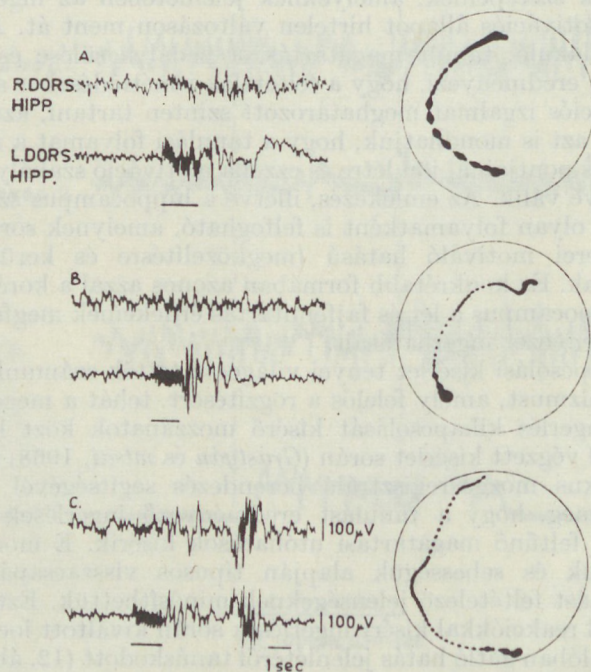
A pedállal kapcsolatos tanult megközelítő és kerülő magatartásból egyértelműen arra lehetett következtetni, hogy az állat egyik esetben fenn akarja tartani, a másik esetben meg akarja szüntetni az ingerléssel létrehozott állapotot. Következésképpen a theta ritmussal jellemzett állapotnak kellemes, jutalmazó, a deszinkronizációval kísértnek pedig averzív, büntető hatású állapotnak kell lennie. Ezek a megfigyelések tehát megerősítették a fenti korrelációt. Fontosnak tartjuk azonban hangsúlyozni, hogy az ingerlés során jelentkező theta ritmus és a deszinkronizáció csak jelzői a pozitív és negatív motivációs-emocionális állapotnak, tehát nem a hippocampus közvetlen és aktív szerepét tükrözik. A hippocampus sértett állat viselkedéséből biztosan tudjuk, hogy még az averzív állapot létrejöttének sem nélkülözhetetlen feltétele a hippocampus épisége. A hippocampus állat csupán emlékezni nem képes az averzív hatásokkal kapcsolatos környezeti ingerekre.

A fenti kísérlet félreérthetetlenül arra utal, hogy az emlékezési folyamatban azok az ingerek szerepelnek, amelyeknek jelenlétében az ingerlés megszűnt, tehát ahol a motivációs állapot hirtelen változáson ment át. Az ennek eredményeként kialakuló, tanult magatartás, a pedál kerülése és megközelítése végső soron azt eredményezi, hogy a feltételek ismétlődésekor az állat képessé válik a motivációs izgalmat meghatározott szinten tartani, azaz szabályozni. Ennek alapján azt is mondhatjuk, hogy a tanulási folyamat a motivációs változások kritikus pontjainál jön létre és ezzel a motiváció szabályozásának alapvető tényezőjévé válik. Az emlékezés, illetve a hippocampus szerepe ebben az összefüggésben olyan folyamatként is felfogható, amelynek során a környezet közömbös ingerei motiváló hatású (megközelítésre és kerülésre készítő) ingerekké válnak. Ez konkrétan azonos azzal a korábbi állításunkkal, hogy a hippocampus a lét és fajfenntartás érdekeinek megfelelő válogatással rögzíti a környezet ingerhatásait.

A pedál kikapcsolási kísérlet tényei világossá tették számunkra, hogy azt a sajátos mechanizmust, amely felelős a rögzítésért, tehát a megerősítés mechanizmusát az ingerlés kikapcsolását kísérő mozzanatok közt kell keresnünk. Egy ilyen céllal végzett kísérlet során (*Grastyán és mtsai, 1968*) nagy érzékenységgű elektronikus mozgásregisztráló berendezés segítségével megelégedéssel állapíthattuk meg, hogy a tanulást eredményező ingerlések megszakítását következetesen feltűnő magatartási utóhatások kísérik. E mozgásokat tartamuk, nagyságuk és sebességük alapján típusos visszacsapásos (rebound), tehát gátló hatást feltételező jelenségeknek minősíthettük. Ezt az is igazolta, hogy a rebound reakciókkal kísért ingerlések során kiváltott locomotió fokozatos lassulása valóban gátló hatás jelenlétéről tanúskodott (12. ábra). A rebound reakció mögött álló mechanizmus megerősítő jellegét és rendkívüli hatásosságát az alábbi, öningerlési kísérletből származó megfigyelés tanúsította. Az öningerlési módszer lényege az, hogy az állat egy pedál lenyomásával rövid (általában 0,3 sec) impulzus-sorozatot bocsát egy erre alkalmas területbe implantált elektródán keresztül saját agyába. A pedál lenyomására az ingerlés következményei, saját feltételezésünk szerint megerősítő hatású rebound reakciók tanítják meg az állatot. Az öningerlést okozó pontok tartós ingerlésével loco-

motio is kiváltható, öningerlés esetén azonban az ingerlés rövid tartama miatt az állat a pedál közelében marad. Ha folyamatos öningerlés alatt az ingerlés tartamát hirtelen megnyújtjuk, akkor az állat futásra kényszerül, tehát a rebound reakció a pedáltól távol jelentkezik. Az utóbbi eljárást alkalmazva azt a meglepő megfigyelést tettük, hogy az állat a pedálozási aktust azonnal a környezetnek arra a tárgyára irányítja, amelyiket az inger megszűnése, azaz a rebound reakció jelentkezése alatt pillantott meg. Hogy maradandó következményekkel járó megerősítő hatásról volt szó azt az bizonyította, hogy egyetlen ilyen ingerlést követően egy nappal később az állat a kísérleti környezetben nem az eredeti pedált, hanem azonnal ezt az utoljára megtanult „rebound tárgyat” közelítette meg és manipulálta.

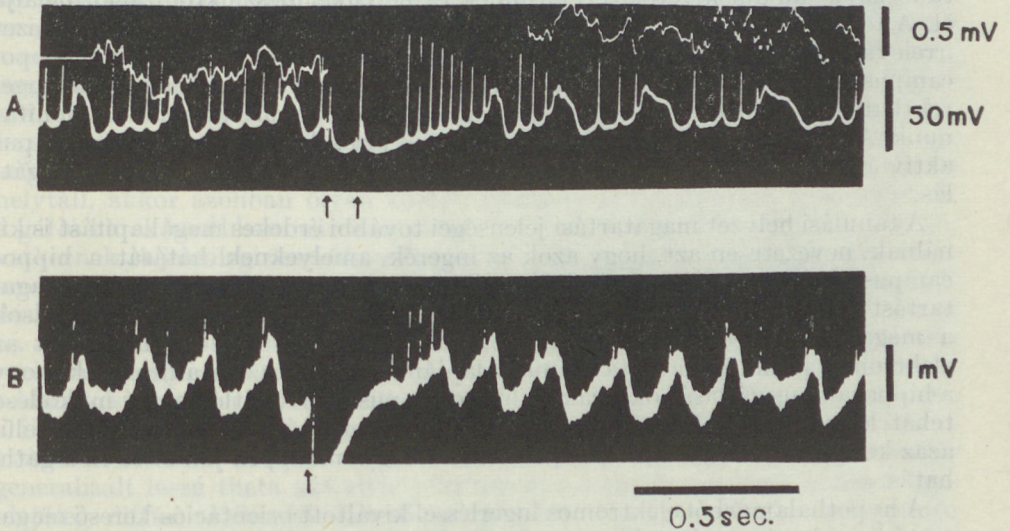
A magatartási rebound reakciókkal egyidejűleg feltűnő és következetes változásokat figyelhettünk meg a hippocampus elektromos aktivitásában is. A lassú theta aktivitással kísért ingerlések kikapcsolásakor, tehát olyankor, amikor pedál kerülési válasz jelentkezett (azaz negatív megerősítést feltételezhettünk), azonnal markáns deszinkronizáció váltotta fel a theta ritmust. A bennünket elsősorban érdeklő negatív megerősítés elektromos korrelátuma ezek szerint deszinkronizáció. Ez megfelelt várakozásunknak, mert külső jelei alapján biztosan averzív hatásúnak ítéltető ingerlések szintén deszinkronizációt okoztak. Meglepetéssel konstatáltuk azonban, hogy az averzív hatású ingerlések kikapcsolását követő pozitív (megközelítést okozó) megerősítő



13. ábra. A lateralis hypothalamus area három fokozatosan növelt feszültséggel végzett elektromos ingerlése (A., B és C.) hengeralakú kísérleti ketrecben egyre nagyobb sebességű visszacsapási (rebound) válaszokat okoz, melyeket a hippocampusban epileptikus jellegű utókisülések kísérnek. Az oscilloscoposan regisztrált mozgásgörbék vastag pontokból álló részei az ingerlés periódusának, apró pontokból álló részei pedig az utóhatásoknak felelnek meg. Az előbbieket közti távolság 100, az utóbbiak közti 20 msec-nek felel meg. A rebound mozgás alatt elért maximális sebesség: A-nál 1,67-szer: B-nél 3,34-szer és C-nél 2,15-ször volt nagyobb az ingerlés közvetlen hatásánál

hatásokat kísérő elektromos jelenségek nem különböznek lényegesen az előbbitől, esetenként erősebbek voltak. Gyakran, pl. a 12. ábrán látható esetben az utóhatás alatt rövid tartamú, szapora hiperszinkron kisülések, más esetekben pedig az epileptikus utókisüléseknek megfelelő, nagyamplitúdójú, meredek hullámcsoportok jelentkeztek (13. ábra). Mielőtt az állat tanult viselkedéséből megpróbálnánk rekonstruálni, hogy tulajdonképpen mi is rögzül az állat agyában egy ilyen maradandó hatású ingerlés kapcsán, néhány szót kell ejtenünk arról, hogy mi történhet a hippocampuson belül az előbbi elektromos jelenségek lejátszódásakor.

A rebound reakció mögött álló elemi mechanizmusok felderítésére ugyan történtek kísérletek (*Granit, 1956*), kielégítő magyarázata azonban mindmáig nincs. *Sherrington (1906)* úttörő vizsgálatai óta annyit biztosan tudunk, hogy gátlási folyamat megszűnését kísérő, tehát gátlással indukált izgalmi jelenségről van szó. A gátlást hagyományosan az izgalom ellenpárjaként, az izgalmat csökkentő, fékező, vagy megszüntető hatásként tartjuk számon. A rebound jelenség természete azonban határozottan arra utal, hogy ez a felfogás túlegyszerűsítés. A rebound-válasz intenzitása arra utal, hogy gátlás alatt a gátolt ideg-elemekben az izgalmi hatások nem szűnnek meg, sőt talán halmozódnak is és a gátlás megszűnésekor nagy intenzitással, robbanásszerűen jelennek meg. *Granit* fentebb idézett cikkében a posttetanikus potenciációért felelős változást tételez fel a rebound mögött. Ha ez, vagy saját feltételezésünk helytelennek is bizonyulna, az kétségtelen marad, hogy a gátlás egyike a leghatásosabb tényezőknek, amellyel extrém fokozott izgalmi állapot hozható létre. Más szóval a gátlásnak a szó eredeti, fizikai értelmében vett induktív hatásai vannak. Feltételezhető, hogy a gátlás ezzel az induktív hatással rövid időre olyan nagy intenzitású izgalmat képes létrehozni, amelyre a nyugalmi állapotban működésre készített sejt nem képes. Feltételezhető továbbá, hogy az ilyen módon létrejött nagyfokú izgalom hozza működésbe azt a mechanizmust, amely a tartós rögzítésért felelős. Az alábbi két szempont indokolja, hogy a rebound jelen-



14. ábra. A CA4 area Schaffer collateralisainak elektromos ingerlésével a CA2 regio pyramis-sejt szintjében regisztrált EEG és intracellularis (A) és extracellularis regisztrátumok (B). A nyílak az ingerlés időpontját jelzik. Az A ábra felső görbéjén látható egyenes vonal a zero potenciál szintnek felel meg. (*Fujita és Sato, 1964: 8. ábra*)

séget kapcsolatba hozzuk a megerősítés mechanizmusával. Egyrészt az a meg-gondolás, hogy elméletileg, a rögzítés szelektivitása rövid tartalmú izgalmi folya-matot követel, a másik az, hogy a hippocampusban a rebound jelentkezésének feltételei, a nagyszámú gátló sejt létezése révén biztosított. Feltételezésünk valószínűségét a korábban már idézett intracellularis vizsgálatok is támogat-ják (14. ábra; *Fujita és Sato, 1964*). Emlékeztetünk rá, hogy a theta hullám első periódusának genesiséért hiperpolarizációs, tehát gátló természetű post-synaptikus potenciál tehető felelőssé. A mellékelt ábrán jól látható, hogy a hi-perpolarizációs fázis (a lefelé menő lassú hullám) csökkenésének adott pontján, de még annak megszűnése előtt a sejt olyan nagy intenzitású tüzelésbe kezd, amely jelentősen meghaladja a nyugalmi szintről indukált aktivitás mérté-két. Nagyon valószínű tehát, hogy ezek az impulzusok azok, amelyekkel a hip-pocampus az általa beidegzett struktúrákban maradandó nyomot képez. Abból következtetve, hogy a hippocampus elektromos ingerlése csak gátló hatásokat produkál, arra kell gondolnunk, hogy e maradandó hatás közvetítésében gátló működést végző sejtek szerepelnek. Lássuk tehát, hogy mit is rögzít ezzel a mechanizmussal a hippocampus.

Induljunk ki abból a korábban már ismertetett tényből, hogy a tanulási helyzetben az állat az első megerősítések eredményeként a megerősítéssel contiguitásban álló ingereken kívül a környezet minden más ingerére is foko-zott érdeklődéssel reagál. E diffúz orientációs-kutató magatartást folyamatos, nagy amplitúdójú, lassú theta aktivitás kíséri. Mivel a hippocampus-sértett állat viselkedése alapvető jellemzőit tekintve azonos ezzel a magatartással, logikusan következik, hogy a hippocampusnak ebben a stádiumban inaktívnek kell lennie. Következésképpen a lassú theta ritmus a hippocampus gátolt, nyugalmi vagy legfeljebb készenléti állapotát tükröző elektromos minta. A megerősítések ismétlései során a diffúz orientáció jelei fokozatosan eltűnnek, az állat figyelme egyre határozottabban a diszkriminált szignálra, illetve a cél ingereire irányul. Ezzel párhuzamosan az elektromos aktivitásban egyre több gyors komponens jelentkezik és végül a theta hullámok (egyetlen kezdeti, kiváltott potenciálnak tűnő lassú hullám kivételével) eltűnnek és helyüket deszinkronizáció foglalja el. A tanulásnak erre a második fázisára tehát az jellemző, hogy a környezet irreleváns ingerei által kiváltott hatások fokozatosan eltűnnek. Mivel hippo-campus állatnál ez a fejlődési stádium nem figyelhető meg, az irreleváns inge-rek hatásának elnyomását szükségszerűen a hippocampusnak kell tulajdoníta-nunk. A hippocampalis deszinkronizáció tehát azt tükrözi, hogy a hippocampus aktív állapotban van, ennek az aktív állapotnak a következménye pedig gát-lás.

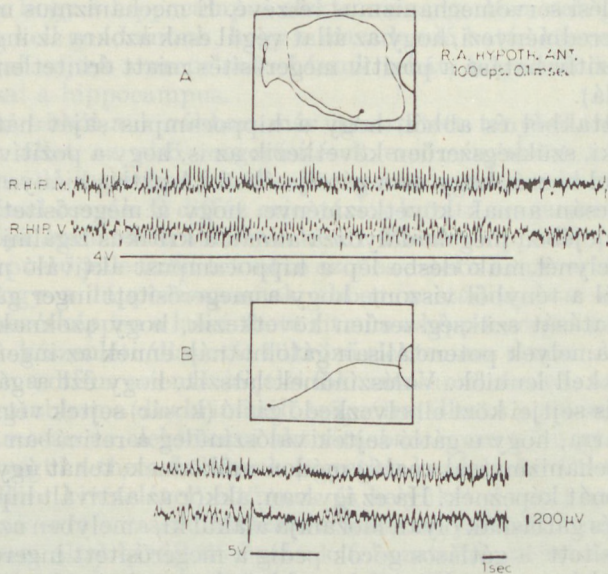
A tanulási helyzet magatartási jelenségei további érdekes megállapítást is kí-nálnak, nevezetesen azt, hogy azok az ingerek, amelyeknek hatását a hippo-campus aktív állapotában gátolja, eredetileg pozitív, tehát megközelítő maga-tartást kiváltó, ilyen értelemben tanult ingerek voltak. E megközelítő hatások a megerősítés eredményeként és hippocampus nélkül is létrejönnek, sőt az elektromos jelek (lassú theta ritmus) alapján most már azt is állíthatjuk, hogy a hippocampus gátlását okozzák. A hippocampus aktív, gátló hatású működése tehát lényegében abban áll, hogy e pozitív ingerhatásokat ellentétes előjelű, azaz kerülő hatásokká változtatja. Kérdés, hogy miképpen jön létre ez a gátló hatás.

A hypothalamusból elektromos ingerléssel kiváltott orientációs-kereső maga-tartás mechanizmusát tekintve tulajdonképpen egy követési servomechaniz-mus (*Grastyán és mtsai, 1959; 1968*), mely mindaddig mozgásban tartja az álla-tot, míg közvetlen kontaktusba nem kerül a rá ható ingerrel. Ha a kontaktus létrejöttét követően meghatározott időn belül nem jelentkezik megerősítő

hatású esemény, akkor, ahogy az elektromos ingerlések kapcsán és természetes körülmények közt egyaránt megfigyelhető, az állat elfordul az ingertől. Ezt az elfordulást az ingerlések kísérletek tanúsága szerint az okozza, hogy az izgalmi állapot fokozatosan nő és meghatározott szinten egy saját magát kontrolláló, tehát negatív visszacsatolásszerű gátlási mechanizmust indít el. Mivel a hippocampus elektromos aktivitása ezzel egyidejűleg deszinkronizálttá válik, indokolt feltételeznünk, hogy ez a negatív-feed back mechanizmus aktiválja a hippocampust és eredményezi azt, hogy a hippocampus azt az ingert, amelytől elfordul az állat, olyan motoros rendszerrel (feltehetően a gyrus cinguli) kapcsolja össze maradandóan, amely az inger ismételt jelentkezései kor elfordulásra készíteti az állatot. A kondicionálás, ép hippocampus esetén, ebből következően olyan folyamatként fogható fel, melynek során minden következetesen meg nem erősített inger negatív, kerülést okozó ingerré válik, a hippocampus pedig egy kerülési servomechanizmus részévé. E mechanizmus működése nyilvánvalóan azt eredményezi, hogy az állat végül csak azokra az ingerekre reagál, amelyeknek pozitív hatása a pozitív megerősítés miatt érintetlen maradt (nem került gátlás alá).

Az elmondottakból és abból, hogy a hippocampus saját hatását gátláson keresztül fejti ki, szükségszerűen következik az is, hogy a pozitív ingerek hatásához azzal járul hozzá, hogy nem gátolja őket. (A gátlás hiánya az ismertetett jelenségek kapcsán annak következménye, hogy a megerősített inger esetén a megerősítés idejében megakadályozza annak a kritikus izgalmi szintnek a kialakulását, amelynél működésbe lép a hippocampust aktiváló negatív visszacsatolás.) Abból a tényből viszont, hogy a megerősített inger gátlástalanul ki tudja fejteni hatását szükségszerűen következik, hogy azoknak a hippocampus sejteknek, amelyek potenciálisan gátolhatnák ennek az ingernek az impulzusait, gátolva kell lenniök. Valószínűnek látszik, hogy ezt a gátlást a hippocampus pyramis-sejtjei közt elhelyezkedő gátló (kosár) sejtek végzik. Korábban utaltunk már arra, hogy e gátló sejtek valószínűleg a retinában felismert lateralis gátlási mechanizmussal analóg módon működnek, tehát úgy, hogy maguk körül gátlási zónát képeznek. Ha ez így van, akkor az aktivált hippocampusban az izgalomnak és gátlásnak olyan mozaikja alakul ki, amelyben az izgalmi gócek a meg nem erősített, a gátlásos gócek pedig a megerősített ingereknek felelnek meg. A makroelektromos aktivitásban feltételezésünk szerint ez azért tükröződik deszinkronizációban, mert a meg nem erősített, tehát a hippocampusban izgalmi folyamatokként képviselt ingerek száma mindig meghaladja a megerősített, differenciált környezeti ingerekét. Ha a lateralis gátlás feltételezés helytáll, akkor azonban olyan komplikációkkal is számolnunk kell, amelyek a gátló hatás korábban már ismertetett dinamikus, induktív sajátágaiból következnek. A jelenlegi összefüggésben ez azt jelenti, hogy a megerősítő esemény, amely csökkenti, tehát reciprok indukcióval azokat a sejteket hozza működésbe, amelyek most a megerősített inger hatását fogják gátolni. Más szóval ha a lateralis gátlási mechanizmus valóban érvényesül, akkor azzal kell számolnunk, hogy az állatnak a környezet releváns és irreleváns ingerei iránti reakciókészsége periodikus változásokat mutat. E várakozás realizását az alábbi két megfigyelés támogatja. Táplálékkal megerősített, diszkriminált megközelítő válasznál, azonnal az evést követően folyamatos, nagy amplitúdójú, generalizált lassú theta aktivitás jelentkezik a hippocampusban és ezzel egyidejűleg diffúz tájékozódó-kereső mozgásokat végez az állat, a cél (etető) ingerei azonban nem érdeklik. A második megfigyelés a hypothalamus elektromos ingerlésével kapcsolatos, korábban már idézett kísérletünkől származik [54]. E rendkívül érdekes jelenséget, amely a hippocampus fiziológiás funkcióját talán a legkifejezettebben tükrözi, a fenti megfontolások nélkül nehéz lett

volna értelmeznünk, ezért halasztottuk ismertetését mostanáig. A megfigyelés lényege az, hogy ha a hypothalamus ingerlését olyan környezetben végezzük, ahol korábban táplálkozási vagy elhárító instrumentális válaszokra tanítottuk meg az állatot, akkor az ingerlés intenzitásától függően olyan magatartási hatások jelentkeznek, amelyekben a megerősített és meg nem erősített környezeti ingerek reciprok gátló kapcsolata fejeződik ki. Konkrétabban, enyhe, küszöb-körüli és folyamatos lassú theta aktivitását okozó ingerlés alatt az állat diffúz tájékozódó, kutató mozgásokat végez, melynek során a környezet minden potenciális ingere felkelti figyelmét, a célt vagy célokat viszont nemcsak nem méltatja figyelemre, hanem határozottan kerüli is. Erősebb, hippocampalis deszinkronizációt okozó ingerlés, ezzel markáns ellentétben, a környezet teljes mellőzését és a cél azonnali megközelítését eredményezi (15. ábra).



15. ábra. Diszkriminált instrumentális megközelítő helyzetben a hypothalamus relative gyenge (A) és erős (B) feszültséggel végzett ingerlése lassú hippocampalis theta aktivitást, diffúz explorációt és a feltételes cél kerülését, illetve deszinkronizációt és a cél azonnali megközelítését okozza. A téglalapok a kísérleti helyiséget, az ívek az ételőszerkezetet jelzik, a mozgásregisztrálás technikája azonos a 6. ábrával

(A jelenség mechanizmusának magyarázatát megnehezíti az a körülmény, hogy a subcorticalis ingerléssel a hippocampusban létrehozott hatások nem specifikusak, hanem hasonlóan a formatio reticularisnak a neocortexen kifejtett hatásához, az általános működési szintet meghatározó facilitációs és gátló befolyások. Ezt igazolja az a tény, hogy a fenti jelenségek lokalizációjuktól függetlenül minden olyan pontból kiválthatók, amelyek theta aktivitást és deszinkronizációt képesek produkálni. Ha tehát elfogadjuk, hogy a subcorticalis ingerrel kiváltott hatás facilitáló és gátló, akkor a gyenge és erős ingerlés ellentétes hatásait csak az magyarázhatja, hogy a környezet releváns és irreleváns ingereit képviselő idegelemeknek a hippocampusban vagy a hippocampus által ellenőrzött rendszerben egyirányú gátló kapcsolatban kell állniuk.

Ha a gátló viszonyt a hippocampusban tételezzük fel, akkor a cél ingereit képviselő elemeknek kell az irreleváns ingerek gátló hatása alatt állnia. Ebben az esetben ugyanis a gyenge subcorticalis ingerlés általános gátló hatása az irreleváns sejtekre kényszerí-

tett gátlással gátlástalanítja a célsejteket, ami tekintetbe véve a hippocampus gátló hatását, végső soron a célsejtek gátlását eredményezi. A végső következmény tehát diffúz orientáció és a cél kerülése. Erős ingerlés esetén az irreleváns elemeket képviselő sejtek működésbe kerülnek és a lateralis gátlás mechanizmusával elnyomják a célsejtek aktivitását. Ez végső soron az irreleváns ingerek gátlásával és a célinger gátlástalanításával (induktív működésbehozatalával) jár, tehát azt eredményezi, hogy az állat a cél kivételével minden környezeti ingert kerülni fog. Ha a gátló kapcsolatot a hippocampus által ellenőrzött rendszerben tételezzük fel (ez látszik valószínűbbnek), akkor a kiindulási állapot az előbbi fordítottja, tehát a cél ingereinek kell állandó jelleggel gátolnia az irreleváns ingereket képviselő sejteket. A gyenge és erős subcorticalis ingerléseknek ugyanígy fordított hatásai lesznek, mint az előbbi esetben.)

Függetlenül attól, hogy milyen mechanizmussal érvényesül az ingerlés kétirányú hatása, maga a jelenség a hippocampalis memória mechanizmusnak egy olyan különleges sajátására mutat rá, amelyre a hippocampus sérülését kísérő tünetekből nem következtethettünk volna. Ez a különleges sajátóság abban rejlik, hogy bár a hippocampus lényegében egyetlen mechanizmussal, gátlással járul hozzá az emléknym rögzítéséhez, az ílymódon kialakult emléknymot az organizmus mégis két ellentétes módon, követendő vagy kerülendő ingerként tudja hasznosítani. Hogy milyen irányban hasznosítja azt, ahogy látuk, a motivációs izgalom általános szintje határozza meg. E rugalmasság előnye legkönnyebben az elemi alkalmazkodást szolgáló tanulási folyamatoknál látható be. A táplálékkal megerősített jel csak az éhes állatnál vált ki megközelítő mgtartást, a jóllakott állatnál hatástalan, esetleg taszító hatásúvá válik. A példa kapcsán ellenvetésként hozható fel, hogy a hippocampus sérült beteg táplálkozási szempontból nem mutat rendellenességeket. Ez kétségtelen, de arra hivatkozhatunk, hogy egyrészt a táplálékfelvétel közvetlen szabályozási mechanizmusai, másrészt a táplálkozással kapcsolatos régebben tanult aktusok egyaránt érintetlenül maradnak a hippocampus sérülésénél. Figyelemre méltó viszont a jelenlegi összefüggésben az a már említett megfigyelés, hogy a hippocampus beteget (H. M.) figyelmeztetni kell, hogy egyék. Ez altünet ugyanúgy mint a hippocampus sérülés más következményei annak az alapvető mechanizmusnak a hiányára vezethető vissza, amelyet a fentiekben említettünk, nevezetesen, hogy a hippocampus hiányában az organizmus éró ingerek hatása megfordíthatatlanná válik. A hippocampus sérült beteg reagál a környezetéből ráható ingerekre, a zavart az okozza, hogy nem tud elszakadni tőlük mindaddig, míg más, rivalizáló ingerek nem terelik el a figyelmét. Következésképpen ha a környezetben nincs táplálékra utaló inger, akkor a hippocampus betegnek „nem jut eszébe” enni.

Miért okoz a negatív megerősítés hiánya általános emlékezési zavart?

A bevezetőben azt a feladatot tűztük magunk elé, hogy megkeressük azt a sajátos mechanizmust, amellyel a hippocampus a memoria fogalmával jelzett sokrétű működéséhez a limbikus rendszeren belül hozzájárul. E speciális szerepet a negatív megerősítésben véltük megtalálni. A rendelkezésünkre álló adatok alapján arra is következtethettünk, hogy e működést a hippocampus általános gátlással, úgy valósítja meg, hogy a megerősített ingerkomplexus kivételével minden más ingerhatást elnyom, vagy megfordít és ezzel mintegy kiemeli és irányító hatásúvá teszi a kérdéses helyzetben releváns ingerek hatását. Vajon valóban olyan sajátos működés ez, amelyet csak a hippocampus képes megvalósítani? Felnőtt organizmusnál a hippocampus sértését követő tünetek maradó jellege arra mutat, hogy igen. Létezik azonban bizonyíték arra is, hogy a hippocampus veleszületett hiánya nem jár olyan következményekkel, mint amit eltávolítása okoz. Két olyan eset ismeretes az irodalomban, (*Fleming és Norman, 1942; Nathan és Smith, 1950*) ahol a hippocampusnak csak jelenték-

telen maradványait és a fornixok teljes hiányát állapították meg olyan betegeknel, akik az előzetes gondos és ismételt neurológiai vizsgálatok során a pszichológiai természetű zavaroknak nyomait sem mutatták. Hogy ezekben az esetekben az agyvelő milyen más struktúrái helyettesítik a hippocampus működését, az egyelőre rejtély.

A gyakorló neurológus számára a hippocampus sérülése a megjegyző és felidéző készség általános zavaraként jelentkezik. Érthető tehát, ha az értelmezési kísérletek hitelének ismervét abban látja, hogy levezethető-e belőle az amnesiás zavar általános természete, illetve azok a tünetek, amelyeket hagyományosan a *Korsakow* triad foglal össze. Az előző fejezetben e kérdés megválaszolását elhalasztottuk. Az elektrofiziológiai adatok, ha teljes bizonyossággal nem is igazolták, de feltétlenül megerősítették azt a feltételezést, hogy a hippocampus a negatív megerősítés mechanizmusával járul hozzá az emlékezési folyamathoz. Lássuk tehát most, hogy elméletileg milyen következményekkel kell számolnunk a negatív megerősítés hiányakor.

Az ismereteket tényekből arra következtettünk, hogy a hippocampus gátlása alapvetően két módon hat. Az egyik mód az, hogy a meg nem erősített ingerek hatását elnyomja. (Valószínűnek látszik, hogy ez egyúttal a jelenléssel is egyértelmű, amit a psychologia perceptuális supressiónak nevez. Tehát feltételezhetjük, hogy az ingertől való elfordulás mozzanata egyúttal az inger észlelésének megszűnésével azonos mozzanat.) A gátlás hatásának másik módja az, amit az utolsóként bemutatott kísérlet demonstrál, hogy t.i. a pozitív megerősítéssel rögzített ingerek hatását automatikusan meg is fordíthatja, *anélkül, hogy a pozitív értelemben vett rögzítést törölné*. Belátható, hogy e fordító mechanizmus minden olyan helyzetben nélkülözhetetlen, ahol az alkalmazkodást eltérő cselekvési minták sorozata biztosítja. Ha az organizmus a cselekvés lánczemeit vezérlő környezeti ingerektől idejében nem tud elszakadni, akkor a cselekvés folyamata szükségszerűen megáll, vagy akadozottá válik. A zavar tehát lényegében az időszekvenciák zavaraként jelentkezik, ami a *Korsakow*-beteg egyik jellemző és gyakori tünete.

A negatív megerősítés gyakorlatban rendkívül eltérőnek látszó eseményei a mögöttük meghúzódó közös mozzanatok szempontjából két alapvető változatra redukálhatók. Egyik a szervezetet károsító, tehát általában fájdalommal kísért hatás, a másik a jutalmazó, pozitív megerősítő hatás elmaradása. Mindkettőben azonos az, hogy averzív hatásúak, azaz olyan ingereket rögzítenek (tesznek hatásossá), amelyek az organizmus számára hátrányos következményeket jeleznek. A negatív megerősítés tehát tulajdonképpen egy elemi ítéletet, értékelést rögzítő hatás. Teljes hiányának szükségszerűen azt kell eredményeznie, hogy az organizmus értékelő rendszere, tehát az a rendszer, amely a környezet hatásait saját érdekei szempontjából osztályozza, és ennek megfelelően rögzíti, egyszempontúvá válik. Korábban, állatkísérletes adatok alapján bizonyítottuk, hogy a pozitív hatású ingerek rögzítése a hippocampus sérülésekor érintetlen marad, sőt bizonyos mutatók szerint javul is. Ezzel elméletileg lehetőséget kaptunk arra, hogy a hippocampus beteg maradé emlékezési készségét magyarázzuk, de tulajdonképpen ugyanezen tény teszi nehezen érthetővé, hogy miért jelent a negatív megerősítés hiánya általános emlékezési zavart. Az a logikai természetű megfontolás azonban, hogy az értékelő funkcióban a pozitív és negatív ítéletek egymás viszonyítási hátterei, azaz nem önálló, hanem egymást kölcsönösen feltételező kategóriák (egyszerűbben kifejezve, ha minden jó, akkor semmi sem lehet jó), arra a következtetésre kényszerít, hogy a negatív ítéző funkció eltűnése tulajdonképpen az organizmus teljes értékelő rendszerének összeomlásával egyértelmű.

Általánosan elfogadott nézet, hogy a hippocampus-sérült beteg észlelő kész-

sége normális marad. Ez abban az értelemben feltétlenül helyt is áll, hogy környezete komplex ingereit elsődleges analizátor apparátusai segítségével, fizikai értelemben helyesen le tudja képezni, vagy más kifejezéssel, képes diszkrimináltan észlelni. Sőt azt is állíthatjuk, hogy pillanatnyilag, a közvetlen memória néhány másodperce alatt helyesen értékelné is képes a környezeti ingereket. Ezeket az ítéleteket azonban a hippocampus beteg az előbbi meggondolás értelmében nem képes helyes (pozitív és negatív elemekből álló), ítéletekként rögzíteni. Tehát minden olyan helyzetben, ahol az alkalmazkodás korábbi tapasztalatokat is feltételez, inadekvátan viselkedik. Az észlelést a korszerű felfogás nem a környezet passzív tükrözésének, hanem olyan aktív folyamatnak tekinti, amelyben a szervezet korábbi tapasztalatainak válogató hatásai érvényesülnek. Ha ez helytáll, akkor viszont a hippocampus beteg észlelését sem tekinthetjük normálisnak, hiszen az észlelési anyag szervezésében csak azokat a tapasztalatait használhatja fel, amelyeket a hippocampus sértése előtt, tehát esetenként évtizedekkel korábban szerzett. Ez a meggondolás ahhoz a meghökentető következtetéshez vezet, hogy a hippocampus-sérült beteg a körülötte folyó eseményeket tulajdonképpen a múlt eseményeiként éli át, de anélkül, hogy ezt képes lenne belátni. Ez szükségszerűen állandó konfliktusokhoz vezet és nyilvánvaló oka lehet a hippocampus betegnél gyakran észlelt zavart állapotnak. Ha a környezet eseményeinek az egyén érdekei alapján történő értékelését a tudat folyamat elidegeníthetetlen részének tekinthetjük, ami úgy véljük indokolt feltételezés, akkor az a további állítás is jogos, hogy a hippocampus sérült beteg tudata csak annyiban érintetlen, amennyiben a múlt tapasztalataira támaszkodik. Ennek a tudatnak tehát körülbelül annyi a valóságértéke, mint egy múzeumi anyagnak az aktuális helyzet megértésében. Az elmondottakból szükségszerűen következik az is, hogy a hippocampus sérült beteg tudati világa az egészséges tudat számára átélhetetlen és befolyásolhatatlan.

Az egészséges organizmus a negatív megerősítés segítségével képes észlelését reorganizálni, tehát függetleníteni régi tapasztalataitól és genuinán új észleléseket tenni. Mivel a hippocampus beteg erre nem képes, tehát csak régi tapasztalatait tudja viszonyítási háttérként felhasználni, fel kell tételeznünk, hogy észleléseinek többsége „déja vu” élményként hat. Lehet, hogy ennek következménye az a tünet, amely a *Korsakow*-triasban confabulatióként szerepel. A hippocampus beteg valószínűleg nem az emlékezés hézagait tölti ki, hiszen az elmondottak alapján nem is nagyon tudatosulhatnak benne ezek a hézagok, hanem úgy észleli a világot, ahogy az a confabulációban kifejezésre jut. Anynyira helytelenül, mint amennyire a körülötte levő világ a sérüléstől az aktuális észlelésig megváltozott.

Összefoglalás

A hippocampus sértését és elektromos ingerlését kísérő magatartási jelenségek, a hypothalamus ingerlésével kiváltott és tanulási folyamatokat kísérő hippocampalis elektromos változások állatkísérletes tényeire alapozva feltételezzük, hogy a hippocampus speciális működése a negatív megerősítés mechanizmusával kapcsolatos. Kísérletet teszünk e hipotézis segítségével az emberi hippocampus rendszer pathológiás sérüléseit és sebészi sértését követő általános emlékezési zavar értelmezésére.

IRODALOM.: 1. *Addison, W. H. F.*: On the rhinencephalon of *Delphinus Delphis*. *J. Comp. Neur.* 25, 497, 1915. — 2. *Adey, W. R., Segundo, J. P. and Livingston, R. B.*: Corticofugal influences on intrinsic brainstem conduction in cat and monkey. *J. Neurophysiol.* 20, 1, 1957. — 3. *Adey, W. R., Dunlop, C. W. and Hendrix C. E.*: Hippocampal slow waves; distribution and phase relations in the course of approach learning. *Arch. Neurol. (Chicago)* 3, 74, 1960. — 4. *Adey, W. R.*: Hippocampal states and functional

relations with corticosubcortical systems in attention and learning. In: W. R. Adey and Tokizane (Eds.): Progress in brain research. Structure and function of the limbic system. Elsevier, Amsterdam, 27, 228, 1967. — 5. *Adrian, E. D.*: Olfactory reactions in the brain of the hedgehog. *J. Physiol. (London)* 100, 459, 1942. — 6. *Akelaitis, A. J.*: Study of language functions (tactile and visual lexia and graphia) unilaterally following section of the corpus callosum. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 2, 226, 1943. — 7. *Allen, W. F.*: Relationship of the conditioned olfactory-foreleg response to the motor centers of the brain. *Am. J. Physiol.* 121, 657, 1938. — 8. *Allen, W. F.*: Effect of ablating the frontal lobes, hippocampi, and occipito-parieto-temporal (excepting piriform areas) lobes on positive and negative olfactory conditioned reflexes. *Am. J. Physiol.* 128, 754, 1940. — 9. *Allen, W. F.*: Effect of ablating the piriform-amygdaloid areas and hippocampi on positive and negatives olfactory conditioned reflexes and on conditioned olfactory differentiation. *Am. J. Physiol.* 132, 81, 1941. — 10. *Altman, J. R., Brunner, R. L. and Bayer, S. A.*: The hippocampus and behavioral maturation. *Behavioral Biology* 8, 557, 1973. — 11. *Andersen, P. and Eccles, J. C.*: Inhibitory phasing of neuronal discharge, *Nature, London*, 196, 645, 1962. — 12. *Andersen, P., Eccles, J. C. and Lyrning, Y.*: Location of postsynaptic inhibitory synapses on hippocampal pyramids. *J. Neurophysiol.* 27, 59, 1964. — 13. *Andersen, P., Eccles, J. C. and Loynning, Y.*: Pathway of postsynaptic inhibition in the hippocampus. *J. Neurophysiol.* 27, 608, 1964. — 14. *Andersen, P., Bliss, T. V. P. and Skrede, K. K.*: Lamellar organization of hippocampal excitatory pathways. *Exp. Brain Res.* 13, 222, 1971. — 15. *Andersen, P., Bland, B. H. and Dudar, J. D.*: Organization of the hippocampal output. *Exp. Brain Res.* 17, 152, 1973. — 16. *Antelman, S. M. and Brown, T. S.*: Hippocampal lesions and shuttlebox avoidance behavior: A fear hypothesis. *Physiol. Behav.* 9, 15, 1972. — 17. *Bechterew, W. V. von*: Demonstration eines Gehirns mit Zerstörung der vorderen und inneren Theile der Hirnrinde beider Schläfenlappen. *Neurol Zbl.* 19, 990, 1900. — 18. *Benedek, L. und Juba, A.*: Korsakowsyndrom, Störungen der zentral-vegetativen Regulation und Hypothalamus. *Arch. Psychiatr.* 111, 341, 1940. — 19. *Berlyne, D. E.*: Arousal and reinforcement. In: D. Levine (Ed.): Nebraska symposium on motivation. Lincoln: Univ. of Nebraska Press, 1967. — 20. *Blackstad, T. W.*: Commissural connection of the hippocampal region in the rat, with special reference to their mode of termination. *J. Comp. Neurol.* 105, 417, 1956. — 21. *Blanchard, R. J., Blanchard, D. C. and Fial, R. A.*: Hippocampal lesions in rats and their effect on activity, avoidance and aggression. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 71, 92, 1970. — 22. *Blanchard, R. J. and Blanchard, D. C.*: Effects of hippocampal lesions on the rat's reaction to a cat. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 78, 77, 1972. — 23. *Boast, C. A., Zornetzer, S. F. and Hamrick, M. R.*: Electrolytic lesions of carious hippocampal subfields in the mouse: differential effects on short- and longterm memory. *Behavioral Biology* 14, 85, 1974. — 24. *Brodal, A.*: The hippocampus and the sense of smell. *Brain* 70, 179, 1947. — 25. *Brown, S. and Schaefer, E. A.*: An investigation into the functions of the occipital and temporal lobes of the monkey's brain. *Phil. Trans. Roy. Soc. London* 179, 303, 1888. — 26. *Brownstein, M., Saavedra, J. M., and Palkovits, M.*: Norepinephrine and dopamine in the limbic system of the rat. *Brain Res.* 79, 431, (1974). — 27. *Buzsáki, G., Molnár, P., Lénárd, L. and Grastyán, E.*: Electrical and behavioral effects of release from frustration. *Előkészületben*: 1975. — 28. *Cajal, S. Ramón y*: Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés. Vol. II. Paris, Maloine, 1911. — 29. *Clark, C. V. H. and Isaacson, R. L.*: Effect of bilateral hippocampal ablation on DRL performance. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 59, 137, 1965. — 30. *Conrad, K. und Ule, G.*: Ein Fall von Korsakow-Psychose mit anatomischen Befund und klinischen Betrachtungen. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 165, 430, 1951. — 31. *Cragg, B. C.*: Responses of the hippocampus to stimulation of the olfactory bulb and of various afferent nerves in five mammals. *Exp. Neurol.* 2, 547, 1960. — 32. *Cragg, B. G.*: Olfactory and other afferent connections of the hippocampus in the rabbit, rat and the cat. *Exp. Neurol.* 3, 588, 1961. — 33. *Czopf, J. and Grastyán, E.*: The effect of septal lesions on simple and delayed conditioning in cats. *Acta Physiol. Acad. Sci. hung.* 24, 313, 1964. — 34. *Douglas, R. J. and Pribram, K. H.*: Learning and limbic lesions. *Neuropsychologia* 5, 197, 1966. — 35. *Douglas, R. J.*: The hippocampus and behavior. *Psychol. Bull.* 67, 416, 1967. — 36. *Eccles, J. C., Ito, M., Szentágothai, J.*: The cerebellum as a neuronal machine. Berlin—Heidelberg—New York, Springer, 1967. — 37. *Elazar, Z., and Adey, W. R.*: Cortical, subcortical and rhinencephalic interrelations in arousal and discrimination estimated with cross-spectral analysis. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 21, 408, 1966. — 38. *Euler, C. von*: On the significance of the high zinc content in the hippocampal formation. In: *Physiologie de l'Hippocampe. Intern. Colloque du CNRS.* Ed. by J. Cadilhac. Nontpellier, 1961. — 39. *Ferrier, M.*: The functions of the brain. London, Smith Elder and Co., 1886. — 40. *Fleischbauer, K. and Horstmann, E.*: Intravitale Fithizonfärbung homologer Felder der Ammonsformation von Säugern. *Z. Zellforsch. Mikroskop. Anat. Abt. Histochem.* 46, 598, 1957. — 41. *Fleming, G. W. T. H.*

TRISEDYL

INJEKCIÓ
TABLETTA
SOLUTIO

ÖSSZETÉTEL: 1 ampulla (1 ml) 2,5 mg, 1 tabletta 0,5 mg, a solutio (10 ml) milliliterenként 1 mg trifluoperidol. hydrochlor-ot tartalmaz.

JAVALLATOK: Motoros és psychés agitációval járó kórképek, paranoid hallucinatio, epileptiform psychosisok, delírium tremens, hebephrenia. Depresszióval járó delírium esetei. Indítékszegénységgel járó depressio. Hányinger.

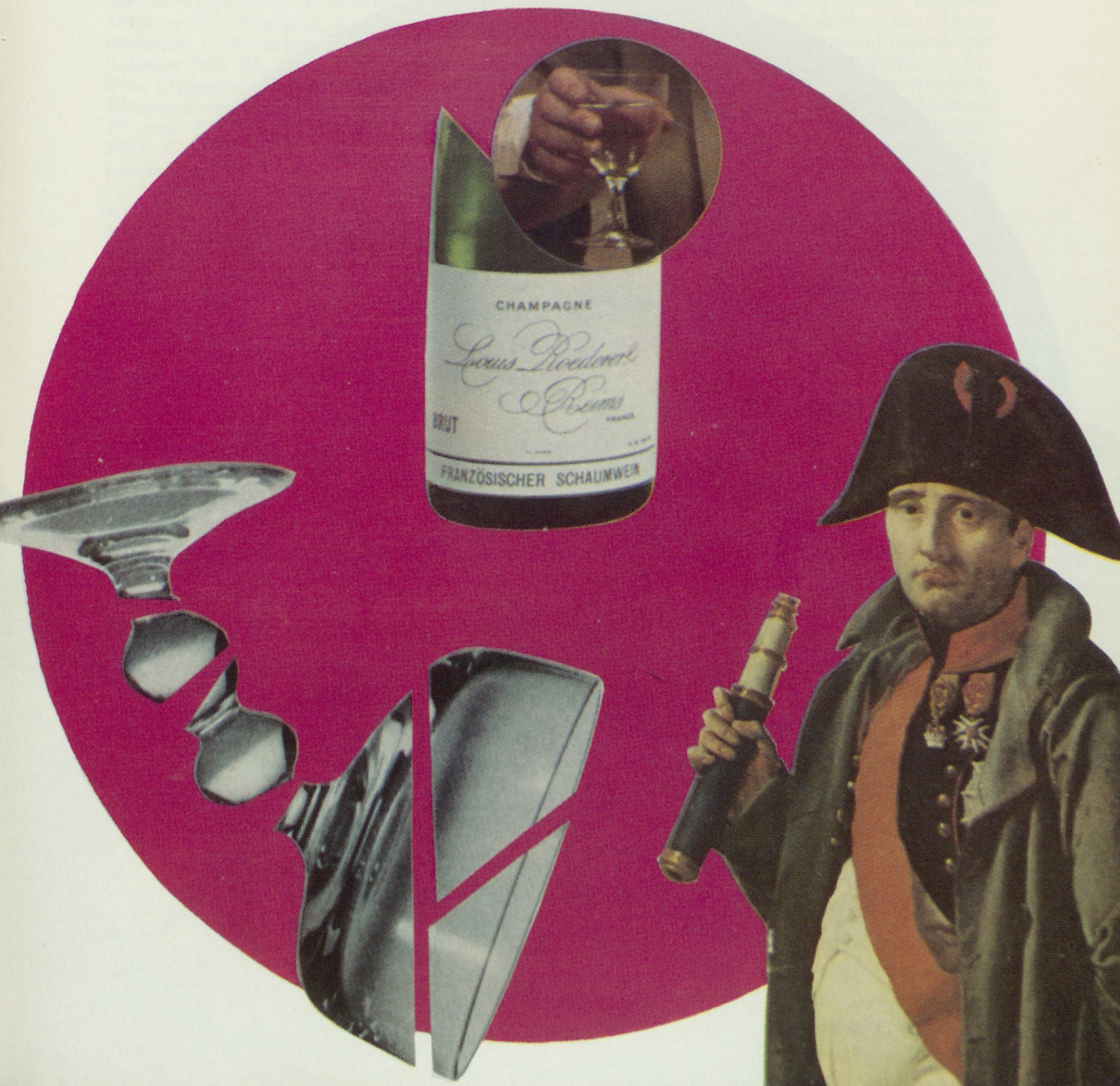
ELLENJAVALLATOK: A pyramis-pálya és az extra-pyramidalis pályarendszer organikus betegségei.

ADAGOLÁS: Átlagos egyszeri adagja: $\frac{1}{2}$ –1 ampulla i. m. Oralisan, 0,5 mg-os kezdő adag után az egyéni szükséglet és tűrőképesség figyelembevételével.

MELLÉKHATÁSOK: Parkinsonismus, izomgörcs, izomhypertonia léphet fel.

Társadalombiztosítás terhére idegszakrendelések, ideggondozók szabadon rendelhetik. Körzeti, üzemi orvosok csak idegszakrendelés (ideggondozó, fekvő-beteg-gyógyintézeti elme-idegosztály) javaslatára rendelhetik.

KÖBÁNYAI GYÓGYSZERÁRUGYÁR BUDAPEST X.



SEDUXEN INJEKCIÓ

ÖSSZETÉTEL: 1 ampulla (2 ml) 10 mg diazepam.-ot és 4 mg lidocain hydrochlor.-ot tartalmaz.

HATÁS: A Seduxen a limbikus rendszeren keresztül ható tranqui-
losedativum, mely fő hatása mellett izom-relaxans és anticon-
vulsiv hatást is kifejt.

JAVALLATOK: Fokozott psychés feszültséggel, motoros izalmi
állapottal, súlyos szorongással járó megbetegedések.

Súlyos hysteriás primitív reakciók.
Status epilepticus. Fokozott izomtónussal és spasticitással járó
mozgásszervi megbetegedések. Tetanus adjuvans kezelése.
Abortus imminens, fenyegető koraszülés, korai burokrepedés.
Terhességi toxicosis: a terhesség 3. hónapja után.
Placenta praevia. Szülés kitolási szakja.
Delíriumok (tremens, toxikus, lázas stb.).

ELLENJAVALLAT: Myasthenia gravis.

ADAGOLÁS: A diagnosis, a klinikai kép súlyossága alapján célszerű
az adagot esetenként meghatározni. A kívánt hatás elérése után
a kezelés per os folytatása célszerű.

FIGYELMEZTETÉS: A kúra kezdetén esetleg fellépő álmoság az
esetek többségében néhány nap alatt spontán megszűnik, az
adag csökkentésével pedig minden esetben kiküszöbölhető.
Gépjárművet vezetőknél és magasban dolgozóknál a Seduxen
óvatosan adagolandó.

A terhesség első harmadában, más tranquilosedativumokhoz
hasonlóan, a készítmény alkalmazása nem ajánlatos.

MEGJEGYZÉS: A Seduxen injekció más injekcióval k ö z s f e c s -
k e n d ö b e a hatóanyagok kicsapódásának lehetősége miatt
nem szívható fel. Társadalombiztosítás terhére szabadon ren-
delhető.

CSOMAGOLÁS: 5 ampulla 22,— Ft, 50 ampulla 214,10 Ft.

FORGALOMBA HOZZA: **KÖBÁNYAI GYÓGYSZERÁRUGYÁR**
BUDAPEST X.



and Norman, R. M. : J. ment. Sci. 88, 341, 1942. — 42. Fox, C. A., McKinley, W. A. and Magoun, H. W. : An oscillographic study of olfactory system in cats. J. Neurophysiol. 7, 1, 1944. — 43. Franchina, J. J. and Brown, T. S. : Response patterning and extinction in rats with hippocampal lesions. J. Comp. Physiol. Psychol. 70, 66, 1970. — 44. Franchina, J. J. and Brown, T. S. : Reward magnitude shift effects on rats with hippocampal lesions. J. Comp. Physiol. Psychol. 76, 365, 1971. — 45. Fujita, Y. and Sato, T. : Intracellular records from hippocampal pyramidal cells in rabbit during theta rhythm activity. J. Neurophysiol. 27, 1011, 1964. — 46. Gamper, E. : Zur Frage der Polioencephalitis hämorrhagica des chronischen Alkoholiker. Anatomische Befunde beim alkoholischen Korsakow und ihre Beziehungen zum klinischen Bild. Dtsch. Z. Nervenheilk. 102, 122, 1928. — 47. Garcia-Bengochea, F., de la Torre, O., Esquivel, O., Vieta, R. and Gernandez, C. : The section of the fornix in the surgical treatment of certain epilepsies. Trans. Amer. Neurol. Ass. 79, 176, 1954. — 48. Gless, P. and Griffith, H. B. : Bilateral destruction of the hippocampus (cornu ammonis) in case of dementia. Mschr. Psychiat. Neurol. 129, 193, 1952. — 49. Granit, R. : Reflex rebound by post-tetanic potentiation. Temporal summation-spasticity. J. Physiol. (London) 131, 32, 1956. — 50. Grantyn, A. and Grantyn, R. : Postsynaptic responses of hippocampal neurons to mesencephalic stimulation: hyperpolarizing potentials. Brain Res. 45, 87, 1972. — 51. Grastyán, E., Lissák, K., Kékesi, F., Szabó, J. und Vereby, G. : Beiträge zur Physiologie des Hippocampus. Physiol. Bohemoslovenica 7, 9, 1958. — 52. Grastyán, E., Lissák, K., Madarász, I. and Donhoffer, H. : Hippocampal electrical activity during the development of conditioned reflexes. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 11, 409, 1959. — 53. Grastyán, E., Karmos, G., Vereczkey, L., Martin, J. and Kellényi, L. : Hypothalamic motivational processes asreflected by their hippocampal electrical correlates. Science 149, 91, 1965. — 54. Grastyán, E., Karmos, G., Vereczkey, L. and Kellényi, L. : The hippocampal electrical correlates of the homeostatic regulation of motivation. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 21, 34, 1966. — 55. Grastyán, E., Szabó, J., Molnár, P. and Kolta, P. : Rebound, reinforcement and self-stimulation. Comm. in Behav. Biol. 2, 235, 1969. — 56. Grastyán, E., Buzsáki, G., Molnár, P. and Léndárd, L. : The persistence of the orienting response in approach conditioning. Előkészítés alatt. 1975. — 57. Green, J. D. and Arduini, A. : Hippocampal electrical activity in arousal. J. Neurophysiol. 17, 533, 1954. — 58. Green, J. D. : The hippocampus. In: Handbook of Physiology, I. Neurophysiology. Ed. by Field, J., Magoun, H. and Hall, V. E. Baltimore, Williams and Wilkins. 1960. Vol. II. 1373—1389. — 59. Green, J. D. : The hippocampus. Physiol. Rev. 44, 561, 1964. — 60. Green, R. H., Beatty, W. W. and Schwarzbaum, J. S. : Comparative effects of septo-hippocampal and caudate lesions on avoidance behavior in rats. J. Comp. Physiol. Psychol. 64, 444, 1967. — 61. Grünthal, E. : Über das klinische Bild nach unbeschriebenem beiderseitigem Ausfall der Ammonshornrinde. Ein Beitrag zur Kenntniss der Function des Ammonshornes. Mschr. Psychiat. 113, 1, 1947. — 62. Háromi, J. : Development of synaptic organization in the partially agranular and in the transneuronally atrophied cerebellar cortex. In: Neurobiology of cerebellar evolution and development. R. Llinás (Ed.). Chicago, American Medical Assoc., Educ. and Res. Foundation, 1969. p. 845—858. — 63. Hebb, D. O. : The organization of behavior. New York, Wiley, 1949. — 64. Herrick, C. J. : The functions of the olfactory parts of the cortex. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. 19, 7, 1933. — 65. Hjorth-Simonsen, A. and Jeune, B. : Origin and termination of the hippocampal perforant path in the rat studied by silver impregnation. J. Comp. Neurol. 144, 215, 1972. — 66. Isaacson, R. L., Douglas, R. J. and Moore, R. Y. : The effect of radical hippocampal ablation on acquisition of an avoidance response. J. Comp. Physiol. Psychol. 54, 625, 1961. — 67. Isaacson, R. L. and Wickelgren, W. O. : Hippocampal ablation and passive avoidance. Science 138, 1104, 1962. — 68. Isaacson, R. L. and Kimble, D. P. : Lesions of the limbic system: their effects upon hypotheses and frustration. Behavioral Biology 7, 767, 1972. — 69. Jarrard, L. E., Isaacson, R. L. and Wickelgren, W. O. : Effects of hippocampal ablation and intertrial interval on runway acquisition and extinction. J. Comp. Physiol. Psychol. 57, 442, 1964. — 70. Jarvik, M. E. and Kopp, R. : An improved 1-trial passive avoidance learning situation. Psychol. Rep. 21, 221, 1967. — 71. Jung, R. und Kornmüller, A. E. : Eine Methodik der Ableitung lokalisierter Potentialschwankungen aus subcorticalen Hirngebieten. Arch. Psychiat. 109, 1, 1938. — 72. Karmos, G. and Grastyán, E. : Influence of hippocampal lesions on simple and delayed conditioned reflexes. Acta Physiol. Acad. Sci. hung. 21, 215, 1962. — 73. Kimble, D. P. : The effects of bilateral hippocampal lesions in rats. J. Comp. Physiol. Psychol. 56, 273, 1963. — Kimble, D. P. and Kimble, R. J. : Hippocampectomy and response perseveration in the rat. J. Comp. Physiol. Psychol. 60, 474, 1965. — 75. Kimble, D. P. : Hippocampus and internal inhibition. Psychol. Bull. 70, 285, 1968. — 76. Kimble, D. P. and Kimble, R. J. : The effects of hippocampal lesions on extinction and „hypothesis” behavior in rats. Physiol. Behav. 5, 735, 1970. — 77. Kimura, D. : Effects of selective hippocampal da-

mage on avoidance behavior in the rat. *Can. J. Psychol.* 12, 213, 1958. — 78. *King, F. A.* : Effects of septal and amygdaloid lesions on emotional behavior and conditioned avoidance responses in the rat. *J. Nerv. Ment. Dis.* 127, 57, 1958. — 79. *Klüver, H. and Bucy, P. C.* : „Psychic blindness’ and other symptoms following bilateral temporal lobectomy in Rhesus monkeys. *Am. J. Physiol.* 119, 352, 1937. — 80. *Környey, St. und Saethre, H.* : Die hypothalamische Lokalisation der histologischen Befunde in Korsakow-Fällen. *Acta Psychiatr. Neurol.* 12, 491, 1937. — 81. *Lindsley, D. B.* : Emotion. In: Stevens, S. S., *Handbook of experimental psychology.* New York, Wiley, 1951. p. 473—516. — 82. *Lissák, K., Grastyán, E., Csanaky, A., Kékesi, F. and Vereby, G.* : A study of hippocampal function in the waking and sleeping animal with chronically implanted electrodes. *Acta Physiol. Pharmacol. Neerl.* 6, 451, 1957. — 83. *Lissák, K., Grastyán, E., Molnár, L., Kékesi, F., Szabó, I. : Vereby, G.* : Die Bedeutung des Hypothalamus und Hippocampus in der höheren Nerventätigkeit. *Physiol. Bohemoslovenica* 6, 440, 1957. — 84. *Lorente de Nó, R.* : Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the ammonic system. *J. Psychol. Neurol.* 47, 113, 1934. — 85. *Lovely, R. H., Grossen, N. E., Moot, S. A., Bauer, R. H. and Peterson, J. J.* : Hippocampal lesions and inhibition of avoidance behavior. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 77, 345, 1971. — 86. *Maske, H.* : Über topochemischen Nachweis von Zinc in Ammonshorn verschiedener Säugetiere. *Naturwissenschaften* 42, 424, 1955. — 87. *McGowan—Sass-B. K.* : Differentiation of electrical rhythmus and functional specificity of the hippocampus of the rat. *Physiology and Behavior* 11, 187, 1973. — 88. *McLardy, T.* : Hippocampal formation as detector-coder of temporal patterns. *Perspec. Bio. Med.* 2, 443, 1959. — 89. *McLean, P. D.* : The limbic system with respect to selfpreservation and the preservation of the species. *J. Nerv. Ment. Dis.* 127, 1, 1958. — 90. *Miller, G. A.* : The magical number seven, plus or minus two: Somelimits on our capacity for processing information. *Physiol. Rev.* 63, 81, 1956. — 91. *Milner, B.* : Memory and the medial temporal regions of the brain. In: *Biological Bases of Memory*, K. H. Pribram and D. E. Broadbent (Eds.) New York, Academic Press, 1970. p. p. 29—50. — 92. *Moruzzi, G. and Magoun, H. W.* : Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1, 455, 1949). — 93. *Murphy, H. M. and Brown, T. S.* : Effects of hippocampal lesions on simple and preferential consummatory behavior in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 72, 404, 1970. — 94. *Nafstad, P. H. J.* : An electron microscope study on the termination of the perforant path fibres in the hippocampus and the fascia dentata. *Z. Zellforsch.* 76, 532, 1967. — 95. *Nakajima, S.* : Interference with relearning in the rat after hippocampal injection of actinomycin D. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 67, 457, 1969. — 96. *Nathan, P. W. and Smith, M. C.* : Normal mentality associated with a maldeveloped „rhinencephalon”. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 13, 191, 1950. — 97. *Nauta, W. J. H.* : Hippocampal projections and related neural pathways to the midbrain in the cat. *Brain* 81, 319, 1958. — 98. *Niki, H.* : The effects of hippocampal ablation on the behavior in the rat. *Jap. Psychol. Res.* 4, 139, 1962. — 99. *Olton, D. S. and Isaacson, R. L.* : Hippocampal lesions and avoidance. *Physiol. Behav.* 3, 719, 1968. — 100. *Olton, D. S.* : Specific deficits in active avoidance behavior following penicillin injection into hippocampus. *Physiol. Behav.* 5, 957, 1970. — 101. *Palkovits, M., Saavedra, J. M., Kobavashi, R. M. and Brounstein, M.* : Choline acetyltransferase content of limbic nuclei of the rat. *Brain Res.* 79, 443, 1974. — 102. *Papez, J. W.* : A proposed mechanism of emotion. *Arch. Neurol. Psychiat.* 38, 725, 1937. — 103. *Penfield, W. and Milner, B.* : Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone. *A. M. A. Arch. Neurol. Psychiat.* 79, 475, 1958. — 104. *Rabe, A. and Haddad, R. K.* : Effect of selective hippocampal lesions in the rat on acquisition performance, and extinction of bar pressing on a fixed ratio schedule. *Exp. Brain Res.* 5, 259, 1968. — 105. *Raisman, G., Cowan, W. M. and Powell, T. P. S.* : The extrinsic afferent, commissural and association fibres of the hippocampus. *Brain* 88, 963, 1965. — 106. *Rickert, E. J. and Bennett, T. L.* : Performance of hippocampectomized rats on discontinuous negatively correlated reward. *Behav. Biol.* 7, 375, 1972. — 107. *Rose, M.* : Der Allocortex bei Tier und Mensch. *J. Psychol. Neurol., Leipzig* 34, 1—111 1926. — 108. *Saavedra, J. M., Brounstein, M. and Palkovits, M.* : Serotonin distribution in the limbic system of the rat. *Brain Res.* 79, 437, 1974. — 109. *Schaffer, K.* : Beitrag zur Histologie der Ammonshornformation. *Arch. mikrosk. Anat.* 39, 611, 1892. — 110. *Schmaltz, L. W.* : Deficit in active avoidance learning in rats following penicillin injection into hippocampus. *Physiol. Behav.* 6, 667, 1971. — 111. *Scoville, W. B. and Milner, B.* : Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 20, 11, 1957. — 112. *Sherrington, C. S.* : The integrative action of the nervous system. New Haven, Yale University Press, 1906. — 113. *Segal, M. and Bloom, F. E.* : The action of norepinephrine in the rat hippocampus. I. Ionophoretic studies. *Brain Res.* 72, 1974. — 114. *Segal, M.* : Physiological and pharmacological evidence for a serotonergic projection to the hippocampus. *Brain Res.* 94, 115, 1975. — 115. *Stumpf,*

Ch. : The fast component in the electrical activity of the rabbit's hippocampus. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 18, 477, 1965. — 116. *Swann, H. G.* : The function of the brain in olfaction. *Am. J. Physiol.* 111, 257, 1935. — 117. *Swanson, A. M. and Isaacson, R. L.* : Hippocampal ablation and performance during withdrawal of reinforcement. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 64, 30, 1967. — 118. *Terzian, H. and Ore, G. D.* : Syndrome of Klüver and Bucy reproduced in man by bilateral removal of the temporal lobes. *Neurology* 5, 373, 1955. — 119. *Thomas, G. J., Hostetter, G. and Barker, D. J.* : Behavioral functions of limbic system. In: E. Stellar and J. M. Sprague (Eds.) „Progress in Physiological Psychology”. Vol. X. New York, Academic Press. 1968. — 120. *Üle, G.* : Pathologisch-anatomische Befunde bei Korsakow-Psychosen und ihre Bedeutung für die Localisationslehre in der Psychiatrie. *Arztl. Wschr.* 13, 6, 1958. — 131. *Vanderwolf, C. H.* : Limbic-diencephalic mechanisms of voluntary movement. *Physiol. Rev.* 78, 83, 1971. — 122. *Vanegas, H. and Flynn, J. P.* : Inhibition of cortically-elicited movement by electrical stimulation of the hippocampus. *Brain Res.* 11, 489, 1968. — 123. *Verzeano, M. and Negishi, K.* : Neuronal activity in cortical and thalamic networks. *J. Gen. Physiol.* 43, Suppl. 177 (1960). — 124. *Victor, M., Angevine, J. B., Mancall, E. L. and Fisher, C. M.* : Memory loss with lesions of hippocampal formation. *Arch. Neurol.* 5, 244, 1961. — 125. *Votaw, Ch. L. and Lauer, E. W.* : Blood pressure, pulse and respiratory changes produced by stimulation of the hippocampus of the monkey. *Exp. Neurol.* 7, 502, 1963. — 126. *Walker, A. E.* : Recent memory impairment in unilateral temporal lesions. *A. M. A. Arch. Neurol. Psychiat.* 78, 543, 1957. — 127. *Warrington, E. K. and Weiskrantz, L.* : New method of testing long-term retention with special reference to amnesic patients. *Nature* 217, 972, 1968. — 128. *Woodruff, M. L. and Isaacson, R. L.* : Discriminative learning in animals with lesions of hippocampus. *Behav. Biol.* 7, 489, 1972.

Д-р Эндре Граштьян: *Эксперименты в целях выяснения деятельности гиппокампа*

Основывая на экспериментальных фактах в опыте на животных нарушение гиппокампа и явления поведения под влиянием электрораздражителей, а также гиппокампные электроизменения, сопровождающие процессы обучения (освоения), вызванные посредством раздражения гипоталамуса можно предположить, что специальная деятельность гиппокампа связана с механизмом отрицательного подкрепления. Автор пытается дать объяснение с помощью этого гипотеза к выяснению общих нарушений памяти вследствие патологического изменения человеческой системы гиппокампа и его хирургических травм.

A. Grastyán: *Versuch einer Deutung der Leistungen des Hippocampus*

Die Verhaltensphänomene, die im Tierexperiment bei Verletzungen und bei elektrischer Reizung des Hippocampus entstehen, sowie die elektrischen Veränderungen im Hippocampus, welche die Reizung des Hypothalamus und den Lernprozess begleiten, lassen annehmen, dass die spezielle Leistung des Hippocampus mit dem Mechanismus der negativen Verstärkung in Zusammenhang steht. Der Versuch wird gemacht, durch diese Annahme die allgemeine Gedächtnisstörung nach pathologischen und chirurgischen Verletzungen des menschlichen Hippocampusystems verständlich zu machen.

A basilaris impressio neurologiai jelentősége

Dr. H A F F N E R Z S O L T

A craniovertebralis átmenet fejlődési rendellenességei közül a neurologiai gyakorlatban legtöbbször a basilaris impressióval (továbbiakban b. i.) találkozunk a neurologus. Az elváltozás fejlődési rendellenesség, csontos malformatio, melynek lényege: a foramen magnum környéki koponya-basis alakváltozást szenved, mintegy „begyűrődik” az intercranialis térbe, a hátsó koponyagödör megkisebbedését és deformálódását hozva létre. E „begyűrődés” további csontos elváltozásokat von maga után: fokozódik a lordosis, a normális viszonyok között közel vízszintes lefutású foramen magnum-sík eltolódik a függőleges felé, ellapul a clivus, lefutási síkja a vízszinteshez közeledik, deformálódik és beszűkül a foramen magnum.

A csontos malformatio neurologiai jelentősége abban áll, hogy a hátsó scalában az egyébként is szűk helyen található idegszövet számára fokozott térszűkület keletkezik, mely súlyos, egyes esetekben vitalis fenyegetettséget jelentő neurologiai tünetekhez vezethet.

A csontos anomalia lehet primaer fejlődési rendellenesség s lehet másodlagos, csont-dystrophiák következtében. (Paget-kór, rachitis, osteoporosis, hyperparathyreoidismus stb.) E közlemény keretében csak a primaer b. i.-val foglalkozunk.

Az elváltozás 1572 óta tekinthető ismertnek, amikor *Colombo* az első atlasassimiliációt leírta. 1790-ben *Ackermann* kreténekkel kapcsolatban említi, 1844-ben *Rokitansky* hydrocephalus következményeképpen ír le b. i.-t. 1855-ben *Berg* és *Retzius* impressio baseos cranii, majd *Virchow* 1876-ban basilaris impressio néven említi az elváltozást. Az első klinikai elemzést *Homén* adja 1901-ben, az első in vivo radiológiai diagnózis *Schüller* érdeme 1911-ben. Az első operált eset *Ebenius*-é 1934-ben. A radiológiai diagnostika lehetővé válásával vált értékessé *Boogard* 1865-ben közölt szövege, mely a clivus és a foramen magnum síkja közötti szög normális értékének felső határát 138 fokban adta meg. (E szög azonban a ma elfogadott álláspont szerint csak a clivus ellapultságának mérésére alkalmas, amely kóros esetben platybasíát jelent s ez az anatómiai elváltozás nem jár szükségszerűen együtt a foramen magnum imprimáltságával.)

Az első, a klinikumban jól értékelhető mérési vonalat *Chamberlain* közli 1939-ben, a dens epistrophei csúcsának magasságát mérve a kemény szájpad vonalát a foramen magnum hátsó széléhez húzott vonalhoz. (4 mm-el a vonal fölé emelkedő dens-csúcs b. i.-t jelent). 1948-ban *McGregor* e vonalat az occiput legalsó pontjához húzta meg, minthogy a radiológiai képeken a foramen magnum hátsó széle gyakran pontosan nem értékelhető. *McGregor* e „basalis vonala” fölé 3 mm-ig emelkedhet fiziológias viszonyok között a dens epistrophei. Sagittalis képen *Fischgold* és *Metzger* 1952-ben írta le a bismastoid vonalat, mely a két processus mastoideus alsó csúcsát összekötő egyenes. Ugyancsak *Fischgold* és *Metzger* közölte a biventer vonalat, összekötve a kétoldali m. digastricus tapadási pontjait. E szerzők szerint az előbbi vonal esetében 2 mm-el haladhatja meg fiziológias viszonyok között a dens-csúcs a vonalat, utóbbi esetben fiziológias viszonyok között a dens-csúcs a vonal alatt helyezkedik el. 1957-ben *Klaus* a „magassági index” megállapításával új mérési eljárást vezetett be a b. i. radiológiai diagnosztikájába. A magassági index kiszámítása úgy történik, hogy a tuberculum sellae-től a protuberantia occipitalis internához húzott vonalra a dens-csúcsból húzunk merőlegest. 35 mm-nél rövidebb merőleges esetén *Klaus* szerint b. i. vehető fel.

Hazai irodalmunkban az első operált esetet *Majerszky* közölte 1948-ban. Platybasíáról számol be *Szekulesz* 1953-ban, majd a radiológiai adatokat elemzi *Gazda* 1956-ban. Ugyanebben az évben *Gáta* foglalkozik 18 eset kapcsán a b. i. problémáival disszertációjában, végül *Kiss* közöl 1974-ben 14 esetet.

A Győr-Sopron megyei Kórház Ideggyógyászati Osztályán 1972. és 1974. év között szűrővizsgálatszerűen kísértük figyelemmel a b. i. gyakoriságát. A

fenti 3 év alatt 61 esetben észleltünk *radiológiailag bizonyítható b. i.-t.* Férfiak—nők megoszlása 40:21. Életkor: 19—75 év. A 61 eset közül a b. i. radiológiai diagnózisa melléklelet volt 12 esetben, 49 esetben a neurologiai tünetegyüttes a b. i. következményeképpen volt értékelhető.

A klinikum szempontjából helyes *Gund* álláspontja, mely szerint a klinikumban a terápia megtervezésekor felesleges a b. i. pathologiai részleteit elkülöníteni, s egyet lehet érteni *Klaus* véleményével, miszerint a csoportosítás lényege a neurologiai tünetek jelenléte, vagy hiánya legyen.

A neurologiai tünetek jelenlététől függetlenül a basilaris impressio gyakran jellegzetes alkati sajátságokkal és egyéb fejlődési rendellenességekkel jár. *Garcin—Oeconomus, Godlewsky—Dry*, valamint *Klaus* szerint a leggyakoribb sajátságok a következők: genua valga, csípőficam, polydactylia, arachnodactylia, kyphoscoliosis, sacralisatio, lumbalisatio, spina bifida, nyaki borda, hemiatrophia faciei, caput quadratum, hypertelorismus. Legfeltűnőbb alkati vonás a rövid nyak, a hajas fejbőr mélyebbre kerülése és az egyik váll emeltebb volta, esetleg kényszerfejtartás.

Klaus nyomán szubjektív és objektív tüneteket különítettünk el. Szubjektív tüneteket észleltünk 19 esetben a következő megoszlás szerint:

paraesthesiák a végtagokon:	4 beteg
mozgás-, vagy járászavar:	4 beteg
fejfájás, tarkófájdalom:	16 beteg
szédülés:	5 beteg
epilepsziás roham:	3 beteg

A fenti tünetek keverten fordultak elő, egy ízben észleltünk kizárólag fejfájást. *Driesen* és *Gund* észleléséhez hasonlóan megállapítható volt, hogy a leggyakoribb kezdeti tünet a tarkó, ill. fejfájás (19 esetből 15 ízben s csak egy alkalommal izoláltan).

A szubjektív tünetek időbeli változása nem egységes. Remissiók, recidivák követhetik egymást (12 eset), lassú krónikus progresszió fordul elő (4 eset), a tünetek változatlanok maradnak (1 eset), vagy organikus neurologiai tünetek jelenhetnek meg (2 eset).

E csoport betegei közül műtétre került 6 beteg. A suboccipitalis decompressio műtéti szövődmény, mortalitas nélkül zajlott le. A műtét után fél évvel 2 beteg panaszmentes, 3 beteg jól javult, egy beteg panaszai változatlanok.

Feltűnő rövid nyak e csoportban 9 esetben volt található.

Az objektív neurologiai tünetekkel járó csoportba 30 beteget sorolhattunk. A neurologiai tünetek megoszlása a következő volt:

pyramis-jelek:	22 beteg
nystagmus:	16 beteg
spinalis és cerebellaris ataxia:	5 beteg
trig. érzészavar:	3 beteg
izom-atrophia (fasciculációval):	3 beteg
disszociált érzészavar:	2 beteg
periph. N. XII. paresis:	1 beteg
egyéb bulbaris tünetek:	2 beteg

Ezen objektív neurologiai jelek egymással kombináltan fordulnak elő. Nyolc betegnél észleltünk kizárólag pyramis-jeleket. A fenti adatokból kitűnik; hogy a leggyakoribb neurologiai tüneteket a pyramis-jelek és a nystagmus jelenti.

E csoportban is észleltünk recidivákkal tarkított remissiókat (17 beteg), lassú krónikus progressziót (10 beteg), változatlan maradt: 3 beteg.

Műtétre került 7 beteg. A műtét során szövődmény, mortalitas nem fordult elő. A műtétet követően panaszmentessé vált 3 beteg, jól javult 2 beteg, változatlan maradt 2 beteg.

Az objektív neurológiai tünetekkel járó csoportban feltűnően rövid nyakat 19 esetben észleltünk.

A 12, fenti csoportokba be nem sorolt esetben (a b. i. diagnózisa radiológiai melléklet volt), gyógyszeres, illetve műtéti beavatkozás nem történt.

A 61 eset radiológiai elemzésének adatai:

Boogard-szög: Átlagos értéke 148 fok, legalacsonyabb 108, legmagasabb érték 162 fok volt. (42 esetben volt ábrázolható)

Chamberlain-vonal: Átlagos értéke 12 mm, szórás a fiziológiás érték és 22 mm között volt mérhető. (50 esetben volt ábrázolható)

McGregor-vonal: Átlagos értéke 16 mm, szórás a fiziológiás érték és 25 mm között. (51 esetben volt mérhető)

Bimastoid-vonal: Átlagos értéke 16 mm, minden esetben ábrázolható volt. Szórás 6 és 28 mm között.

Biventer-vonal: Átlagos értéke 8 mm, szórás a fiziológiás érték és 24 mm között. Minden esetben sikerült ábrázolni.

Klaus-féle magassági index: Átlagos értéke 28 mm, szórás a fiziológiás érték (14 eset) és 9 mm között. Minden esetben ábrázolható volt.

Megbeszélés

A b. i. a craniovertebralis átmenet leggyakoribb fejlődési rendellenessége, mely elsősorban anatómiai-pathológiai egységnek tekinthető. Veeszületett csont-dysplasiáról van szó, melynek aetiológiája ma még nem tisztázott. A b. i.-s történe lényege compressio, mely nemcsak a foramen magnum magasságának megfelelő tüneteket okozhat, hanem akár a következményes hydrocephalus, akár a liquorpassage blockja következtében távoli tünetekkel is járhat. A b. i. foka és az észlelt klinikai kép nem párhuzamos, így a b. i.-ra jellegzetes klinikai tünetegyüttesről nem beszélhetünk. A foramen magnum környékének neurológiai képletei (medulla, pons, cerebellum, felső nyaki segmentumok) a csontos fejlődési rendellenesség következtében széles variációs scala szerint sérülhetnek, így a neurológiai kép rendkívül változatos. A leggyakrabban jelentkező pyramis-tünetek oka feltehetően az, hogy a medulla magasságában a pyramis-pálya felszínes elhelyezkedésű s így kompresszióra különösen vulnerabilis. A tonsillák transforaminalis lokalizációja miatt cerebellaris jelek, a felső nyaki gerincevelő kompressziója miatt subforaminalis tünetként érzészavarok, gyöki izgalmak, atrophia, dissociált érzészavar, a tractus descendens nervi trigemini sérülése fordulhat elő. A távoli tünetek oka feltehetően a következményes hydrocephalusban keresendő.

A tünetegyüttes jól ismert neurológiai kórképekre emlékeztető lehet, gyakori azonban a b. i. esetében a nehezen klasszifikálható neurológiai syndroma is. A differenciáldiagnózisban elsősorban sclerosis multiplex, syringomyelia, syringobulbia, sclerosis lateralis amyotrophica, cervicalis myelopathia és tumor cerebri jön szóba. Feltehető, hogy a pseudotumor cerebri diagnózisú esetek egy része is b. i.-t fed.

A tünetek variabilitása miatt gyakori az előzetes téves diagnózis. Beteganyagunkban 13 esetben volt az előzetes diagnózis korrekt, leggyakrabban sclerosis multiplex, tumor cerebri volt a feltételezett, beküldő kórisme.

A 20 és 50 év között manifestálódó b. i.-s eseteket véve figyelembe (43 eset), úgy találtuk, hogy a craniovertebralis malformatio gyakori jelenség s a fenti neurológiai kórképek differenciáldiagnosztikájában mindig figyelembe veendő.

EEG és liquor-vizsgálatnál jellegzetes kóros eltérést nem észleltünk. Több szerző véleményével ellentétben a lumbalis liquor-vizsgálatot nem tartjuk kontraindikálnak, eseteinkben szövődmény egy ízben sem fordult elő. Cisternalis liquor-vizsgálatot a pathológiai kép alapján felállítható kontraindikáció

miatt nem végeztünk. 5 esetben pneumoencephalographia történt (előzetes hibás diagnózis alapján), szövödmény nélkül. Ezen vizsgálat ellen a beékelődés veszélye szól, az irodalom egységesen kontraindikáltnak tartja.

Eseteink ismertetésével szeretnénk felhívni a figyelmet e kórkép relatív gyakoriságára, elsősorban a nem pontosan klasszifikálható neurológiai tünetek jelentkezése esetén akkor is, ha a habituális sajátságok hiányzanak. A b. i. neurológiai jelentősége miatt javasoljuk a craniovertebralis átmenet rutin-szerű radiológiai vizsgálatát elsősorban a legtöbb gondot okozó sclerosis multiplex, syringomyelia, sclerosis lateralis amyotrophica eseteiben, valamint hátsó scala folyamatoknál. A jó neurochirurgiai eredmények ismeretében elmondható, hogy a b. i. eddig rossznak tartott prognózisát módosítani lehet.

A b. i. tünettani elemzésével, a neuroradiológiai kritériumok kritikájával, a műtéti indikáció és technika kérdéseivel másik közleményben kívánunk foglalkozni.

Összefoglalás

A szerző 3 év alatt észlelt 61 basilaris impressió esetét ismerteti. Felhívja a figyelmet e craniovertebralis malformatio relatív gyakoriságára s differenciáldiagnosztikai fontosságára sclerosis multiplex, syringomyelia, sclerosis lateralis amyotrophica és a nehezen klasszifikálható neurológiai szindrómák esetében.

IRODALOM.: 1. Ackermann, J. P.: cit. Garcin-Oeconomos — 2. Berg, F. T., Retzius, A.: cit. Klaus — 3. Boogard, J. A.: cit. Klaus — 4. Chamberlain, E. W.: Basilar impression (Platybasia). Yale J. Biol. Med. 11, 487, 1939. — 5. Colombo.: cit. Garcin-Oeconomos — 6. Driesen, W.: Operationsbefunde am Zentralnervensystem bei basilärer Impressionen und verwandten Missbildungen der atlanto-occipitalen Region Acta neurochir. 9,9, 1960. — 7. Ebenius, B.: The roentgen appearance in four cases of basilar impression, Acta radiol. 15, 652, 1934. — 8. Fischgold, H., Metzger, J.: Étude radio-tomographique de l'impression basilaire. Rev. rhum. 19, 261, 1952. — 9. Garcin, R., Oeconomos, D.: Les aspects neurologiques des malformations congénitales de la charnière craniorachidienne. Masson et Cie, Paris, 1953. — 10. Gátaí, Gy.: Kandidátusi disszertáció, Budapest, 1956. — 11. Gazda, E.: Platybasia és basilaris impressio. Magy. Radiol. 8, 81, 1956. — 12. Godlewski, St., Dry, J.: Les anomalies congénitales de la charnière cervico-occipitale. L'Expansion. Paris, 1964. — 13. Gund, A.: Die Klinik der atlanto-okzipitalen Fehlbildungen. Chir. Praxis. 8, 431, 1964. — 14. Homen, E. A.: Zur Kenntnis der rachitischen (?) Deformationen des Schädelbasis und der basalen Schädelhyperostosen. Dtsch. Z. Nervenheilk. 20, 3, 1901. — 15. Kiss, G.: A basilaris impressióról. Weil Emil Fővárosi Területi Vezető Kórház Évkönyve. 7, 397, 1974. — 16. Klaus, E.: Röntgendiagnostik der Platybasie und basilaris Impression. Weitere Erfahrungen mit einer neuen Untersuchungsmethode. Fortschr. Röntgenstr. 86, 460, 1957. — 17. Klaus, E.: Die basiläre Impression. S. Hirzel Verlag, Leipzig, 1969. — 18. Majerszky, K.: Sikerrel operált secundaer platybasia. Orv. Hetil. 89, 14, 1948. — 19. Majerszky, K.: Platybasia: with case report. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 12, 61, 1949. — 20. McGregor, M.: The significance of certain measurements of the skull in the diagnosis of basilar impression. Brit. J. Radiol. 21, 171, 1948. — 21. Rokitansky, J.: cit. Klaus. — 22. Schüller, A.: Zur Roentgen-Diagnose der basalen Impression des Schädels. Wien. Med. Wschr. 40, 2594, 1911. — 23. Szekulesz, I.: Platybasia. Orv. Hetil. 94, 158, 1953. — 24. Virchow, R.: cit. Garcin-Oeconomos.

Д-р Ж о л т Х а ф ф н е р : *Неврологическое значение базиллярной импресси*

Автор в своей публикации знакомит с 61 случаем базиллярной импресси, наблюдаемой им на протяжении трех лет. Автор обращает внимание на релятивную частоту и на дифференциально-диагностическое значение данной краниовертебральной малформации при случаях множественного склероза, сирингомиелии, склеротичной латеральной амиотрофики и при трудно классифицируемых неврологических синдромах

Z s . H a f f n e r : *Neurologische Bedeutung der Basilarimpression*

Die Häufigkeit der Basilarimpression und ihre Differentialdiagnose gegenüber de multiplen Sklerose, Syringomyelie, amyotrophischen Lateralsklerose und manchen schwer klassifizierbaren neurologischen Syndromen werden auf Grund von 61 Fällen erörtert.

Felhívás szerzőinkhez!

A beküldött kéziratok gyorsabb és jobb megjelentetése érdekében, a szerkesztőség és a nyomda munkájának zavartalan lebonyolításához a *Szerzőmunkatársak segítségét kérjük*, mivel igen sok munkát, költséget és késedelmet okoz, ha a kéziratokat nem nyomdakész állapotban küldik be a szerkesztőségbe és a korrekció elvégzésekor sem tartják be a szükséges előírásokat. *Ezért azzal a kéréssel fordulunk a cikkírókhoz, hogy a kézirat szerkesztését a következő irányelvek szerint végezzék:*

1. A fejléc az intézet rövid, pontos megjelölését tartalmazza; klinikáknál, elméleti intézeteknél az igazgató, kórházaknál, rendelőknel az osztályvezető főorvos nevével. Ezután a dolgozat címe következik, alatt a szerzők teljes nevével (dr. a keresztnév után). Az intézet, illetve osztályvezető a kéziratot láttamozza.

2. A szöveget írógéppel, szabályos méretű papírlapokra és csak a papír egyik oldalára írjuk. A gépelési hibákat cikkíróink javítsák ki, mert a nyomda csak saját hibáját korrigálja díjtalanul. Ha *dőlt betűkkel* akarunk valamit kiemelni, azt egyszer húzzuk alá, ha *félkövér* betűkkel, akkor *kétszer*. Ez utóbbi azonban a szöveg között igen torzító s csak alcímekre szorítkozzék. *Csupa nagybetűvel semmit se gépeljünk.*

3. A gépirásos sorok az olvashatóság és javítások érdekében *két sorköznyre* ritkítandók. Lehetőleg minden oldalon azonos szélességű margót hagyjunk és szabványgépelést alkalmazzunk (1 oldal = 25 sor, 1 sor = 50 leütés).

4. Minden bekezdést kezdjünk beljebb. Ha a szöveg egy részét kisebb betűtípussal kívánjuk szedetni (pl. az eset részletes leírását, eredeti közleményben a methodika ismertetését stb.) ezt *nem sűrűn gépelt sorokkal*, hanem a szöveg bal oldala mentén húzott vonallal és „petit” szóval jelezzük.

5. A kézirat lapjait minden oldalon, közepén felül, pontosan számozzuk meg arab számokkal. Betoldás esetén jelezzük, hogy az melyik laphoz tartozik (pl. 8/a).

6. Az ábrákat borítékban kell mellékelni, *hátlapjukra írjuk rá a szerző nevét és jelöljük meg nyílal elhelyezésének irányát*, és hozzájuk *külön papíron* az ábrák szövegét is. Egy kézírathoz csak annyi képet tudunk illeszteni, amennyi elengedhetetlenül szükséges. Az ábrák helyét *meg kell jelölni mind a kéziratban, mind a hasábkorrektúrában*. A táblázatokat is *külön lapokon kérjük csatolni* (hátlapjukon a szerző nevének feltüntetésével).

7. A kéziratok terjedelme: felkért referátum 12—15, eredeti közlemény 10—12, kazuisztika 3 gépelt oldalt ne haladja meg.

8. A dolgozat végén az összefoglalás nem lehet hosszabb 15 sornál. Az összefoglalásban harmadik személyt használunk. Rövidítéseket ne alkalmazzunk. Idegen nyelvű fordítás céljára mellékeljük a kézírathoz *külön 3 példányban* a munka rövid összefoglalását, *elejére a szerző nevével és a dolgozat címével*.

9. Köszönetnyilvánítás kerüljön az összefoglalás elé, petit jelzéssel.

10. A közleményhez csatolt irodalom *csak* azokat a legfontosabb adatokat tartalmazhatja, amelyeket szerző elolvasott és feldolgozott. A szakirodalom jelölése a szövegben az idézett szerző vezetékneve szerepeljen csak, mellette zárójelben az irodalomban jelzett sorszámmal (pl. *Lever* [13]). A dolgozat végén az „Irodalom”-ban a sorrend a következő: sorszám, szerző neve (ABC sorrendben), előre a vezetéknevével, majd a keresztnév kezdőbetűi, folyóirat neve (nemzetközi rövidítést használva), kötet-szám aláhúzva, oldalszám, zárójelben évszám. *A cikk címét sem magyarul, sem idegen nyelven nem adjuk meg*. Ha a mű, amelyre hivatkoznak, könyv, akkor közölni kell a szerző nevét (mint fent), a mű címét, a kiadót, a kiadás helyét és évét, az idézett oldalszámot.

11. Felkérjük T. Munkatársainkat arra, hogy a szakkifejezéseket és a szakirodalmat egységesen (*Brencsán J.: Orvosi szótár*. Terra kiadó, Budapest 1969., szerint) jelöljék.

12. A szövegben gyakrabban előforduló terminus-technikusok rövidítése olyképpen történjék, hogy a rövidítendő fogalmat első előfordulásakor teljesen kiírjuk és utána zárójelbe a rövidítés jelét. Rövidítést lehetőleg *ne* használjunk.

13. *A hasáblevonatok javítását félreérthetetlen jelekkel gondosan kell végrehajtani*. A hasáblevonatokon a változtatás csak a nyomdahibák kijavítására szorítkozhat. A hasáblevonatokon történő *szövegváltozásokért az anyagi kiadások a szerzőket terhelik*.

14. Ugyanazt a munkát több hazai magyar nyelvű folyóirathoz egyidejűleg benyújtani nem szabad. Hazai vagy külföldi szaklapokban megjelent dolgozatot nem közölhetünk.

PROBON[®] draszté

ANALGETICUM

A Probon új típusú fájdalomcsillapító.

Gátolja a kábító hatású fájdalomcsillapítók légzéscsökkentő hatását is, ugyanakkor azok fájdalomcsillapító hatását fokozza. Nem toxikus, megszo-
kást nem okoz, jól tűrhető, ezért hosszabb ideig tartó adagolásra is alkal-
mas.

ÖSSZETÉTEL:

Drazsénként 300 mg Rimazolium methylsulfuricum (1,6-dimethyl-3-
-carbaethoxy-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-homopyrimidazolium methylsul-
furicum) hatóanyagot tartalmaz.

JAVALLATOK:

Chronikus mozgásszervi fájdalmak megszüntetése.

Egyéb fájdalmakban: a szokásos fájdalomcsillapítókkal nem szüntet-
hető igen heves fájdalmak csillapítására görcsoldókkal és kábító hatású
fájdalomcsillapítókkal előnyösen kombinálható. A légzésre gyakorolt
előnyös hatása miatt különösen javallt idős betegek fájdalmainak csil-
lapítására.

ADAGOLÁS:

Átlagos adagja felnőtteknek: járóbetegeknek naponta 3-szor 1 draszté,
fekvőbetegeknek 3-szor 1—2 draszté.

MELLÉKHATÁSOK:

Ritkábban enyhe hányinger, szédülés és kábultság előfordulhat.

FIGYELMEZTETÉS:

A Probon fokozza mind a centralis depressziós szerek, mind a kábító
hatású fájdalomcsillapítók hatását, ezek egyidejű alkalmazásakor —
egyéni megítélés alapján — az adagok csökkentése ajánlatos.

CSOMAGOLÁS:

10 db à 0,3 g draszté 26,10 Ft.

MEGJEGYZÉS:

✠Társadalombiztosítás terhére szabadon rendelhető.

CHINOIN BUDAPEST

EUNOCTIN

TABLETTA

ÖSSZETÉTEL: 1 tabletta 10 mg nitrazepam-ot tartalmaz.

HATÁS: A limbicus rendszeren, elsősorban a hippocampuson át ható altató, amely ezen központi idegrendszeri functionális központok ingerküszöbét emelve akadályozza az élettani alvást gátló emotionalis ingerek érvényre jutását, így elősegíti a physiologiai alvást. Elaltató hatása 30—50 perccel az orális adagolás után fejlődik ki és 6—8 óráig tart. A polysynapticus gerincvelői reflexek gátlása útján izomrelaxáns hatást is kifejt. A harántcsíkolt izmok tónusos-clonusos görcsét oldja, anticonvulsiv hatása is van.

JAVALLATOK: Különböző eredetű alvászavarok, álmatlanság. Izomtónus-fokozódással járó organikus neurológiai megbetegedések. Fokozott psychés feszültséggel, szorongással járó psychiatriai kórképek, fekvőbeteg-gyógyintézet kiegészítő kezelésére.

ELLENJAVALLAT: Myasthenia gravisban az Eunoctin tabletta alkalmazása ellenjavallt.

ADAGOLÁS: Felnőtteknek este $\frac{1}{2}$ —1 tabletta (5—10 mg), idős, legyengült egyéneknek $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ tabletta (2,5—5 mg), csecsemőknek és gyermekeknek 0,25 mg/kg. Az organikus neurológiai és psychiatriai kórképekben alkalmazott dózist esetenként kell meghatározni.

FIGYELMEZTETÉS: Az Eunoctin hatását az alkohol potenciálja, ezért az Eunoctin-kúra során az alkoholfogyasztást kerülni kell. Más, központi idegrendszerre ható szerekhez hasonlóan a terhesség első harmadában az Eunoctin tabletta alkalmazása nem ajánlatos. Eunoctin bevétele után 10—12 óráig gépkocsit vezetni, magasban, veszélyes munkahelyen dolgozni nem lehet.

Társadalombiztosítás terhére szabadon rendelhető.

CSOMAGOLÁS:

10 tabletta 11,90 Ft,
200 tabletta 200,— Ft.

KÖBÁNYAI GYÓGYSZERÁRUGYÁR, BUDAPEST X.