

PLASZTIKUS NEURONAKTIVITÁS-VÁLTOZÁSOK IZOLÁLT EMLŐS AGYKÉREGBEN

BANCZEROWSKINÉ PELYHE ILONA és SZILAKOV V. L.

ELTE Összehasonlító Élettani Tanszék, Budapest és Kísérletes Orvostudományi Intézet,
Leningrád

A klasszikus, pavlovi feltételes reflex vizsgálatok óta közismert, hogy az időleges kapcsolat kialakulásában az emlős állatok agykérge jelentős szerepet játszik (3, 7, 36, 42, 49, 56). A mechanizmus tisztázása céljából a feltételes reflex kialakulását kísérő agyi, kérgi elektromos jelenségeket sokan elemezték (2, 11, 32, 44, 48, 63). A plasztikus jelenségek tulajdonképpen kérgi alapjait, a szubkortikális struktúrák kikapcsolása mellett azonban csak az utóbbi évek során kezdték tanulmányozni.

BURNS (12) és tőle függetlenül KRISTIANSEN és COURTOIS (39) olyan, a szubkortextól és a kéreg többi részétől neuronálisan izolált kéregszelet preparátumot írt le, amelyben az agykéreg vérellátását biztosító piális keringés épen marad; HANANASVILI a talamo-kortikális pályáknak az oldalsó agykamrán át történő átmetszésével pedig teljes-kéreg izolálási metodikát közölt. A további vizsgálatok során kimutatták, hogy e preparátumok a kérgi elektromos folyamatokat jól modellálják (8, 13, 16, 21, 22, 23, 26, 27, 28, 33, 55).

Az izolált agykérgi struktúrákban lejátszódó tanulási modell-jelenségek tanulmányozása során az eddig megjelent kevés számú munka zömmel megelégszik a plaszticitási képesség tényének megállapításával (17, 18, 22, 29, 30), bár vitathatatlan, hogy az időleges kapcsolat kérgi mechanizmusainak rendszeres, mennyiségi jellemzése a feltételes reflexek elektrofiziológiájának egyik legfontosabb és legaktuálisabb kérdése. A számítógépes adatfeldolgozás és viszonylag újabb matematikai módszerek (korrelációs, koherencia analízis stb.) elterjedése a neurofiziológiai kutatásokban lehetőséget ad arra, hogy pontosabban és hatékonyabban vizsgáljuk az agyi biopotenciálok tér- és időbeli változásait (24, 25, 51, 62). Ezért, korábban közölt, az izolált kéregben és kéregszeletben kiépíthető tanulási modell, a feltételes kiváltott potenciál (1, 2) kialakulásának tér- és időbeli sajátosságait elemző munkánk (5) folytatásaként jelen vizsgálatainkban a kérgi plaszticitás neuronális alapjait, azok törvényszerűségeit tanulmányoztuk.

Arra kerestünk választ, hogy neuronálisan izolált kérgi struktúrákban (kéregszeleten és teljes kérgen)

a) milyen neuronaktivitás-változás típusokat regisztrálhatunk a FKP kiépülése során (a PST-hisztogramok alapján);

b) időben hogyan változik ezalatt az egyes neuronok háttéraktivitása (autokorrelációs analízis);

c) időben hogyan változik az izolált kéreg, illetve kéregszelet két, különböző pontján egyidejűleg regisztrált neuronaktivitások viszonya (krosszkorrelációs analízis).

Anyag és módszer

Vizsgálatainkat 35 db éber, Flaxedillel immobilizált 2—3,5 kg súlyú felnőtt macskán és 16 db 2,5—4 kg súlyú éber nyúlön végeztük; 246 neuronvlaszt regisztráltunk.

Műtét

A macskákon az izolálási műtétet előzetes éter narkózisban végeztük. A vena femoralisba a Flaxedil adagolására fémkanült, a tracheába a mesterséges lélegeztetéshez üvegkanült kötöttünk. A koponya feltárása után 15×5 mm² nagyságú kéregszeletet izoláltunk a g. suprasylvius területén, vagy pedig izolált teljes-kéreg preparátumot készítettünk a korábban leírt módon (5). A 0,1 mm átmérőjű, egymástól 0,8—1,2 cm távolságban levő árnyékolt, bipoláris DISA ingerlőelektródák intrakortikális (1,5—2 mm a kéregfelszín alatt), és az 1—5 μ átmérőjű, epoxigyantával szigetelt wolfram elvezető mikroelektródok előzetes epikortikális elhelyezése után a koponyán fúrt nyílást paraffin és viasz keverékével lezártuk az agyfelszín hűlésének elkerülésére és a pulzálás megakadályozására. A kísérletet 3—4 órával a műtét után kezdtük.

Ingerlés

A kéreg direkt elektromos ingerlésére 2—30 V feszültségű, 0,1 msec szélességű és 0,5 Hz frekvenciájú, 500 msec késleltetésű ingerpárokat alkalmaztunk kétesatornás DISA Multistim, vagy ESU-1 ingerlőkészülék segítségével. Az ingerlő elektródok a készülék izoláló transzformátor blokkjához csatlakoztak.

Regisztrálás

A kísérletek során két, egymástól független mikroelektród segítségével a kéreg két pontjáról, — az ingerlő elektródotól 1—2 mm távolságban — egyidejűleg regisztráltuk a neuronaktivitást. A mikroelektródokat két hidraulikus mikromanipulátor segítségével vezettük az agykéregbe, 5 μ -os lépésekben. Éber nyulakon a könnyű hidraulikus mikromanipulátor az állat koponyájára rögzített tartókhöz csatlakozott (4). A mérések idején a kísérleti állat elektromosan árnyékolt kamrában tartózkodott. A neuronaktivitást a mikroelektródokról két nagy bemenő ellenállású előerősítőre, majd MIKI 1623E kétesatornás erősítőre vezettük. Az erősítő kimenetéről a jel vizualizálás, fotoregisztrálás

és ellenőrzés céljából kétsugaras EMG oszcilloszkópra, valamint hangszóróra került. Az elvezetett aktivitást egyidejűleg Grundig magnetofonon rögzítettük. NTA 512 B típusú analizátor segítségével a kísérletek valamennyi fázisában PST (post-stimulus-time) hisztogramokat készítettünk. A görbéket Godard Omnia-scriptor hőírós szalagján írtuk ki, vagy az analizátor képernyőjéről lefényképeztük.

Adatfeldolgozás

Az ingerlés hatására bekövetkezett aktivitásváltozást a PST-hisztogramok formája és időviszonyai alapján értékeltük. A PST-hisztogramok kétségkívül előnye, hogy a neuronok ingerre adott törvényszerű válaszát a háttéraktivitástól jól elkülöníthetően mutatják, segítségével jól megállapítható az inger és a válasz viszonya, a latenciaidő, stb. A háttéraktivitásban megmutatózó plasztikus változások kimutatása autokorrelációs analízissel történt. Az autokorrelációs függvény impulzusfolyamatokra alkalmazott analógiának számításával (50) kimutatható a neuronaktivitás periodicitása, amely a neuron záruló visszacsatolásra vagy más rendszeres, periodikus hatásra enged következtetni. Két egyidejűleg regisztrált impulzussorozat kölcsönhatását, egymáshoz képesti időviszonyainak változását a krosszkorrelációs függvény analógiának számításával állapítottuk meg. A függvényeket Neuron-1 analizátor segítségével számítottuk.

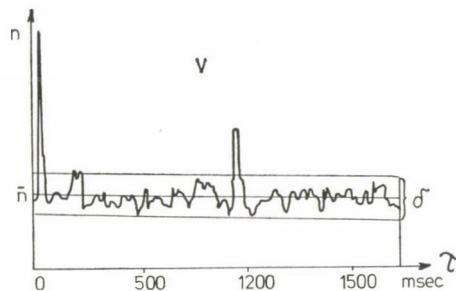
A függvények számítása 1636 msec intervallumban történt, 12,8 msec felbontással. A szignifikáns változásként értékelhető függvénymaximumokat (1. ábra) az alábbi számítással állapítottuk meg (62):

Egy pontos maximumok esetén:

$\delta = \pm A \sqrt{c\bar{n}}$, ahol $\delta =$ az az intervallum, amelyet meghaladó függvényértéket szignifikánsnak tekintjük; $A = 3,55$, $c = 1$, ha a normálás 2° , $c = 0,526$, ha a normálás 2^1 ; $\bar{n} =$ impulzusszám középpértéke;

kétpontos maximumok esetén $A = 2,33$;

többpontos maximumok esetén $A = 1,86$.

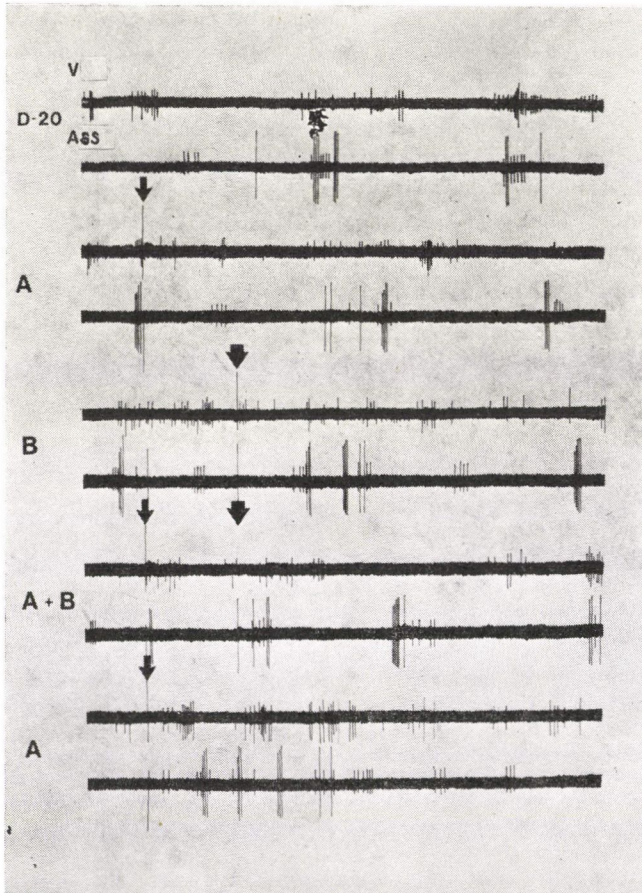


1. ábra. A látókéregben regisztrált neuron-aktivitás autokorrelációs függvénye (izolált kéreg)

Auto- és krosszkorrelációs függvények alapján az egyes kísérletsorozatokban szignifikáns-maximum hisztogramokat készítettünk, a neuronaktivitás törvényszerű változásaira ezekből következtettünk. A hisztogramok felbontása 50 msec volt.

A kísérletek menete

Izolált kéregben a két ingerlő elektród a g. laterális (A) és a g. suprasylvius (B) területén helyezkedett el; mellettük 1—2 mm távolságra vezettük az agykéregbe a két extracelluláris mikroelektródot. A két kérgi terület neuronaktivitásának regisztrálása a kísérlet valamennyi fázisában egyidejűleg történt: (2. ábra).



2. ábra. A kérgi neuronaktivitás regisztrálásának menete. V—látókéreg, Ass—asszociatív kéreg, D-20 a neuronpár száma

1. Háttéraktivitás regisztrálása a látó és asszociatív kéregterületen.
2. A látókéreg ingerlésekor (A) kiváltott neuronválaszok regisztrálása („feltételes inger”).
3. Az asszociatív kéreg ingerlésekor (B) kiváltott neuronválaszok regisztrálása („feltétlen inger”).
4. Az A + B ingerek 500 msec késleltetéssel történő társítása idején kapott neuronaktivitás regisztrálása 40, valamint 120 társítás után.
5. A B inger elhagyásakor az A inger által kiváltott neuronaktivitás regisztrálása.

Az egyes fázisok regisztrálása 5—5 percig történt; az egyes szakaszok között ugyancsak 5—5 percig a háttéraktivitást vezettük el. A kísérlet folyamán az 1., 2., 3., 4., 5. szakaszban PST hisztogramokat készítettünk; a kísérletek befejezése után pedig az egyes szakaszok közt regisztrált (ingerlés nélküli) háttéraktivitások értékelésére auto- és krosszkorrelációs analízist végeztünk.

Izolált kéregszeleten a kísérlet menete megegyezett a leírtakkal, az elektródok elhelyezésében azzal a különbséggel, hogy mindkét ingerlő és elvezető elektród a kéregszeleten helyezkedett el.

A kísérleteket kontrollként *ép kéregben* is elvégeztük.

Eredmények

1. Neuronválaszok a kéreg direkt ingerlésére

Izolált kérgen 76, izolált kéregszeleten, éber immobilizált macskán 50, éber, nem immobilizált nyúlón 62, ép kéregben (macskán) pedig 48 neuron aktivitását regisztráltuk.

Mind ép, mind pedig izolált kéregben kimutattuk, hogy mindegyik inger (A és B) nagyobb valószínűséggel vált ki választ az adott ingerlő elektródhoz közelebb eső területen, mint a távolabbin (1. táblázat).

1. táblázat

	Inger	Válasz, %	
		látókéreg	asszociatív kéreg
Ép kéreg	A) látókéregben	83	50
	B) asszociatív kéregben	54	75
Izolált kéreg	A) látókéregben	81	63
	B) asszociatív kéregben	73	84

Mint az 1. táblázatból látható, a látókérget ingerlő A inger ugyanazon a területen az esetek 83 (ép kéreg), illetve 81%-ban (izolált kéreg) vált ki választ; míg az asszociatív területen 50, és 63%-ban, megfelelően. Hasonló jellegű a válaszok megoszlása az asszociatív kéreg ingerlése esetén is.

2. táblázat

	Összes neuro-nok száma	Mindkét ingerre válaszol, %			Egyik ingerre válaszol, %			Nem válaszol egyikre sem, %		
		látó	assz.*	összesen	látó	assz.	összesen	látó	assz.	összesen
Ép kéreg	48	25	27	52	17	10	27	8	13	21
Izolált kéreg	76	31	37	68	8	6	14	10	8	1
Izolált kéreg-szelet	Macska	50	62		22		16			
	Nyúl	62	64		21		15			

* asszociatív

PST hisztogramok alapján megállapítható, hogy nem minden regisztrált neuron válaszol mindkét (A és B) ingerre. Elég sok neuron válaszol csak az egyikre, vagy esetenként egyikre sem (2. táblázat).

Adataink alapján a regisztrált neuronoknak több, mint fele, valamennyi preparátumon, mindkét ingerre válaszol (52, 68, 62 és 64%).

Bár az ingerre adott válaszok valószínűsége ép és izolált kérgen, valamint kéregszeleten hasonló, a választípusok eltérőek.

Ép kéregben négy választípust regisztráltunk: (3. ábra).

a) Bifázisos válasz: A PST hisztogramon az ingerlést követően a neuronhálózatban 100—200 msec-ig tartó gátlási periódus figyelhető meg, amelyet aktivációs fázis követ.

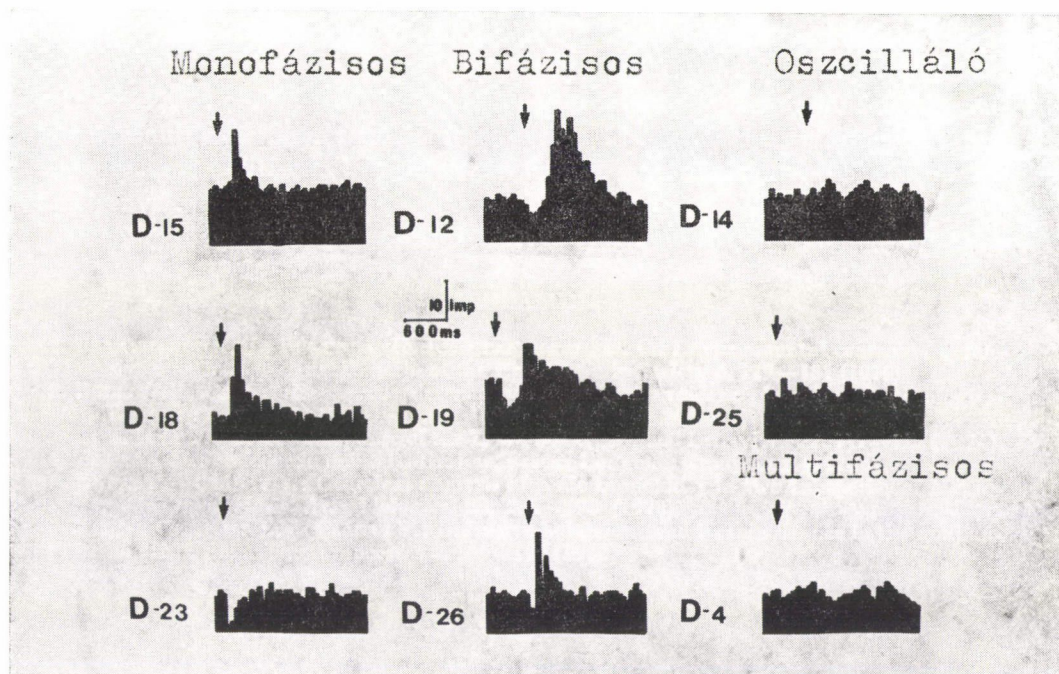
b) Monofázisos válasz: az inger vagy a neuronaktivitás gátlását, vagy frekvencianövekedésben manifesztálódó aktivációját eredményezi.

c) Oszcilláló válasz: az inger — a PST hisztogram alakját tekintve — oszcillálásra emlékeztető periodikus választ vált ki, amelyet szabályos periódusidő (2—600 msec) jellemez.

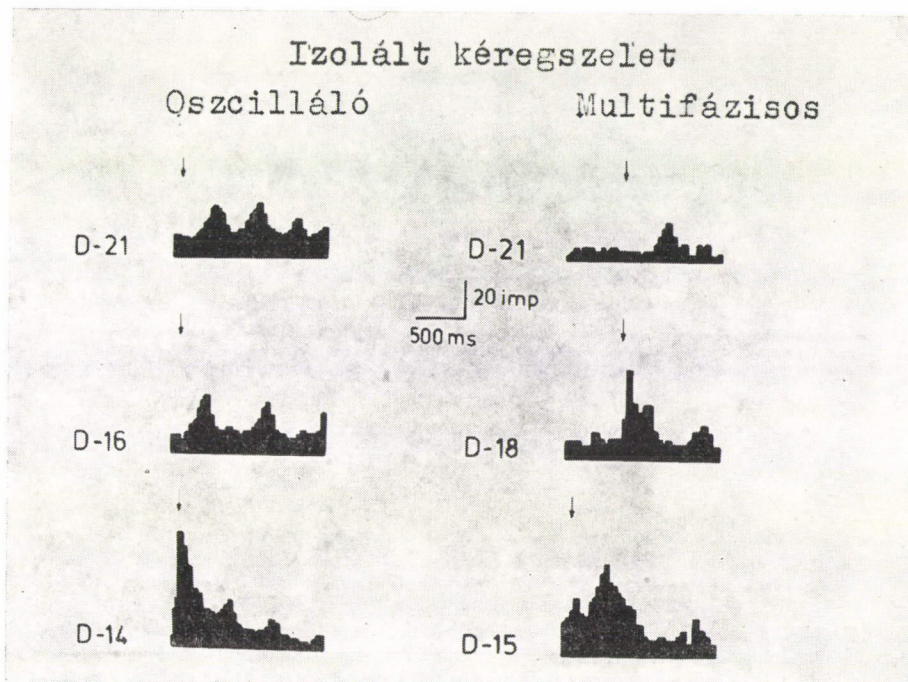
d) Multifázisos válasz: az inger az oszcilláló válaszhoz hasonló, a gátlási és aktivációs fázisok váltakozásából álló reakciót vált ki, meghatározott szabályos periodicitás nélkül.

e) Izolált kéregben és kéregszeleten csak kétféle neuronválaszt regisztráltunk, oszcilláló és multifázisos válaszokat (4. ábra).

Az egyes választípusok százalékos eloszlása ép kéregben és izolált kéregstruktúrákban eltérést mutat (3. táblázat).



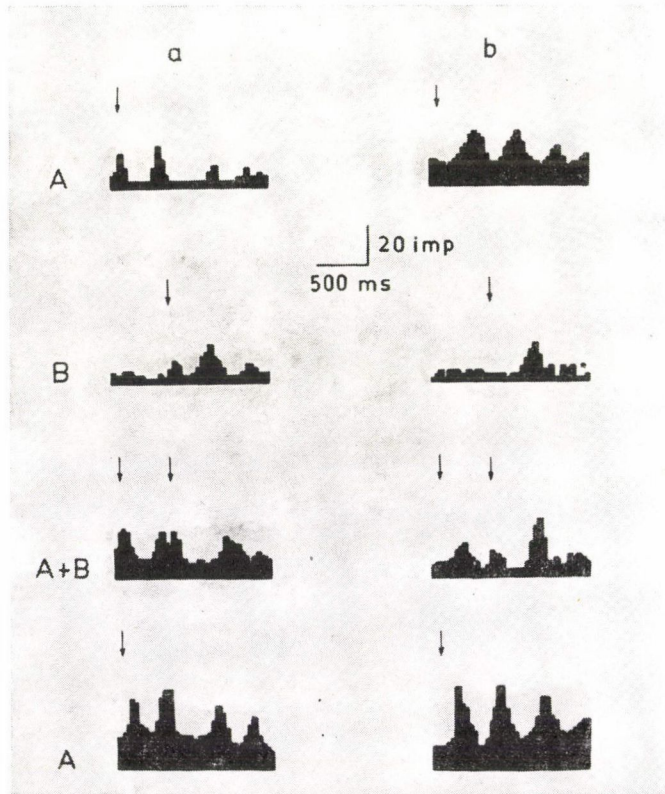
3. ábra. Ép kéregben regisztrált neuronválaszok PST-hisztogramjai



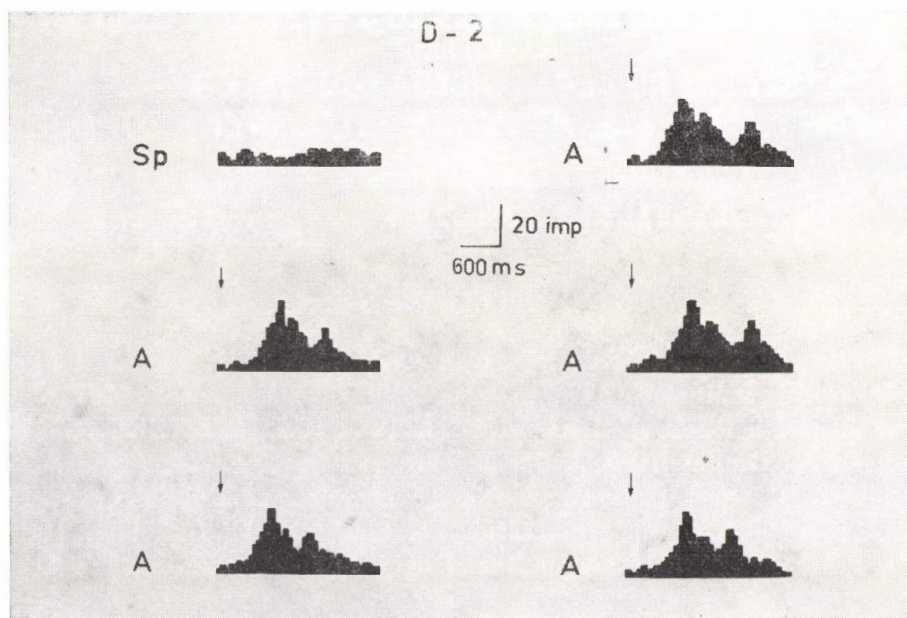
4. ábra. Izolált kéregszeleten regisztrált neuronaktivitás típusok. A nyilak az inger alkalmazásának időpontját jelölik

3. táblázat

		Összes neuronok száma	Az ingerre válaszoló neuronok száma	Bifázisos válasz, %	Monofázisos válasz, %	Oscilláló válasz, %	Multifázisos válasz, %
Ép kéreg		48	38	45	37	5	13
Izolált kéreg		76	63	—	—	52	48
Izolált kéreg-szelet	Macska	50	42	—	—	72	28
	Nyúl	62	51	—	—	65	35



5. ábra. Az első, A inger által kiváltott válasz facilitációja a társítások után, izolált kéreg-szeletben, a D-21 neuronpár esetében. Az első sorban az A inger által, a másodikban a B inger által, a harmadikban az A+B társítás során kiváltott neuronválaszokat, a negyedik sorban pedig a kiváltást (teszt) ábrázoltuk



6. ábra. A D-2 neuron válasza az A inger ismételt alkalmazására izolált kéregszeleten. A spontán (Sp) aktivitás hisztogramja utáni regisztrátumok 40—40 egymást követő kiváltás eredményét ábrázolják

Ép kéregben, mint a 3. táblázatból látható, a bifázisos (45%) és a monofázisos (37%) választípus dominál, míg izolált kéregben és kéregszeleten ilyen válasz nem regisztrálható.

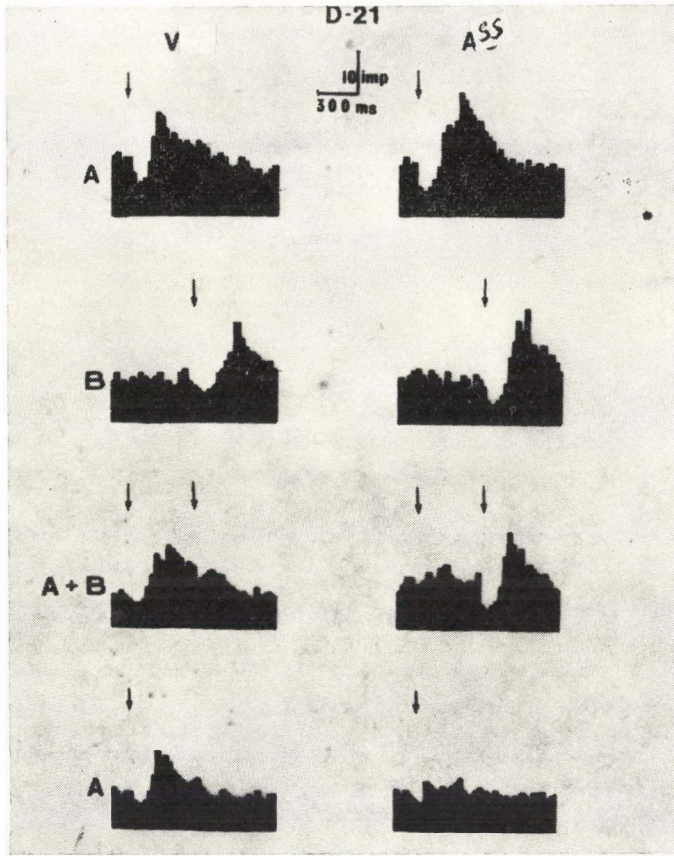
Izolált kéregben az oszcilláló és a multifázisos válaszok gyakorlatilag egyenlő mértékben fordulnak elő (52% és 48%).

E két utóbbi választípus aránya kéregszeleten lényegesen eltér az izolált kéregben regisztráltaktól. Macskában a direkt kérgi ingerlés a neuronreakciók 72%-ában, nyúlón 65%-ában oszcilláló választ vált ki, multifázisos válasz pedig az esetek 28%, illetve 35%-ában regisztrálható.

2. Az ingertársítás hatására regisztrált plasztikus neuronaktivitás-változások

Az ép és neuronálisan izolált kéregstruktúrák két pontjának ingertársítására az A ingerrel történő kiváltáskor négyféle plasztikus válaszátpülést mutattunk ki.

a) *Facilitáció*: a kiváltásban az A vagy a B ingerre (vagy mindkettőre) a társítás előtt kapott válasz facilitálódik; ez elsősorban a kisülési frekvencia növekedésében nyilvánul meg (a maximumok növekedése a PST-hisztogramon) (5. ábra). Ha akár az A, akár a B ingert külön, ismételten alkalmazzuk (társítás nélkül, de a társítás időtartamának megfelelően), hasonló jelenséget nem tapasztalunk (6. ábra).



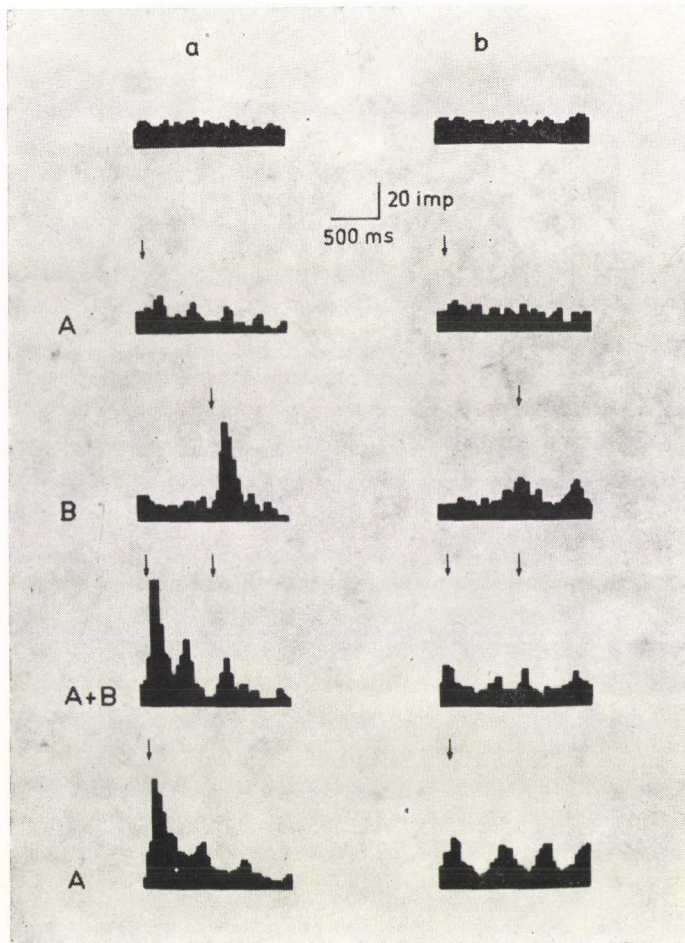
7. ábra. A D-21, ép kéregben regisztrált neuronpár aktivitásának gátlása a társítások utáni kiváltásban. Bal oldalon a látókéregből, jobb oldalon az assziatív kéregterületről elvezetett aktivitás hisztogramjai láthatók

b) Gátlás: a társítások eredményeként rögzül, és a kiváltásban felidézhető az A vagy a B (vagy mindkét) ingerre jellemző válaszok gátlása, amely a kisülési frekvencia csökkenésében jut kifejezésre (7. ábra).

c) Új aktivitásmintázat. A társítások során olyan új válaszmintázat alakulhat ki, amely sem az A, sem pedig a B inger egyedüli alkalmazásakor nem regisztrálható; ez a válaszmintázat rögzül, és a kiváltáskor felidézhető (8. ábra).

Ezenkívül adataink egy részében a klasszikus kondicionálási mintának megfelelő válaszátépülést regisztráltunk. Ez esetben a társítások után az első („feltételes”) A inger a kiváltás során megszüntetett B („feltétlen”) ingerre jellemző választ váltotta ki (9. ábra).

d) A kísérletek egy részében a társítások során a neuronok aktivitásában plasztikus változás nem regisztrálható.



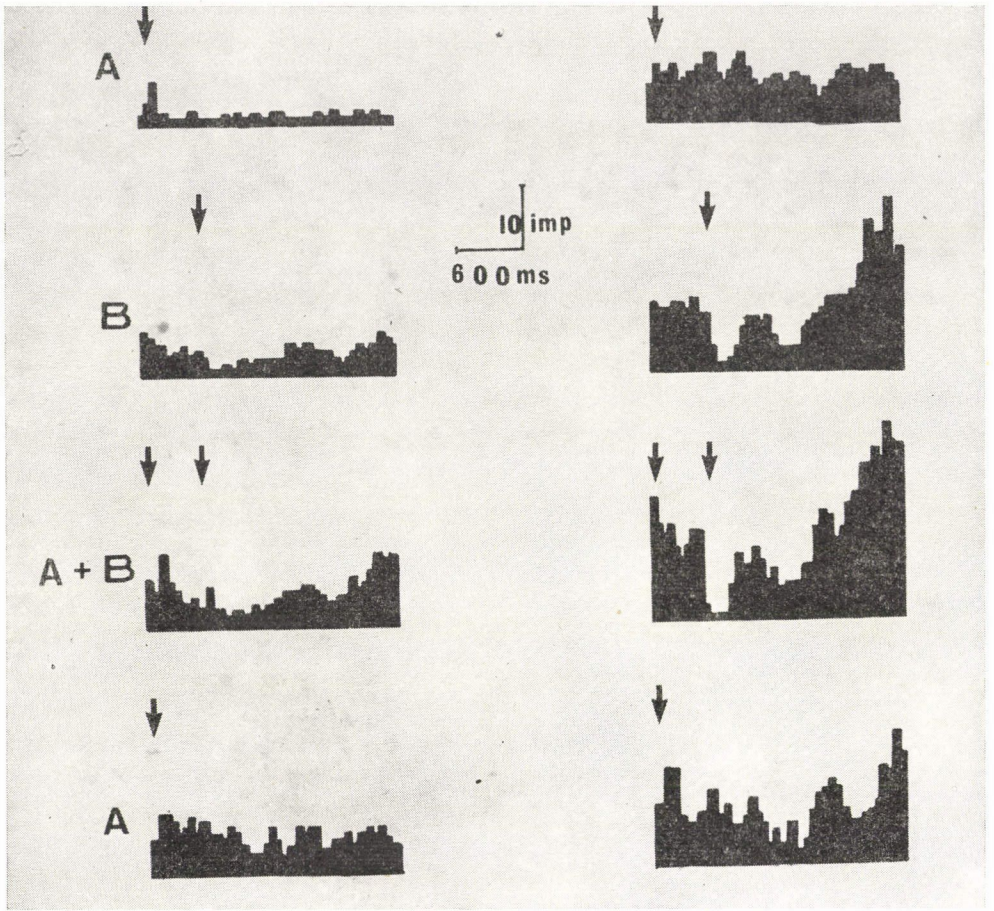
8. ábra. Új, 500 msec periodicitású válaszmintázat kialakulása és rögzülése az izolált kéregszelét két pontjának inger-társítása következtében. Az első sorban a spontán háttéraktivitás hisztogramjai láthatók

Az említett plasztikus neuronaktivitás-változások százalékos eloszlását az ép és izolált kéregstruktúrákban a 4. táblázat szemlélteti.

Ép kéregben a plasztikus változások között a társítások nyomán kialakuló új válaszmintázat (45%) és a neuronreakciók gátlása dominál (37%); az aktivitásátépülések 82%-át adják.

Izolált kéregben a változások több, mint fele (64%) facilitáció (37%) és gátlás (27%) formájában nyilvánul meg.

Izolált kéregszeleten a leggyakrabban a válaszok facilitációja figyelhető meg (43% macskán, 35% nyúlon). Gyakori az új válaszmintázat (31%, illetve 27%) kialakulása és a gátlás (19%, illetve 26%). Megjegyezzük, hogy izolált



9. ábra. A klasszikus kondicionálási mintának megfelelő választépvülés izolált kéregben, az asszociatív (jobb oldalon) kéregterületen. Látókéregben (bal oldalon) a válasz facilitációja figyelhető meg

4. táblázat

		Neuro- nok száma	Faci- litáció, %	Cátlás, %	Új mintázat, %	Változás nem re- gisztrálható, %
Ép kéreg		38	10	37	45	8
Izolált kéreg		63	37	27	20	16
Izolált kéreg- szelet	Macska	42	43	19	31 ebből oszcilláló 69	7
	Nyúl	51	35	26	27 ebből oszcilláló 42	12

5. táblázat

	Neuronok száma összesen	Az ingerlésre válaszoló neuronok száma	Plasztikus változást mutató neuronok száma	Az összes	Az ingerlésre válaszoló	
				neuronok számának %-ában		
Ép kéreg	48	38	35	72	92	
Izolált kéreg	76	63	53	69	84	
Izolált kéreg-szelet	Macska	50	42	39	78	93
	Nyúl	62	51	45	72	88

6. táblázat

	Neuronok száma összesen	Az ingerlésre válaszoló neuronok száma	Új válaszmintázatot rögzítő neuronok száma	A klasszikus kondicionálási mintának megfelelő neuron válaszok száma			
				Összesen	Összes neuronok %-ában	Ingerlésre válaszoló neuronok %-ában	Új válaszmintát rögzítő neuronok %-ában
Ép kéreg	48	38	17	11	23	29	65
Izolált kéreg	76	63	13	8	11	13	62
Izolált kéreg-szelet	Macska	50	42	13	7	14	54
	Nyúl	62	51	14	10	16	88

kéregszereleten az új válaszmintázat főként a neuronaktivitás 500—600 msec periodicitású oszcilláló válasszá történő átalakulásában jut kifejezésre.

Adataink szerint a regisztrált neuronok aktivitásának több, mint felében mutattunk ki plasztikus változást; az ingerre válaszoló neuronoknak pedig több, mint 80%-ában figyelhető meg változás valamennyi preparátumon (5. táblázat).

A klasszikus kondicionálási mintának megfelelő neuronaktivitás-átépülés a különböző kéregpreparátumokon 11—23% (6. táblázat), az összes neuronok számának százalékában kifejezve. Ugyanilyen nagyságrendű (13—29%) az ingerlésre válaszoló neuronok számának százalékában kifejezve is, az új válaszmintázat kialakulásában megnyilvánuló plasztikus változások több, mint 50%-át teszi ki az ép és izolált kéregstruktúrákban.

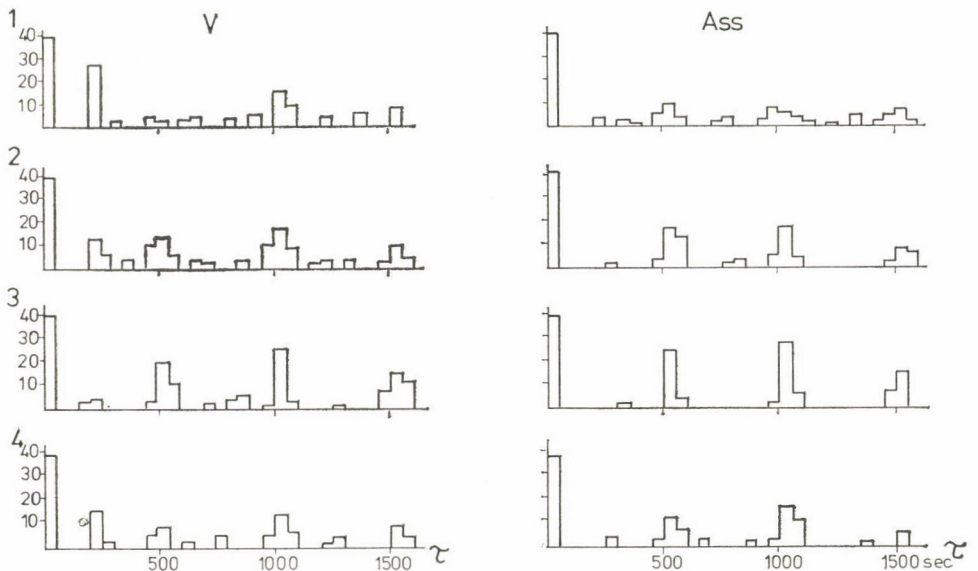
3. A neuronok háttéraktivitása plasztikus változásainak dinamikája izolált kéregben és kéregszeleten

A neuronaktivitás plasztikus változásait nemcsak a kéreg ingerlésekor megfigyelt sejtválaszokban követtük nyomon, hanem a társítások előtt és után regisztrált háttéraktivitást is megvizsgáltuk ebből a szempontból. Izolált kéregben 304, kéregszeleten 386 autokorrelációs függvényt elemeztünk a feltételes kérgi kapcsolat kiépítésének egyes fázisaiban.

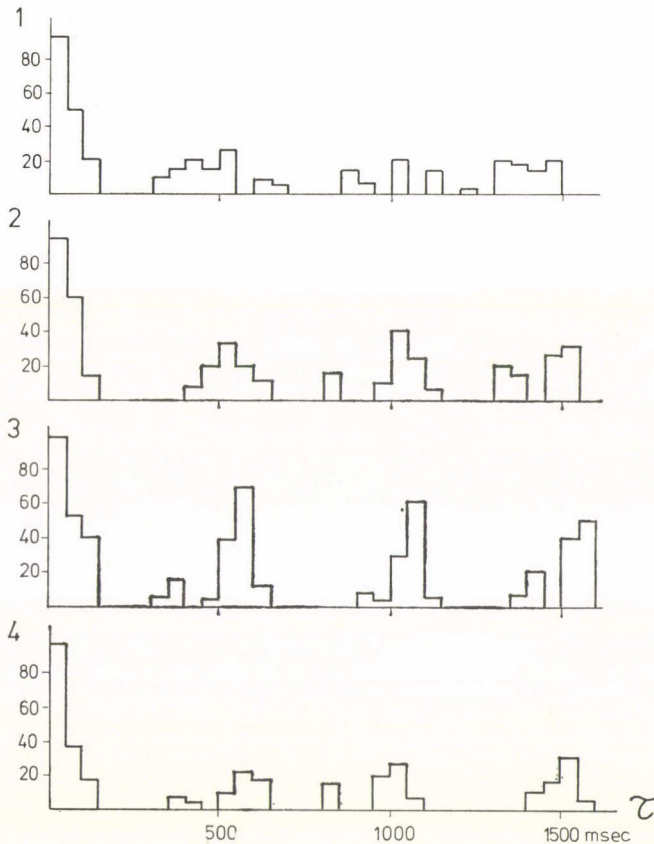
Megállapítottuk, hogy a g. laterálisról elvezetett neuronaktivitás autokorrelációs görbéjén szignifikáns maximumok 150—200 msec és 950—1000 msec-nél jelennek meg. Ez a látókérgi neuronok aktivitásának kváziperiodikus jellegére utal. Az asszociatív kérgi neuronok kisülése gyakran periodicitást vagy burst-aktivitást mutat.

Az időleges kapcsolat kiépülése során az autokorrelációs függvények szignifikáns maximumainak hisztogramja alapján láthatjuk, hogy a g. laterálison, izolált kéregben regisztrált neuronaktivitások autokorrelációs görbéjén 450—600, 950—1000 és 1450—1600 msec-nél új maximumok jelennek meg (10. ábra, bal oldal), amelyek 120 társítás után kifejezettebbek (nagyobb valószínűséggel jelennek meg), mint 40 társítás után.

A legjelentősebb maximum 1000 msec-nél figyelhető meg, vagyis annál az értéknél, amely már a háttéraktivitásban is szerepel. Ugyanakkor, mint az ábrából látható az új maximumok megjelenésével párhuzamosan gyakorlatilag



10. ábra. Az izolált látókérgi (V) és asszociatív kérgi (ASS) neuronaktivitás szignifikáns autokorrelációs függvénymaximumainak hisztogramjai. 1 — háttéraktivitás, 2 — 40 társítás után, 3 — 120 társítás után, 4 — kioltás alatt (80 A inger megerősítés nélkül)



11. ábra. Neuronálisan izolált kéregszeleten regisztrált neuronaktivitások szignifikáns auto-korrelációs függvénymaximumainak hisztogramjai. Jelölések mint az előző ábrán

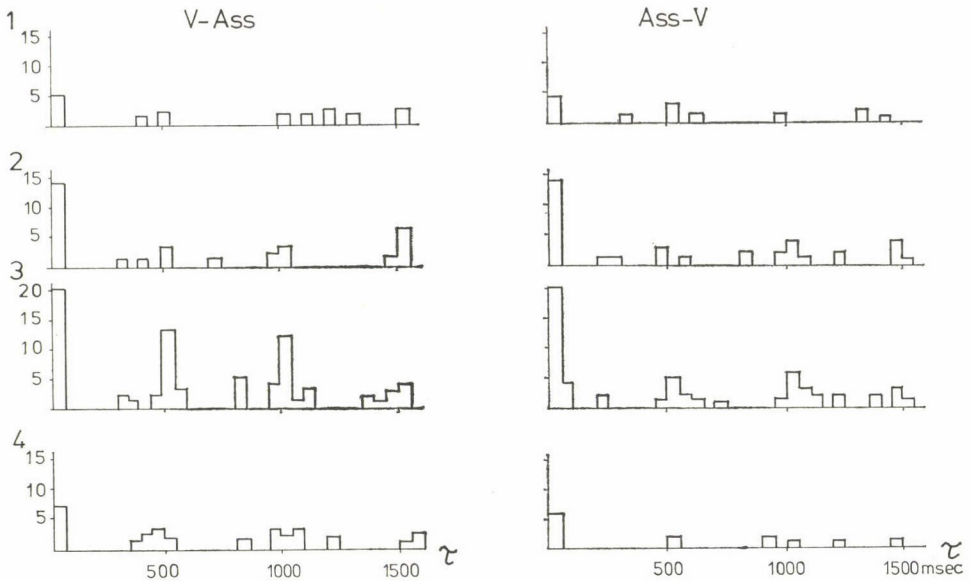
eltűnik a háttéraktivításban 150—200 msec-nál regisztrált maximum. Kioltás-kor a kialakult új maximumok mennyisége csökken, és kifejezésre jut a háttér-aktivításra jellemző aktivitásviszonyok rekonstrukciójának tendenciája.

Az izolált kéreg asszociatív területén a kondicionálás során a neuronok aktivitása 500 msec periodicitásúvá alakul, a változás 120 társítás után a legkifejezettebb. Kioltás során csökken a periodikus aktivitást mutató neuronok mennyisége, az aktivitás formája a háttéraktivitáshoz kezd hasonlónak válni.

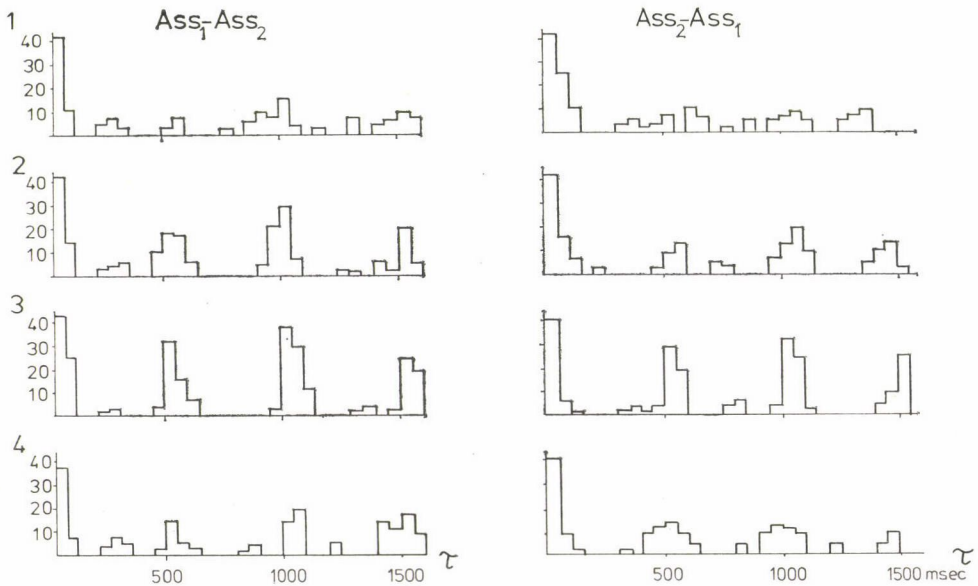
Izolált kéregszeleten hasonló törvényszerűség figyelhető meg (11. ábra).

4. Izolált kérgi struktúrák két pontján egyidejűleg regisztrált neuronok kölcsönhatásának plasztikus változása (krosszkorrelációs analízis)

A krosszkorrelációs függvények alapján (304 izolált kéregben, 386 izolált kéregszeleten) megállapítottuk, hogy mind izolált kéregben, mind pedig kéregszeleten kölcsönhatás (szinkron kisülés) figyelhető meg 0—50 msec időkülönb-



12. ábra. Izolált látó- (V) és asszociatív (ASS) kérgi neuronaktivitások szignifikáns krosszkorrelációs függvénymaximumainak hisztogramjai. Jelölések mint az előző ábrán



13. ábra. Izolált kéregszeleten regisztrált neuronaktivitások szignifikáns krosszkorrelációs függvénymaximumainak hisztogramjai. Jelölések mint az előző ábrán

séggel a kéreg két pontján regisztrált neuronok aktivitása között; ez a kapcsolat kifejezettebb (nagyobb a megjelenési gyakorisága) kéregszeleten, mint izolált teljes kéregben (12. és 13. ábra).

Izolált kéregben az időleges kapcsolat kialakulása során fokozódik a kölcsönhatás a különböző kérgi képviselők (látó- és asszociatív kéreg) neuronjai között. Az új aktivitási viszonyok 40 társítás után elsősorban a 0—50 msec intervallumban szinkron működő neuronok mennyiségének növekedésében manifesztálódnak (12—2 ábra). A társítások számának növelésével jelentős maximumok jelennek meg más időértékeknél is (400—600, 950—1200, 1350—1550 msec). A hosszabb periódusidejű maximumok megjelenése kifejezettebb a látó-asszociatív, mint az asszociatív-látókérgi neuronok viszonyában (12. ábra 3). 80 megerősítés nélküli ingerlés után (kioltás) a kialakult új neuronaktivitási kölcsönviszonyok megszűnése és a háttéraktivitáshoz való visszatérés tendenciája figyelhető meg (12. ábra 4).

Izolált kéregszeleten a társítások során a szelet két pontján regisztrált neuronok szinkron működése fennmarad, és viszonylag gyorsan (40 társítás után) kialakul az egymással összefüggő periodicitási mintázat 400—500 msec periódusidővel (13. ábra). 120 társítás után megfigyelhető a maximumok kifejezettebbé válása (550 msec). A kioltás során a maximumok szélesebb időtartományt ölelnek fel, kevésbé kifejezettek, ami a kialakult kölcsönhatások megszűnésére enged következtetni. Az izolált kéreghez képest kéregszeleten a jól látható periodicitás megszűnése lassabban történik; 80 megerősítés nélküli tesztinger után a maximumok még jól megkülönböztethetők.

Az eredmények megbeszélése

Kísérleteinket macska és nyúl neuronálisan izolált kéregpreparátumain, akut kísérletben, éber állatokon végeztük.

A kéreg két pontjáról egyidejűleg történő neuronaktivitás-regisztrálás a feltételes kiváltott potenciál kiépítése során végbemenő plasztikus folyamatok detektálása mellett azt is lehetővé tette, hogy a direkt intrakortikális ingerlésre az ingerlő elektródhoz közel levő (1—2 mm) és távolabbi (10 mm) neuronok válaszát megfigyeljük. A látó- és asszociatív kéregterület ingerlésekor izolált kéregszeleten azt tapasztaltuk, hogy az adott inger nagyobb valószínűséggel vált ki neuronválaszt alkalmazásának helyén, mint a távolabbi kéregrészen.

Megfigyelésünk hasonló más szerzőknek ép kérgen kapott adataihoz (53, 54). Eredményeink azt a tényt erősítik meg, hogy az ingerület izolált kéregben csupán intrakortikális kapcsolatok révén jelentős távolságra terjedhet.

Megállapítottuk, hogy bár a kéregingerlésre kapott neuronválaszok valószínűsége ép kéregben és izolált kéregstruktúrákban hasonló, a választípusok az egyes preparátumokban eltérők. Az a tény, hogy izolált kéregben a regisztrált

négy válaszforma (bifázisos, monofázisos, multifázisos, oszcilláló) közül csak az utóbbi kettő fordul elő, arra utal, hogy a bifázisos és monofázisos válaszok kialakulásában a kéreg izolálása által megszüntetett hatásoknak jelentős szerepe van. A multifázisos és oszcilláló válaszokért a rövid kérgi kapcsolatok lehetnek felelősek, a gátlási és aktivációs fázisok váltakozását izolált kéregpreparátumok ingerlésre adott válaszaiban más szerzők is leírják (9, 14, 15, 20, 35, 60, 61). Az oszcilláló válaszokat legnagyobb százalékos arányban izolált kéregszeleten regisztráltuk; ezeket szabályos, 500—600 msec periódusidő jellemezte. KONDRATYEVA és ELKINA (35) adatai szerint izolált kéregszeleten a neuronok reakciójában a gátlási periódus hosszú, 300—400 msec-t is elérhet, míg ép kéregben 150—200 msec. A gátlási periódust 400—600 msec-ig tartó facilitált vezetőképességű periódus követi (43). Feltételezhető, hogy a kéregszeleten kapott szabályos oszcilláló válaszokért a fenti jelenségek felelősek; ezek a tulajdonképpeni kérgi rövid neuronkapcsolatok jellemzői. Nem zárható ki az ingerlés hatására a kérgi neuronkörökben a reverberáció létrejöttének lehetősége sem.

Megfigyeléseink szerint az ingertársítások hatására a vizsgált neuronoknak több mint fele plasztikus aktivitásátépülést mutatott. Az irodalmi adatok a „tanuló” neuronok számát illetően eléggé eltérőek (2—78%). Ennek oka részint a kísérleti körülményekben, részint az időleges kapcsolat értelmezésének különbözőségében rejlik. Viszonylag kis százalékos értékekről számolnak be azok a szerzők, akik feltételes válaszként olyan változást fogadnak el, ahol a kiváltáskor a tesztinger a megerősítő ingerre jellemző mintázatot váltja ki (47). Ismeretes, hogy neuronális szinten ez nem kizárólagos kritérium (41). Ha adataink közül a „klasszikus kondicionálási” mintázatú plasztikus válaszokat tekintjük, hasonló kis százalékos arányt találunk.

A viszonylag nagyszámú plasztikus neuronaktivitás-változás kísérleteinkben részint a narkózis hiányával is magyarázható. Bár BUCHWALD és mtsai (10) adatai szerint a Flaxedil (amelyet az állatok immobilizálására alkalmaztunk) facilitálja a tanulást, ezt az okot kizárhatjuk, mivel éber, nem immobilizált nyulakon hasonló adatokat kaptunk.

Mivel az általunk alkalmazott direkt kérgi ingerlés jelentős neuronpopuláció ingerületét váltja ki — és mint ismeretes, az ingerelt hálózat nagyságától függ az időleges kapcsolat kiépülése —, a plasztikus válaszok nagy száma részben ezzel is magyarázható. A direkt ingerlést alkalmazó más szerzők hasonló eredményekről számolnak be (34). LIVANOV (43) szerint az ingerületáttevődés egyik neuronról a másikra annál könnyebben valósul meg, minél több a közbeeső vezető pályák száma. Ez az adat YOUNG (64) feltételezését támasztja alá, mely szerint tanulás során valószínűbb, hogy a vezető pályák száma progresszíve nő, mint az, hogy új kapcsolatok létesülnek.

Az irodalomból ismeretes, hogy a poliszenzoros sejtek könnyebben „tanulnak”, mint a monomodális vagy bimodális neuronok (6, 53, 58). Mivel adataink nagy része a főleg poliszenzoros neuronokat tartalmazó asszocia-

tív kéregből származik, a jelentős számú plasztikus átépülés e ténnyel is összefügghet.

A többféle plasztikus aktivitásváltozás kimutatása egybehangzik más szerzők ép kérgen kapott eredményeivel. Igen gyakori a facilitáció és gátlás (31, 57, 59) és ugyancsak az új válaszmintázat kialakulása (31, 38, 41, 47). Az a tény, hogy nem minden regisztrált neuron mutat plasztikus aktivitásváltozást, arra utalhat, hogy a meglevő kérgi neuronkapcsolatok szelektíve aktiválódnak.

Megállapítottuk, hogy míg ép kéregben a társítások során kialakuló új válaszmintázat rögzülése dominál, izolált kéregben és kéregszeleten a plasztikus változások több, mint fele a neuronválasz facilitációjában vagy gátlásában nyilvánul meg. Az új válaszmintázat kialakulásához feltehetően a szubkortikális struktúrák épsége szükséges, ezek kikapcsolása esetén elsősorban az aktivitásszint módosulásának rögzülése (facilitáció vagy gátlás) figyelhető meg. Izolált kéregben emellett az 500 msec periódusú oszcilláló választípus kialakulása vagy kifejezetté válása regisztrálható, mint ez az autokorrelációs függvényekből látható. Korábbi kísérleteinkben kimutattuk (4), hogy a feltételes kiváltott potenciál kiépülésénél izolált kéregszeleten az 500 msec késleltetési idő optimális. Valószínű, hogy ez a rövid kérgi neuronkapcsolatok leírt aktivitásmintázatával függ össze. A megerősítő inger ugyanis a 300—400 msec-ig tartó gátlási periódust követő facilitált vezetési szakasz idején érkezik az adott neuroncsoporthoz, tehát az ingerület áttevődésének optimális fázisában.

A kondicionáló ingerlés hatására, mint adatainkból látható, fokozatosan átalakulnak a háttéraktivitásra jellemző kérgi funkcionális neuronkapcsolatok, — erre utal az 500—600 msec periódusú oszcilláló aktivitásmintázat kialakulása is, és a direkt ingerlés hatására — az egyébként ép kéregben az afferens és egyéb szubkortikális hatásoknak megfelelően nem szinkron működő intrakortikális neuronok aktivitása szinkronizálódik —, azonos fázisba kerül az ingertársítás paramétereinek megfelelően. Ezt látszanak igazolni a krosszkorrelációs analízissel nyert adataink is. Feltételezhető, hogy a kialakuló funkcionális (közele és távoli) neuronkapcsolatok és aktivitástípus fenntartásában a reverberáció szerepet játszik.

A nagyszámú gátló jellegű plasztikus változás mind ép, mind izolált kéregben azt bizonyítja, hogy egyrészt a gátlási folyamatok a kérgi neuronokban a szubkortex nélkül is kialakulnak, másrészt feltételezi, hogy a tanulás alatt a neuronaktivitás funkcionális átépülésében lényeges szerepet töltenek be. Más szerzők is beszámolnak a gátlási folyamatok jelentőségéről a plasztikus neuronaktivitás-átépülésekben (9). MELEHOVA és mtsai (45, 46) szerint a szelektív gátlási folyamatok részben a kondicionálás alatt formálódó neuron-együttesek kialakulásáért felelősek. CREUTZFELDT (19) feltételezi, hogy a tanulás és emlékezés folyamata az időleges kérgi neuronhálózatok szűrő jellegű (gátló) funkciójával függ össze. A kérgi oszlopstruktúrákhoz hasonló hálózatok

lokális változásai egész kérgi területek szűrő (filter) funkcióját megváltoztatják. A kérgi interneuronok hasonló funkciót tölthetnek be (43). Mivel a gátlási folyamatok izolált kéregstruktúrákban kialakulnak és lényegesek — mint-hogy a legfontosabb gátló pályák a kéreg izolálása után is megmaradnak (40) — adataink e feltételezésnek nem mondanak ellent.

Adataink alapján tehát megállapítottuk, hogy *plasztikus neuronaktivitász*-változások izolált kéregben, a szubkortex hatása nélkül is megfigyelhetők. A választípusok eltérősege ép és izolált kéregben viszont arra utal, hogy a szubkortex e folyamatokban jelentős szerepet játszik. Meghatároztuk ugyanakkor a kérgi *plasztikus jelenségek* jellegét; — a szubkortex nélkül elsősorban a meglévő neuronaktivitási szint módosulása rögzül. A kérgi rövid neuronkapcsolatok jellemző aktivitásmintázata a meghatározott periódusú *oszcilláló* aktivitás. Az időleges kapcsolat kialakulása során a háttéraktivitásra jellemző funkcionális kapcsolatokat az egyes neuronok között, új, a társítás paramétereinek megfelelő funkcionális kapcsolatokat cserélik fel.

Összefoglalás

1. Az agykéreg két pontja direkt kérgi ingerlésének társítására izolált kéregstruktúrákban a *plasztikus neuronátépülések* több mint fele a válaszok *facilitációjában* vagy *gátlásában* nyilvánul meg, míg ép kéregben az új választípus kialakulása dominál. Izolált kéregszeleten az 500 msec periódusú *oszcilláló* aktivitás megjelenése figyelhető meg.

2. Izolált kérgi struktúrákban az időleges kapcsolat kiépülése során a kérgi neuronok közötti, a háttéraktivitásra jellemző funkcionális kapcsolatokat fokozatosan megszüntetik, és azokat új, a társítás időparamétereinek megfelelő funkcionális kapcsolatokat váltják fel.

IRODALOM

1. ÁDÁM, G. and KUKORELLI, T.: Conditioning of evoked potentials: an experimental model of learning. *Acta physiol. Acad. Sci. hung. Suppl.* **24**, 20 (1964).
2. ÁDÁM, G., KUKORELLI, T.: Conditioned evoked potential a model experiment of learning. *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* **26**, 47—51 (1965).
3. АНОХИН, Р. К. (Анохин П. К.): Биология и нейрофизиология условного рефлекса. Москва. (1968)
4. BANCZEROWSKINÉ PELYHE I., PUSZTAI J. és ÁDÁM GY.: *Plasztikus válaszok neuronhálózatokban*. MTA Biol. Oszt. Közl. **18**, 341—349 (1975).
5. BANCZEROWSKINÉ PELYHE I., PUSZTAI J. és ÁDÁM GY.: *Feltételes kiváltott potenciálok vizsgálata neuronálisan izolált macska agykéregben, valamint kéregszeleten*. MTA Biol. Oszt. Közl. **19**, 41—46 (1976).
6. БАТУЕВ, А. Сз. (Батуев А. С.): Принципы конвергенции и доминанты. *Физиол. Журн.* **62**, 817—824 (1976)
7. ВЕРИТОВ, И. Сз. (Беритов И. С.): Структура и функция коры большого мозга. Москва «Наука» (1969).
8. BOGOSZLOVSKIJ, M. M., ZARKESEV, E. G. (Богословский М. М., Заркешев Э. Г.): Периоды изоэлектрического молчания изолированной корковой ткани. *Физиол. Журн. СССР* **57**, 1401—1407 (1971).

9. BLISS, T. V. P., BURNS B. DELISLE, UTTLEY, A. M.: Factors affecting the conductivity of pathways in the cerebral cortex. *J. Physiol.* **195**, 339—367 (1968).
10. BUCHWALD, J. S., HALAS, E. S., SCHRAMM, S.: Changes in cortical and subcortical unit activity during behavioral conditioning. *Physiol. Behav.* **1**, 11—22 (1966).
11. BUREŠ, J.: Discussion. In: *Anatomy of memory*. Ed. Kimble D. P., Science and Behavior Books Inc., Palo Alto, pp. 49—51 (1965).
12. BURNS, B. D. Some properties of the cats isolated cerebral cortex. *J. Physiol.* **110**, 1—9 (1949).
13. BURNS, B. D.: Some properties of isolated cerebral cortex in the unanaesthetized cat. *J. Physiol.* **112**, 156—175 (1951).
14. BURNS, B. D.: The production of after-burst in isolated cerebral cortex. *J. Physiol.* **125**, 427—446 (1954).
15. BURNS, B. D.: *Mammalian cerebral cortex*. London, Arnold (1958).
16. BURNS, B. D.: *The uncertain nervous system*. Edward Arnold, London (1968).
17. CHOW, K. L.: Bioelectrical activity of isolated cortex. III. Conditioned electrographic response in chronically isolated cortex. *Neuropsychologia* **2**, 175—187 (1964).
18. CSIZSENKOVA, R. A. (Чиженкова Р. А.): Исследование условного рефлекса в модельной ситуации на нейронах сенсомоторной коры. В сб.: *Клеточные механизмы памяти*. Пушкино 79—88 (1973).
19. CREUTZFELDT, O.: In: *Memory and transfer information*. Ed. by Zippel H. P. Plenum Press, N. Y. London (1973).
20. CREUTZFELDT, O. D., WATANABE, S., LUX, H. D.: Relations between EEG phenomena and potentials of single cells. I. Evoked responses after thalamic and epicortical stimulation. *EEG clin. Neurophysiol.* **20**, 1—78 (1966).
21. DEWSON, J., CHOW, K. L., ENGEL, J.: Bioelectrical activity of isolated cortex. II. Steady potentials and induced surface negative cortical responses. *Neuropsychologia* **2**, 167—174 (1964).
22. ELKINA, G. A., HOLODOV, JU. A. (Элькина Г. А., Холодов Ю. А.): Характеристика фоновой и вызванной импульсной активности нейронов в нейронально изолированной полоски коры больших полушарий мозга кролика. В кн.: *«Исследование организации нейрональной деятельности в коре больших полушарий головного мозга»*. Наука Москва 14—36 (1971).
23. FROST, J. D., KELLAWAY, P., GOL, A.: Correlation of spontaneous EEG activity and unit discharges in isolated cerebral cortex of the cat. *EEG clin. Neurophysiol.* **18**, 517 (1965).
24. GERSTEIN, G. L., KIANG, N. Y.-S.: An approach to the quantitative analysis of electrophysiological data from single neurons. *Biophys. J.* **1**, 15—28 (1960).
25. GERSTEIN, G. L., PERKEL, D. H.: Simultaneously recorded trains of action potentials: analysis and functional interpretation. *Science* **164**, 3881, 828—830 (1969).
26. GIDLÖF, F., SÖDERBERG, U.: The activity of the cat's neuronally isolated cerebral cortex between 25 and 40 °C. *EEG clin. Neurophysiol.* **17**, 531—539 (1964).
27. GRAFSTEIN, B., SASTRY, P. D.: Some preliminary electrophysiological studies on chronic neuronally isolated cerebral cortex. *EEG clin. Neurophysiol.* **9**, 723—725 (1957).
28. HANANASVILI, M. M., VASZILJEVSKIJ, N. N., BURAKOVA, N. Sz. (Хананашвили М. М., Василевский Н. Н., Буракова Н. С.): Клеточная активность нейронально-изолированной коры в хроническом эксперименте. *Ж. высш. нервн. деят.* **17**, 268—370 (1967).
29. HANANASVILI, M. M., ZARKESEV, E. G., SZILAKOV, V. L. (Хананашвили М. М., Заркешев Э. Г., Силаков В. Л.): Проявление эффекта обусловливания (выработки «временной связи») на нейронах коры, изолированной от подкорковых влияний. *Физиол. Ж.* **57**, 490—496 (1971).
30. HANANASVILI, M. M., SZILAKOV, V. L., ZARKESEV, E. G., USZOVA, I. P. (Хананашвили, М. М., Силаков В. Л., Заркешев Э. Г., Усова И. П.): Микросистема обучающихся нейронов, как структурно-функциональная основа замыкания временной связи. *Ж. В. Н. Д.* **26**, 765—771 (1976).
31. HORI, Y. I., TOYOHARA, I., YOSHII, N.: Conditioning of unitary activity by intracerebral stimulation in cats. *Physiol. Behav.* **2**, 255—259 (1967).
32. JASPER, H. H., RICCI, G., DOANE, B.: Microelectrode analysis of cortical cell discharge during avoidance conditioning in the monkey. *EEG clin. neurophysiol. Suppl.* **13**, 137—155 (1960).
33. KELLAWAY, P., GOL, A., PROLER, M.: The electrical activity of the cortex of the isolated hemispheres. *EEG clin. neurophysiol.* **13**, 302 (1961).
34. KOGAN, A. B., KURAEV, G. A., SZOBOLEVA, I. V. (Коган, А. Б., Кураев Г. А., Соболева И. В.): Нейрональная организация очага условного возбуждения в сенсомоторной коре кошки. *Ж. высш. нервн. деят.* **26**, 59—64 (1976).

35. KONDRATYÉVA, I. N., ELKINA, G. A. (Кондратьева И. Н., Элькина Г. А.): Исследование возбудительных и тормозных периодов в реакциях нейронов изолированной полоски коры. В сб.: «Проблемы нейрокибернетики» Ростов 69 (1967).
36. KONORSKI, J.: Integrative activity of the brain. Univ. of Chicago Press Chicago (1967).
37. KORSZAKOV, I. A. (Корсаков И. А.): Реакция отдельных нейронов соматосенсорной коры при выработке задержанного вызванного потенциала у обездвиженных кошек. Нейрофизиология, **8**, 199—201 (1976).
38. КОТЛJAR, В. И., ЕФИМОВА, В. И. (Котляр Б. И., Ефимова И. В.): Динамика ассоциативных реакций нейронов сенсомоторной коры, при разных видах подкрепления. Ж. высш. нервн. деят. **23**, 1026—1034 (1973).
39. KRISTIANSEN, K., COURTOIS, G.: Rhythmic electrical activity from isolated cerebral cortex. EEG. clin. Neurophysiol. **1**, 265—272 (1949).
40. KRNJEVIC, K., REIFFENSTEIN, R. J., SILVER, A.: Inhibition and paroxysmal activity in long isolated cortical slabs. EEG. clin. Neurophysiol. **29**, 283—294 (1970).
41. LEIMAN, A. L., CHRISTIAN, C. N.: Electrophysiological analysis of learning and memory. In: The physiological basis of memory Ed. Deutsch A. L., Acad. Press. N. Y. London 126—176 (1973).
42. LIVANOV, M. N. (Ливанов М. Н.): Пространственная организация процессов головного мозга. Москва «Наука» (1972).
43. LIVANOV, M. N. (Ливанов М. Н.): Нейронные механизмы памяти. Успехи физиол. Наук **6**, 66—88 (1975).
44. LIVANOV M. N., POLJAKOV, K. A. (Ливанов М. Н., Поляков К. А.): Электрические процессы в коре головного мозга кролика при выработке оборонительного условного рефлекса на ритмический раздражитель. Изд. АН СССР, серия биол. **3**, 286—307 (1945).
45. МЕЛЕНОВА, А. М., ZSADIN, M. N. (Мехалова А. М., Жадин М. Н.): Исследование взаимосвязи в работе нейронов коры головного мозга кролика. В кн.: «Механизмы нейронной деятельности» «Наука» Ленинград 83—89 (1969).
46. МЕЛЕНОВА А. М., ZSADIN, M. N., RODOLSKIJ, I. JA. (Мелехова А. М., Жадин М. Н., Подольский И. Я.): О взаимосвязи в работе нейронов коры головного мозга кролика при следовом условном рефлексе. В сб.: «Проблемы пространственной синхронизации биопотенциалов головного мозга» Пущино 104—109 (1973).
47. MORRELL, F.: Electrical signs of sensory coding. In: The neurosciences, Ed: Quarton G. C., Melnechuk T., Schmitt F. O. The Rockefeller University Press New York p. 452—469 (1967).
48. MORRELL, F., JASPER, H.: Electrographic studies of the formation of temporary connections in the brain. EEG. clin. neurophysiol. **8**, 201—215 (1956).
49. PAVLOV, I. P.: Conditioned reflexes. Oxford Univ. Press, (1960) Dover Publ., Inc. New York (1927).
50. PERKEL, D. H., GERSTEIN, G. L., MOORE, G. P.: Neuronal spike trains and stochastic point processes. II. Simultaneous spike trains. Biophys. J. **7**, 419—440 (1967).
51. ROGGIO, G. F., VIERNSTEIN, L. J.: Time series analysis of impulse sequences of thalamic somatic sensory neurons. J. Neurophysiol. **27**, 517—545 (1964).
52. RABINOVICS, M. JA. (Рабинович М. Я.): Микроэлектродные исследования нейронных механизмов условного рефлекса. Ж. высш. нервн. деят. **20**, 303—316 (1970).
53. RABINOVICS M. JA. (Рабинович М. Я.): Нейрофизиология условной связи. В кн.: «Механизмы формирования и торможения условных рефлексов». Москва «Наука» 95—114 (1973).
54. RUDNYEV, JU. L., BOBKOVA, N. V., RÜSZCOVA, T. M., ZSADIN, M. N. (Руднев Ю. Л., Бобкова Н. В., Рысцова Т. М., Жадин М. Н.): Влияние ритмической стимуляции на активность корковых нейронов. В кн.: «Память и следовые процессы» Пущино 276—279 (1974).
55. SHARPLESS, S. K., HALPERN, L. N.: The electrical excitability of chronically isolated cortex, studied by means of permanently implanted electrodes. EEG. clin. neurophysiol. **14**, 244—255 (1962).
56. SPERRY, R. W.: Split brain approach to learning problems. In: The neurosciences. A Study Program. Ed by G. C. Quarton, T. C. Melnechuk, Schmitt F. O., N. Y. Rockefeller Univ. Press 714—722 (1967).
57. SULGINA, G. I. (Шульгина Г. И.): Исследование активности нейронов коры головного мозга на ранних стадиях выработки условного рефлекса. — В кн.: «Современные проблемы электрофизиологии ц. н. с.», Изд. Наука 296—308 (1967).
58. SZMETANKIN, G. N. (Сметанкин Г. Н.): Включение во временную связь нейронов зрительной и ассоциативной областей коры полушарий у кошек. Ж. высш. нервн. деят. **20**, 563—569 (1970).

59. VORONYIN, L. L., KOZSEBUB, R. G. (Воронин Л. Л., Кожедуб Р. Г.): Анализ изменений постсинаптических потенциалов на клеточном аналоге условного рефлекса. Ж. высш. нервн. деят. **21**, 997—1005 (1971.)
60. WATANABE, S., YUASA, H.: Neuronal activity in the isolated slabs of the cat. *Japan J. Physiol.* **20**, 672—682 (1970).
61. ZARKESEV, E. G. (Заркешев Э. Г.): Клеточная активность коры отключенной от подкорковых нервных влияний в остром и хроническом экспериментах у кошек. Автореф. канд. диссертации Ленинград (1970).
62. ZSANDIN, M. N., ZÛKOV, M. V. (Жадин М. Н., Зыков М. Б.): Некоторые вопросы определения пространственной синхронизации биопотенциалов мозга. В кн.: «Проблемы пространственной синхронизации биопотенциалов головного мозга. Пушино 3—9 (1973).
63. YOSHII, N., OGURA, H.: Studies on the unit discharge of brain stem reticular formation in the cat. I. Changes of reticular unit discharge following conditioning procedure. *Med. J. Osaka Univ.* **II**, 1—17 (1960).
64. YOUNG, J. Z.: *The memory system of the brain.* Oxford University Press (1967).