

# AGYTÖRZSI ÉS AGYKÉRGI ENHANCER REGULÁCIÓ. A VELESZÜLETETT ÉS SZERZETT HAJTÓERŐK NEUROKÉMIAI KONCEPCIÓJA

Knoll József

az MTA rendes tagja, Semmelweis Egyetem ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet jozsefknoll@hotmail.com

Az aktív reflexek elmélete (Knoll, 1969), majd az agytörzsi és agykérgi enhancer reguláció erre épülő felfedezése lehetővé tette a veleszületett és szerzett hajtóerők neurokémiai koncepciójának kidolgozását. Írásom célja az e koncepciót kifejtő, a *Neurochemical Research*-ben megjelent tanulmány (Knoll, 2003) alapján, a szerzett hajtóerőre vonatkozó, 1953 óta folyó kutatásaim eszmei lényegének és konklúzióinak rövid összefoglalása.

\*

A ma élő ember mindössze talán háromszáz-ezer éves fejlődés eredményeként olyan 300 milliárd neuron hálózatából álló,  $10^{10}$  bit kapacitással rendelkező vezérlőrendszerrel, aggyal születik, mely potenciálisan mindenre képes, amit ember valaha megvalósított, és még meg fog valósítani. Az irányítórendszer olyannyira tökéletes, kapacitása olyannyira hatalmas, hogy az életidő természetadta technikai korlátja (kb. százhusz év), valamint az egyed létfeltételei ennek csak minimális kihatását engedik meg.

Az ember naiv agykérgi neuronok milliárdjaival születik, élete arról szól, hogy miként fognak ezek születéstől halálig funkcionálisan változni. Minden ember tudata annyi, amennyi naiv kérgi neuronja a tapasztalás/

tanulás során olyan kémiai átalakuláson, állapotváltozáson ment át, hogy e neuronok további működése a tudatos percepciótól elválaszthatatlan. Az adott korlátok miatt, még optimális feltételek és hosszú élet mellett is a kérgi neuronoknak csak kicsiny hányada éri el azt a funkcionális állapotot, amely tudatos percepcióval jár együtt.

A magasabbrendű szervezetséget biztosító aggyal rendelkező élőlényekben egyedi létük és fajuk fenntartása érdekében *veleszületett hajtóerők* működnek. Küzdenek életben maradásukért, táplálékuk megszerzéséért, a faj fenntartásáért.

*Az agy fejlődésének utolsó minőségi ugrása annak a képességnek kialakulása volt, mely lehetővé tette a veleszületettektől eltérő, szerzett hajtóerők beépülését az agykéregbe.* Ez az új agykérgi mechanizmus teremtette meg annak lehetőségét, hogy a faj egyedei egymás működését befolyásolva, egymást manipulálva, egy közös cél végrehajtása érdekében legyenek képesek együttműködésre, vagyis lehetővé tette a társadalom kialakulását. E mechanizmus megjelenése az agykéregben döntő jelentőségű ugrás volt a fejlődésben, mivel az együttműködés minőségileg nagyobb teljesítményre ad lehetőséget, mint amilyenre a részt vevő egyedek bármelyike önmagában képes volna.

A veleszületett hajtóerő által determinált célok elérését priméren az *agytörzsi enhancer reguláció* biztosítja, mely az agykéreg neuronjait aktiválva kialakuló feltételes reflexek gyors képződését, a külvilághoz történő precíz alkalmazkodást teszi lehetővé.

*A szerzett hajtóerő olyan cél elérésére teszi képessé a szervezetet, mely egyedi léte, illetve a faj fenntartása szempontjából nem szükséges.* Noha minden nem természetes hajtóerő csak valamely veleszületett hajtóerőre épülve rögzülhet az agykéreg neuronjaiban, ha már véglegesen fixálódott, nem ismerhető fel többé, hogy mely veleszületett hajtóerő volt keletkezésének megalapozója.

A szerzett hajtóerő által determinált célok elérését priméren az *agykérgi enhancer reguláció* biztosítja, és amikor működésbe lép, egyszersmind az agytörzsi enhancer reguláció is aktiválódik. Tehát akár veleszületett, akár szerzett hajtóerő áll valamely célra orientált működés háttérében, mindkettő igényli az agytörzsi és az agykéreg együttműködését. Az alapvető különbség köztük az, hogy veleszületett hajtóerő esetén az agytörzsi enhancer reguláció a *primum movens*, míg szerzett hajtóerő működése esetén ezt a szerepet az agykérgi enhancer reguláció játssza.

Az új elmélet három csoportba osztja a gerinceseket:

(i) Azokra, melyek csak veleszületett hajtóerőkkel rendelkeznek, és finom alkalmazkodásukat kialakuló feltételes reflexek segítségével valósítják meg. Ezeknek a fajoknak tehát az agykérgi neuronjai még nem rendelkeznek azzal a képességgel, hogy ki nem alvó feltételes reflexeket, illetve nem természetes hajtóerőt rögzítsenek. A fajok túlnyomó többsége ebbe a csoportba tartozik.

(ii) Azokra, melyek agykérgi neuronjai már potenciálisan rendelkeznek azzal a képességgel, hogy ki nem alvó feltételes reflexeket építsenek, illetve nem természetes hajtóerőket rögzítsenek a kérgi neuronok-

ban, de ez a funkció erősen korlátozott és természetes körülmények között még nem játszik főszerepet életükben. Mindazonáltal az ember már kihasználja ezt a képességet (domesztikálás, dresszírozás). Kevés faj (például majom, ló, kutya, macska, patkány, delfin stb.) tartozik ebbe a csoportba.

(iii) Arra az egyetlen ma élő emberi fajra, melynek természetes működésében a ki nem alvó feltételes reflexek és a szerzett hajtóerők játsszák a főszerepet.

### *Az agytörzsi enhancer reguláció. Endogén és szintetikus agytörzsi enhancer vegyületek*

Az agytörzsi enhancer reguláció lényegének megértéséhez elég, ha egy mindenki számára ismert jelenséget gondolunk át. Egy éhes sas békésen rágszáló nyulat fedez fel a mezőn, és lecsapni készül rá. A nyúl még kellő időben észleli a veszélyt. Itt élet-halálról van szó. Mindkét állat számára a másodperc töredéke áll rendelkezésre ahhoz, hogy célt érjen. Agytörzsükben az agy motorjaként működő catecholaminerg neuronok specifikus enhancer (specifikus mechanizmussal serkentő) anyagok(ok) hatására a pillanat tört része alatt maximális aktivitási szintre kapcsolnak, aktivizálják az agykéreg neuronjait. Az agykéreg robbanásszerűen kezd maximális aktivitással működni, és rendelkezésre áll minden olyan neuron, mely valamikor tapasztalás/tanulás révén átalakult és a cél eléréséhez felhasználható ismereteket reprezentál. Ha az adott pillanatban a sas agyában zajlik le ez a komplex agytörzsi-agykérgi enhancer reguláció eredményesebben, zsákmányhoz jut, ha a nyúléban, az állat megmenekül. Így megy végbe az agytörzsi enhancer reguláció primátusával egy veleszületett hajtóerőre épülő célra orientált viselkedési mechanizmus.

Az agytörzsi természetes anyagai közül eddig a  $\beta$ -feniletilamin (PEA) és a triptamin enhancer hatását bizonyítottuk. Mindkettő rövid hatás-

tartamú enhancer vegyület, mert a PEA-t B típusú monoamino oxidáz (MAO-B); a triptamint egy másik típus, a MAO-A, gyorsan lebontja. Ezért ha gyógyszerként is használható, tartós agytörzsi enhancer hatást akarunk elérni, a természetes enhancer vegyületek olyan szintetikus származékait kell alkalmaznunk, melyek anyavegyületük enhancer hatását megtartják, de a MAO enzim nem bontja őket. Mi egy szintetikus PEA-származékot, a (-)-deprenilt, és egy szintetikus triptamin származékot, a (-)-BPAP-t, dolgoztuk ki, melyekkel tartósan lehet az agytörzsi enhancer-érzékeny neuronok működését serkenteni. A (-)-deprenilt (Selegilin, Jumex stb.) ma az egész világon használják a Parkinson-kór, Alzheimer-kór illetve depresszió kezelésére, továbbá öregedést lassító (antiaging) vegyületként. A (-)-BPAP, mely két nagyságrenddel hatékonyabb enhancer hatású vegyület, mint a (-)-deprenil, jelenleg a klinikai kutatások kezdeti fázisában van (Knoll, 2001).

A (-)-deprenilt egy metamfetaminből kiinduló hatásterkezet-kutatásunk alapján, sajátos, komplex stimulatív hatása miatt, melynek egyik tényezője az akkor nagyon divatos MAO-bénító hatás volt, még a hatvanas évek elején választottam ki, és javasoltam gyógyszerre fejlesztésre. Az agytörzsi enhancer regulációt és azt, hogy a (-)-deprenil egy PEA-származékú szintetikus agytörzsi enhancer vegyület, csak a 90-es évek közepén értettem meg.

A (-)-deprenilt ma csak mellékesnek tekinthető, szelektív MAO-B-bénító hatása tette világhírűvé, mivel ez volt az első ilyen hatásmóddal rendelkező vegyület. E hatását 1971-ben, a MAO enzimmel foglalkozó első nemzetközi szimpóziumon (Cagliari, Szardínia) ismertettem. Kulcsvegyületté vált a MAO-kutatásban, és az előadásom alapján megjelent első cikk, melyben szelektív MAO-B-bénító hatását leírtuk (Knoll–Magyar, 1972), „Citation classic” lett 1982-ben; 2002 végéig 712-en hivatkoztak erre a cikkre.

A (-)-deprenil mai klinikai értékét azonban egyértelműen enhancer hatása biztosítja. A (-)-deprenilnek köszönhető annak megértése, hogy a PEA egy természetes agytörzsi enhancer hatású anyag. A PEA-nak ezt a fontos élettani szerepét nem lehetett korábban felismerni, mert a catecholaminerg neuronok raktárából az ingerületátvivő anyagok (noradrenalin, dopamin) folyamatos, erőteljes kiáramlását okozza, mely enhancer hatását elfedi. A (-)-deprenillel az első olyan PEA-származékot sikerült megtalálnunk, mely mentes volt anyavegyületének catecholamin-kiáramlást előidéző hatásától, viszont megtartotta annak enhancer hatását. Így vált vizsgálhatóvá az enhancer reguláció.

Amikor felfedeztem, hogy, egy az agyban jelen lévő másik ismert nyom-amin, a triptamin is enhancer hatású vegyület (Knoll, 1994), olyan hatás-szerkezet összefüggés kutatásba kezdtünk, melynek célja egy triptamin származékú szelektív agytörzsi enhancer vegyület klinikai fejlesztésre történő kiválasztása volt. A kutatás egy, a (-)-deprenilnél két nagyságrenddel hatékonyabb vegyület, az agytörzsi enhancer reguláció kutatására a jelenleg legalkalmasabb (-)-BPAP kiválasztásához vezetett (Knoll et al., 1999).

Az enhancer reguláció különös sajátosságokkal rendelkezik, melyek ígéretes távlatokat nyitnak a további kutatás számára (Knoll et al., 2002). Az 1. ábra mutatja példaként az agy motorjának működésében főszerepet játszó noradrenerg neuronok idegsejtjeit tartalmazó magból, a *locus coeruleus*-ból a normálisan kiáramló transzmitter mennyiséget, majd annak erőteljes fokozódását a szintetikus enhancer vegyület, a (-)-BPAP hatására. Látjuk, hogy az enhancer reguláció valóban specifikus és egészen rendkívüli érzékenységgű élettani mechanizmus, mivel a (-)-BPAP már  $10^{-16}$  M koncentrációban (!) is szignifikánsan fokozza a transzmitter kiáramlását, és a hatás csúcspontot ér el  $10^{-13}$  M koncentrációnál. Azonban a koncentráció további emelésével

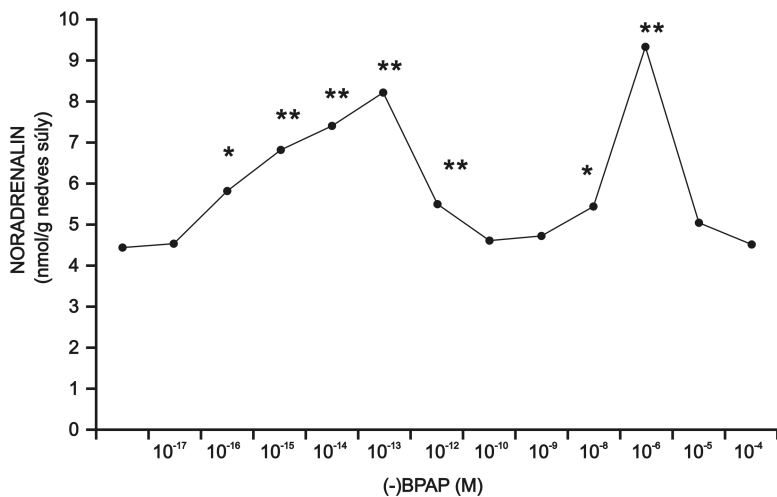
a hatás csökken, sőt megszűnik. Látunk az ábrán  $10^{-6}$  M koncentrációnál jelentkező, egy nem specifikus enhancer hatást mutató második csúcst is, mely élettani szempontból aligha jelentős.

Az 1. ábrán látható rendkívül szokatlan koncentráció/hatás görbe arra vall, hogy az enhancer hatás szempontjából van egy optimális koncentráció, és nemcsak a kevesebb anyag, de a több is lehet hatástalan. Figyelembe véve az enhancer reguláció élettani szerepét és azt a jól ismert tényt, hogy bármilyen *speciésen* mérünk tanulási vagy szexuális teljesítményt, különösen nagyok az individuális különbségek, felsejlik, hogy a kettő között oki összefüggés állhat fenn. Eszerint aki egy meghatározott funkció végrehajtásáért együttműködő neuronok működtetése során optimális mennyiségű enhancert mobilizál, jól teljesít, míg ha az op-

timálisnál kevesebbet vagy többet, rosszabb lesz a teljesítménye. Itt utalok egy, még az enhancer reguláció felfedezése előtt végzett kísérletsorozatunkra, melynek eredményei jól értelmezhetőek az 1. ábrán észlelt jelenség alapján.

Egy tenyészetből származó, egydős, válogatás nélkül kísérletbe került, szexuálisan érett ezerharaszáz hím patkány közül kiválasztottuk a szexuálisan legjobban (high performing – HP) és legrosszabbul (low performing – LP) teljesítő egyedeket, és élethosszig vizsgáltuk szexuális és tanulási teljesítményüket (Knoll et al., 1994).

A naiv patkányok négy egymás utáni héten találkoztak hetente egyszer receptív nősténnyel. HP csoportba kerültek mind a négy alkalommal ejakulációig jutottak, az LP csoportba tartozó patkányok a vizsgálat során szexuálisan teljesen inaktívnak



1. ábra • Az enhancer hatás sajátos dózis-hatás függésének illusztrálása. Az ábra a (-)BPAP bimodális enhancer hatását, a jellegzetes, két harang alakú koncentráció/hatás görbét mutatja be (Knoll et al., 2002). A (-)BPAP a triptamin, egy endogén agytörzsi enhancer hatású vegyület szintetikus változata, az agytörzsi neuronok enhancer regulációjának jelenleg ismert leghatékonyabb serkentője (Knoll et al., 1999). Az ábra a (-)BPAP hatását patkány izolált *locus coeruleus*-án demonstrálja. E magban koncentrálódnak azon noradrenerg neuronoknak az idegsejtjei, melyek az agy motorjához tartoznak és élettani szerepük, hogy minden célra orientált működés végrehajtása érdekében az agykérgi neuronokat aktiválják. A kísérlet értelmezését, az eredményből levonható következtetéseket lásd a szövegben.

bizonyultak. Minden funkcióban, így a szexuális teljesítményben is hatalmasak az individuális különbségek. A mindenben azonos feltételeket biztosító kísérletünkben ezerhatszáz patkány közül kilencvenkilenc a HP és kilencvennégy az LP csoportba került. Ezután összehasonlítottuk a két csoport tanulási teljesítményét. A HP csoport egyedei szignifikánsan jobban tanultak, mint az LP csoportba tartozók. A HP csoport tagjai átlagban  $151,24 \pm 1,36$  hetet éltek, míg az LP csoport patkányainak átlagos élettartama csak  $134,58 \pm 2,29$  hét volt ( $P < 0,001$ ).

Az enhancer reguláció *1. ábrán* bemutatott sajátosságainak ismeretében azt mondhatjuk, hogy a vizsgált 1600 patkány közül a 99 HP patkány termelte optimálisan a működéshez szükséges enhancer anyagait, ezek agyi motorja volt a legerősebb, míg a 94 LP patkány termelte azokat a legkevésbé optimális koncentrációban, ezek születtek a leggyengébb motorral.

Az 1989 és 1994 között végzett kísérlet-sorozatnak két célja volt. Egyik a HP/LP állatok szexuális és tanulási teljesítményének, valamint élettartamuk összehasonlítása; a másik annak vizsgálata, hogy mi történik, ha élethosszig (-)deprenillel kezeljük az állatokat. A kiválasztott HP és LP csoport állatainak felét kezeltük életük végéig (-)deprenillel, tehát egy szintetikus agytörzsi enhancer anyaggal, másik felét fiziológiai sóoldattal (kontroll). A (-)deprenillel kezelt patkányok szexuális és tanulási teljesítménye mindkét csoportban szignifikánsan nagyobb volt, mint sóval kezelt társaiké. A (-)deprenillel kezelt LP patkányok átlagos élettartama  $152,54 \pm 1,36$  hétre növekedett, tehát elérte a sóval kezelt HP állatok élettartamának átlagát. A (-)deprenillel kezelt HP állatok átlagosan  $185,30 \pm 1,96$  hétig éltek, szignifikánsan tovább, mint (-)deprenillel nem kezelt társaik.

A kísérletsorozat tanulsága egyértelmű. (i) Az agytörzsi enhancer regulációban, az agyi motor teljesítményében vannak veleszületet-

ten nagy különbségek; és (ii) szintetikus agytörzsi enhancer vegyület élethosszig tartó adagolásával a motor teljesítménye szignifikánsan növelhető.

A (-)deprenil-kezelés élettartamot megnyújtó hatását állatkísérletekben megerősítették, sőt bizonyítást nyert, hogy Parkinson-kóros betegek életesélyeit is növeli, ha (-)deprenillel kezelik őket (összefoglalásként lásd Knoll, 2001).

Az agy katecholaminerg motorjának teljesítőképessége a kor függvényében hanyatlak. Ez a jelenség az öregedő dopaminerg neuronokon különösen deklaratív módon észlelhető. Az ember agytörzsében a 45. életév után tízévenként 13%-kal csökken a dopamintartalom. Aki dopaminjának 70%-át elveszti, annál jelennek meg a Parkinson-kór jellegzetes tünetei. A természetes hanyatlási ráta mellett az emberek 99,9%-a korábban hal meg, mintsem ezt a határértéket átlépné. Azok betegszenek meg, akiknél valamilyen ok miatt a dopamin korfüggő csökkenésének sebessége az átlagosnál nagyobb.

Ha a dopaminhiány a kritikus mértéket elérte, a folyamat feltartóztatathatatlannul tovább romlik, és általában a diagnózis után közel egy év elmúltával a dopamin gyógyszeres pótlása, az agyba bejutni képes előanyagának, az ott dopaminná alakuló levodopának adagolása válik szükségessé. Ennek azonban sok a mellékhatása, ezért igyekeznek, amennyire lehet, a kezelést később elkezdni. A (-)deprenil, enhancer hatása miatt, még ebben a súlyos állapotban is lassítja a dopaminerg neuronok hanyatlását. Ezért kezdik a frissen diagnosztizált Parkinson-kóros beteget először csak (-)deprenillel kezelni.

Első ízben 1989-ben a *Science*-ben írták le, hogy míg a kezeletlen betegek 312,1 nap alatt jutottak el a levodopaigényhez, ezt a hanyatlási szintet (-)deprenillel kezelt betegek 548,9 nap alatt érték el (Tetrad – Langston, 1989). A (-)deprenilnek ezt a hatását azután klinikák összefogásával, sok betegen, a nemzetközi előírásoknak megfelelően

végzett vizsgálatok alapján, fontos tanulmányok sora, *DATATOP Study-USA* (Parkinson Study Group, 1989); *French Selegiline Multicenter Trial* (1991); *Finnish Study* (1992); *Norwegian-Danish Study* (1999) erősítette meg (összefoglalásként lásd Knoll, 2001). A vegyület kedvező hatását Alzheimer-kórban is hasonlóan végzett klinikai kutatás alapján írt tanulmány igazolta (Sano et al., 1997). Persze, ha például az, akinél a Parkinson-kór tünetei hetvenöt éves korában megjelentek, napi 1 mg (-)deprenilt szedett volna élete lejtmeneti szakaszba lépésének kezdetétől, nagy valószínűséggel ugyanúgy elkerülhette volna a kór tüneteinek manifesztálódását, miként az emberek 99,9 %-a ezt minden védelem nélkül elkerüli.

1981-ben a IUPAC-IUPHAR (Nemzetközi Kémiai, illetve Farmakológiai Társaság) 2<sup>nd</sup> Strategy in Drug Research (Stratégiai Gyógyszerkutatás) nemzetközi szimpóziumán (Noordwijkerhout, Hollandia) tartott előadásomban javasoltam először, hogy profilaktikus (-)deprenilkezeléssel kell lassítani az agy motorjának korfüggő hanyatlását. Az azóta eltelt több mint húsz esztendő mind elméleti, mind klinikai eredmények alapján alátámasztja ennek a stratégiának létjogosultságát. Már a szexuális érettség után elkezdődik az agytörzsi enhancer reguláció lassú hanyatlása.

A folyamatot kis mennyiségű szintetikus agytörzsi enhancer vegyület (például napi 1 mg (-)deprenil) profilaktikus adagolásával célszerű fékezni. Ettől a profilaktikus kezeléstől a tanulás és szexuális teljesítmény korfüggő hanyatlásának szignifikáns csökkenése, a Parkinson- és Alzheimer-kór tünetei manifesztálódásának időben történő kitoldása, esetleg a manifesztáció elmaradása, az öregkori depresszió jelentős antagonizálása és végül az élettartam szignifikáns megnyúlása remélhető (összefoglalásként lásd Knoll, 2001, 2003). Természetesen új reményt jelent a (-)BPAP megjelenése, mely

nemcsak szelektív és sokkal hatékonyabb enhancer vegyület, mint a (-)deprenil, de a hatásmódjában is eltérőnek bizonyult (Knoll et al., 2002).

A (-)deprenilről máig több ezer cikket írtak, de szinte kizárólag MAO-B bénító hatását vették figyelembe, noha a szintetikus agytörzsi enhancer vegyületek terápiás értéke elsősorban profilaktikus alkalmazásuk esetén aknázható ki. Bár ma százazrekre becsülik azok számát, akik profilaktikus célból antiaging anyagként (-)deprenilt szednek, e hatásnak a rigorózus nemzetközi előírásoknak megfelelő klinikai bizonyítása a probléma sajátosságai miatt olyan rendkívüli költséggel járna, hogy a régóta esedékes ilyen irányú vizsgálat még mindig várat magára.

Rendkívül fontos észlelet, hogy patkányokon az elválasztás és a szexuális érés közötti életszakaszban (developmental longevity) az agytörzsi enhancer reguláció szignifikánsan nagyobb intenzitással működik, ezért lesz az élet hegymeneti szakasza a legalkalmasabb ki nem alvó feltételes reflexláncolatok rögzítésére és nem természetes hajtóerők megszerzésére. Ezt a felfokozott állapotot a szexuális hormonok megjelenése megszünteti, és a regulációt az elválasztás előtti szintre hozza vissza. Az agytörzsi enhancer reguláció felfokozott működési állapotának megszűnésével fejeződik tehát be az élet felfelé ívelő szakasza, és innen kezdődik el a lassú hanyatlás periódusa (postdevelopmental longevity), mely a természetes halálig tart (összefoglalásként lásd Knoll, 2001).

*Az agykérgi enhancer reguláció.*

*A szerzett hajtóerők működési mechanizmusa*

Kutatásaimat kezdetektől fogva az a koncepcióm vezérelte, hogy az agy fejlődése során akkor érte el teljesítőképességének csúcspontját, amikor képessé vált nem természetes hajtóerő megszerzésére. E mechanizmus

lényegének felderítését célzó patkánykísérleteimet 1953-ban kezdtem el. A patkány azon kisszámú állatfaj egyike, melynek agykérgi neuronjaiban a szerzett hajtőerő kiépüléséhez szükséges mechanizmus már működik.

Első lépésként munkatársaimmal, Kelemen Károlyval és Knoll Bertával, a vizsgálatokra alkalmas kísérletes modellt dolgoztuk ki. Megfelelő veleszületett hajtőerőre, fájdalmat okozó inger elől történő menekülésre alapozva manipuláltuk patkányok agyműködését. Elértük, hogy végül az állat számára egy felül, alul és oldalán kapuszerűen nyitott üvegüve felkeresése, és annak a tetejére történő felugrás („búrákeresés”) lett az agykérgébe szilárdan beépült szerzett hajtőerő. Ennek végrehajtásáért az állat ugyanúgy képes volt magát tűzön-vízen keresztül átverekedni, mint ahogy teszi, ha szükséges, veleszületett hajtőerők alapján, táplálékának vagy szexuális partnerének megszerzéséért (Knoll, 1969).

A búrákeresés hajtőerejének az agykérgbe történő beépüléséhez vezető út több évtizedes elemzése, mely Kelemen Károly és Knoll Berta munkássága nélkül nem sikerülhetett volna; a szerzett hajtőerő összevetése két természetes hajtőerővel: a táplálékkereséssel és a szexuális aktivitással, mely utóbbinak precíz analízisét Dalló János munkássága tette lehetővé; majd az eljutás az enhancer reguláció elemzéséig, melynek bonyolult technikai megvalósításában Miklya Ildikó munkája volt nélkülözhetetlen; vezetett engem a szerzett hajtőerők kialakulását illetően egy új koncepció kidolgozásához.

*Az agykéreg működésének lényege, hogy gyakorlás, tréning illetve tapasztalás hatására képes az egyed viselkedését a külvilághoz történő alkalmazkodáshoz szükséges módon megváltoztatni (tanulás). Munkahipotézisem szerint ez a kérgi enhancer reguláció eredményeként valósul meg.*

Minden kérgi neuron rendelkezik egy, az ingerlékenységét fokozó specifikus enhancer anyag telmelésének képességével, és amikor

a neuron ingerületbe jut, enhancer anyaga is lényegesen magasabb koncentrációban áramlik ki. Azonos funkcióra született kérgi neuronok enhancer anyaga azonos.

Figyelembe véve, hogy már az agytörzsi enhancer reguláció kutatása elvezetett a (-)-BPAP, egy olyan szintetikus *mesencephalicus* enhancer vegyület kidolgozásához, mely  $10^{-16}$ - $10^{-13}$  M koncentráció tartományban szignifikánsan serkentette a reá érzékeny agytörzsi neuronok működését (példáját lásd az 1. ábrán), jogos a feltevés, hogy a kérgi neuronok természetes enhancer anyagai rendkívül alacsony koncentrációban vannak jelen az agyban. Ez előrejelzi, hogy a továbbhaladáshoz a jövőben egy különleges technikai akadályt kell majd leküzdeni.

Mivel a tanulás lényege, hogy különböző funkciójú kéregsejtek megtanulnak együttműködni, az enhancer reguláció koncepciója azt sugallja, hogy ugyan a naív kéregsejt veleszületetten csak a saját maga által termelt enhancer számára rendelkezik specifikus receptorral, de megvan potenciálisan a képessége, hogy más funkciójú neuronok enhancerét is fel tudja ismerni. Éppen ebben a mechanizmusban rejlik a kérgi neuronok gyakorlatilag korlátlan tanulási képessége.

Ha az idegen enhancer egy küszöbkoncentráció felett éri el ismételt és tartósan a neuront, ez esetben egy ennek az enhancernek fogadására képes, specifikus és nagyon érzékeny receptor aktiválódik. Amint az új receptor akvizíciója befejeződik, a neuron immár nemcsak a saját maga által termelt enhancer anyagára fog ingerlékenységfokozóddal reagálni, hanem ennek az újonnan megismert enhancernek is lesz ilyen hatása. Ez a mechanizmus potenciálisan korlátlanul működik, tehát minden kérgi neuron minden más kérgi neuronnal kooperációra tud lépni, ha az együttműködés kialakulásának feltételei adottak.

Mivel az ingerületbe jutó neuron mindig nagyobb mennyiségben termeli saját

enhancerét, és ebben az aktív állapotban a legérzékenyebb az idegen enhancer iránt is, ha „A” neuron a maga fiziológiai ingerének hatására saját enhancer anyagának ( $A_e$ ) nagyobb mennyiségét termeli, erre az „A” neuronnal éppen egyidőben ingerületbe jutott „B” neuron lesz a legérzékenyebb, és fogja kialakítani kedvező feltételek mellett  $A_e$  iránt érzékeny receptorát. Ha ezt a neuronok együttműködésének kialakulását biztosító szituációt mi például kísérletesen százszor egymás után, naponta teremtjük meg, és hettekig fenntartjuk, az új receptor fixálódik, és „B” neuron nemcsak a saját enhancer anyagára ( $B_e$ ), hanem  $A_e$ -re is érzékeny lesz. Mivel ez fordítva is igaz, ha „A” és „B” neuronok kellő intenzitással, kellő időn át egyszerre vannak ingerületben, végül mindkettőn érzékennyé válnak mindkettőjük specifikus enhancer anyagára. Ennek eredményeként elég lesz „A” neuronnak ingerületbe jönni saját specifikus ingere útján, és ez már fokozza a „B” neuron ingerlékenységét is. Ha ez az átalakulás még nem stabil, a kölcsönhatás reverzibilis (kialvó feltételes reflex), ha nagyon stabil, irreverzibilis lesz (ki nem alvó feltételes reflex), de elérhet olyan intenzitást is, mely domináns izgalmi góccá tudja változtatni kérgi neuronok meghatározott csoportját („szerzett hajtóerő”).

Az agykérgi enhancer reguláció lényege tehát, hogy a kéreg neuronjai, melyek veleszületetten csak a saját enhancer anyagukra reagálnak, úgy tudnak együttműködni más neuronokkal (ez a tanulás), hogy kölcsönösen elkezdjenek olyan receptorokat aktiválni, melyek révén reagálni tudnak a másik neuron specifikus enhancer anyagára. A lehetőségek a kérgi neuronok együttműködésére praktikusán végtelenek, ezért a tanulás lehetősége a magasabban szervezett aggyal rendelkező specíeseken kimeríthetetlen.

A lényeg megértéséhez gondoljuk át egy patkány viselkedését az úgynevezett *shuttle box*-ban. Ez egy kétrekeszű doboz, mely-

ben egy nyíláson át a patkány egyik oldalról a másikra menekülhet. Az alapja egy fémrács. Ha ezen keresztül a patkány áramütést kap, átugrik a másik oldalra. Az áramütést mindig tíz másodpercig tartó villódzó fény előzi meg. Az állat gyorsan megtanulja, hogy már a fény jelzésére elmeneküljön. Azt tartják, hogy a patkány azért menekül már a fény jelzésére, mert fél az áramütéstől, és ezt el akarja kerülni. Ahhoz, hogy megtanulja elkerülni, sokszor kell a próba-szerencse útján ezt megtapasztalnia. Minél gyakrabban sikerült átugrania a feltételes jelzésre, annál szilárdabb lesz a feltételes reflexe. A mai tanítások alapján ezt mindenki így gondolja, mert ez tűnik józan ésszel logikusnak. De úgy tűnik, nem így van, mivel a tanuláshoz semmi egyéb nem szükséges, csak az, hogy a majdan kooperáló kérgi neuronok, megfelelő tartósággal legyenek egyidejűleg ingerületben.

Ahhoz, hogy a feltételes fényjelre a patkány, mintha áramütést kapott volna, átugorjon a másik oldalra, az kell, hogy a fényt érzékelő neuronok részévé váljanak annak a rendkívül komplex neuron halmaznak, mely az elmenekülés végrehajtásához szükséges. Ehhez elég, ha a fényre érzékeny neuronokat egyidejűleg tartósan ingerületbe hozzuk azokkal a neuronokkal, melyek a meneküléshez szükségesek. Így bekapcsolódnak a menekülési reakciót biztosító bonyolult neuronhálózatba, és végül képessé válnak a kooperáló rendszer egészét működésbe hozni. A kérgi enhancer regulációról alkotott munkahipotézis szerint tehát ahhoz, hogy a kapcsolat a megfelelő kérgi neuronok között kialakuljon, csak a majdan együttműködő neuronok tartós egyidejű ingerületi állapota szükséges, és nem függ attól, hogy az állat *de facto* hányszor ugrott át a shuttle box egyik oldaláról a másikra.

Ez a munkahipotézis nagyon egyszerű módszerrel kísérletesen tesztelhető. Ha az agytörzsi catecholaminerg motort tetrabenzin kezeléssel szelektíven kikapcsoljuk,



az állat sem fényre, sem áramütésre nem tud menekülni a shuttle boxban, mivel motor nélkül nem működik a rendszer. Azonban a tetrabenazin nem hat a kérgi neuronok működésére. Azok tehát ugyanúgy tudnak egymással kommunikálni, mint a kezeletlen állatok neuronjai. Ezt az állítást a következő kísérlet támasztja alá. Azonos feltételek között, két csoporton vizsgáltuk a tanulást nyolc héten át. Az egyik csoport csak fiziológiás sóoldatot, a másik minden tréning előtt tetrabenazint kapott hét héten át, majd a nyolcadik héten elhagytuk a tetrabenazin kezelést, vagyis hagytuk a motort normálisan dolgozni. Így mérhetővé vált, hogy mi történt az agykéregben a tetrabenazin kezelés során. Azt tapasztaltuk, hogy az állatok ugyanúgy megszerezték a képességet, hogy fény hatására tíz másodpercen belül átugorjanak a shuttle box másik oldalára, mint azok az állatok, amelyek sohasem kaptak tetrabenazint.

Ez az eredmény támogatja a kérgi enhancer reguláció lényegéről alkotott munkahipotézist, és a reguláció kémiai természetete feltárásának kutatására serkent.

Mindezek, valamint a nem természetes hajtóerő beépüléséhez vezetett hosszú tanulási folyamat során a viselkedésben tapasztalt, jól mérhető minőségi ugrások figyelembevételével, az agykéreg neuronjainak négy, funkcionálisan egymástól pontosan elhatárolható állapotformájának megkülönböztetését engedi meg, melyek alapján a kérgi neuronokat négy csoportba osztom.

*1. csoport.* Naiv kéregsejtek, melyek még nem tanultak meg együttműködni más neuronokkal. Ezek a neuronok a nekik megfelelő specifikus ingerre (fény, szín, hang, szag, íz, fájdalom, tapintás) reagálnak. A 0,015 másodperc sebességgel lezajló folyamatot a kiváltott potenciál megjelenésével mérjük. Ezt az alaptulajdonságot a neuron természetesen mindig meg fogja tartani, de amint elkezd más neuronokkal egy tanulás

útján szerzett együttműködést kialakítani, a neuron funkcionális állapota megváltozik. A változásnak három lépcsőből álló hierarchikus rendje van, melynek alapján a naiv neuron a tanulási folyamat természetétől függően kerül a 2., majd a 3., végül a 4. csoportba.

*2. csoport.* Olyan kéregsejtek, melyek a tanulás során *reverzibilis* kapcsolatot építettek ki más kéregsejtekkel, és egy *kialvó feltételes reflexláncolat* megvalósulásának elengedhetetlen részévé váltak. Ezek a neuronok a tanulás után tehát már nemcsak a számukra speciális ingerre tudnak egy nagy sebességgel lezajló és a kiváltott potenciál megjelenésével magát eláruló ingerületbe jönni, hanem a megfelelő feltételek mellett együttműködő kéregsejtek nagy halmazával részt vesznek egy olyan bonyolult szerzett funkcióban, melyet *kialvó feltételes reflexként* írunk le. Az e funkció végrehajtásáért együttműködő kéregsejtek között a kapcsolat laza, műlékony és még nem jár tudatos percepcióval együtt. Éppen ebben a műlékonyságban rejlik azonban alapvető fontosságú élettani szerepe. A célra orientált működésben biztosítja az állandóan változó külvilághoz történő gyors alkalmazkodást. Ennek a mechanizmusnak felfedezésével Ivan Petrovics Pavlov az agykéreg élettani működése objektív kutatásának tudománytörténeti jelentőségű első lépését tette meg.

*3. csoport.* Olyan kéregsejtek, melyek a tanulás során *irreverzibilis* kapcsolatba léptek más kéregsejtekkel, így a neuronok egy *ki nem alvó feltételes reflexláncolat* megvalósulásának elengedhetetlen részévé váltak. Ez a kérgi enhancer reguláció manifestálódásának második lépcsője, mely minőségileg különbözik az első fázistól. A *kialvó* és *ki nem alvó* feltételes reflexláncolatok működését funkcionálisan úgy lehet egymástól megkülönböztetni, hogy míg az első forma az agytörzsi enhancer reguláció átmeneti izgalmit váltja ki, a második az agy

motorját már tartós izgalomban tartja. Ezt kísérletesen bizonyította Kelemen Károly 1960-ban EEG segítségével a Nobel-díjas Daniel Bovet laboratóriumában (Kelemen et al., 1961). Egy ki nem alvó feltételes reflexláncolat működése mártudatos percepciótól elválaszthatatlan. Kémiája még ismeretlen.

*4. csoport.* Olyan kéregsejtek, melyek a tanulás során oly módon léptek egymással irreverzibilis kapcsolatba, hogy kialakult és manifesztrálódott az a sajátos enhancer reguláció, mely megfelelő körülmények között képes aktiválódni, és az összetartozó kéregsejtek együttesét tartósan domináns izgalom állapotában tartja (*kérgi aktív góc*, lásd Knoll, 1969). Ez a tudatos percepciótól elválaszthatatlan állapot működik szerzett hajtóerőként. Kémiája még ismeretlen.

Knoll Berta az 50-es évek végén bizonyította, hogy az egér nem képes a búrákeresés nem természetes hajtóerejét megszerezni, sőt ki nem alvó feltételes reflex kiépítésére is képtelen (Knoll B., 1961). Az egér kérgi neuronjai tehát a más neuronokkal történő együttműködésnek csak az első lépésére képesek, míg a patkány kérgi neuronjai végig tudnak menni a hierarchikus fejlődési úton. Az a felismerés, hogy ilyen minőségi különbség van egér és patkány között, fontos szerepet játszott annak realizálásában, hogy a szerzett hajtóerő kiépítésére való képesség megjelenése volt az utolsó minőségi ugrás az agy fejlődésében.

Eddig egyetlen, szerzett hajtóerő beépítésére képtelen faj, a csirke, és az e funkcióra képes patkány tenyésztett agykérgi neuronjainak (-)BPAP érzékenységét hasonlítottuk össze. Azt tapasztaltuk, hogy a (-)BPAP csirke tenyésztett agykérgi neuronjain kifejtette *specifikus* enhancer hatását, mely  $10^{-14}$  M koncentrációnál ért el csúcspontot, és  $10^{-8}$  M koncentrációnál észlelhető volt a *nem specifikus* enhancer hatás is (Knoll, 2003, Fig. 11). Ezzel szemben a (-)BPAP patkány tenyésztett kérgi neuronjain az alacsony koncentráció-

tartományban teljesen hatástalan volt (!), ezeken a neuronokon csak a nem specifikus enhancer hatás volt észlelhető (Knoll, 2003, Fig. 10). Már ez az eltérés is jelzi, hogy alapvető különbségnek kell lennie a nem természetes hajtóerő megszerzésére képes és arra képtelen agy kérgi neuronjainak enhancer regulációjában. E tekintetben is egy hosszúnak ígérkező kutatási út legelején járunk.

Logikus feltételezni, hogy minden szerzett hajtóerő kiépítésére képes agyban ugyanazok a mechanizmusok működnek, mégis az ember egyedülálló az élőlények között. A domesztikálásra, dresszírozásra alkalmas állatfajok és az ember közti lényegi különbség a mennyiségnek minőségbe történő átcsapásával magyarázható. Míg a kérgi neuronok 3. és 4. csoportba jutásának képessége még a legtanulékonyabb állatok esetében is nagyon korlátozott, addig ez a funkció gyakorlatilag korlátlanul működik az emberi agyban.

A minőségi változás egyik jellemzője, hogy míg a legtanulékonyabb állatoknál is csak nyomokban ismerhető fel az a képesség, hogy szimbólumok segítségével kommunikáljanak egymással, addig az embernél ez az interperzonális kommunikáció domináns formája. Minden szó tulajdonképpen önmagában egy ki nem alvó feltételes reflexláncolat. Minden kimondott vagy írt célratörő szöveg már egy szerzett hajtóerőre épült funkció. Minden ember mindennapi élete bizonyítja, hogy amennyiben szükséges, naiv neuronok bejutása a 3., 4. csoportba szünet nélkül és nagy sebességgel megy végbe.

Több évtizedes tapasztalataink szerint, egy patkány szinte teljes életét igénylő idő szükséges ahhoz, hogy beépítsük az állat agykérgébe a búrákeresés hajtóerejét. Valójában száz patkány között kettő-három olyan állat akad csak, amelyik tökéletesen építi ki ezt a szerzett funkciót, és képes azt stabilan megtartani élete végéig. De az emberi agykéreg

működéséhez hasonlítva, még a legokosabb állatok, az emberszabású majmok azon képessége is elhanyagolható intenzitású, hogy életreszólóan működő szerzett hajtóerőkre tegyenek szert. Ennek ismeretében megértjük azt a minőségi ugrást, amely a kérgi enhancer reguláció teljesítőképességében bekövetkezett, amikor a fejlődés során az ember megjelent, és mindössze néhány tízezer év alatt mai formájáig fejlődött.

\*

Az a munkahipotézisem, hogy amit tudatnak nevezünk, az a 3. és 4. kategóriába tartozó neuronok mindenkori összessége, azt is jelenti, hogy a szerzett hajtóerők működése állatok esetében is elválaszthatatlan egyfajta tudatos percepciótól, pszichés élménytől. Ez az összefüggés azonban kísérletesen csak emberen vizsgálható, mivel csak az ember tud számot adni valamilyen agyi funkcióváltozás tudatos megéléséről.

Az agykérgi enhancer reguláció működésére vonatkozó koncepcióból három logikus következtetés fakad, melyek az emberi agy működésének új aspektusból történő magyarázatát engedik. Mindhárom következtetés érvényessége emberen kísérletesen jól vizsgálható.

(i) Amikor egy ki nem alvó feltételes reflexláncolat kiváltódik, egymással kooperáló, veleszületetten különböző specifikus ingerekkel működtethető kérgi neuronok csoportjai egységes egészként működnek. Nem kell a részt vevő neuroncsoportok mindegyikét ingerületbe hozni saját ingerével ahhoz, hogy a rendszer mint egész működésbe lépjen. Elég néhány kulcsszerepet betöltő csoport ingerületbe jutása, ez már az egész rendszert működésbe hozza. Ennek a mechanizmusnak működését mindenki sokszorosán tapasztalja.

Minden betű egy ki nem alvó feltételes reflex, minden szó egy ki nem alvó feltételes reflexláncolat, minden mondat egy szerzett

hajtóerő révén megvalósuló cél orientált működés. Elég, ha egy szóban az első és utolsó betű és a köztiek közül még egy-egy tag van a helyén ahhoz, hogy a szót pontosan olvassuk. Jól ismert, hogy ha ilyen módon elrontott szavakkal leírt mondatokat tesznek elénk, azokat is minden további nélkül pontosan értjük. Például helyesen olvassuk a következő mondatot: *Nem szimát melyin sorerendbn vnanak a beütik egy szboan, az etegyeln ftonos dloog, hogy az eslo és az ultosó bteük a hölyyeiken lneegyek.*

(ii) Ha a 3. és 4. csoportba tartozó kéregsejtek együttműködése specifikus enhancer vegyületek segítségével valósul meg, akkor, noha ma még nem ismert az enhancer reguláció biokémiája, nyilvánvaló, hogy a tudatos percepció megjelenéséig szükséges idő lényegesen hosszabb kell legyen annál a 0,015 másodpercnél, amely egyetlen neuron specifikus ingerrel történő stimulációja és a neuron ingerületbe jutását jelző kiváltott potenciál megjelenése között telik el. Ennek meggyőző bizonyítékát szolgáltatják Benjamin Libet haminc évvel ezelőtt leírt kísérletei (Libet, 1973).

Teljes tudatánál levő betegeken, kiknek a cerebrális féltekéje műtéti okokból fel volt táva, Libet olyasmit észlelt, mely messzemenően összhangban van az agykérgi enhancer reguláció természetéről alkotott koncepcióval. A *gynus postcentralist* nagy óvatossággal ingerelte annak érdekében, hogy a beteg tudatos érzékelő funkcióját tesztelje. Azt tapasztalta, hogy egyetlen ingerlés nem volt hatékony (!). A tudatos érzékeléshez a kortikális neuronokat 0,5 millisecond tartalmú pulzusok sorával kellett legalább 0,5 másodpercen át ingerelni, hogy elérje azt a küszöböt, amely a tudatos érzékelést lehetővé tette. Akkor is legalább 0,5 másodpercnyi időre volt szükség ahhoz, hogy a műtőasztalon fekvő beteg tudatos érzékelésről adjon számot, ha rövid tartamú elektromos pulzusokkal ingerelte a beteg bőrét. Ez hamincháromszor hosszabb

idő, mint amennyi ahhoz kell, hogy a bőr ingerlését érzékelő neuronokon az ingerület végigfusson, és a megfelelő kéregsejtekből a kiváltott potenciált észlelhessük. Ahhoz azonban, hogy a betegnek tudatos érzéklése legyen, a 3. vagy 4. csoportba tartozó kéregsejtek együttműködése, tehát enhancer reguláció szükséges, melynek megvalósulásához szükségszerűen lényegesen hosszabb idő kell. Ezt a harminc évvel ezelőtt végzett Libet-kísérlet egyértelműen bizonyítja.

Búrákereső állatainkon törvényszerűen figyeltük meg azt a jelenséget, hogy amikor az állatot behozzuk a laboratóriumba, és a búrát a már előző tapasztalataiból ismert helyre tesszük, akkor is az első búrákeresés időtartama mindig lényegesen hosszabb, mint az utána következők. Ezt a következetesen megfigyelt jelenséget az aktív góc begerjedéseként írtam le (Knoll, 1969, IV. fejezet). Ma azt mondhatjuk, hogy az enhancer reguláció beindulásához szükséges időtartam hosszabb, viszont ha ez már egyszer elérte a szükséges kritikus aktivitási szintet, akkor már a további búrákeresési reakciók időtartama lényegesen rövidebb.

(iii) Ha egy tanulási folyamat eredményeként a naiv neuronokon végbement az enhancer reguláció stabilizálódásához szükséges irreverzibilis változások sora, és a neuronok a 3., illetve 4. csoportba tartozókká váltak, akkor ezekben a funkcionálisan együttműködő neuronokban nyugalmi állapotban is állandóan működni kell a véglegesen megszilárdult enhancer regulációnak, de a tudatos percepcióhoz szükséges szintet csak megfelelő külső/belső ingerlési feltételek hatására éri el.

Minden, ami ki nem alvó feltételes reflex formájában vagy nem természetes hajtóerőként rögzült, irreverzibilis. Mivel az enhancer reguláció szünet nélkül működik, teljesen véletlenszerű az, hogy a mérhetetlenül sok rögzült információ közül melyik ér el pillanat-szerűen tudatos érzékléshez szükséges ak-

tivitási szintet. Így, bámmennyire is igaz, hogy mindig a domináns aktív góc a célra orientált, racionális működés alapja, az emberi agyban állandóan jelen van gomolygó, kaotikus formában a múlt teljessége. Kiszámíthatatlan, hogy mi és mikor fog ebből a káoszból a tudat szintjéig emelkedni, és ez független a racionális, célra orientált agyi aktivitástól. A lényeg az, hogy az enhancer reguláció természetéből fakad a *rend (ráció) és káosz szimultán működése* az emberi agyban.

Wilder Graves Penfield úttörő kísérlete (1955), amelyben tudatállapotok együttes áramlásának jelenlétét mutatta ki műtőasztalon fekvő, teljes tudatánál lévő betegen, ráció és káosz szimultán együttélésének konkrét bizonyítása volt az emberi agyban. Rendkívül enyhe elektromos pulzusokkal ingerelt kortikális területeket, és a beteg tökéletesen emlékezett régi élményekre, miközben pontosan tudta, hogy az operációs asztalon fekszik, tehát a racionális tudattartalmat nem zavarták meg a káoszból kiemelt tudatos emlékképek. A jelenség logikus magyarázata nyilvánvaló. Az ingerlés valamikor tréning során együttműködést elsajátító, tehát 3., illetve 4. csoportba tartozó kérgi neuronok aktivitását emelte azon küszöbérték fölé, mely már elválaszthatatlan a tudatos percepciótól. Ez azonban nem zavarta az éppen domináns aktív góc működését.

Amit Penfield egy kéregterület enyhe ingerlésével kísérletesen hozott létre, az természetes körülmények között, külső/belső ingerek hatására állandó jelleggel zajlik egész életünkben. A racionális agyműködés szimul-taneitását az agy kaotikus működésével mindenki állandóan legtermészetesebb jelenségként éli meg. Akár veleszületett, akár szerzett hajtóerő éppen domináns izgalma vezérel egy racionális agyműködésből fakadó, célra orientált tevékenységet, az ehhez nem tartozó fixált információk kaotikus tömege unduláló módon éri el a tudatos percepcióhoz szükséges küszöböt, anélkül,

hogy ez lényegében befolyásolná az éppen domináns tevékenységünket és attól elválaszthatatlan tudatos percepciónkat.

A domináns izgalom, ha nem is tudja teljesen kiiktatni, jelentősen gátolja a káosz tudatos percepcióig növekvő izalmát. Az agyműködés ritmikusan bekövetkező természetes pihenési szakaszában, az alvás állapotában, amelynek éppen az a lényege, hogy nincs domináns, célra orientált működés, ez a gátlás nem érvényesül, és ezért természetes, hogy a káosz sokkal intenzívebben működik alvásban, mint ébrenlétben. Ezt a természetes situációt álomként is megélhetjük, vagyis visszaemlékezhetünk ébredés után az alvás során tudatos percepcióig aktiválódott káoszra. E tekintetben az individuális különbségek rendkívül nagyok.

Ráció és káosz individuális egyensúly-variációinak lehetősége gyakorlatilag végtelen. Ez az egyensúly szükségszerűen meghatározza a személyiség életét, mivel behatárolja, hogy milyen hajtóerők megszerzésére fog az individuum természetesen törekedni. Attól függően, hogy az egyensúly melyik irányba tolódik el pregnánsabban, fog a személy a tudomány/technika vagy a humaniorák felé orientálódni. Velezületett szélsőséges egyensúly-eltolódás ráció és káosz között eredményezheti olyan intenzitású szerzett hajtóerők kialakulását, amelyek egy kitűzött cél végrehajtása érdekében különleges szenvedéllyel leélt életet eredményezhetnek. Erre példa a nagy alkotók élete.

\*

Mivel rend (ráció) és káosz szimultán működése az emberi agykéreg természetes állapota, az ember mindig egyszersmind van tudatában a maga kérlelhetetlen kényszerítő mechanizmusaival ható racionális külvilágnak, mely béklyóba köti, és ugyanakkor szabadon szárnyal a káosz teremtette világában, melyben minden lehetséges. A ráció terméke a tudomány és technika, a káoszé a

művészet. Tudomány/technika nélkül nem lehet, művészet nélkül nem érdemes élni, de a kettőt nem keverhetjük össze.

A kérgi enhancer reguláció kifejlődése tette lehetővé a társadalom kialakulását, és változtatta az embert a mai társadalmi lény-nyé. Az emberi társadalom az emberi agykéreg terméke, és figyelemre méltó, hogy működésének lényegét illetően szolgálja másolja szülőjét. A társadalom működésében pontosan felismerhetők az agykéreg neuronjainak együttműködését biztosító alapvető mechanizmusok. Minden ember története naiv agykéregsejtjei együttműködése kialakulásának története. Az együttműködésnek három formája van: reverzibilis kapcsolat kialakulása (kialvó feltételes reflex), irreverzibilis kapcsolat kialakulása (ki nem alvó feltételes reflex) és a szerzett hajtóerő-kialakulás (a konkrét célra irányító, szervező mechanizmus). Ami az egyes neuron az agykéregben, az az egyes ember a társadalomban. Minden társadalom története tagjai együttműködésének története. Az együttműködésnek itt is van átmeneti és tartós formája; itt is döntő a célra irányító, szervező mechanizmus, a mindenkori elit működése; itt is együtt van ráció (rend) és káosz, mint szülőjében, az emberi agykéregben. Ezért az emberi társadalom csak az emberi agykéreg működési törvényszerűségeinek pontos ismerete alapján érthető meg és változtatható racionálisan.

A kérgi enhancer reguláció természetéből adódik, hogy a születés és a szexuális érettség kialakulása közti időben, tehát a ki nem alvó feltételes reflexek és az új hajtóerők megszerzésére legalkalmasabb időszakban végbement agyi változások nem eliminálhatók. A megszerzett világnézet gátolja az azzal ellentétes befogadását. Élettani adottság az új, a más, az idegen, a szokatlan elvetése, és nincs nehezebb feladat, mint a már irreverzibilisen beépült ismeret korrekciója. Minden azon múlik, hogyan manipuláljuk a még naiv agyat.

Az agykéreg racionális működését csak most kezdjük megismerni. A racionális tudomány a természetben még egy pillanatnál is rövidebb idő alatt, alig kétszáz éve lépett gyorsuló fejlődésének szakaszába. Mivel világnézet nélkül emberi társadalom nem működhet, de racionális ismeret a társadalmat létrehozó agykéreg működéséről nem volt (ma sincs), természetes, hogy a világnézet kezdetektől a kaotikus agy terméke volt, ember teremtette mítoszokra épült. Így működik ma is. Jelenleg kb. ötezer, önálló tradíciókkal rendelkező, saját szimbólumrendszerrel kommunikáló közösség, kb. 4 %-uk államként, az Egyesült Nemzetek tagjaként elismerve, népesíti be a földet.

A kaotikus agyműködésből fakadó heterogén világnézetek harca folyik. Ez szűkségszerű, mivel az emberi társadalom még mindig a viharos átalakulás állapotában van. Végső egyensúlyát, a rációra épülő homogén világnézetét keresi.

Figyelemreméltó, hogy már két nagy eszmei kísérlet, a felvilágosodás és a szocializmus, tűzte ki céljaul a rációra épülő, homogén világnézetű emberi társadalom kialakítását. A felvilágosodás kulcsszavának tekinthető „*Sapere aude*” – merj a magad fejével gondolkodni; Denis Diderot még ma is bátor maximája: „Nem összetéveszteni a petrezselymet a bürökkel nagy dolog, hinni vagy nem hinni Istenben semmi esetre sem az a nyílt szembenállás volt a naiv agyak mítoszra épülő hagyományos manipulációjával. Johann Wolfgang Goethe amikor azt írta: „Akinek van művészete vagy tudománya, annak van vallása, akinek nincs, annak legyen vallása”, pontosan megértette a szerzett hajtóerő

jelentőségét az emberek életében, és azt, hogy a mítoszokra miért van szükség. Mivel a rációra épülő homogén világnézet csak a társadalom szülője, az emberi agykéreg működési törvényeinek pontos ismeretére épülhet, a végeredményt tekintve, szűkségszerűen volt mindkét nagy eszmei kísérlet sikertelen. Mindazonáltal, magas életkvalitásuk miatt ma azok az országok a legirigyeltebbek, amelyekben a család/iskola/társadalom triász az új eszméknek legalább egy részét a nevelésbe beépítette.

Ma hatmilliárd, életkörülményeikben rendkívüli mértékben különböző, heterogén mítoszokkal vezérelt közösségekben, manipulált aggyal működő, tehát az igényelt egyensúly megteremtésére képtelen ember él a földön. Mivel a tudomány és technika fejlődése mára szoros kapcsolatot teremtett az emberek milliárdjai között, egyre súlyosabbá válnak a világnézetek káoszából fakadó ellentmondások. Csak az emberi agykéreg működési törvényeinek tökéletes ismerete alapján nevelt új generációk teremthetik meg a rációra épülő, homogén világnézetű emberi társadalmat, a keresett egyensúlyt. Az ember azonban a legalkalmazkodóképesebb élőlény. Fejlődése során racionális agyműködésével mindenkor megoldotta, a továbbiakban is meg fogja oldani éppen soron levő problémáit. Bizonyos, hogy soha nem fogja magát elpusztítani.

Kulcsszavak: *agytörzsi enhancer reguláció, agykérgi enhancer reguláció, endogén enhancer anyagok, szintetikus enhancer vegyületek, b-fenililetilamin, triptamin, (-)-deprenil, (-)-BPAP, veleszületett hajtóerő, szerzett hajtóerő*

#### IRODALOM

Kelemen Károly – Longo, V. G. – Knoll J. – Bovet, D. (1961): The EEG Arousal Reaction in Rats with Extinguishable and Non-Extinguishable Conditioned Reflexes. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. **13**, 745-751

Knoll Berta (1961): Certain Aspects of the Formation of Temporary Connections in Comparative Experiments on Mice and Rats. *Acta Physiologica Hungarica*. **20**, 265-275

Knoll József (1969): *The Theory of Active Reflexes. An Analysis of Some Fundamental Mechanisms of*

- Higher Nervous Activity*: Publishing House of the Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hafner Publishing Company, New York
- Knoll József (1994): Memories of My 45 Years in Research. *Pharmacology & Toxicology*. **75**, 65-72
- Knoll József (2001): Antiaging Compounds: (-)Deprenyl (Selegiline) and (-)-1-(Benzofuran-2-yl)-2-Propylaminopentane, (-)BPAP, A Selective Highly Potent Enhancer of the Impulse Propagation Mediated Release of Catecholamines and Serotonin in the Brain. *CNS Drug Reviews*. **7**, 317-345
- Knoll József (2003): Enhancer Regulation/Endogenous and Synthetic Enhancer Compounds: A Neurochemical Concept of the Innate and Acquired Drives. *Neurochemical Research*. **28**, 1187-1209
- Knoll József – Magyar Kálmán (1972): Some Puzzling Effects of Monoamine Oxidase Inhibitors. *Advances in Biochemical Psychopharmacology*. **5**, 393-408
- Knoll József – Yen, T. T. – Miklya Ildikó (1994): Sexually Low Performing Male Rats Die Earlier than Their High Performing Peers and (-)Deprenyl Treatment Eliminates This Difference. *Life Sciences*. **54**, **15**, 1047-1057
- Knoll József – Yoneda, F – Knoll B – Ohde, H. – Miklya I. (1999): (-)-1-(Benzofuran-2-yl)-2-Propylaminopentane, /(-)BPAP/, A Selective Enhancer of the Impulse Propagation Mediated Release of Catecholamines and Serotonin in the Brain. *British Journal of Pharmacology*. **128**, 1723-1732
- Knoll József – Miklya Ildikó – Knoll Berta (2002): Stimulation of the Catecholaminergic and Serotonergic Neurons in the Rat Brain by R(-)-1-(Benzofuran-2-yl)-2-Propylaminopentane, (-)BPAP. *Life Sciences*. **71**, 2137-2144
- Libet, Benjamin (1973): Electrical Stimulation of Cortex in Human Subjects, and Conscious Memory Aspects. In: Iggo, Ainsley (ed.): *Handbook of Sensory Physiology, Vol. II*. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 743-790
- Parkinson Study Group. (1989) Effect of (-)Deprenyl on the Progression Disability in Early Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*. **321**, 1364-1371
- Penfield, Wilder Graves (1955): The Permanent Record of the Stream of Consciousness. *Acta Psychologica* **11**, 47-69
- Sano, Mary – Ernesto, C. – Thomas, R. G. – Klaube, M. R. – Schafer, K. – Grundman, M. – Woodbury, P. – Growdon, J. – Cotman, C. W. – Pfeiffer, E. – Schneider, L. S. – Thal, L. J. (1997): A Controlled Trial of Selegiline, Alpha-Tocopherol, or Both as Treatment for Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*. **336**, 1216-1222
- Tetrad, James W. – Langston, J. William (1989): The Effect of (-)Deprenyl (Selegiline) on the Natural History of Parkinson's Disease. *Science*. **245**, 519-522

