

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

**FUNKCIONÁLIS TRANSCRANIALIS DOPPLER
VIZSGÁLATOK SZEREPE A CEREBRÁLIS
HEMODINAMIKA TANULMÁNYOZÁSÁBAN – A
LÁTÓKÉREG VIZSGÁLATA VAKOKBAN ÉS AZ
ALKOHOL HATÁSA EGÉSZSÉGES SZEMÉLYEK
AGYI VÉRKERINGÉSÉRE**

Dr. Viski Sándor Zsolt

Témavezető: Dr. Oláh László



DEBRECENI EGYETEM
Idegtudományi Doktori Iskola

Debrecen, 2017

**FUNKCIONÁLIS TRANSCRANIALIS DOPPLER VIZSGÁLATOK
SZEREPE A CEREBRÁLIS HEMODINAMIKA
TANULMÁNYOZÁSÁBAN – A LÁTÓKÉREG VIZSGÁLATA
VAKOKBAN ÉS AZ ALKOHOL HATÁSA EGÉSZSÉGES
SZEMÉLYEK AGYI VÉRKERINGÉSÉRE**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Viski Sándor Zsolt, általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Idegtudományi doktori iskolája
keretében

Témavezető: Dr. Oláh László, PhD

A komplex vizsga bizottsága:

elnök: Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Bereczki Dániel, az MTA doktora
Dr. Valikovics Attila, PhD

A doktori szigorlat időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK,
Neurológiai Tanszék Könyvtára
2016. december 12. 13:00

Az értekezés bírálói: Prof. Dr. Soltész Pál, az MTA doktora
Dr. Valikovics Attila, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Bereczki Dániel, az MTA doktora
Prof. Dr. Páll Dénes, az MTA doktora
Prof. Dr. Soltész Pál, az MTA doktora
Dr. Valikovics Attila, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK,
Neurológiai Tanszék, 315.
előadóterem
2017. február 23. 09:30

1. A DOKTORI ÉRTEKEZÉS ELŐZMÉNYEI ÉS CÉLKITŰZÉSEI

1.1. BEVEZETÉS

1.1.1. Az agyi erek keresztmetszetét és ezáltal az agyi véráramlást befolyásoló legfontosabb mechanizmusok

Az agyi resistencia erek keresztmetszetének változása révén az agy vérellátása a vérnyomás tág határai között relatíve állandó, ugyanakkor a regionális agyi vérátáramlás a mindenkori körülményekhez, például a neuronális aktivitás változásához és a következményes metabolikus változásokhoz gyorsan tud alkalmazkodni. A változó vérnyomásértékek mellett az agyi vérellátás állandóságát biztosító mechanizmust autoregulációnak, míg a neuronális aktiváció kiváltotta lokális vérátáramlás növekedésért felelős folyamatot neurovascularis kapcsolatnak nevezzük. Mind az autoregulatio, mind a neurovascularis kapcsolat a cerebrális resistencia erek vasoconstrictió és vasodilatáció képességén alapul, mely bonyolult szabályozás alatt áll.

Az agyi erek tónusát és ezen keresztül az agyi régiók vérellátását három alapvető mechanizmus határozza meg: egyrészt az érfali simaizomsejtek saját, intrinsic tulajdonságai (myogén szabályozás), másrészt az erek közelében elhelyezkedő neuronok és astrocyták anyagcsereviszonyai (metabolicus szabályozás), végül a perivascularis idegek erekre gyakorolt hatásai (idegi szabályozás). Ezeken kívül meg kell még említenünk az egyéb, főként endothel eredetű humorális faktorokat és az extrinsic tényezők nem elhanyagolható hatásait is. Bár kísérleti körülmények között a fent említett tényezők, mint a megváltozott intraluminalis nyomás, a neuronális aktiváció következtében megnőtt szöveti metabolizmus, a perivascularis idegek, a különböző humorális faktorok, vérgázok és extrinsic ágensek agyi resistencia erekre és így az agyi véráramlásra gyakorolt hatása elkülöníthető, a mindennapi élet során a fenti hatások eredőjeként, egy integrált szabályozás révén alakul ki az agyi mikroerek átmérője, s ezáltal a cerebrovascularis resistencia. Munkánkban a fent említett mechanizmusok közül a neurovascularis kapcsolat és az autoregulatio tanulmányozását tűztük ki célul. Ezen belül, látókban és vakokban az olvasás és Braille-olvasás kiváltotta látókérgi aktiváció hatását vizsgáltuk az arteria cerebri posteriorban bekövetkező áramlásra, illetve head-up tilt (HUT) teszt során a csökkent cerebrális perfúziós nyomás mellett tanulmányoztuk az akut alkoholfogyasztás agyi autoregulációra kifejtett hatását. Az alábbiakban az agyi mikroerek tónusát befolyásoló tényezők agyi véráramlás szabályozásában betöltött szerepét ismertetem röviden.

1.1.1.1. Myogén szabályozás

A simaizomréteggel rendelkező precapillaris érszakaszok az intraluminalis nyomás növekedésére érfali constrictióval, az intraluminalis nyomás csökkenésére pedig dilatációval válaszolnak. Ez az úgynevezett Bayliss-effektus, amely a szervezetből eltávolított erekben, in vitro körülmények között is kimutatható. A Bayliss effektusnak az autoregulatio folyamatában van elsődleges szerepe.

1.1.1.2. Metabolicus szabályozás

A regionális/lokális agyi véráramlás szabályozásában a központi idegrendszer sejtjeinek anyagcseretermékei és egyéb kémiai tényezők játszanak kiemelkedő szerepet. A metabolicus szabályozási elképzelés szerint, az agy valamely területének az aktivációja az adott területben lévő neuronok és astrocyták anyagcseréjének fokozódását eredményezi. A fokozott metabolizmus következtében nő a vasodilatator hatású anyagcsere termékek koncentrációja, mely a lokális vasodilatatio következtében a regionális véráramlás növekedését okozza.

1.1.1.3. Idegi szabályozás

Régóta ismert, hogy az agyi erek falához synapticus vesiculákban gazdag perivascularis idegek futnak. A synapticus vesiculákban többféle neurotransmittert tudtak kimutatni, melyeknek a receptorait is megtalálták az agyi erek falában, s megállapították, hogy a myogén és metabolicus szabályozás mellett az idegi szabályozás is fontos szerepet tölt be az agyi vérkeringés regulációjában.

1.1.2. Extrinsic faktorok szerepe az agyi keringés szabályozásában

1.1.2.1. Koffein

A kávéfogyasztás olyan fiziológiai változásokat eredményez, mely a vérnyomás növekedéséhez, a szimpatikus idegrendszer aktivitásfokozódásához, s az agyi erek vasoconstrictiójához vezet. Vizsgálatok kiderítették, hogy a koffein a hatását részben idegi mechanizmussal fejti ki, emellett az adenosin receptorok antagonizmusa révén az agyi erek vasoconstrictióját okozza. Az akut és krónikus koffeinfogyasztás neurovascularis kapcsolatra kifejtett hatása részleteiben nem ismert.

1.1.2.2. Alkohol

A krónikus alkoholizmus csökkent agyi véráramlással, és metabolizmussal jár, hasonlóan a szedatívumok és nyugtatók hatásához. A krónikus alkoholfogyasztás az

agyi infarctus rizikóját 1,5-3,5-szeresére, az agyvérzését 2-3-szorosára emeli. Haemorheologiai szempontból fontos, hogy az etanol in vitro csökkenti a vörösvérsejt-flexibilitást.

Az alkoholnak az alapvető hemodinamikai paraméterekre gyakorolt akut hatásait tekintve a tudományos eredmények meglehetősen heterogének, melynek háttérében feltehetően az áll, hogy az alkoholbevitel az alkoholfogyasztás után eltelt időtől és az elért véralkohol koncentrációtól függően különböző irányú és mértékű hemodinamikai változásokat eredményezhet. Mindenesetre az ismert, hogy az akut alkoholbevitel is fokozza a stroke kialakulásának a kockázatát, s emellett növeli a syncope rizikóját.

1.1.2.3. Nikotin

A dohányzás elleni küzdelem ellenére a dohányzás még mindig világszerte elterjedt, hozzájárulva ezzel nemcsak a dohányzók, de a passzív dohányosok egészségének károsításához is. Jól ismert, hogy a dohányzás a szívbetegség, a stroke és az alsó végtagi perifériás érbetegség komoly rizikófaktora, mely rizikó az elszívott cigaretták számával és a dohányzás időtartamával arányosan nő. A krónikus dohányzás nemcsak az agyi infarktust, hanem a subarachnoidalis vérzés rizikóját is jelentősen emeli.

A dohányzás okozta vascularis károsodás háttérében komplex folyamat áll: Az atherosclerosis kialakulása mellett a dohányzás fokozza a vasoconstrictiós hajlamot, melyért az endothelialis dysfunctio, a fokozott thrombocytá aktiváció és a csökkent NO szintézis és bioaktivitás a felelős.

1.1.3. A neurovascularis kapcsolat szabályozásának új szempontjai. Az idegi szabályozási hypothesis

Az elmúlt két évtizedben a neurovascularis kapcsolat háttérében egyre kevésbé fogadják el a metabolicus szabályozás elsődleges szerepét. Ennek két fő oka, hogy az agyszövet aktivitását kísérő véráramlás-növekedés sokkal nagyobb, mint ami az anyagcsere fokozódása, valamint az O₂-felhasználás alapján várható lenne, továbbá az áramlásváltozás sokkal gyorsabban következik be, mint ahogy a vasodilatációért felelős metabolicus végtermékek koncentrációja emelkedne. Ez azt jelenti, hogy a neuronális aktiváció kiváltotta áramlásnövekedés és a metabolicus változások sem mértékükben, sem időbeli lefolyásukban nincsenek egymással összhangban. Ez persze nem jelenti azt, hogy a neurovascularis kapcsolat során a metabolicus faktorok ne játszanának fontos szerepet a véráramlás megfelelő szintjének a fenntartásában, de mindenképpen azt sugallja, hogy a kezdeti gyors metabolicus és áramlási változások háttérében egy, mind az anyagcserére, mind a keringésre igen gyorsan ható tényező,

mégpedig az agyi resistentia erekhez futó idegrostokon keresztül megvalósuló neuralis szabályozás áll.

Az agyi funkciók fenntartása érdekében az idegi aktivitás és a lokális agyi vérátáramlás között tehát egy precízen koordinált szabályozás érhető tetten, mely mechanizmus neurovascularis kapcsolat (neurovascular coupling) néven ismeretes. Ennek során a synapticus aktivitás növekedésével a helyi mikroerek dilatációjára következik be a fokozott metabolikus igénynek megfelelően. A neurovascularis kapcsolat működésében a neuronokon, az endothelsejteken, és a vascularis simaizomsejteken túl az astrocytáknak is meghatározó szerepe van. Az astrocyta, strukturális nézőpontból, a központi idegrendszer domináns gliasejt típusa, mely szabályozza a synapticus transzmissziót és a neurovascularis kapcsolatot: egyes nyúlványai synapsisokkal vannak kapcsolatban, más nyúlványai véglábakat formálnak a capillarison és arteriolákon. Ez a szoros anatómiai kapcsolat az astrocyták, a neuronok és a mikroerek között arra indította a kutatókat, hogy azt feltételezzék, hogy az astrocyták funkcionális szerepet játszanak az érrendszer szabályozásában.

1.1.4. A neurovascularis kapcsolat humán vizsgálatának lehetőségei

Mint láttuk, a neurovascularis kapcsolat egy összetett, precízen szabályozott folyamat, mely az emberi szervezetben többek között fMRI (funkcionális mágneses rezonanciás képalkotás), PET (pozitron emissziós tomographia), SPECT (single photon emissziós computer tomographia), near-infrared spektroszkópia (NIRS) és transcranialis Doppler vizsgálat (TCD) segítségével tanulmányozható. A fenti technikák mindegyike a neuronális aktivitáshoz társuló megnövekedett agyi véráramlás és az ahhoz társuló változások kimutatásán alapszik.

1.1.4.1. fMRI

Az fMRI alapjául szolgáló jelenséget Ogawa és munkatársai írták le először 1990-ben. A funkcionális MR képalkotás (fMRI) célja az agy működésének, az agyi idegsejt csoportok aktivációjának térbeli és időbeli leképezése. Az idegtudományi kutatások fontos területe a központi idegrendszer funkcióinak rendszerszintű tanulmányozása és az észlelt neuronális aktivitás térbeli lokalizációja, a funkció és anatómiai hely összefüggéseinek feltárása. Az fMRI technika alapja, hogy az aktivált területben megnőtt áramlás következtében nő az oxyhemoglobin és csökken a paramágneses tulajdonsággal bíró deoxyhemoglobin koncentrációja. Az fMRI képalkotásnak köszönhetően a modern képalkotó diagnosztikában lehetőség van például a látásért, a beszédért és a nyelvhasználatért felelős területek, a végtagok mozgásakor aktiválódó agyi régiók megjelenítésére egyaránt, de vizsgálhatók a fájdalom és gondolkodás

során aktiválódó területek is.

1.1.4.2. PET és SPECT

A nukleáris medicina vizsgálómódszereihez tartozó PET és SPECT vizsgálat a neurológiában leggyakrabban az agyi vérátáramlás vizsgálatát célozza. A PET vizsgálat során speciális, pozitron sugárzó vegyületeket használnak. Ezzel szemben a single-photon emission computer tomography (SPECT) során nem egy bomlásból származó pozitron kelti a detektálandó gamma fotonokat, hanem azok közvetlenül egy gammasugárzó forrásból, többnyire ⁹⁹Tc-ből vagy ¹²³I-ből származnak.

Sajnos mind az fMRI, mind a SPECT, és a PET költséges, műszer- és időigényes, nehezen elérhető vizsgálatok. Emellett a PET, SPECT vizsgálatok során radioizotóp beadása szükséges, így sugárterheléssel is járnak. Ezek miatt a gyakorlatban egyéb, könnyen alkalmazható, kiváló időbeli felbontással járó technikák, mint a transcranialis Doppler vizsgálat és a near-infrared spektroszkópia (NIRS) terjedtek el a cerebrális hemodinamika vizsgálatára.

1.1.4.3. TCD

Az Aaslid és munkatársai által 1982-ben kifejlesztett transcranialis Doppler (TCD) vizsgálat lehetővé tette az intracranialis artériákban a véráramlási sebességnek és a pulzatilitási index mérése révén a vascularis resistenciának nem invazív módon történő meghatározását. A vizsgálat időbeli felbontása kitűnő, sajnos a térbeli felbontása szegényes. A kiváló időbeli felbontáson túl a vizsgálatnak számos előnye van: nem invazív, a vizsgálati alany számára nem megterhelő, gyakorlatilag lényeges mellékhatásoktól mentes, így tetszőlegesen ismételhető. Emellett az ultrahang vizsgálat relatíve olcsó, és az eszköz könnyű szállíthatósága miatt bárhol és bármikor használható. A transcranialis Doppler készülékek általában 2 MHz, vagy ahhoz közeli frekvenciájú ultrahang hullámot használnak, mivel ez a frekvencia képes áthatolni a koponyacsont meghatározott helyein az agyszövetbe. Az agyszövet ereiben, az áramló vörösvértestek keltette Doppler frekvencia eltolódás a kibocsátott és visszavert ultrahang hullámok frekvenciakülönbségéből kiszámítható.

Meg kell jegyezni, hogy az artériás szűkület kivételével az áramlási sebességet befolyásoló érátmérő változások nem az artéria kezdeti szakszán, hanem a resistencia erek szintjében jelentkeznek. Világosan kell tehát látni, hogy míg az áramlási sebességet az intracranialis artériák főtörzsében mérjük, addig a neuronális aktiváció, a különböző endogén, vagy exogén kémiai ágensek, illetve a vérnyomásváltozás hatására jelentkező érátmérő változások a resistencia erekben (mikroerekben), s nem a nagyartériákban történnek. A resistencia erek dilatatója

következtében az érellenállás csökken, míg a mikroerek constrictiója az érellenállás növekedését eredményezi. Így a vasodilatatio a vascularis resistentia csökkenése által az áramlás és így a konstans átmérőjű artériás főtörzsben az áramlási sebesség növekedését eredményezi, míg a vasoconstrictio a vascularis resistentia növekedésén keresztül az áramlás és az artériás főtörzsben az áramlási sebesség csökkenését okozza.

Az agyi vérátáramlásra gyakorolt eltérő stimulusok hatására létrejött véráramlási sebességváltozás monitorozását funkcionális transcranialis Doppler (fTCD) módszernek nevezzük. A módszer többek között alkalmas az acetazolamid provokáció, a CO₂ inhaláció, az apnoe teszt, a hiperventiláció és az orthostaticus reactio hatására létrejövő áramlási sebességváltozás monitorozására (vasoreaktivitás), a vérnyomásváltozás következtében kialakuló véráramlási sebességváltozás követésére (agyai autoregulatio), valamint a vizuális és kognitív stimuláció okozta áramlási sebességváltozásoknak a vizsgálatára (neurovascularis kapcsolat).

A neurovascularis kapcsolat vizsgálata során az alkalmazott stimulustól és így az aktivált területtől függően az artéria cerebri media (MCA) vagy az artéria cerebri posterior (PCA) véráramlási sebességét mérhetjük. Tanulmányainkban a vizuális aktiváció hatására az artéria cerebri posteriorban folyó vér áramlási sebesség változását vizsgáltuk. A vizuális stimuláció (olvasás) hatására a látókéreg aktiválódik, így a neuronális aktiváció következményeként az aktivált területet ellátó resistentia erek dilatálnak, mely az adott területet ellátó intracranialis artériában az áramlási sebesség növekedéséhez vezet. Ez az áramlási sebességváltozás jól detektálható transcranialis Dopplerrel.

Meg kell még említenünk az orthostaticus reactio kiváltotta áramlási sebességváltozásokat. A vizsgálathoz általában dönthető asztalt használunk, melyre a vizsgált személyt rögzítjük. Először vízszintes helyzetben mérjük a nyugalmi hemodinamikai paramétereket (pulzus, vérnyomás, MCA-ban mért áramlási sebesség), majd az asztalt 60-80 fokos szögben felállítjuk. Egészséges személyben rövid ideig tartó, átmeneti vérnyomásesés után a vérnyomás stabilizálódik, eléri a felállítás előtti értéket, vagy még emelkedik is. Ennek háttérében a fiziológiás baroreceptor reflex hatására megjelenő kompenzatorikus tachycardia és a perifériás resistentia erek constrictiója következtében kompenzatorikusan megnőtt perifériás vascularis resistentia áll. Az orthostaticus reactiót számos, a vegetatív idegrendszer érintő betegség (polyneuropathia, diabetes mellitus), illetve exogén ágens (alkohol, vasodilatatót kiváltó gyógyszerek, szívfrekvencia fokozódást gátló szerek) károsíthatja.

1.2. CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálataink célja az agyi vérátáramlás különböző hatásokra bekövetkező változásainak tanulmányozása volt. Az agyi keringés szabályozásában mind az agyi vérátáramlás állandóságát biztosító autoreglatio, mind a neuronális aktiváció hatására kialakuló lokális vérátáramlás fokozódását magába foglaló neurovascularis kapcsolat kulcsszerepet játszik.

A neurovascularis kapcsolat tanulmányozását vak személyekben végeztük, melynek során azt vizsgáltuk, hogy vakokban kimutatható-e a látókéreg aktivációját kísérő vérátáramlás-növekedés a látókérget ellátó arteria cerebri posteriorban Braille írás olvasásakor, s ha igen, milyen mértékű ez az áramlásnövekedés a látókhoz képest. A vizsgálathoz kialakított kísérleti elrendezés annak megválaszolására is lehetőséget adott, hogy látókban az olvasás során kialakuló áramlásnövekedésért milyen mértékben járul hozzá az olvasáshoz elengedhetetlen fénystimulus és milyen mértékben maga a betű- és szófelismerés.

Az autoregulációt orthostaticus stressz során vizsgáltuk. Jól ismert, hogy felálláskor a keringő vér volumenének átrendeződése következtében a vérnyomás és a cerebrális perfúzió csökken, de ez a baroreceptor reflexnek köszönhetően gyorsan rendeződik. Amennyiben ez a folyamat zavart szenved, szignifikáns cerebrális hypoperfusio alakulhat ki, mely syncope-ot eredményezhet. Ismert, hogy az orthostaticus stressz kiváltotta syncope rizikóját számos tényező fokozhatja, beleértve a hypotensiót előidéző gyógyszereket, a csökkent folyadékbevitelt, s az alkoholt. Tanulmányunkban azt vizsgáltuk, hogy egészséges személyekben az alkohol hogyan befolyásolja a nyugalmi szívfrekvenciát, a vérnyomást és az arteria cerebri mediában folyó vér áramlási sebességét, valamint az állás hatására jelentkező systemás és cerebrális hemodinamikai változásokat. A head-up tilt teszt (HUT) során bekövetkező vérnyomás és az agyi nagyarteriákban mérhető véráramlási sebesség változásából az autoreglatio meglétére lehet következtetni: ha az orthostaticus stressz során az MCA szintjére korrigált vérnyomás csökkenése ellenére nem változik az agyi vérátáramlás, az megtartott autoregulációt jelez, míg ha az MCA szintjére korrigált vérnyomás csökkenését hasonló agyi vérátáramlás-csökkenés kíséri, az a kompenzatorikus cerebrális vasodilatatio hiányára, vagyis károsodott agyi autoregulációra utalhat. A vérnyomás, a szívfrekvencia és az arteria cerebri media (MCA) áramlási sebessége mellett az MCA szintjére korrigált vérnyomásból és az MCA áramlási sebességértékeiből számított cerebrovascularis resistentia indexet is rögzítettük fekvő és függőleges helyzetben, alkoholfogyasztás előtt és után.

A megválaszolandó kérdések a következők voltak:

1. Vakokban kimutatható-e a látókéreg aktivációját kísérő vérátáramlás-növekedés a látókérget ellátó arteria cerebri posteriorban (PCA) Braille írás olvasásakor? Ha igen, milyen mértékű a vakokban Braille írás olvasása során detektálható áramlásnövekedés a látókban hagyományos olvasáskor bekövetkező áramlásnövekedéshez képest?
2. Látókban az olvasás során kialakuló PCA áramlásnövekedésért milyen mértékben járul hozzá az olvasáshoz szükséges fénystimulus és milyen mértékben a betű- és szófelismerés.
3. Egészséges személyekben az alkohol hogyan befolyásolja a nyugalmi szívfrekvenciát, a vérnyomást és az arteria cerebri mediában (MCA) folyó vér áramlási sebességét?
4. Egészséges egyéneknél az alkoholfogyasztás hogyan hat az állás során jelentkező hemodinamikai változásokra (szívfrekvencia, vérnyomás, agyi vérátáramlás).
5. A head-up tilt teszt során bekövetkező vérnyomás és MCA véráramlási sebességváltozásából becsült agyi autoregulációt befolyásolja-e az alkoholfogyasztás?

2. VIZSGÁLATI SZEMÉLYEK ÉS MÓDSZEREK

2.1. LÁTÓ ÉS VAK SZEMÉLYEK LÁTÓKÉRGÉNEK AKTIVÁCIÓJA OLVASÁS HATÁSÁRA

2.1.1. Személyek

Tizenegy egészséges congenitalis vagy korai vak felnőttet (8 férfi, 3 nő, átlagos életkor: 23 ± 5 év) és tíz korban és nemből megegyező egészséges látó önkéntest (7 férfi, 3 nő, átlagos életkor: 22 ± 4 év) vontunk be a tanulmányba. A vak személyek korai vakok voltak, akik vakon születtek, vagy látásukat 5 éves koruk előtt elvesztették és vakságuk hátterében perifériális laesio állt (szembetegség/látóideg megbetegedés), de egyéb neurológiai kórjelük nem volt.

2.1.2. Funkcionális TCD és VEP vizsgálatok

A vizsgálat során egy állítható fejpánt segítségével mindkét temporális csontablak fölé egy-egy 2 MHz-es szondát rögzítettünk, mellyel mindkét oldalon a PCA P2 szegmensében vizsgáltuk az áramlási paramétereket 58-60 mm mélységben.

Stimulusként egy emocionálisan semleges, könnyen olvasható szöveget olvastattunk a résztvevőkkel. A stimulációs protokoll 10 ciklusból állt, s minden egyes ciklust egy 20 másodperes kontroll fázisra és egy 40 másodperces stimulációs fázisra osztottunk fel. A stimulációs fázisban a látók nyomtatott szöveget, míg a vak résztvevők Braille-szöveget olvastak. A nyomtatott és Braille-szövegek tartalmilag azonosak voltak.

Fél órával az fTCD vizsgálatot követően VEP vizsgálatot végeztünk az occipitalis kéreg felett (Neuropack, Nihon Kohden Corporation, Tokyo, Japan) és a vizsgálat során a P100 hullámok amplitúdóját és látenciaidejét meghatároztuk.

2.1.3. Kísérleti elrendezés

Két kísérleti protokollt használtunk mind a látó, mind a vak csoportban. A két kísérleti protokoll egyikében (Látó/Nyugalom - Olvasás protokoll) a látó alanyokat arra kértük, hogy csukják be a szemüket 20 másodpercre (Kontroll fázis - Nyugalom), és közben ne csináljanak semmit, és ne gondoljanak semmire. Ezután a 20 másodperces periódus után egy emocionálisan semleges szöveget kellett csendben olvasniuk 40 másodpercig (Stimulációs fázis - Olvasás). A másik kísérleti elrendezésben (Látó/NLC - Olvasás protokoll) a látó résztvevőket a 20 másodperces kontroll periódusban (Kontroll periódus - NLC) arra kértük, hogy nem-lexikális karaktereket (NLC) „olvassanak”

(nézzenek). A nem lexikális karakterek pontok, vesszők, pontosvesszők, kettőspontok és kötőjelek kombinációját (pl.:.,-,:-:....,) tartalmazták. A 20 másodpercig tartó kontroll periódust követően egy emocionálisan semleges szöveget kellett csendben olvasniuk 40 másodpercig (Stimulációs fázis - Olvasás).

A vak önkéntesek vizsgálatakor arra kértük a vizsgálati személyeket, hogy tartsák csukva a szemüket a kísérlet teljes hossza alatt. A vak résztvevőket a két kísérleti protokoll egyikében (Vak/Nyugalom - Olvasás protokoll) megkértük, hogy üljenek csukott szemmel, miközben ne csináljanak semmit, és ne gondoljanak semmire a 20 másodperces kontroll periódus során (Nyugalom). A kontroll periódust követően a stimulációs fázis alatt egy emocionálisan semleges Braille-szöveget (tartalmilag ugyanazt, mint a látó alanyok) olvastak csendben 40 másodpercig (Braille olvasás). A másik protokollban (Vak/NLC - Olvasás protokoll) a vak önkénteseket a 20 másodperces kontroll periódusban arra kértük, hogy nem-lexikális karakterjeleket (NLC) „olvassanak” (tapintsanak), melyek pontok, vesszők, pontosvesszők, kettőspontok és kötőjelek kombinációját tartalmazták (pl.:.,-,:-:....). A 20 másodpercig tartó NLC fázist követően a stimulációs fázis során egy emocionálisan semleges Braille-szöveget olvastak csendben 40 másodpercig (Braille olvasás).

Az adatokat átlag $\pm$ szórás (SD) formában fejeztük ki. Elsőként azt ellenőriztük, hogy az adatok normál eloszlást mutatnak-e, és az eltérések homogenitását F-próbával ellenőriztük. Mivel nem volt különbség a jobb és bal oldali PCA áramlási paraméterek között, a kétoldali mérések eredményeit egy személyen belül átlagoltuk.

Ismételt mérések variancia-analízist (ANOVA) alkalmaztunk, hogy összehasonlítsuk az agyi véráramlási sebességek abszolút és relatív változásait a stimulációs fázisban a vak és a látó csoport, valamint a különböző kísérleti elrendezések között. A vak és a látó csoport közötti eltérések elemzése Scheffe post-hoc teszttel történt: a teszt használatával hasonlítottuk össze a kor, szívritmus, vérnyomás, kapilláris vérgázok és pH értékeket, csakúgy, mint a kiindulási abszolút és a maximális relatív áramlási sebességkülönbségeket. Az azonos csoportból származó adatok közötti különbségeket kétmintás t-próbával vizsgáltuk. Ezt a statisztikai módszert akkor alkalmaztuk, ha a kísérlet különböző időpontjaiban (pl. kontroll fázis vs. stimulációs fázis), vagy a különböző kísérleti protokollok során (pl. „Nyugalom - Olvasás” vs. „NLC - Olvasás” protokollok) kapott értékeket egy csoporton belül hasonlítottuk össze. A $p < 0.05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

2.2. AZ ORTHOSTATICUS HYPOTENSIO VIZSGÁLATA EGÉSZSÉGES SZEMÉLYEKBEN ALKOHOLFOGYASZTÁS ELŐTT ÉS ALKOHOLFOGYASZTÁST KÖVETŐEN

2.2.1. Személyek

Húsz egészséges, fiatal egyetemi hallgatót (11 férfi, 9 nő, átlagéletkor: 23 ± 2 év, testtömeg index: $23,3 \pm 3,5$ kg/m²) vontunk be a vizsgálatba.

A vizsgálat során nem-invazív módon folyamatosan monitoroztuk a hemodinamikai paramétereket, úgymint a szívfrekvenciát (HR), systolés vérnyomást (sBP), diastolés vérnyomást (dBP) és az artériás középnyomást (mBP). A fenti hemodinamikai paraméterek folyamatos követéséhez Task-Force Monitort (CN Systems Medizintechnik GmbH, Graz, Ausztria) használtunk, amely elektrokardiográfot, illetve oscillometriára és folyamatos vérnyomásmérésre alkalmas készüléket foglal magában. Az arteria cerebri mediában (MCA) folyó vér átlagos áramlási sebességét (MFV) a Task-Force Monitorhoz csatlakoztatott transcranialis Doppler segítségével (Multidop T2, DWL, Überlingen, Németország) folyamatosan rögzítettük mindkét oldalon. Az MCA-kban folyó vér áramlási paramétereinek detektálására mindkét temporális csontablak fölé egy 2 MHz-es TCD monitorozó szondát rögzítettünk egy állítható fejpánt segítségével.

A fentiekén túl meghatároztuk a cerebrovascularis resistencia indexet (CV_{Ri}), melyet az MCA szintjére számított artériás középnyomás (mBPMCA) és az MCA-ban mért átlagos áramlási sebesség (MFVMCA) hányadosaként kaptunk:

$$CV_{Ri} = mBPMCA / MFVMCA.$$

Ahhoz, hogy a HUT fázis során az MCA szintjében mérhető artériás középnyomás (mBPMCA) megkapjuk, a közel függőleges helyzetbe állított önkéntesekben a szív magasságában mért mBP érték korrekciójára volt szükség. A számítás során tekintetbe vettük a szív és a temporális csontablak (MCA szint) közötti távolság függőleges összetevőjét, és az MCA szintjében a hidrosztatikai nyomásból adódó csökkenés mértékét Hgmm-ben fejeztük ki.

2.2.2. Kísérleti protokoll

Először minden önkéntes hanyatt feküdt egy dönthető asztalon. A megfelelő helyzet felvételét követően a szükséges mérőeszközöket (3 elvezetéses EKG, vérnyomásmérő, TCD szondák) a résztvevőkre rögzítettük. A kísérleti protokoll egy 30 perces nyugalmi fázist (az önkéntesek hanyatt feküdtek) és egy 10 perces HUT fázist (a résztvevőket 70 fokos szögben felállítottuk) foglalt magában a kontroll periódusban

(alkoholfogyasztást megelőzően), és a teszt periódusban (alkoholfogyasztást követően) egyaránt. A kontroll periódust követően az önkénteseket arra kértük, hogy a kimért alkohol mennyiséget (vodka, 37,5% alkoholtartalom) 10 perc alatt fogyasszák el. Célunk az enyhe-közepes ittasságnak a hemodinamikai paraméterekre gyakorolt hatásainak vizsgálata volt, így az elérni kívánt véralkohol szint 100 mg/dl (0,1 g/dl), vagyis 1,0‰ volt.

A 10 perces ivási periódus alatt és további 30 percig az önkéntesek ültek, majd ismét elhelyezkedtek a dönthető asztalon hanyatt fekvő helyzetben, és ugyanazt a protokollt hajtottuk végre, mint alkoholfogyasztás előtt: 30 perc hanyatt fekvő helyzetet követően 10 perces HUT tesztet végeztünk. Az alkoholfogyasztást követő periódusban végzett 10 perces HUT teszt után vért vettünk a véralkohol koncentráció és a vérgáz értékek meghatározása céljából.

A vizsgálat alatt folyamatosan rögzítettük a szívfrekvenciát, a vérnyomásértékeket és az áramlási sebességet mindkét MCA-ban. A beat-to-beat adatokat külön átlagoltuk a hanyatt fekvő helyzetet jelentő nyugalmi fázis utolsó 5 percében (kiindulási érték) és a HUT fázis utolsó 9 percében mind a kontroll periódusban, alkoholfogyasztás előtt, mind a teszt periódusban, alkoholfogyasztás után.

Mivel a változók nem voltak normális eloszlásúak, az értékeket median, minimum és maximum értékek formájában adtuk meg, s a statisztikai analízis során a nem-paraméteres Wilcoxon-féle előjeles rangpróbát alkalmaztuk mind a hanyatt fekvő és HUT pozícióban mért, mind az alkoholfogyasztás előtt és után regisztrált adatpárok összehasonlítására. A hemodinamikai paraméterek orthostaticus stressz (HUT teszt) által indukált relatív változásait a kiindulási érték százalékában fejeztük ki a következő képlet alkalmazásával: változás százalékban = $[(\text{érték HUT pozícióban} - \text{érték fekvő pozícióban}) / \text{érték fekvő pozícióban}] \times 100$.

A hemodinamikai paraméterek HUT teszt által alkoholfogyasztás előtt és után okozott relatív változásait szintén a Wilcoxon-féle előjeles rangpróbával hasonlítottuk össze. A $p < 0.05$ értéket fogadtuk el statisztikailag szignifikánsnak.

3. EREDMÉNYEK

3.1. LÁTÓ ÉS VAK SZEMÉLYEK LÁTÓKÉRGÉNEK AKTIVÁCIÓJA OLVASÁS HATÁSÁRA

Mind a látó, mind a vak csoportban és mindkét kísérleti protokollban (Nyugalom - Olvasás, NLC - Olvasás) a PCA áramlási sebesség a stimulációs időszak kezdetekor rövid látenciával növekedett, majd a maximumát elérve csökkent, s egy, a kiindulási értéknél magasabb szinten stabilizálódott.

3.1.1. Az abszolút áramlási sebesség kiindulási értékei

A kiindulási csúcs-szisztolés áramlási sebesség a PCA-ban a kontroll fázis utolsó 5 másodpercében mérve lényegesen alacsonyabb volt a vak, mint a látó csoportban. Ez a különbség a két csoport között megfigyelhető volt a „Nyugalom” („Nyugalom - Olvasás” protokoll) és az „NLC” („NLC - Olvasás” protokoll) fázisban egyaránt. A látó csoporton belül magasabb kiindulási áramlási sebesség ($p < 0,001$) volt mérhető az „NLC” fázisban (a résztvevők szemei nyitva voltak és nem lexikális karaktereket „olvastak”), mint a „Nyugalom” időszakban (az alanyok szemei csukva voltak). A vak csoportban a kiindulási áramlási sebességek a PCA-ban az „NLC” (a résztvevők nem lexikális karakterek Braille jeleit tapintották) és a „Nyugalom” fázis (a résztvevők ültek és nem csináltak semmit) során hasonlóak voltak.

3.1.2. Abszolút áramlási sebességváltozások olvasás során

A stimulációs fázisban az olvasás az abszolút áramlási sebesség szignifikáns növekedését eredményezte mindkét csoportban és mindkét kísérleti protokollban. Ez azt jelenti, hogy a vakok és látók esetében is, mind a „Nyugalom - Olvasás”, mind az „NLC - Olvasás” protokollban az olvasás során az áramlási sebesség szignifikánsan magasabb volt ($p < 0,001$) mint a kiindulási áramlási sebesség a „Nyugalom” vagy az „NLC” szakaszban. Az ismételt méréses variancia-analízis mindkét kísérleti elrendezésben („Nyugalom - Olvasás” és „NLC - Olvasás” protokollok) szignifikáns csoport-főhatást (látó vs. vak, $p < 0,001$) igazolt, vagyis az áramlási sebesség a stimulációs fázis során a látókban szignifikánsan magasabb volt, mint a vakokban.

3.1.3. Relatív áramlási sebességváltozások olvasás során

Annak érdekében, hogy az olvasás hatását a különböző csoportok és kísérleti elrendezések között összehasonlíthassuk, az abszolút áramlási sebességértékeket a

megfelelő kiindulási értékekhez (a megfelelő kontroll fázis utolsó 5 másodpercében átlagolt sebességértékekhez) viszonyítottuk és a mindenkori sebességértékeket a kiindulási áramlási sebességek százalékos értékében fejeztük ki.

Az ismételt mérés variancia-analízis a relatív áramlási sebességértékek tekintetében is szignifikáns csoport-főhatást (látó vs. vak, $p < 0,001$) igazolt a látó és a vak csoport között a „Nyugalom - Olvasás” protokoll során. Ezzel ellentétben, a másik kísérleti elrendezésben („NLC - Olvasás” protokoll) az ismételt mérés variancia-analízis nem jelzett szignifikáns különbséget ($p = 0,449$) a vak és a látó önkéntesek között. Ez arra utal, hogy az „NLC” fázis során mért kiindulási áramlási sebességre normalizált relatív áramlási sebességértékek hasonlóak voltak a vak és a látó csoportban szövegolvasás során.

A látó csoporton belül a stimulációs fázisban mért relatív áramlási sebességértékek a két kísérleti elrendezésben (Látó/Nyugalom - Olvasás vs. Látó/NLC - Olvasás) szignifikánsan különböztek ($p < 0,001$). Ezzel ellentétben, vakokban a két kísérleti protokoll (Vak/Nyugalom - Olvasás vs. Vak/NLC - Olvasás) stimulációs fázisában kapott eredményei között nem találtunk szignifikáns különbséget ($p = 0,889$).

3.1.4. Maximális relatív áramlási sebességváltozások olvasás során

A maximális relatív áramlási sebességváltozás meghatározásához a 40 másodpercig tartó stimulációs fázis során előforduló legmagasabb értéket vettük alapul minden önkéntesnél mindkét protokollban. A relatív áramlási sebesség maximális növekedése a „Nyugalom” fázishoz viszonyítva a látó csoportban (Látó/Nyugalom - Olvasás) szignifikánsan nagyobb volt ($25.9 \pm 6.9\%$), mint amit a Látó/NLC - Olvasás protokoll során látó ($8.1 \pm 3.5\%$) vagy a Vak/Nyugalom - Olvasás protokoll során vak személyekben ($10.0 \pm 5.0\%$) mértünk. Ezzel szemben vakokban a két kísérleti elrendezés során mért relatív áramlási sebességértékek maximális növekedésében ($10.0 \pm 5.0\%$ versus $10.5 \pm 4.5\%$) nem volt szignifikáns eltérés, és az „NLC - Olvasás” protokoll alatt a vakokban ($10.5 \pm 4.5\%$) és a látókban ($8.1 \pm 3.5\%$) mért maximális relatív sebességváltozás is hasonló volt.

3.1.5. VEP

Míg a VEP paraméterek a látó alanyokban a normál tartományokban voltak, vak személyekben VEP szignált nem tudtunk detektálni.

3.2. AZ ORTHOSTATICUS HYPOTENSIO VIZSGÁLATA EGÉSZSÉGES SZEMÉLYEK BEN ALKOHOLFOGYASZTÁS ELŐTT ÉS ALKOHOLFOGYASZTÁST KÖVETŐEN

Az alkoholfogyasztás $0,91 \pm 0,11\%$ alkoholkoncentrációt eredményezett az alkoholos ital elfogyasztása után 70 perccel.

Nem találtunk szignifikáns eltérést a nyugalomban, fekvő helyzetben mért hemodinamikai paraméterek (szívfrekvencia /HR/, systolés vérnyomás /sBP/, diastolés vérnyomás /dBP/, artériás középnyomás /mBP/, a bal és jobb MCA-ban mért átlagsebesség) alkoholfogyasztás előtti és utáni értékeiben.

3.2.1. A HUT teszt hatásai a hemodinamikai paraméterekre alkoholfogyasztás előtt és után mérve

Az orthostaticus stressz szignifikáns növekedést eredményezett a szívfrekvenciában, a systolés, diastolés vérnyomásban és az artériás középnyomásban, miközben az agyi véráramlási átlagsebesség szignifikánsan csökkent mindkét MCA-ban alkoholfogyasztás előtt és után egyaránt.

A HUT teszt által indukált relatív változások elemzése azt igazolta, hogy a szívfrekvencia növekedése szignifikánsan nagyobb, míg az artériás középnyomás emelkedése szignifikánsan kisebb volt az alkohol hatása alatt, mint az alkoholfogyasztás előtt. Mind alkoholfogyasztás előtt, mind azt követően, a függőleges helyzetben tapasztalt szisztémás artériás középnyomás (mBP) növekedése ellenére az MCA áramlási sebességértékek (MFVMCA) szignifikánsan csökkentek mindkét MCA-ban a fekvő állapothoz képest. Az MFVMCA-nak ez a csökkenése szignifikánsan nagyobb mértékű volt mindkét MCA-ban alkoholfogyasztás után, mint előtte.

3.2.2. Vérnyomás a szív és az MCA szintjében

Bár a szív szintjében mért artériás középnyomás az orthostaticus stressz során mind a kontroll szakaszban, mind az alkoholfogyasztás után növekedett, az MCA szintjében becsült vérnyomásértékek (mBPMCA) álló helyzetben a szív és az agy közötti vertikális távolság következtében csökkent hidrosztatikai nyomás miatt korrekcióra szorultak. Ezt figyelembe véve, bár a szív magasságában mért systemás artériás középnyomás (mBP) a HUT pozícióban szignifikánsan nőtt, az MCA szintjére korrigált vérnyomásértékek (mBPMCA) mégis szignifikánsan alacsonyabbak voltak a vertikális pozícióban, mint a vízszintes helyzetben. Az alkoholfogyasztás előtti

kontroll időszakhoz képest az alkoholbevitt követően a felállítást hatására jelentkező relatív mBP növekedés kisebb (11% vs. 15%; $p<0,05$), míg a relatív mBPMCA csökkenés kifejezettebb (-17% vs. -14%; $p<0,05$) volt.

3.2.3. Az MCA szintjére korrigált vérnyomás (mBPMCA) és az MCA-ban mért átlagsebesség (MFVMCA) értékek HUT teszt által kiváltott relatív változásainak összehasonlítása az alkoholbevétel előtti és az alkoholfogyasztás utáni periódusban

Az alkoholfogyasztás előtti kontroll periódusban, az mBPMCA és MFVMCA értékek HUT teszt által kiváltott relatív változásainak összehasonlítása azt igazolta, hogy az MFVMCA relatív csökkenése (-8 és -9 Hgmm a bal és jobb MCA-ban) szignifikánsan kisebb volt, mint az mBPMCA csökkenése (-14%). Ezzel ellentétben, alkoholfogyasztás után az MFVMCA relatív csökkenése (-15 cm/s mindkét MCA-ban) és az mBPMCA relatív csökkenése (-17%) hasonló volt.

3.2.4. Az alkohol hatása a cerebrovascularis resistantia index HUT teszt által okozott változására

A cerebrovascularis resistantia index (CVRi) az MCA insonatio szintjére korrigált artériás középnyomás érték (mBPMCA) és az MCA-ban mért átlagos áramlási sebességérték (MFVMCA) hányadosa. Míg a számított cerebrovascularis resistantia index az alkoholfogyasztás előtti kontroll szakaszban csökkent a felállítást követően, addig hasonló változás nem volt kimutatható alkoholbevitt követően.

4. MEGBESZÉLÉS

Tanulmányainkban transcranialis Doppler módszert használtunk a neurovascularis kapcsolat és a cereбрalis autoregulation vizsgálatára. Az occipitalis kérgi aktiváció kiváltotta áramlási válasz vizsgálata vakokban és látókban, valamint az orthostaticus stressz során mért cereбрalis hemodinamikai változások elemzése alkoholfogyasztás előtt és után igazolta, hogy a TCD egy meglehetősen érzékeny módszer, mellyel az agyi véráramlás, s ezen belül a neurovascularis kapcsolat és a cereбрalis autoregulation szabályozása is, emberben jól vizsgálható. Erre az teszi alkalmassá, hogy kiváló időbeli felbontással rendelkezik, nem invazív és ezáltal tetszőlegesen ismételhető, és segítségével az intracranialis arteriákban a keringési paraméterek folyamatosan követhetők.

A látókéregben a látókban vizuális stimulus, a vakokban tactilis stimulus hatására lejátszódó neurovascularis kapcsolatot látó és korai vak önkéntesekben tanulmányoztuk. Eredményeink megerősítették azt a korábbi fMRI és PET tanulmányokból ismert tényt, hogy a látókéreg aktivációja nemcsak látókban és nemcsak vizuális inger hatására jön létre, de vakokban megfelelő szenzoros stimulus (Braille olvasás) esetén is kimutatható. Tanulmányunkban két különböző kísérleti protokollt használtunk mind a látó, mind a vak résztvevőkben, mely lehetővé tette, hogy külön megvizsgáljuk a betű- és szófelismerés (NLC - Olvasás protokoll) és a fényinger + betű- és szófelismerés (Nyugalom - Olvasás protokoll) hatását a PCA áramlási sebességváltozására látókban, illetve külön meghatározzuk a betű- és szófelismerés (NLC - Olvasás protokoll) és a kéz/ujjmozgás + betű- és szófelismerés (Nyugalom - Olvasás protokoll) hatását vakokban. Eredményeink azt igazolták, hogy amikor a „Nyugalom” fázisban mért PCA áramlási sebességhez viszonyítottuk az olvasáskor mért áramlási sebességet, vagyis amikor látókban a fényinger + betű- és szófelismerés, vakokban pedig a kéz/ujjmozgás + betű- és szófelismerés hatását vizsgáltuk, az olvasás a látó személyekben szignifikánsan nagyobb áramlási sebességnövekedést indukált ($25,9 \pm 6,9\%$) a PCA-ban, mint a Braille-olvasás a korai vak önkéntesekben ($10,0 \pm 5,0\%$). Ezzel szemben, amikor a látó és a korai vak alanyokban az „NLC” fázisban detektált PCA áramlási sebességet tekintettük alapértéknek, vagyis amikor a stimulációs fázisban csak a betű- és szófelismerés volt az új inger, akkor a PCA-ban mérhető áramlási sebességváltozás hasonló volt a látó ($8,1 \pm 3,5\%$) és a Braille-írást olvasó vak személyekben ($10,5 \pm 4,5\%$). Ezek az eredmények azt mutatták, hogy míg olvasáskor önmagában a betű- és szófelismerés mintegy 8-10%-os áramlási sebességnövekedést okozott az occipitalis kérget ellátó

artériában mind a korai vak, mind a látó önkéntesekben, addig a fényinger + betű- és szófelismerés együtt mintegy 3-szor akkora, vagyis kb. 26% áramlásnövekedést indukált a PCA-ban a látó csoportban. Eredményeink tehát azt sugallják, hogy látókban, az olvasás hatására a PCA-ban bekövetkező áramlásnövekedés kétharmad részét az olvasáshoz szükséges fénystimulus okozta, míg a betű- és szófelismerésnek, vagyis a szorosan értelmezett olvasásnak csak az áramlászváltozás egyharmada volt köszönhető. Mivel vakokban a fénystimulus nem befolyásolta az áramlásnövekedést a PCA-ban, ebben a csoportban önmagában a betű- és szófelismerés volt a felelős a PCA-ban létrejött áramlászváltozásért. Tekintve, hogy a vakokban mind a betű- és szófelismerés, mind a kéz/ujjmozgás + betű- és szófelismerés hasonló aktivációt okozott, kijelenthető, hogy a Braille írás olvasásához szükséges kéz/ujjmozgás nem volt hatással a látókérget ellátó PCA áramlásra. Az a tény, hogy önmagában a betű- és szófelismerés mindkét csoportban hasonló áramlászváltozást indukált a PCA-ban azt jelzi, hogy látókban a vizuális és vakokban a tapintási stimulus alapján történő betű- és szófelismerés hasonló occipitalis kérgi aktivációt eredményezett.

A neurovascularis kapcsolatot vizsgáló tanulmányunk mellett, kihasználva, hogy a transcranialis Doppler módszer a vérnyomás szimultán mérésével az autoregulatio tanulmányozására is alkalmas, azt vizsgáltuk, hogy az orthostaticus reactio során hogyan változik a cerebralis keringés, s azt befolyásolja-e az akut alkoholfogyasztás.

Eredményeink azt igazolták, hogy az enyhe, illetve közepsúlyos ittasságot okozó alkoholfogyasztás nem befolyásolta érdemben a fekvő vizsgált alapvető hemodinamikai paramétereket a nyugalmi fázisban, ugyanakkor módosította az orthostaticus stressz által indukált hemodinamikai válaszokat. Az alkohol hatása alatt végzett HUT teszt során szignifikánsan nagyobb mértékben nőtt a szívfrekvencia, mint az alkoholfogyasztás előtt, azonban ennek ellenére kevésbé emelkedett a szisztémás artériás középnyomás és kifejezettebb volt az MCA szintjére korrigált vérnyomás (mBPMCA) és az MCA-ban mért áramlási sebesség (MFVMCA) csökkenése. Ezek az adatok azt sugallják, hogy míg a baroreceptor reflex cardiogen része az alkohol hatására nem rosszabbodott, sőt nagyobb mértékben nőtt a szívfrekvencia álló helyzetben az alkohol hatása alatt, mint az alkoholfogyasztás előtt, addig az orthostaticus stressz során az alkoholfogyasztás után tapasztalt kisebb mértékű vérnyomás-emelkedés a vasomotor reflex károsodására utalt. Egyik fő eredményünk volt, hogy az MFVMCA orthostaticus stressz miatti csökkenése jelentősebb volt alkohol hatása alatt, mint a kontroll periódusban. Az MCA-ban észlelt áramlási sebességcsökkenés (MFVMCA) és az MCA szintjére korrigált

vérnyomáscsökkenés (mBPMCA) mértékének az összevetése azt igazolta, hogy míg alkoholbevitel előtt a HUT teszt indukálta MFVMCA relatív csökkenése szignifikánsan kisebb volt, mint az mBPMCA relatív csökkenése, addig ezeknek a változásoknak a mértéke hasonló volt alkoholfogyasztás után. Másik fő eredményünknek tartjuk, hogy a számított cerebrovascularis resistantia index csökkent a kontroll periódus HUT fázisában, azonban alkohol hatása alatt ez a csökkenés elmaradt.

Ezek az eredmények a HUT teszt során az alkoholfogyasztás előtti kontroll periódusban az autoregulatio megfelelő működését jelezték, ami az alacsonyabb mBPMCA értékek esetén a cerebralis vasodilatatio által mérsékelte az MCA áramlási sebességének a csökkenését. Ugyanakkor, alkoholfogyasztás után az mBPMCA és az MFVMCA értékek orthostaticus stressz során megfigyelt hasonló mértékű csökkenése arra utalt, hogy az agyi autoregulatio nem volt eléggé hatékony ahhoz, hogy kompenzálja az mBPMCA esését, ezért az MFVMCA csökkenése passzív módon követte a vérnyomás (mBPMCA) változását. Ezek az eredmények – a cerebrovascularis resistantia index adataival együtt, ami a kontroll periódussal ellentétben az alkoholfogyasztás után nem csökkent a HUT fázis során – azt a feltevést támogatták, hogy alacsonyabb vérnyomásértékeken az alkohol gátolta a resistantia erek megfelelő vasodilatációját, vagyis károsította az agyi autoregulációt. Eredményeink azt jelezték, hogy az akut alkoholfogyasztás nem csupán a hypotensiv hatása által fokozhatja a csökkent orthostaticus tolerancia (és így a syncope), valamint a stroke rizikóját, hanem az agyi véráramlás szabályozásának befolyásolása, károsítása révén is.

5. AZ ÉRTEKEZÉS ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEI

- 1) Kétféle kísérleti elrendezést használva, vakokban Braille írás, látókban nyomtatott szöveg olvasása következtében kialakult PCA áramlási sebességváltozás tanulmányozásával igazoltuk, hogy az **önmagában a betű- és szófelismerés által okozott áramlászváltozás intenzitása és dinamikája a PCA-ban hasonló volt vak és látó alanyokban Braille-olvasás illetve nyomtatott szöveg olvasása során**, jelezve, hogy látókban a vizuális és vakokban a tapintási stimulus alapján történő betű- és szófelismerés **hasonló occipitalis kérgi aktivációt eredményezett**. Ez alapján vakokban Braille írás és látókban nyomtatott szöveg olvasása során hasonló mechanizmus tételezhető fel a betű- és szófelismerés hátterében.
- 2) Két különböző kísérleti elrendezést használva azt találtuk, hogy **látókban az olvasás, mint komplex stimulus által kiváltott PCA áramlásnövekedés mintegy kétharmada a fénystimulusnak volt köszönhető, és a változásnak csak egyharmadát okozta önmagában a betű- és szófelismerés**, vagyis a szorosan értelmezett olvasás.
- 3) **A HUT teszt okozta orthostaticus stressz hatására az MCA-ban mérhető áramlási sebesség csökkenése szignifikánsan nagyobb volt az alkohol hatása alatt, mint a kontroll periódusban.**
- 4) **Míg a számított cerebrovascularis resistencia index a kontroll periódus HUT fázisában csökkent, addig alkoholfogyasztás után a HUT teszt során nőtt. Ez arra utal, hogy alkoholfogyasztás előtt a felállás következtében az MCA szintjében mért vérnyomás csökkenése kompenzatorikus cerebrális vasodilatációt váltott ki, mely az alkoholfogyasztás után elmaradt.**
- 5) **Alkoholbevitel előtt a HUT teszt indukálta MCA áramlási sebesség relatív csökkenése szignifikánsan kisebb volt, mint az MCA szintjére korrigált vérnyomás relatív csökkenése, ugyanakkor ezeknek a változásoknak a mértéke hasonló volt alkoholfogyasztás után. Az alkohol hatása alatt, az agyi resistencia erek kompenzatorikus vasodilatációjának az elmaradása miatt az MCA szintjére korrigált vérnyomáscsökkenést mintegy passzív követő MCA véráramlási sebességszökkenés károsodott agyi autoregulációt jelez. Az akut alkoholfogyasztás okozta cerebrális autoregulatio károsodása hozzájárulhat az alkohol akut hatásához társuló fokozott syncope és stroke rizikóhoz.**

6. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Vizsgálatainkat a Nemzeti Agykutató Program (KTIA_NAP_13-1-2013-0001) támogatta.

Hálásan köszönöm témavezetőmnek, Dr. Oláh Lászlónak a doktori értekezés témaválasztásában, a vizsgálatok elvégzésében, az adatok elemzésében, az értekezés alapjául szolgáló közlemények elkészítésében nyújtott felbecsülhetetlen segítségét és támogatását.

Köszönettel tartozom Dr. Csiba László Professzor Úrnak, amiért lehetővé tette, hogy a PhD kutatásomat a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Neurológiai Klinikáján folytathassam.

Szeretném megköszönni Borók Józsefnének és Tóth Szilviának a transcranialis Doppler, valamint Kathi Lászlónénak és Oláh Katalinnak az elektrofiziológiai vizsgálatok terén nyújtott értékes segítségét.

Az értekezést nem készíthettem volna el a kísérletben szereplő vak személyek és a többi önkéntes áldozatos közreműködése nélkül, ezúton is köszönöm a részvételüket.

Végül megköszönöm kollégáim tanácsait, valamint családtagjaim türelmét, segítségét. Mindezek hozzájárultak munkám sikeréhez.

7. AZ ÉRTEKEZÉS TÉMAJÁBAN SZÜLETETT SAJÁT KÖZLEMÉNYEK KENÉZY KÖNYVTÁR ÁLTAL HITELESÍTETT JEGYZÉKE



DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR



Nyilvántartási szám: DEENK/325/2016.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Viski Sándor
Neptun kód: KUMYD7
Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Viski, S.**, Orgovan, D., Szabó, K. J., Rosengarten, B., Csiba, L., Oláh, L.: Effect of reading on blood flow changes in the posterior cerebral artery in early blind and sighted people: a transcranial Doppler study.
J. Neurol. Sci. 363, 132-139, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2016.02.050>
IF: 2.126 (2015)
2. **Viski, S.**, Orosz, M., Czuriga-Kovács, K. R., Magyar, M. T., Csiba, L., Oláh, L.: The acute effects of alcohol on cerebral hemodynamic changes induced by the head-up tilt test in healthy subjects.
J. Neurol. Sci. 368, 113-120, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2016.06.060>
IF: 2.126 (2015)

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 4,252

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
4,252

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2017.01.03.



8. AZ ÉRTEKEZÉSHEZ FELHASZNÁLT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

Az értekezéshez kapcsolódó konferencia szereplések, előadások, absztraktok

Szabo K, Orgovan D, **Viski S**, Rosengarten B, Csiba L, Olah L. Separate evaluation of the effect of light stimulus and letter recognition on the posterior cerebral artery blood flow during reading. Clin Neurosci Proceedings. 2016(Sup1):60-61.

Szabó K, Orgován D, **Viski S**, Rosengarten B, Csiba L, Oláh L. Fénystimulus és betű felismerés arteria cerebri posterior áramlásra gyakorolt hatásának elkülönített vizsgálata olvasás során. Magyar Neurológiai Társaság II. konferenciája, Eger, 2016.10.20-22. Előadás. Absztraktfüzet 24.

Oláh L, Orosz M, Kovács KR, Magyar MT, Csiba L, **Viski S**. Az akut alkoholfogyasztás hatása az agyi vérátáramlásra ortosztatis stressz során. Magyar Neurológiai Társaság II. konferenciája, Eger, 2016.10.20-22. Előadás. Absztraktfüzet 24.

Viski S, Puskas S, Szabo K, Csiba L, Olah L. A neurovaszkuláris kapcsolat vizsgálata vak személyek occipitalis lebenyében Braille-írás olvasása során. Vascularis Neurológia, 2015;7(Suppl 1):68-69.

Olah L, **Viski S**, Puskas S, Szabo K, Csiba L, Neurovascular coupling in the occipital cortex of blind people. Cerebrovasc Dis 2015;39(suppl 1):10-11.