

**DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**Dr. Balogh Eszter**

**Az olvasást befolyásoló külső tényezők és az akut alkoholfogyasztás hatása az agyi keringésre**

**DEBRECENI EGYETEM**

**IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2023**

**DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**Az olvasást befolyásoló külső tényezők és az akut alkoholfogyasztás hatása az agyi keringésre**

**Dr. Balogh Eszter**

**Témavezető: Prof. Dr. Oláh László**



**DEBRECENI EGYETEM**

**IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2023**

## Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke .....	4
Bevezetés .....	6
Irodalmi áttekintés .....	7
Az agyi vérkeringés szabályozása .....	7
Az agyi autoreguláció .....	7
Az agyi vazoreaktivitás .....	8
A neurovaszkuláris kapcsolat.....	8
Az agyi értónus és a cerebrovaszkuláris rezisztencia regulációja.....	8
Az agyi keringés vizsgálata .....	10
Ultrahang diagnosztikai alapismeretek .....	11
Az arteria cerebri media és az arteria cerebri posterior anatómiája .....	12
A transzkraniális Doppler vizsgálat alapjai.....	13
Funkcionális transzkraniális Doppler vizsgálatok .....	16
Az agyi autoreguláció vizsgálata .....	16
Az agyi vazoreaktivitás vizsgálata .....	16
A neurovaszkuláris kapcsolat vizsgálata.....	18
A neuronális aktivitás és az agyi keringés egyidejű vizsgálata vizuális kiváltott potenciál és transzkraniális Doppler vizsgálattal.....	21
A választott kutatási témák irodalmi háttere.....	23
Az olvasás körülményeinek hatásai a neurovaszkuláris kapcsolatra .....	23
Az akut alkoholfogyasztás hatásai a neuronális aktivitásra és az agyi keringésre.....	25
Célkitűzések.....	27
Metodikák.....	29
Direkt és reflektált fény segítségével történő olvasás hatása az arteria cerebri posteriorban kialakuló vizuális kiváltott áramlási válaszra .....	29
Alanyok .....	29
Transzkraniális Doppler vizsgálat.....	29
Vizsgálati protokoll.....	31

Az akut alkoholfogyasztás hatása a neuronális aktivitásra, a cerebrális vazoreaktivitásra és a neurovaszkuláris kapcsolatra .....	32
Alanyok és vizsgálati körülmények .....	32
Vizuális kiváltott potenciál vizsgálat .....	33
Transzkraniális Doppler vizsgálat.....	34
Vizsgálati protokoll.....	35
Statisztikai analízis .....	37
Eredmények.....	39
Direkt és reflektált fény segítségével történő olvasás hatása az arteria cerebri posteriorban kialakuló vizuális kiváltott áramlási válaszra .....	39
A vizuális kiváltott áramlási válasz összehasonlítása nyomtatott szöveg olvasás és kijelzőről történő olvasás közben.....	39
A vizuális kiváltott áramlási válasz összehasonlítása nyomtatott szöveg olvasás és kijelzőről történő olvasás után .....	41
Az olvasás hatására létrejövő vizuális kiváltott áramlási válasz összehasonlítása a jobb és a bal oldalon .....	42
Az akut alkoholfogyasztás hatása a neuronális aktivitásra, a cerebrális vazoreaktivitásra és a neurovaszkuláris kapcsolatra .....	42
Az akut alkoholfogyasztás hatása a vizuális kiváltott potenciálra .....	43
Az akut alkoholfogyasztás hatása a lélegzet-visszatartási indexre .....	43
Az akut alkoholfogyasztás hatása a vizuális kiváltott áramlási válaszra .....	44
Megbeszélés .....	47
Új tudományos megállapítások .....	53
Összefoglalás .....	54
Summary.....	55
Tárgyszavak.....	56
Köszönetnyilvánítás .....	57
Irodalomjegyzék .....	58
Publikációs lista.....	69

## Rövidítések jegyzéke

ACA	arteria cerebri anterior
ACC	arteria carotis communis
ACI	arteria carotis interna
ACM	arteria cerebri media
ACP	arteria cerebri posterior
ASL MRI	arterial spin labeling magnetic resonance imaging, ASL mágneses rezonancia képalkotás
ATP	adenozin-trifoszfát
BAC	blood alcohol concentration, véralkoholszint
BHI	breath holding index, lélegzet-visszatartási index
BMI	body mass index, testtömegindex
BOLD fMRI	blood oxygenation level dependent functional magnetic resonance imaging, vér oxigénszintjétől függő funkcionális mágneses rezonancia képalkotás
Ca <sup>2+</sup>	kalciumion
CO <sub>2</sub>	szén-dioxid
CPP	cerebral perfusion pressure, cerebrális perfúziós nyomás
CRT	cathod ray tube, katódsugárcső
EEG	elektroenkefalográfia
EKG	elektrokardiográfia
E-ink	electronic ink, elektronikus papír
fMRI	functional magnetic resonance imaging, funkcionális mágneses rezonancia képalkotás
g	gramm
Hz	hertz
ICP	intracranial pressure, intrakraniális nyomás
IPS	in-plane switching
K <sup>+</sup>	káliumion
l	liter
LCD	liquid-crystal display
LED	light-emitting diode
MAP	mean arterial pressure, artériás középnyomás
MHz	megahertz

μm	mikrométer
μV	mikrovolt
ml	milliliter
ms	milliszekundum, ezredmásodperc
MRI	magnetic resonance imaging, mágneses rezonancia képalkotás
NO	nitrogén-monoxid
PaCO <sub>2</sub>	az artériás szén-dioxid parciális nyomása
PET	pozitron emissziós tomográfia
PI	pulzatilitási index
PSV	peak systolic flow velocity, csúcshisztolés áramlási sebesség
RI	rezisztencia index
s	szekundum, másodperc
SPECT	single photon emission computed tomography, egyfoton-emissziós komputertomográfia
TAMV	time-averaged mean flow velocity, idő átlagolt átlag áramlási sebesség
TCD	transzkraniális Doppler
VEF	visual evoked flow, vizuális kiváltott áramlási válasz
VEP	visual evoked potential, vizuális kiváltott potenciál
vs.	versus, ezzel szemben

## Bevezetés

Az agyi vérkeringés és keringésszabályozás kutatása az élettani, a patofiziológiai, az idegtudományi és a neuroradiológiai tanulmányok egyik központi témája. Mivel az agy vérellátásának biztosítása kiemelt jelentőségű az emberi test létfontosságú szervei között, az agyi vérkeringés szabályozása komplex és finomhangolt, számos lokális és szisztémás tényezőtől függő folyamat összessége. Az agyi vérellátás szabályozásának legfontosabb mechanizmusai az autoreguláció, az agyi vazoreaktivitás és a neurovaszkuláris kapcsolat. Az agyi keringés szabályozási mechanizmusainak vizsgálatára ideális és gyakran alkalmazott módszer a transzkraniális Doppler, mivel kiváló időbeli felbontása szoros monitorozást tesz lehetővé, emellett az agyi véráramlás hosszabb távú megfigyelésére is alkalmas.

Az elmúlt években a táblagépek és az e-könyv olvasók elterjedése miatt több kutatás is született szemészeti és pedagógiai tárgykörben, mely ezen eszközök látásra, olvasásra, tanulásra gyakorolt hatását vizsgálta. Az olvasást az idegtudományi kutatásokban is gyakran alkalmazzák vizuális stimulációként a neurovaszkuláris kapcsolat vizsgálata során, azonban az olvasási körülmények neurovaszkuláris kapcsolatra gyakorolt hatásának vizsgálatára nem történt korábban tanulmány. Annak ellenére, hogy gyakran jelentkező szubjektív élmény, hogy saját fényforrással rendelkező eszköztől (pl. monitorról) történő olvasást követően jobban elfáradunk, mintha könyvből, reflektált fény mellett olvasnánk, a direkt vagy indirekt fényvel történő olvasás neurovaszkuláris kapcsolatra gyakorolt hatásait még nem vizsgálták. Felvethető a kérdés, hogy a direkt fény segítségével történő olvasás fárasztó hatásának hátterében van-e vaszkuláris hatás is a szemre gyakorolt hatásokon felül. Ezen túl fontos módszertani kérdés, hogy megváltoztatja-e a vizsgálati eredményeket a saját fényforrással rendelkező monitorról történő olvasás a szórt fény mellett történő olvasáshoz képest.

Az etil-alkohol az egyik leggyakrabban fogyasztott, függőséget okozó, legális élvezeti szer világszerte. A legtöbb európai országban nem szabálytalan kis-közepes mennyiségű alkoholfogyasztást követően gépjárművet vezetni, bár kétségtelen, hogy alkohol hatása alatt álló sofőrök baleseti rizikója magasabb, melynek oka a figyelmi és észlelő funkciók zavara és a reakcióidő növekedése lehet. Az akut alkoholfogyasztás központi idegrendszerre, ezen belül az idegsejtek működésére és az agyi keringésre gyakorolt hatásainak vizsgálata számos idegtudományi kutatás tárgyát képezi. Ezek mellett azonban továbbra is megválaszolásra vár a kérdés, hogy alacsony-közepes mennyiségű alkohol akut elfogyasztása befolyásolja-e a cerebrovaszkuláris rezervkapacitást és hatással van-e a neuronális aktivitásra és a neurovaszkuláris kapcsolatra.

## Irodalmi áttekintés

### Az agyi vérkeringés szabályozása

Az agy vérellátásának biztosítása kiemelt jelentőségű az emberi test létfontosságú szervei között, amit alátámaszt súlyához képesti relatíve magas részesedése a perctérfogatból és az oxigénfelhasználásból (Smith és Ainslie, 2017). Ennek oka az agy magas metabolikus rátája és az ehhez képest igen alacsony glikogén tárolási és felhasználási képessége, melynek következtében állandó, stabil agyi vérátáramlás szükséges a megfelelő agyműködés biztosításához (Tarumi és Zhang, 2017). Ugyanakkor fontos jellegzetessége az agyi keringésnek, hogy az aktív agyi területek vérellátása a mindenkori igényeknek megfelelően magasabb az inaktív területekhez képest. Az agy vérellátásának szabályozása komplex és finomhangolt, számos lokális és szisztémás tényezőtől függő folyamat összessége, melynek legfontosabb mechanizmusai az autoreguláció, az agyi vazoreaktivitás és a neurovaszkuláris kapcsolat.

### Az agyi autoreguláció

Az autoreguláció az agyi érrendszernek a cerebrális perfúziós nyomás (CPP) változására adott reakcióját jelenti. A cerebrális perfúziós nyomás az artériás középnyomás (MAP) és az intrakraniális nyomás (ICP) különbsége ( $CPP = MAP - ICP$ ). Mivel fiziológiai körülmények között az intrakraniális nyomás jelentősen nem változik, a cerebrális perfúziós nyomást az artériás középnyomás határozza meg. Az artériás középnyomás és a cerebrális perfúziós nyomás változásának hatására az agyi autoregulációs mechanizmus részeként a cerebrovaszkuláris rezisztencia is változik, melynek következtében egy bizonyos vérnyomástartományban az agyi vérátáramlás állandó marad és az idegsejtek vérellátása független lehet a szisztémás hemodinamikai változásoktól (Lassen, 1959; Willie és mtsai., 2014; Claassen és mtsai., 2021). Az autoregulációs tartományban (mely egészségesekben 60-150 Hgmm közötti átlag artériás vérnyomást jelent) az artériás vérnyomás csökkenésekor vazodilatáció és csökkent cerebrovaszkuláris rezisztencia alakul ki, míg magasabb vérnyomás esetén vazokonstrikció és a cerebrovaszkuláris rezisztencia növekedése figyelhető meg. Az autoregulációs tartományon kívül az agyi vérátáramlás egyenes arányban áll a perfúziós nyomással, azaz 60 Hgmm alatti átlag vérnyomás következtében agyi ischaemia, míg 150 Hgmm feletti átlag vérnyomás esetén vazogén oedema és hipertenzív encephalopathia jöhet létre (Paulson és mtsai., 1990; Azevedo és Castro, 2016).

### **Az agyi vazoreaktivitás**

A különböző kémiai stimulusok hatására létrejövő agyi vérátáramlás-változás az agyi vazoreaktivitás, mely lehetővé teszi a megfelelő agyi perfúzió, oxigénellátás és sav-bázis egyensúly fenntartását a homeosztázis összetevőinek változása ellenére (Hoiland és mtsai., 2019). Az agyi vérátáramlás egyik legpotensebb szabályozója az artériás szén-dioxid ( $\text{CO}_2$ ) szint parciális nyomásának ( $\text{PaCO}_2$ ) változása: a  $\text{PaCO}_2$  emelkedése, azaz a hypercapnia a rezisztenciaerek vazodilatációját és az agyi véráramlás növekedését okozza, míg a hypocapnia vazokonstriktiót és agyi véráramlás-csökkenést vált ki (Battisti-Charbonney és mtsai., 2011). Ennek következtében okoz a lélegzet-visszatartás és az 5%-os  $\text{CO}_2$  gáz belégzése agyi véráramlás-növekedést, míg a hiperventiláció agyi véráramlás-csökkenést (Gur és mtsai., 2016). Emellett az agyi értónus egyéb fontos vazodilatatív hatású metabolikus befolyásoló tényezői az extracelluláris pH csökkenése (acidózis), a hypoxia, az adenzin-trifoszfát (ATP) szintjének csökkenése, valamint az adenzin és a káliumionszint ( $\text{K}^+$ ) emelkedése (Settakis és mtsai., 2003; Sándor, 2015).

### **A neurovaszkuláris kapcsolat**

A neurovaszkuláris kapcsolat vagy funkcionális hyperaemia a neuronális aktivitás növekedéséhez társulóan következményesen, időben szorosan kapcsolatosan kialakuló regionális véráramlásnövekedést jelenti. Megvalósulása kulcsfontosságú az egészséges agyműködés során, mivel hozzájárul az idegsejtek működéséhez szükséges fokozott energia- és oxigénellátáshoz, valamint az anyagcsere-végtermékek eltávolításához is. A neurovaszkuláris kapcsolat károsodásának cerebrovaszkuláris, autonóm és kognitív diszfunkciók kialakulása során is jelentőséget tulajdonítanak (Phillips és mtsai., 2016).

### **Az agyi értónus és a cerebrovaszkuláris rezisztencia regulációja**

Az autoreguláció, a vazoreaktivitás és a neurovaszkuláris kapcsolat, mint agyi keringésszabályozó mechanizmusok megvalósulásának közös végpontja a cerebrovaszkuláris rezisztencia, azaz az agyi arteriolák tónusának megváltozása (Aaslid és mtsai., 1989; Settakis és mtsai., 2003). Az endotélsejteknek fontos szerepük van a vaszkuláris tónus szabályozásában, mivel többféle vazoaktív mediátor felszabadításában szerepet játszanak, mint például a nitrogén-monoxid (NO), a szabadgyökök, a prosztaciklin és az endotelin (Faraci és Heistad, 1998).

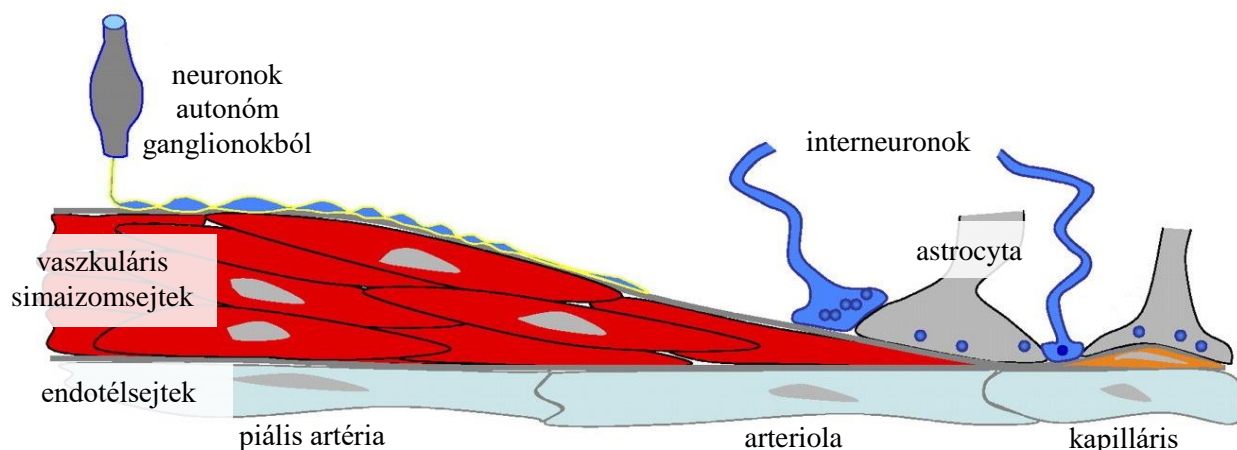
Az agyi autoreguláció döntően az erek átmérőjének miogén szabályozása révén valósul meg, melyet metabolikus és perivaszkuláris idegi hatások befolyásolnak (Sándor, 2015; Claassen és mtsai., 2021). A miogén szabályozás alapja a Bayliss-effektus, mely szerint a perfúziós nyomás növekedésének hatására vazokonstriktió, míg csökkenésének hatására

vazodilatáció jön létre az agyi erekben (Lidington és mtsai., 2018). A jelenség háttere a mechanoszenzorok komplex aktivációja, melyek hatására az intracelluláris kalciumionszint ( $\text{Ca}^{2+}$ ) nő és  $\text{Ca}^{2+}$  szenzitizáció jön létre (Schubert és mtsai., 2008). A miogén szabályozás mellett állatkísérletes megfigyelések alapján szimpatikus idegi innerváció is szerepet játszik a vérnyomásemelkedés során megfigyelhető vaszkuláris rezisztencia növekedésben (Tamaki és Heistad, 1986).

A cerebrális vazoreaktivitás folyamata során a  $\text{PaCO}_2$  és a pH megváltozása végső soron az érfali simaizomsejt intracelluláris  $\text{Ca}^{2+}$  koncentrációjának befolyásolása révén hat a vaszkuláris tónusra, mely folyamat fő mediátora a főként endotélsejtekben termelődő NO és a prosztanoidok (Brian, 1998). A hypoxia egyrészt az anaerob metabolizmus következtében kialakuló acidózis, másrészt a vazodilatátor hatású adenzin felszabadulása révén befolyásolja az agyi erek átmérőjét (Phillis, 2004). A vérgázok koncentrációjának megváltozása a teljes agyi artériás rendszert egységesen befolyásolja az ér átmérőjétől függetlenül, és ezen belül is a kisebb arteriolákra fejt ki a legkifejezettebb hatását (Claassen és mtsai., 2021). A teljes artériás ágrendszerre kifejtett hatásnak köszönhetően a  $\text{PaCO}_2$  változása nem vezet az arterioláris mikrovaszkuláris nyomás megváltozásához (Faraci és mtsai., 1987; Willie és mtsai., 2014).

A neurovaszkuláris kapcsolat létrejöttének pontos okát és mechanizmusát számos vizsgálat kutatta, melyek eredményeként három, egymást kiegészítő és egymásnak nem ellentmondó elmélet fogalmazódott meg a jelenség hátterében: kezdetben úgy gondolták, hogy a neuronális aktivitás következtében létrejövő ion- és metabolitszint-változások befolyásolják az érfal tónusát (Roy és Sherrington, 1890; Villringer és Dirnagl, 1995). A vizsgálati technika fejlődésével a folyamat időbeli követésének lehetőségei javultak, mely alapján kiderült, hogy a véráramlás növekedése sokkal szorosabban követi a neuronális aktivitás változását, mint azt a fenti mechanizmus lehetővé tenné, továbbá arányaiban jóval nagyobb mértékű, mint azt az anyagcsere fokozódása indokolná (Sándor, 2015). Ezzel a figyelem az agyi erek gazdag perivaszkuláris innervációja felé fordult és az arteriolákon végződő interneuronok szerepét valószínűsítették a véráramlás-növekedés hátterében (Lou és mtsai., 1987; Gur és mtsai., 2016). A harmadik elmélet, nem cáfolva az előbb említett két felvetést, az astrocyták szerepére helyezi a hangsúlyt (Iadecola, 2004), mely alapján a folyamat anatómiai alapja a neurovaszkuláris egység, mely az érfali endotél- és simaizomsejtből, az idegsejtből és az astrocytából áll (**1. ábra**; Girouard és Iadecola, 2006; Lecrux és Hamel, 2011). A legfrissebb tanulmányok alapján a neuronális aktivitás hatására létrejövő lokális véráramlás-növekedés az astrocytákon keresztül valósul meg, de az agyi értónust direkt neuronális hatások is befolyásolják az astrocyták közreműködése nélkül (Attwell és mtsai., 2010). Biokémiai szempontból a legjelentősebbnek

a glutamáterg útvonal aktiválódása bizonyult, mely az astrocyták intracelluláris  $\text{Ca}^{2+}$ -szint változásán keresztül számos mediátor (többek között a NO, az arahidonsav, az epoxieikozatriénsav és a prosztaglandin E2) felszabadulása révén okoz vazodilatációt (Roman, 2002; Zonta és mtsai., 2003; Davis és mtsai., 2004).



**1. ábra.** A neurovaszkuláris egység, mely a szoros strukturális és funkcionális kapcsolatot jelöli a vaszkuláris simaizom- és endotélsejtek, valamint a neuronok és az astrocyták között. Girouard és Iadecola (2006) ábrája alapján.

Természetesen mindhárom agyi keringést szabályozó mechanizmus megvalósulása igen bonyolult folyamatok összessége, melyek celluláris és molekuláris háttére jelenleg is számos kutatás tárgyát képezi, és amelyek jelen értekezésben nem kerülnek részletes áttekintésre. Az itt tárgyalt eltérő szabályozási mechanizmusok számos közös megvalósulási útvonalát ismerve azonban megérthető, hogy a fenti agyi keringést szabályozó mechanizmusok a véráramlást befolyásoló külső tényezők hatására együttesen és komplex módon mennek végbe (Phillips és mtsai., 2016).

### Az agyi keringés vizsgálata

Számos in vivo módszer létezik az agyi véráramlás vizsgálatára. A SPECT (egyfoton-emissziós komputertomográfia), a PET (pozitron emissziós tomográfia) és az fMRI (funkcionális mágneses rezonancia képalkotás) vizsgálatok a jó térbeli felbontású, ám költséges vizsgálatok közé tartoznak. Segítségükkel mérhető a különböző agyterületek metabolikus aktivitása és regionális vérátáramlása kognitív feladatok és egyéb tevékenységek során, azonban a véráramlás változásának szoros időbeli követésére nem alkalmasak (Klingelhöfer, 2016). Ezzel ellentétben a transzkraniális Doppler (TCD) vizsgálat relatíve olcsó, noninvazív, betegágy mellett végezhető és tetszőlegesen ismételtető vizsgálati módszer, mely lehetőséget

nyújt az agyi keringésnek és az agyi erek cerebrovaszkuláris hemodinamikájának valós idejű és hosszabb távú folyamatos követésére (Aaslid, 1987; Lupetin és mtsai., 1995; Markus, 2000). Ezen tulajdonságainak köszönhetően az agyi keringés szabályozásának különböző mechanizmusai ideálisan vizsgálhatók TCD-vel.

### **Ultrahang diagnosztikai alapismeretek**

Az ultrahang képalkotás során a leggyakrabban használt morfológiai képalkotó eljárás a B-módú (brightness mode) képalkotás, mely a vizsgált szerv metszeti képét mutatja. A kapott kép a szövetekből reflektált ultrahang intenzitásával arányos erősségű fénypontokból áll, a látványos visszaverődések a különböző szövetek határfelületeiről történnek. Az M-mód (motion mode) a határfelületek elmozdulását ábrázolja az idő függvényében. Általánosságban elmondható, hogy az ultrahang frekvenciája és mélységi áthatolóképessége fordítottan arányos. Ebből következik, hogy mélyebben fekvő képletek csak alacsonyabb frekvenciájú vizsgálófejjel ítélték meg, melynek azonban a felbontása is szerényebb (Morvay, 2008).

A funkcionális ultrahangos képalkotás alapja a Doppler-technika. A pulzus Doppler-technika (PW, pulsed-wave Doppler mode) egy adott kijelölhető mélységben méri a véráramlás irányát és sebességét. A color Doppler technika a mintavételi területen belül detektált áramlás irányától függően szinkódolva (piros: szondához közeledő, kék: szondától távolodó áramlás) jeleníti meg a B-módú képen. A duplex Doppler-technika color Doppler kép ábrázolása mellett az azon kijelölt mélységben detektálható Doppler spektrumot is megjeleníti. A power Doppler-technika alkalmazása során a reflektált hullámok amplitúdóváltozása kerül szinkódolt jelölésre, mely az áramlás volumenével arányos (Morvay, 2008). A power M-mód Doppler mérés során M-mód formátumban, egy megadott mélységi tartományban, a color-technikával azonos szinkódolt formában kerül megjelenítésre a Doppler-jel intenzitása, és emellett a vizsgáló által kiválasztott mélységből származó Doppler-spektrum is ábrázolódik (Moehring és Spencer, 2002).

Az ultrahanggal mérhető véráramlási sebességváltozás mérésének alapja a Doppler effektus, mely szerint a szondához közeledő és a szondától távolodó vérben áramló sejtes elemek (gyakorlatilag a vörösvértestek) felszínéről az ultrahanghullám más frekvenciával verődik vissza a véráramlás sebességétől és irányától függően. A reflektált hanghullám frekvenciája magasabb lesz, ha szondához közeledő testről érkezik, és alacsonyabb, ha a szondától távolodó test felől verődik vissza (DeWitt és Wechsler, 1988; Purkayastha és Sorond, 2012). A szondából kibocsátott és az oda visszaérkező reflektált hanghullámok frekvenciája közötti különbség a Doppler frekvencia eltolódás, melynek ismeretében a véráramlási sebesség ( $v$ ) az alábbi képlet segítségével adható meg:

$$v = \frac{\Delta f \times c}{2 \times f_0 \times \cos \theta}$$

ahol  $\Delta f$  a Doppler frekvenciaeltolódás,  $c$  az ultrahang sebessége az adott szövetben (az agyszövetben 1540 m/s),  $f_0$  a hangforrás pulzus frekvenciája (jelen esetben 2 MHz) és  $\theta$  az ultrahangnyaláb és a véráramlás iránya által bezárt szög (Meola és mtsai., 2021).

Egy adott mélységben és mintatérfogóban a mért áramlási sebességértékeket a készülék az idő függvényében jeleníti meg, így ábrázolva a Doppler-spektrumot. A Doppler-spektrumban tehát az adott időpillanatban az ér középső rétegeiben nagy sebességgel és a széli részekben alacsonyabb sebességgel áramló alakos elemekről visszaverődő ultrahanghullámnak megfelelő értékek is ábrázolódnak. A Doppler-spektrum legmagasabb, vagy átlagolt áramlási sebesség értékeinek megfelelően lefektethető burkológörbe a Doppler-görbe, melynek alakját a perctérfogó, a vaszkuláris rezisztencia, az ér átmérője és hossza, az érfal elaszticitása és a vér viszkozitása határozza meg (Meola és mtsai., 2021).

A Doppler-görbe tehát pulzusszinkron módon folyamatosan változó véráramlási sebességértékeket jelenít meg, melynek legfontosabb jellemző paraméterei minden egyes szív ciklusnak megfelelően a csúcshisztolés és a végdiasztolés áramlási sebességértékek. Egy adott időpontban a Doppler-spektrum minden értékét átlagolva adható meg az átlag áramlási sebesség. A szív ciklusonként rögzített csúcshisztolés és átlag áramlási sebességértékekre lineárisan interpolált adatokat elemezve lehetővé válik a mért értékek szív ciklustól függetlenül történő kiértékelése. Az ezzel a módszerrel századmásodpercenként rögzített csúcshisztolés áramlási sebesség (peak systolic flow velocity, PSV) és idő átlagolt átlag áramlási sebesség (time-averaged mean flow velocity, TAMV) használható a TCD-vel mért adatok elemzése során. Ezek mellett fontos áramlási paraméter a pulzatilitási index (PI), mely a csúcshisztolés és a végdiasztolés áramlási sebesség különbségének és az átlag áramlási sebességnek a hányadosa, valamint a rezisztencia index (RI), mely a csúcshisztolés és a végdiasztolés áramlási sebesség különbségének és a csúcshisztolés áramlási sebességnek a hányadosa. A PI és az RI értékek egyaránt a vizsgált ér által ellátott területek perifériás rezisztenciáját jellemzik (Lupetin és mtsai., 1995).

### **Az arteria cerebri media és az arteria cerebri posterior anatómiája**

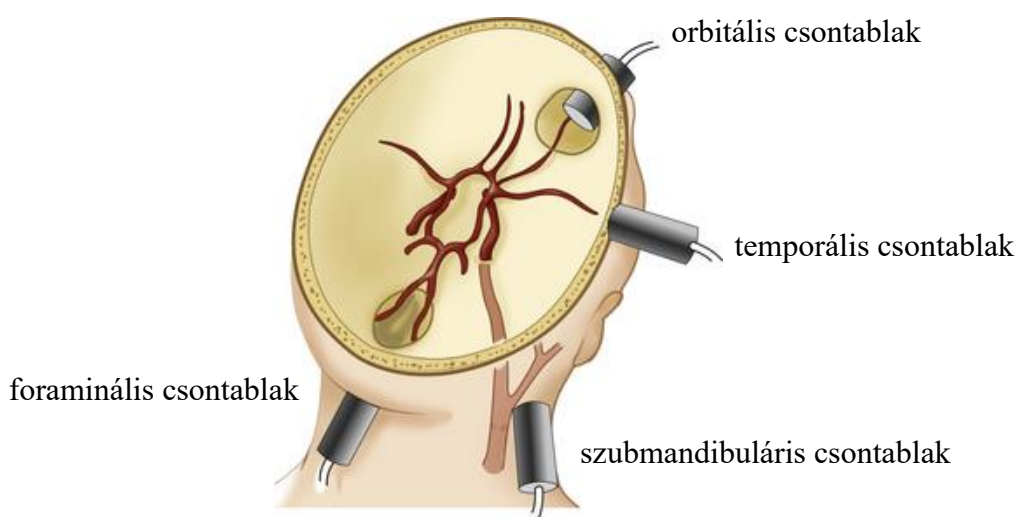
Az arteria cerebri media (ACM) az arteria carotis internából ered, első vagy sphenoidalis szakasza (M1) horizontális lefutású, az eredéstől a bi- vagy trifurcatioig tart, majd ezt követően még további három szegmentumot (M2-4) különíthetünk el radiológiai

szempontból. Felszíni ágai a hemispheriumok konvexitásának négyötödét, míg mély penetráló ágai a törzsdúcok egy részét látják el (Harcos, 2015).

A két arteria cerebri posterior (ACP) az arteria basilaris terminális bifurcatiojánál ered, majd a mesencephalont kétoldalon a tentorium cerebelli szintjében hátra fordulva kerülnek meg. Első (P1) szegmense az arteria communicans posterior csatlakozásáig tart, majd a cisterna ambiens keresztvező szakasza a P2 szegmentum. Ágai részt vesznek a mesencephalon, a basalis ganglionok, a thalamus és a hypothalamus, továbbá a temporális és parietális lebenyek egy részének ellátásában, illetve ellátják az occipitális lebeny nagy részét és teljes egészében a látókérget (Sági, 2015).

### A transzkraniális Doppler vizsgálat alapjai

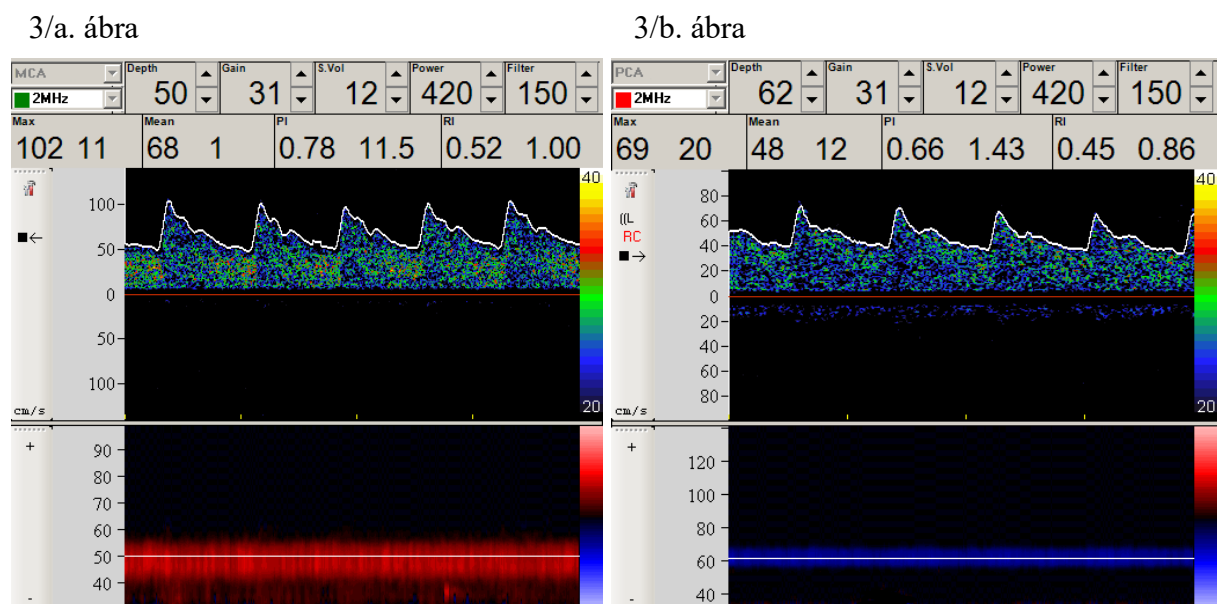
Az intrakraniális erek ultrahangos vizsgálata különböző akusztikus ablakokon keresztül lehetséges, melyek olyan területei az agy- és az arckoponyának, ahol a csont más területekhez képest anatómiailag vékonyabb vagy hiányzik. Ennek megfelelően a mérések a temporális, az orbitális, a foraminális és a szubmandibuláris csontablakon (**2. ábra**) keresztül történhetnek annak függvényében, hogy mely ereket szeretnénk vizsgálni (Topcuoglu, 2012). A funkcionális Doppler vizsgálatok során az ACM-et és az ACP-t vizsgáljuk a temporális csontablakon keresztül, melynek elülső, középső és hátsó része van. Leggyakrabban a középső temporális csontablakot használjuk, mely a fülkagyló felső része előtt, a zigomatikus ív felett található. A méréseket alacsony frekvenciájú szondával szükséges végezni, mivel a magasabb frekvenciájú ultrahanghullámok nem képesek áthaladni a vastag koponyacsontokon (Aaslid és mtsai., 1982).



**2. ábra.** Akusztikus ablakok vagy csontablakok. A kép forrása: pbrainmd.wordpress.com.

A vizsgálni kívánt ér azonosításában fontos tényező, hogy melyik csontablakon keresztül vizsgálunk, a vizsgálat mélysége, az áramlás iránya, az észlelt erek egymáshoz való

viszonya, a szonda és a koponyacsont által bezárt szög, az észlelt áramlási sebesség más erekben mért sebességhez viszonyítása, továbbá bizonyos manőverekre adott válasz (Lupetin és mtsai., 1995). Az ACM M1 szegmentumának áramlása a temporális csontablakon keresztül, a szondát a koponyacsont síkjára merőlegesen felhelyezve, körülbelül 45-55 mm mélyen található meg, benne a szondához közeledő áramlás detektálható (**3/a. ábra**). Mivel az ACM M1 szegmense horizontálisan, azaz az axiális síkban halad, ezért általában hosszabb szakaszon vizsgálható. Szintén a temporális csontablakon keresztül, az ACM-hez képest általában kissé hátrafelé és felfelé mozdítva a szondát azonosítható az ACP átlagosan 58-62 mm mélységben. Az ACP proximális P1 szegmensében a szonda felé, míg a disztális P2 szegmensében a szondától távolodó áramlás figyelhető meg (**3/b. ábra**). Az ACP esetében azonosítási módszerként használjuk, hogy néhány másodperces szemzárást követő szemnyitás hatására növekszik a véráramlási sebesség (Aaslid és mtsai., 1982; Fujioka és Donville, 1992; Purkayastha és Sorond, 2012).



**3. ábra.** Az arteria cerebri media M1 szakasza 50 mm mélyen (a) és az arteria cerebri posterior P2 szakasza 62 mm mélyen (b) power M-mód transzkranális Doppler méréssel. Az ábrák felső részein a választott mélységekből származó típusos Doppler áramlási spektrumok (a 3/a. ábrán a szondához közeledő, a 3/b. ábrán a szondától távolodó áramlás van pozitívként feltüntetve), alsó részein 40-140 mm mélységi tartományban detektált Doppler-jel intenzitások az áramlás irányától függően színekódolva ábrázolódnak (piros: szondához közeledő, kék: szondától távolodó áramlás).

A különböző intrakraniális nagyerekben mérhető paraméterek (csúcshisztolés, átlag és végdiasztolés áramlási sebesség, PI és RI) egészséges átlagpopulációban mért normál átlagértékeit már az 1980-as években rögzítették (Aaslid és mtsai., 1982). Azonban néhány

egyéni tényező és kórállapot befolyásolhatja a TCD-vel mérhető véráramlási sebességet: az életkor előrehaladtával csökken (Titianova és mtsai., 1993), míg fertilis korú nőkben magasabb a véráramlási sebesség (Vriens és mtsai., 1989). Az utóbbi oka feltehetően a nőkben premenopauzáisan észlelhető alacsonyabb hematokrit- és hemoglobintértékek, ugyanis az ennek megfelelő kisebb vérviszkozitás esetén magasabb véráramlási sebesség mérhető (Brass és mtsai., 1988). Emellett nőkben a nemi hormonszintek változásai is hatással vannak az agyi véráramlási paraméterekre (Chandrapatham és mtsai., 2021). Kezeletlen hipotireózisban szenvedő betegekben magasabb agyi véráramlási sebességek mérhetők, mint egészségesekben, már szubklinikus hipotireózis esetén is (Utku és mtsai., 2011). Hipoglikémiás állapotban szintén emelkedett az agyi véráramlási sebesség (Kerr és mtsai., 1993). Magasabb testtömegindex (BMI) esetén alacsonyabb agyi véráramlási sebesség és magasabb cerebrovaszkuláris rezisztencia figyelhető meg, mint olyan személyekben, akiknek normális a testtömegindexük (Selim és mtsai., 2008). Egészséges esetben az intrakraniális artériákban, köztük az ACM-ben és az ACP-ben is, alacsony rezisztenciájú áramlás detektálható, melyre relatíve magas diasztolés áramlási sebesség jellemző (**3. ábra**). Az ACP-ben mért áramlási sebesség egészségesekben alacsonyabb, mint az ACM-ben mérhető érték.

A transzkraniális Doppler klinikai alkalmazási területei folyamatosan bővülnek, ide tartozik az intrakraniális erek szűkületének vagy okklúziójának diagnosztikája, a kollaterálisok és arteriovenózus malformációk vizsgálata, az endovaszkuláris és sebészi intervenciók beavatkozások monitorozása, a mikroembólus-detektálás, továbbá a jobb-bal shunt (foramen ovale apertum) diagnosztikája. Intenzív osztályokon is rendszeresen végeznek TCD vizsgálatot a subarachnoidealis vérzés során egyik leggyakrabban jelentkező szövődmény, a vazospazmus diagnosztikája és követése során, valamint agyhalál megállapításakor. Emellett rendszeresen alkalmazott eljárás az arteria carotis interna szűkülete esetén a cerebrovaszkuláris rezervkapacitás megállapítására, valamint ortosztatikus panaszok és ismeretlen eredetű eszméletvesztéssel járó rosszullétek esetén az autoreguláció eltéréseinek diagnosztikájára (Alexandrov és mtsai., 2012).

A TCD vizsgálat korlátai közé tartozik, hogy térbeli felbontása szerény, emellett vizsgálófüggő, valamint végzése gyakorlatot és az agyi erek anatómiájának és variációinak ismeretét igényli. Bizonyos páciensekben a vizsgálat csak korlátozottan végezhető a temporális csontablakok hiánya miatt; ez legtöbbször idősebb nők esetében fordulhat elő és az etnikai hovatartozástól is függ, de ritkán fiatalokban is megfigyelhető, gyakorisága a legtöbb tanulmány alapján 10-15% körüli lehet (Lorenz és mtsai., 2007; Suri és mtsai., 2011; Purkayastha és Sorond, 2012).

## **Funkcionális transzkraniális Doppler vizsgálatok**

Az agyi keringést szabályozó mechanizmusok ideálisan vizsgálhatók transzkraniális Doppler ultrahanggal, mivel a TCD vizsgálat időbeli felbontása kiváló (körülbelül 5 ms), továbbá az agyi véráramlás hosszabb távú megfigyelésére is alkalmas és tetszőlegesen ismételtető módszer. Hosszabb monitorozás szükségessége esetén speciális szondákra van szükség, melyek egy állítható méretű fejpánt segítségével rögzíthetők mindkét oldalon a temporális csontablak felett.

### **Az agyi autoreguláció vizsgálata**

A cerebrovaszkuláris autoreguláció vizsgálata során a TCD-vel az ACM-ben folyamatosan regisztrált véráramlási sebesség mellett folyamatos vérnyomásmérés történik (mindkettő esetében szív ciklusonként mért értékeket rögzítünk). Emellett elektrokardiográfia (EKG) monitorozás is szükséges a vizsgálat teljes hossza alatt. Az autoreguláció statikus vizsgálata során először alaphelyzetben rögzítik az artériás vérnyomás és az agyi véráramlási sebesség értékeit, majd valamely vérnyomást befolyásoló farmakon beadását követően egy, az eredetihez képest alacsonyabb vagy magasabb vérnyomás stabilan elért értéke mellett végzik el ismételten a véráramlási sebesség mérését az intrakraniális erekben. Amennyiben a véráramlási sebesség a kiindulási értékhez képest nem változik, az autoreguláció intaktnak tekinthető (Tiecks és mtsai., 1995). A mindennapi gyakorlatban inkább a dinamikus vizsgálati módszereket használják, melyeknél az agyi véráramlás gyors vérnyomásváltozás következtében létrejött változásait vizsgálják. A dinamikus autoregulációs vizsgálatoknak két típusa van: az egyik esetben egy bizonyos manőver alkalmazásával érik el a vérnyomás megváltozását. Ide tartozik a hirtelen vérnyomáscsökkenést okozó, combra helyezett felfújt mandzsetta hirtelen leengedése, továbbá a Valsalva manőver, a kontrollált ki- és belégzés, valamint a testhelyzet-változtatás (billenőasztalos vizsgálat) által provokált szisztémás hemodinamikai reakciók és agyi keringésre gyakorolt hatásaik vizsgálata. Az autoreguláció jellemzésére az autoregulációs index használható, mely az ACM-ben mérhető véráramlási sebesség normalizálódásának sebességét viszonyítja az adott manőver hatására létrejövő vérnyomáscsökkenés rendeződésének gyorsaságához (Tiecks és mtsai., 1995). A másik, klinikai gyakorlatban kevésbé használt módszer a vérnyomás nyugalmi, spontán oszcillációinak hatását vizsgálja az agyi keringésre (Azevedo és Castro, 2016).

### **Az agyi vazoreaktivitás vizsgálata**

Az agyi vazoreaktivitás vizsgálata fontos információt ad a cerebrális hemodinamikai státusról, segítségével megítélhető a cerebrovaszkuláris rezervkapacitás. Mérése során TCD-

vel folyamatosan regisztráljuk az ACM-ben mérhető véráramlási sebesség változását különböző vazodilatatív ingerek hatására, melyek lehetnek a hypercapniát előidéző lélegzet-visszatartás vagy CO<sub>2</sub> inhaláció, a karboanhidráz-gátló acetazolamid vagy az NO felszabadulásán keresztül ható L-arginin adása. A klinikai gyakorlatban és a kutatásban az egyik legtöbbet alkalmazott és legegyszerűbb, de az alany megfelelő kooperációját igénylő módszer a lélegzet-visszatartási teszt, mely során mély légvételt követő legalább 30 másodperces lélegzet-visszatartás előtt és után rögzítjük az ACM-ben mérhető véráramlási sebességértékeket, melyekből az alábbi számítással adható meg a lélegzet-visszatartási index (BHI, breath holding index):

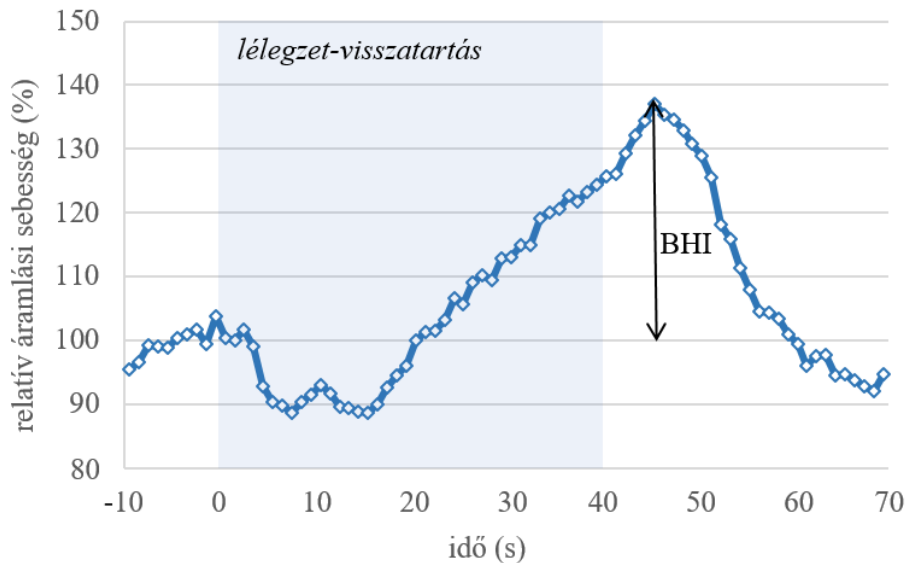
$$BHI = \left[ \frac{CBFV_{BH \text{ után}} - CBFV_{BH \text{ előtt}}}{CBFV_{BH \text{ előtt}}} \times 100 \right] / BH \text{ ideje}$$

ahol  $CBFV_{BH \text{ előtt}}$  a nyugalmi véráramlási sebesség az ACM-ben,  $CBFV_{BH \text{ után}}$  a lélegzet-visszatartást követően mért véráramlási sebesség az ACM-ben és a BH ideje a lélegzet-visszatartás ideje (Markus és Harrison, 1992).

Egészséges esetben a hypercapnia következtében az agyi erekben áramlásnövekedés figyelhető meg, mely a TCD vizsgálat során az ACM főtörzsében mérhető áramlási sebességnövekedéssel arányos. Ennek feltétele, hogy az alkalmazott vazoaktív inger hatására az ACM átmérője ne változzon meg, melyet több korábbi vizsgálat is bizonyított (Aaslid és mtsai., 1989; Giller és mtsai., 1993; Valdueza és mtsai., 1997). Ennek megfelelően az észlelt áramlási sebességnövekedés oka az agyi rezisztenciaerekben létrejövő vazodilatáció (Settakis és mtsai., 2002). A rezisztenciaerek (döntően arteriolák) átmérőjének növekedése következtében a perifériás vaszkuláris rezisztencia csökken, és a TCD mérés helyén, az ACM főtörzsében regisztrálható véráramlási sebesség nő (**4. ábra**; Szatmári és mtsai., 2010; Gur és mtsai., 2016). Normális esetben ez a növekedés a lélegzet-visszatartási periódus befejeződését követően meghaladja a 30%-ot. 20-30% közötti érték esetén csökkent, 20% alatt kimerült cerebrovaszkuláris rezervkapacitásról beszélhetünk.

Fontos megjegyezni, hogy mivel a hypercapnia az agyi rezisztenciaerek átmérőjére fejt ki hatást, a cerebrovaszkuláris rezervkapacitás a rezisztenciaerek tágulékonyságát jellemzi. Ez magában foglalja azt is, hogy ha valamilyen okból a rezisztenciaerek már a vizsgálat kezdetén is tágabbak, akkor egy új vazoaktív stimulus kisebb további átmérőnövekedést képes kiváltani, és ezáltal a mért rezervkapacitás is kisebb lesz. Emiatt észlelhető szignifikáns arteria carotis interna szűkület vagy okklúzió és elégtelen kollaterális áramlás esetén agyi vazoreaktivitás csökkenés: az agyi rezisztenciaerek kitágulnak, hogy a szűkület ellenére stabil véráramlást

tarthassanak fenn, így a lélegzet-visszatartás, mint további vazodilatatív inger, nem tud olyan jelentős mértékű értágulatot és ezáltal véráramlási sebességnövekedést kiváltani, és a cerebrovaszkuláris rezervkapacitás kimerül (Settakis és mtsai., 2003).



**4. ábra.** 40 másodperc lélegzet-visszatartás hatására bekövetkező idő átlagolt átlag (mean) relatív véráramlási sebességnövekedés az arteria cerebri mediában, az abszolút értékeket a lélegzet-visszatartás megkezdése előtti 5 másodpercben mért nyugalmi áramlási sebességértékekhez viszonyítva, transzkraniális Doppler méréssel. Az x tengelyen az időt (s), az y tengelyen a relatív áramlási sebességértékeket (%) tüntettük fel. Jól megfigyelhető a mély belégzés hatására kialakuló intratorakális nyomásemelkedés miatti csökkenő sebesség a belégzés utáni másodpercekben, valamint a kilégzés hatására csökkenő intratorakális nyomás következtében még a kilégzés után is folytatódó áramlási sebességnövekedés. BHI: breath holding index, lélegzet-visszatartási index.

#### **A neurovaszkuláris kapcsolat vizsgálata**

A neurovaszkuláris kapcsolat vizsgálatára szintén használható a kiváló időbeli felbontással rendelkező funkcionális TCD, mivel alkalmas a vizsgált ér ellátási területének megfelelő agyi területek aktiválásának hatására az adott területet ellátó artériában néhány másodperces latenciával létrejövő megnövekedett véráramlási sebesség kimutatására. A vizsgálatok során különböző stimulusokat alkalmaznak, melyek hatására az azoknak megfelelő agyterületek aktivitása megnő. Az adott agyterületeket ellátó erekben történik a véráramlási sebességnövekedés regisztrálása, mely egy személyen belül arányos az adott agyterület véráramlásának változásával (Sokoloff, 1980; Dahl és mtsai., 1992). Fontos hangsúlyozni, hogy a TCD az agyi véráramlás közvetlen mérésére nem alkalmas, vagyis önmagában az abszolút véráramlási sebesség nem használható az agyi véráramlás megítélésére (Bishop és mtsai., 1986). Azonban több tanulmány is igazolta, hogy egy adott egyénen belül, a TCD-vel

mért véráramlási sebességváltozás jól korrelál a véráramlás direkt megítélését lehetővé tevő vizsgálatok (pl. SPECT és funkcionális MRI vizsgálat) során észlelt véráramlásváltozással (Bishop és mtsai., 1986; Dahl és mtsai., 1992; Valdueza és mtsai., 1997). Ennek feltétele, hogy a vizsgált ér átmérője az alkalmazott stimulus hatására ne változzon meg, mely a funkcionális TCD vizsgálatok esetén alkalmazott vazoaktív stimulusok esetén elmondható (Giller és mtsai., 1993; Valdueza és mtsai., 1997; Serrador és mtsai., 2000).

A leggyakoribb és legrégebb óta alkalmazott funkcionális vizsgálati módszer a vizuális stimuláció hatásának vizsgálata az ACP-ben mérhető véráramlási sebességre (Aaslid, 1987; Conrad és Klingelhöfer, 1989). A neuronális aktivitás hatására létrejövő véráramlási sebességnövekedés nagyban függ az alkalmazott stimulustól és a mérés helyétől, továbbá attól is, hogy a vizsgált ér ellátási területének mekkora hányadát teszi ki az aktivált agyterület. Ezzel magyarázható, hogy az ACP P2 szegmensében ugyanazon vizuális stimuláció hatására nagyobb áramlási válasz detektálható, mint a P1 szegmensben (Panczel és mtsai., 1999). Mivel a látókérget szinte kizárólag az ACP P2 szegmense látja el, és ezt az érterületet az egyéb stimulusok (beszéd, hallás, mozgás) érdemben nem befolyásolják, a vizuális inger kiváltotta ACP-ben mérhető áramlási válasz vizsgálata kiváló lehetőséget ad a neurovaszkuláris kapcsolat tanulmányozására. Számos vizuális inger alkalmazható, az egyszerűbb ingerek közé tartozik a különböző erősséggel és időtartamban megjelenített fehér vagy színes fény, továbbá a sakktáblaminta, míg komplex vizuális stimulációnak számít a különböző képek vagy videók alkalmazása, a képeken végzett keresési feladatok és az olvasás is (Sturzenegger és mtsai., 1996; Panczel és mtsai., 1999; Zaletel és mtsai., 2002; Trkanjec és Demarin, 2007).

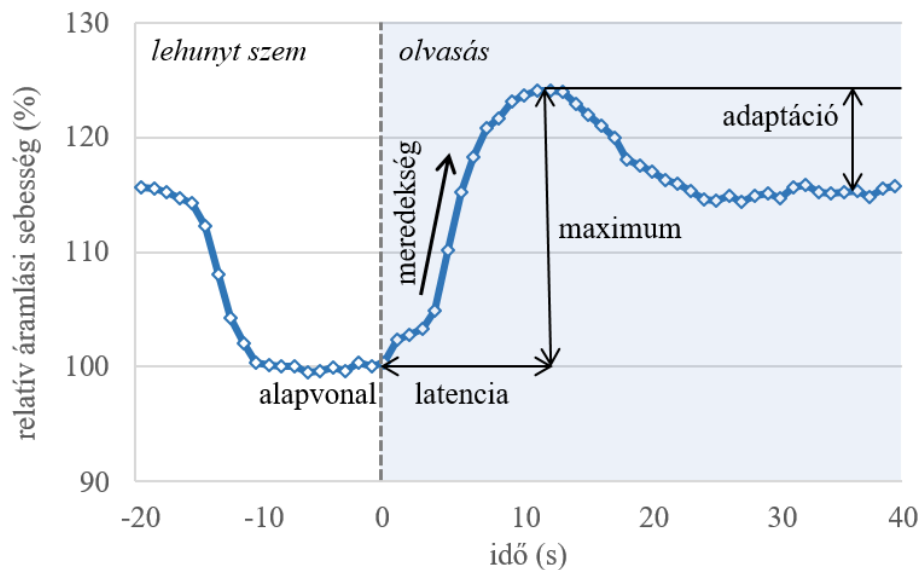
Az arteria cerebri media és anterior vizsgálatát bizonyos mértékben nehezíti a TCD alacsony térbeli felbontása. Mivel az ACM és az arteria cerebri anterior (ACA) számos különböző funkcióért felelős agyterület vérellátását szolgálja, így az ezen erek ellátási területének megfelelő agyi aktivitást előidéző stimulusok az ACP-hez képest kisebb véráramlási sebességnövekedést váltanak ki. Az ACM vizsgálata esetén leggyakrabban a nyelvi funkciók lateralizációját felderítő méréseket alkalmazzák (Lohmann és mtsai., 2005), melyek során stimulációként hangos beszéd hallgatása, betűfluencia-teszt (adott betűvel kezdődő szavak sorolása) vagy adott fogalomkörbe tartozó szavak sorolása alkalmazható (Deppe és mtsai., 2004) az ACM áramlásának bilaterális monitorozása mellett. Ezentúl motoros feladatok (pl. ujjmozgatás), komplex kognitív feladatok (pl. matematikai számítások, memória vizsgálat), arcfelismerés és térbeli orientációt megítélő tesztek használhatók stimulációként. Az ACA A2 szegmensének vizsgálata főleg a frontális lebenyfunkciók vizsgálata során alkalmazott eljárás

pszichiátriai betegekben, bár a mérés kivitelezése technikailag nem egyszerű és nagy jártasságot igényel (Klingelhöfer, 2016).

A neurovaszkuláris kapcsolat megítéléséhez használt funkcionális TCD vizsgálatokról általánosságban elmondható, hogy a neuronális aktivitás kapcsán létrejövő véráramlás-növekedés megítélését nehezíthetik az agyi véráramlás pulzus- és légzésváltozás, illetve egyéb ok miatti spontán fluktuációi. A probléma kiküszöbölésére kétféle módszer is alkalmazható: bizonyos mérési protokollok során a vizsgált ér mellett egy másik, az alkalmazott stimulus által nem befolyásolt artéria is megítélésre kerül, mely alapján megadható a vizsgált érben létrejövő relatív regionális véráramlás-növekedés (Klingelhöfer és mtsai., 1997). A másik lehetőség a jel:zaj arány javítására a provokációs stimulusok és a nyugalmi időszakok felváltva történő, meghatározott számú ismétlése, és a kapott áramlási sebességek átlagolása mérési ciklusonként (Deppe és mtsai., 1997). Irodalmi adatok és saját tapasztalataink szerint is az arteria cerebri posterior vizsgálata esetén 8-10 ciklusból álló mérés már jól javítja a jel:zaj arányt (Rosengarten és Kaps, 2010). A fenti technikák alkalmazása mellett is fontos hangsúlyozni, hogy a funkcionális TCD vizsgálatokat standard körülmények között, zavaró külső tényezőktől mentes környezetben kell végezni, csendes és állandó hőmérsékletű, önálló vizsgálóhelyiségben. Emellett az alkalmazott stimulustól függően érdemes arra törekedni, hogy az alany vérnyomása, pulzusa, légzése és testhelyzete ne változzon meg a mérések során.

A vizuális stimuláció által az ACP-ben kiváltott áramlási válasznak jellegzetes időbeli lefolyási mintázata van: a szemnyitásra létrejövő gyors kezdeti növekedést követően a görbe eléri a maximális értéket, majd egy ennél kisebb, de a nyugalmi sebességnél magasabb értéken (plateau) stabilizálódik (**5. ábra**; Aaslid, 1987). Komplex vizuális stimulus alkalmazása esetén a maximális áramlási sebességértékek 8-12 másodperccel a stimulus megjelenését követően mérhetők, és 10-20 másodperc elteltével stabilizálódnak (Klingelhöfer, 2016). A különböző mérések során kapott vizuális kiváltott áramlási sebességgörbék összehasonlíthatóságához és elemzéséhez relatív áramlási sebességgörbék megadása szükséges. Ehhez meg kell határozni egy stabil nyugalmi áramlási sebességet, mely egy legalább 20 másodperces nyugalmi fázis utolsó 5 másodperce során mért sebességeket átlagolva adható meg (Rosengarten és mtsai., 2012). A stimulációs fázis során mért abszolút áramlási sebességértékeket a nyugalmi áramlási sebességhez viszonyítva kapható meg a relatív áramlási sebességgörbe. A vizuális stimuláció kiváltotta áramlási sebességgörbe jellemzésére megadható a maximális növekedés, mely a stimulációs fázis során elért legnagyobb áramlási sebességérték, illetve informatív lehet a görbe felszálló szárának meredeksége és a maximális érték elérésének időbeli latenciája is. Az

adaptáció a maximális áramlási sebesség és a görbe plateau fázisa során mért áramlási sebesség különbségét a maximális értékekhez viszonyítva számítható ki (5. ábra).



**5. ábra.** Az olvasás, mint vizuális stimuláció hatására létrejövő áramlási válasz jellegzetes időbeli lefolyása. Az x tengelyen az időt (s), az y tengelyen a relatív áramlási sebességértékeket (%) tüntettük fel. A görbe jellemzésére használható a maximális növekedés, a görbe felszálló szárának meredeksége, a maximális érték elérésének időbeli latenciája és az adaptáció.

### **A neuronális aktivitás és az agyi keringés egyidejű vizsgálata vizuális kiváltott potenciál és transzkraniális Doppler vizsgálattal**

A különböző agyi keringésszabályozást befolyásoló külső tényezők vizsgálata során felmerülhet az igény a neurovaszkuláris kapcsolat neuronális, azaz idegi, és a vaszkuláris, azaz hemodinamikai szegmensére gyakorolt hatások egymástól független megítélésére, hisz mind a károsodott idegi aktiváció, mind a vaszkuláris válasz kialakulásának zavara csökkent áramlási választ eredményezhet. Az adott stimulusok által kiváltott agyi aktivációt jelző elektromos választ regisztráló EEG (elektroencefalográfia) és az áramlási választ regisztráló TCD vizsgálat technikailag szimultán kivitelezhető és alkalmas a neurovaszkuláris kapcsolat neuronális és vaszkuláris komponensének egyidejű megítélésére. Az occipitális cortex nagyfokú funkcionális homogenitása és a látókéreg ACP által történő szinte kizárólagos vérellátása miatt a vizuális stimulációt alkalmazó vizuális kiváltott potenciál (VEP) és TCD mérési protokollok a legalkalmasabbak az ilyen jellegű vizsgálatokra (Rosengarten és mtsai., 2006).

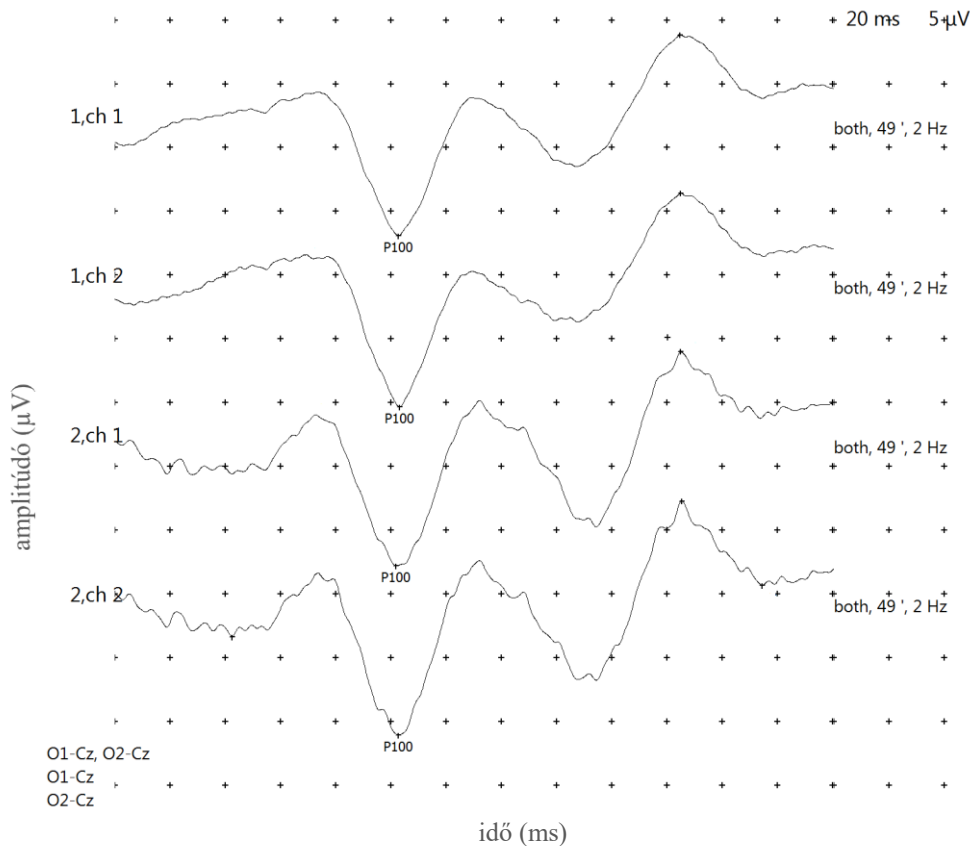
A vizuális stimuláció által kiváltott elektromos potenciálok EEG-vel történő regisztrálása a VEP vizsgálat. A kiváltott potenciálok az agyi elektromos aktivitás különböző szenzoros stimulusok hatására létrejövő sztereotíp változásai, melyek a skalpon felszíni

elektrodokkal regisztrálhatók (Norcia és mtsai., 2015). Mivel a kiváltott válasz potenciálok feszültsége az EEG háttértevékenységtől kisebb, megfelelő megítélésükhöz repetitív stimulációra, a válaszok gyűjtésére és átlagolására van szükség. A kiváltott válasz vizsgálat során a kapott válaszpoteenciálok amplitúdója és latenciája kerül értékelésre, melyek alapján a vizsgálat az adott szenzoros pályarendszer (VEP esetében a látópálya) teljes funkcionális vizsgálatát teszi lehetővé. A VEP vizsgálat során mintamegjelenítéssel vagy mintaváltással (váltakozó fekete-fehér sakktáblaminta) végezhető a stimuláció, a regisztrálás pedig az occipitális skalpra helyezett elektrodokkal történik. A kérgi válaszokat három vezető elektróda és egy referenciaelektróda segítségével detektálják: a referenciaelektródát a homlok közepén, közvetlenül a hajvonal alatt rögzítetik, a földelektródát a vertexre helyezik fel. A két aktív elektródát (O1 és O2) a fissura calcarina feletti occipitális skalpon, a protuberantia occipitalis externától (inion) 5 cm-re kraniálisan és 2-2 cm-re laterálisan rögzítik, mivel ez a terület esik legközelebb a primer látókéreghez. A klinikai gyakorlatban a legstabilabb komponens, az első pozitív hullám amplitúdóját és latenciáját elemzik. Mivel egészséges esetben ennek a hullámnak 100 ms körüli a latenciája, P100 hullámnak nevezzük (6. ábra; Ropper és mtsai., 2014). A klinikumban a vizsgálat alkalmas a látópálya chiasma opticum előtti (prechiasmalis) és utáni (postchiasmalis) károsodásának elkülönítésére, továbbá a nervus opticus károsodása esetén elkülöníthető vele a károsodás axonális vagy demielinizációs eredete.

A vizuális kiváltott potenciálok és ACP-ben regisztrálható áramlási válaszok közötti kapcsolat megítélését célzó tanulmányok különböző vizuális stimulációt alkalmaztak egészséges alanyok vizsgálata során. Ezek alapján megállapították, hogy a stimulus komplexitásának növelésével (azaz a sakktáblaminta kockaméretének csökkentésével) vagy az ingerelt látótérsekcziók számának emelésével a P100 hullám amplitúdója és a kiváltott áramlási válasz egyaránt növekszik, míg 1-2 Hz közötti frekvenciatartományban alkalmazott ingerlés mellett a kiváltott potenciál és áramlási válaszok stabilak maradnak (Rosengarten és mtsai., 2006; Rosengarten és Kaps, 2010).

Összességében a TCD és a VEP vizsgálat együttes alkalmazása érzékeny módszer a neurovaszkuláris kapcsolat komplex megítélésére, és előnyük, hogy a két eszköz kombinációja a neurovaszkuláris kapcsolat neuronális és vaszkuláris részének vizsgálatát is lehetővé teszi, s mindkét módszer noninvazív, jól tolerálható, ágy mellett is végezhető, ismételtető és költséghatékony technikának számít. Limitáló tényezőként azonban közrejátszhat a nem korrigálható látásélesség-csökkenés és a temporális csontablak hiánya. Fontos megjegyezni, hogy mind a neurofiziológiában, mind a neuroszonológiában jártas szakember közreműködése

szükséges a vizsgálatok kivitelezése és a kapott eredmények értékelése során (Rosengarten és Kaps, 2010).



**6. ábra.** Normális, jól reprodukálható vizuális kiváltott potenciál egészséges egyénben, binokuláris, 2 Hz-es mintaváltásos fekete-fehér sakkáblaminta stimuláció alkalmazása során rögzítve. Az x tengely az időt (ms), az y tengely az amplitúdóértékeket (µV) jelöli. Az '1, ch 1' és az '1, ch 2' görbék az első ingerlés során az O1 (bal oldali occipitális), illetve az O2 (jobb oldali occipitális) elektródából elvezetett válaszpotenciálok, a '2, ch 1' és a '2, ch 2' görbék az ismételt ingerlés során az O1, illetve az O2 elektródából elvezetett válaszpotenciálok.

## A választott kutatási témák irodalmi háttere

### Az olvasás körülményeinek hatásai a neurovaszkuláris kapcsolatra

Az elmúlt években az e-könyv olvasó eszközök és a táblagépek elterjedése miatt több kutatás is született, mely ezen eszközök emberi szervezetre gyakorolt hatását vizsgálta. A vizuális fáradásra gyakorolt hatásokra nézve megállapították, hogy a szubjektív vizuális fáradtság mértéke szignifikánsan nagyobb a saját belső háttérvilágítással rendelkező LCD (liquid-crystal display) kijelzőről történő kb. 70 perces olvasást követően, mint a papír alapú könyv reflektált fény melletti olvasása során, míg az E-ink (electronic ink) kijelző reflektált fényben olvasásakor ilyen különbség nem volt (Benedetto és mtsai., 2013). Ugyanebben a tanulmányban a pislogási mintázatokat elemezve a pislogások számát szignifikánsan

alacsonyabbnak találták LCD kijelzőről olvasás közben, míg az E-ink kijelző és a nyomtatott szöveg olvasása alatt megfigyelt értékekben nem volt különbség. Egy másik vizsgálatban az inkomplett pislogások számát találták magasabbnak számítógép monitor olvasása közben a nyomtatott szöveg olvasáshoz képest (Chu és mtsai., 2014). A fenti tanulmányok a negatív vizuális hatásokra nézve hangsúlyozták a kijelző minőségének fontosságát, de ezen felül a monitor saját fényforrásának szerepét is jelentős tényezőként vetették fel. Az oktatásban is egyre szélesebb körben elterjedő monitorok, táblagépek és e-könyv olvasók miatt egyre több pedagógiai tanulmány foglalkozik ezen eszközöknek az olvasási sebességre, szövegértésre és memóriára gyakorolt hatásaival. Legjelentősebb megállapításaik közé tartozik, hogy ugyanazt a szöveget monitorról olvasó diákok csoportja a szövegértést mérő teszteken rosszabbul teljesített, mint azok a tanulók, akik nyomtatott formában olvastak. Ennek háttérében a görgetésnek az olvasás folytonosságát megbontó hatását, a memorizálhatóság csökkenését, továbbá a direkt fény fárasztó hatását vetették fel (Mangen és mtsai., 2013).

Az arteria cerebri posteriorban vizuális stimuláció hatására létrejövő áramlási sebességválaszt befolyásolják az alkalmazott stimulus paraméterei, melyek közül jónéhányat leírtak már korábbi tanulmányok: magasabb vizuális kontraszt esetén magasabb a vizuális stimuláció kiváltotta áramlási válasz (Zaletel és mtsai., 2004). Az alkalmazott stimulus komplexitását növelve (egyszerű fény, sakkáblaminta és színes videofilm) is szignifikánsan nagyobb áramlási válasz detektálható, míg az adaptáció (a stimulációs fázis második felében megfigyelt áramlási sebességcsökkenés százalékos mértéke az elért maximális áramlási sebességhez képest) szignifikánsan csökken. Ezen kívül, a vizuális kiváltott áramlási válasz nagyságát a stimulus alkalmazásának hossza is befolyásolja: 5 és 10 másodperc hosszúságú stimulusok esetén nem alakul ki a vizuális kiváltott áramlási válasz jellegzetes időbeli lefolyási mintázata, ami 20 másodperc vagy annál hosszabb inger esetén már megfigyelhető (Panczel és mtsai., 1999). A fényerősség hatását nézve bizonyos kutatásokban úgy találták, hogy az nincs befolyással a vizuális kiváltott áramlási válasz nagyságára (Zaletel és mtsai., 2002), míg más vizsgálatokban azt mutatták ki, hogy a fényerősség nagysága szignifikáns hatással van a válasz amplitúdójára (Sturzenegger és mtsai., 1996). Különböző színű fényvel végezve méréseket, a színek által kiváltott áramlási sebességnövekedésben nem találtak szignifikáns különbséget (Trkanjec és Demarin, 2007).

Habár az olvasást gyakran alkalmazzák vizuális stimulációként a neurovaszkuláris kapcsolat vizsgálata során (Rosengarten és mtsai., 2001; Azevedo és mtsai., 2007; Yonai és mtsai., 2010; Smirl és mtsai., 2016; Viski és mtsai., 2016; Samora és mtsai., 2020), az olvasási körülmények neurovaszkuláris kapcsolatra gyakorolt hatásának vizsgálatára nem történt

korábban tanulmány. Annak ellenére, hogy gyakran jelentkező szubjektív élmény, hogy saját fényforrással rendelkező eszközeiről (pl. monitorról) történő olvasást követően jobban elfáradunk, mintha könyvből, reflektált fény segítségével olvasnánk, valamint a direkt fény segítségével történő olvasás emberi szervezetre gyakorolt hatásait már számos szemészeti és pedagógiai tárgyú kutatásban elemezték, a direkt vagy indirekt fényvel történő olvasás neurovaszkuláris kapcsolatra gyakorolt hatásait még nem vizsgálták. Így nem ismert jelenleg, hogy a direkt fény segítségével történő olvasás fárasztó hatásának hátterében van-e vaszkuláris hatás is a szemre gyakorolt hatásokon felül, mint ahogy az sem, hogy a neurovaszkuláris kapcsolatot vizsgáló kutatásokban a két különböző módszerrel történő vizsgálat (olvasás saját fényforrással bíró monitorról, illetve nyomtatott szöveg olvasása reflektált fény mellett) eltérő eredményt ad-e.

### **Az akut alkoholfogyasztás hatásai a neuronális aktivitásra és az agyi keringésre**

Az etil-alkohol az egyik leggyakrabban fogyasztott legálisan hozzáférhető, függőséget okozó élvezeti szer világszerte. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) adatai alapján az egy főre jutó, egy év alatt elfogyasztott átlagos mennyiség 6,4 liter tiszta alkohol a világ teljes, 15 év feletti populációjára nézve. A regionális különbségeket figyelembe véve, nagyobb mennyiség jellemző az európai régió országaira és Ausztráliára (helyenként 10 liter feletti tiszta alkohol/fő/év), valamint az amerikai országok jelentős részére (Egészségügyi Világszervezet, 2018). Bár kétségtelen, hogy alkohol hatása alatt álló sofőrök baleseti rizikója magasabb, mégis a legtöbb európai országban legális alkoholfogyasztást követően gépjárművet vezetni: néhány közép-európai országot kivéve, a legtöbb európai országban 0,5 g/l alatti véralkoholszint esetén, míg az Egyesült Királyságban 0,8 g/l alatti véralkoholszint esetén nem számít törvénybe ütközőnek a volán mögé ülni (Európai Közlekedésbiztonsági Tanács, 2021). Az alkoholfogyasztást követően megfigyelhető magasabb baleseti rizikó hátterében a figyelmi és észlelő funkciók zavara és a reakcióidő növekedése állhat (Martin és mtsai., 2017).

Az akut alkoholfogyasztás emberi szervezetre gyakorolt hatásait már számos tanulmányban vizsgálták, amelyek között jelentős számban vannak olyan kutatások, melyek a figyelmi funkciókat rontó és a reakcióidőt megnyújtó hatások hátterének felderítését célozták meg. Az akut alkoholfogyasztás neuronális aktivitásra és ingerületvezetésre kifejtett negatív hatásai jól ismertek (Valenzuela, 1997). Már közepes dózis fogyasztása esetén kimutatták, hogy rontja a kognitív és motoros teljesítményt, továbbá csökkenti a teljes agyi metabolizmust, legkifejezettebben az occipitális kéregben (Wang és mtsai., 2003). Funkcionális MRI mérésekkel is megerősítették, hogy alkoholfogyasztást követően kisebb a vizuális inger kiváltotta occipitális kérgi aktiváció (Levin és mtsai., 1998). Valószínűleg ezzel magyarázható,

hogy vizuális kiváltott potenciál vizsgálatok során megnyúlik a P100 hullám latenciája etanol adását követően (Colrain és mtsai., 1993; Kim és mtsai., 2016).

Az alacsony-közepes dózisú akut alkoholfogyasztás kardiovaszkuláris hatásaira nézve heterogén eredmények állnak rendelkezésre: a vérnyomás tekintetében vérnyomást emelő (Grassi és mtsai., 1989), nem befolyásoló (Buckman és mtsai., 2015) és csökkentő (Barden és mtsai., 2013) hatásra utaló eredményeket is találtak, ezzel szemben egybehangzóbb adatok utalnak arra, hogy a szívfrekvenciát növeli (Grassi és mtsai., 1989; Buckman és mtsai., 2015).

Az alkohol agyi keringésre gyakorolt hatásait tekintve az eddigi kutatási eredmények nem teljesen egységesek. Míg állatkísérletekben magas dózis (véralkoholszint (BAC) > 2 g/l) alkalmazása egyértelműen vazokonstriktív hatásúnak tekinthető az agyi arteriolákra nézve (Gordon és mtsai., 1995; Mayhan és Didion, 1995), ennél kisebb mennyiség adása esetén vazokonstriktiót (Gordon és mtsai., 1995), vazodilatációt (Altura és Altura, 1987) és hatástalanságot (Mayhan és Didion, 1995) is leírtak. Az ellentmondás hátterében valószínűleg az etanol metabolizmusa áll: míg az etanol önmagában vazokonstriktív hatású, az alkoholdehidrogenáz enzim működése kapcsán keletkező fő metabolitjai, az acetaldehid és az acetát vazodilatatív hatásúak. Ezt a hipotézist támogatják az alkohol végtagi keringésre kifejtett hatását vizsgáló tanulmányok, melyek a per os elfogyasztott alkoholt potens vazodilatátornak írták le, míg az intraarteriálisan beadott etanolt vazokonstriktív hatásúnak találták (Gillespie, 1967). Emberen végzett kutatások esetén az etil-alkohol vazodilatátor hatású metabolitjai akkor kerülnek relatív túlsúlyba, ha alacsony vagy közepes dózisú alkoholt alkalmaznak, az alkoholdehidrogenáz enzim kapacitásától függően (Altura és Altura, 1987; Schwartz és mtsai., 1993). Ezt a megfigyelést erősítik meg humán ASL (arterial spin labeling) MRI-vel végzett vizsgálatok, melyekben a közepes dózisú akut alkoholfogyasztás teljes agyi perfúziót és véráramlást növelő hatását írták le (Marxen és mtsai., 2014; Strang és mtsai., 2015). Hasonló eredményt találtak transzkraniális Dopplerrel végzett mérések, melyek az abszolút agyi véráramlási sebesség növekedését, valamint a pulzatilitási index és a perifériás vaszkuláris rezisztencia csökkenését igazolták az arteria cerebri mediában közepes dózisú alkoholfogyasztást követően (Blaha és mtsai., 2003; Stendel és mtsai., 2006).

Az akut alkoholfogyasztás agyi keringés szabályozási mechanizmusaira kifejtett hatásairól több tanulmány megfigyelései is rendelkezésre állnak. Az akut alkoholfogyasztás kapcsán előforduló syncope miatt több vizsgálat is történt az ortosztatikus hipotenziót provokáló hatások felderítésére és az agyi autoregulációt befolyásoló hatások igazolására (Narkiewicz és mtsai., 2000; Carter és mtsai., 2011). Funkcionális TCD vizsgálattal a dinamikus cerebrális autoreguláció megítélése során az autoregulációs index tendenciózusan

csökkent közepes dózisú alkohol elfogyasztását követően (Blaha és mtsai., 2003). Billenőasztalos vizsgálattal a károsodott cerebrális autoreguláció háttérében az ortosztatikus stressz során fiziológiásan jelentkező kompenzatórikus cerebrális vazodilatáció gátlását vetették fel (Viski és mtsai., 2016).

A neurovaszkuláris kapcsolat megítélését célzó funkcionális képalkotó vizsgálatok a normális esetben megfigyelhető neuronális aktivitáshoz társuló véráramlás-fokozódással ellentétben a két jelenség szétkapcsolódását írták le, vagyis az etanol direkt agyi keringést fokozó hatását valószínűsítették, a neuronális aktivitásra és az agyi metabolizmusra kifejtett negatív hatása ellenére (Volkow és mtsai., 1988; Volkow és mtsai., 1990; Levin és mtsai., 1998; Seifritz és mtsai., 2000; Stendel és mtsai., 2006). A neurovaszkuláris kapcsolatot szétkapcsoló hatás részeként leírt csökkent glükózmétabolizmust és véráramlás-fokozódást tartják az alkohol különböző neurotraumák során megfigyelt neuroprotektív hatásának egyik okaként, ugyanis az etanol gátolja a traumás agysérülést követő glükolízis fokozódását és enyhíti az agyi véráramlás csökkenését (Kelly és mtsai., 2000). Fontos megemlíteni, hogy az alkohol vazodilatatív hatása ellenére, közepes dózis alkalmazása mellett a neuronális aktiváció kiváltotta áramlási válasz továbbra is megfigyelhető fMRI vizsgálattal, jelezve, hogy az agyi erek további vazodilatációra képesek (Wendt és mtsai., 1994; Luchtmann és mtsai., 2010; Luchtmann és mtsai., 2013). A fenti tanulmányok mellett az alkohol agyi vazoreaktivitásra és neurovaszkuláris kapcsolatra kifejtett hatását transzkraniális Dopplerrel még nem vizsgálták.

## **Céltűzések**

Megválaszolandó kérdéseink a következők voltak:

1. Első kutatásunk során arra kerestük a választ, hogy a direkt fény segítségével történő olvasás fárasztó hatásának háttérében van-e vaszkuláris hatás is a szemre gyakorolt hatásokon felül. Célunk volt továbbá a két olvasási technika módszertani szempontból történő összehasonlítása is.
  - Elsőként azt vizsgáltuk, hogy más lesz-e a vizuális stimuláció kiváltotta áramlási válasz az arteria cerebri posteriorban belső háttérvilágítással rendelkező képernyőről történő olvasás közben a reflektált fény segítségével történő, nyomtatott szöveg olvasáshoz képest.
  - Mérésünk célja volt megállapítani azt is, hogy változik-e a vizuális stimuláció kiváltotta áramlási válasz annak függvényében, hogy direkt vagy reflektált fényvel olvastunk előtte.

- Kíváncsiak voltunk arra is, hogy különbözik-e az olvasás hatására az ACP-ben létrejövő áramlási válasz a jobb és a bal oldalon, a féltekei dominancia függvényében.
2. Második kutatásunkban az akut, alacsony-közepes mennyiségű etil-alkohol fogyasztásának komplex, neuronális aktivitásra és agyi keringésre gyakorolt hatásának vizsgálatát céloztuk meg vizuális kiváltott potenciál és transzkraniális Doppler vizsgálattal.
- Elsőként az alkohol neuronális aktivitásra gyakorolt hatásának megítélésére azt vizsgáltuk, hogy változnak-e a VEP különböző paraméterei etil-alkohol fogyasztását követően.
  - Célunk volt megállapítani azt is, hogy befolyásolja-e a cerebrovaszkuláris rezervkapacitást az alkohol akut fogyasztása, melyet a lélegzet-visszatartási index mérésével határoztunk meg.
  - Végül az akut alkoholfogyasztás neurovaszkuláris kapcsolatra gyakorolt hatásának megítélését tűztük ki célul, melynek során azt vizsgáltuk, hogy változik-e olvasás során az ACP-ben létrejövő vizuális kiváltott áramlási válasz etil-alkohol fogyasztását követően.

## Metodikák

Mind “A direkt és reflektált fény segítségével történő olvasás hatása az arteria cerebri posteriorban kialakuló vizuális kiváltott áramlási válaszra”, mind “Az akut alkoholfogyasztás hatása a neuronális aktivitásra, a cerebrális vazoreaktivitásra és a neurovaszkuláris kapcsolatra” című vizsgálatot az Országos Tisztifőorvosi Hivatal és a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottság előzetes engedélyével végeztük. Minden önként jelentkező részletes tájékoztatást követően beleegyező nyilatkozatot írt alá.

### **Direkt és reflektált fény segítségével történő olvasás hatása az arteria cerebri posteriorban kialakuló vizuális kiváltott áramlási válaszra**

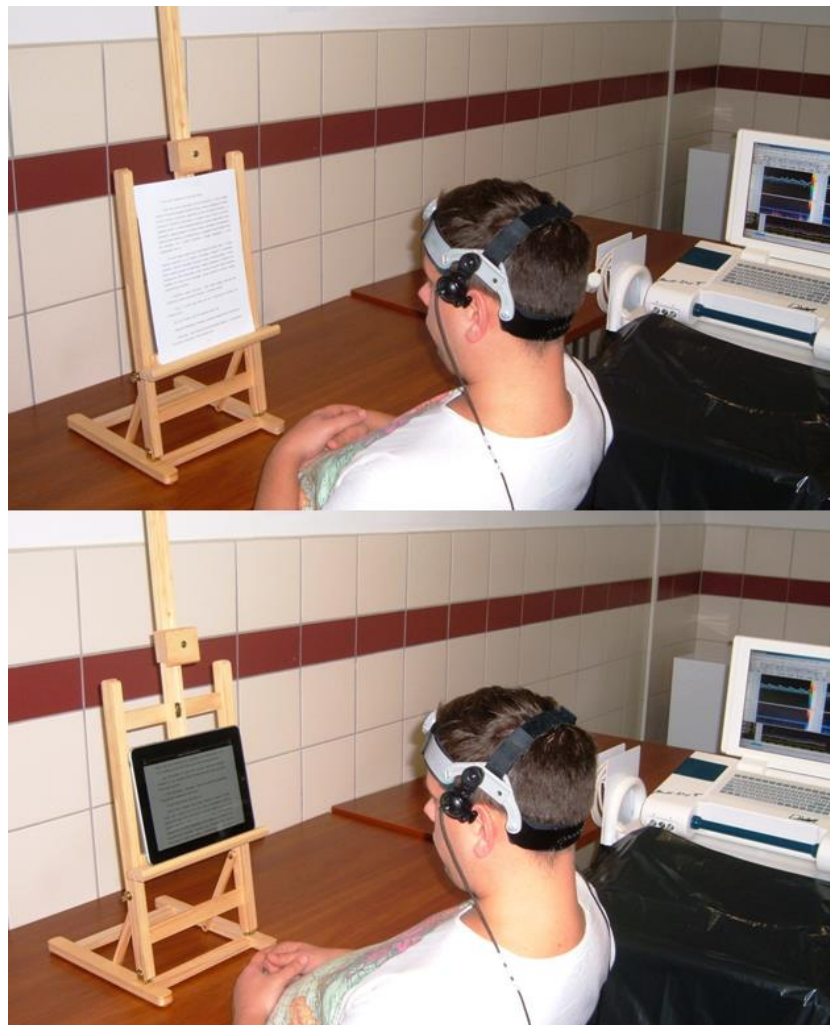
#### **Alanyok**

A vizsgálatba 20 önként jelentkező, egészséges orvostanhallgatót vontunk be (10 férfi és 10 nő), akik 22 és 27 év közöttiek voltak (átlagéletkor:  $24,1 \pm 1,3$  év). Minden résztvevőnél részletes anamnéziszfelvétel és fizikális vizsgálat történt, melynek keretében ellenőriztük a (szükség esetén korrigált) látásélességet, valamint vérnyomás-, pulzus-, és testhőmérséklet-mérésre is sor került. Ezt követte az arteria carotisok és vertebralesok duplex ultrahang vizsgálata, majd vérvételt végeztünk rutin laboratóriumi vizsgálatok céljából (vérkép, gyulladási paraméterek, máj- és vesefunkció, ionok, vérzsírszintek). Kizárási kritériumként került rögzítésre a magasvérnyomás-betegség, a diabetes mellitus, az extrém mértékű obezitás ( $BMI > 35 \text{ kg/m}^2$ ), az anamnézisben szereplő cerebrovaszkuláris betegség, súlyos koponyatrauma, fertőzőes vagy gyulladási eredetű neurológiai betegségek, epilepszia, szívbetegségek, máj- és vesebetegségek, anémia, tüdőbetegség, malignus betegség, és az alkohol- vagy drogfüggőség. A résztvevők közül mindenki jobbkezes volt. A vizsgálatot megelőző nap estéjétől az önkéntesek nem fogyaszthattak koffeintartalmú italokat.

#### **Transzkraniális Doppler vizsgálat**

A vizsgálatok kivitelezése során az agyi véráramlási sebesség külső befolyásoló tényezőit igyekeztünk standardizálni, hogy az egymást követő mérések, valamint a különböző személyeknél történt mérések körülményei hasonlóak legyenek. A vizsgálatok sötétített,  $23 \text{ }^\circ\text{C}$ -ra beállított hőmérsékletű, csendes szobában, mesterséges fénynél, mindig ugyanazt a külső fényforrást használva történtek. A résztvevők kényelmes ülő helyzetben, hangtalanul olvasták ugyanazt az érzelmi szempontból neutrális szépirodalmi szöveget a saját olvasási tempójukban. A direkt fény segítségével történő olvasás vizsgálatokor egy első generációs Apple iPad® táblagép LED (light-emitting diode) háttérvilágítású IPS (in-plane switching)-technológiával

rendelkező LCD típusú kijelzőjéről, míg az indirekt fény segítségével történő olvasás vizsgálatokor A4 méretű, fehér színű papírra nyomtatott szöveget olvastak az önkéntesek. A táblagép kijelzőjén és a papíron nyomtatásban megjelenő szöveg elrendezése, a betűtípus, a betűk mérete, a kontraszt, a sor- és a betűtávolság azonosak voltak. Állvány segítségével állítottuk be, hogy az olvasási távolság és a látószög a táblagépről, illetve a papírról történő olvasás során azonos legyen (**7. ábra**). A nyomtatott szöveg olvasásakor a résztvevők önállóan lapoztak, míg a kijelzőről olvasás közben saját tempójuknak megfelelően görgették a szöveget a táblagép érintőkijelzőjén.



**7. ábra.** Standardizált körülmények a transzkraniális Doppler mérések során “A direkt és reflektált fény segítségével történő olvasás hatása az arteria cerebri posteriorban kialakuló vizuális kiváltott áramlási válaszra” című vizsgálatban.

A vizsgálatokat Multidop T2 transzkraniális Doppler készülék (DWL, Singen, Németország) segítségével, 2 MHz-es ultrahang szondákat alkalmazva végeztük, melyeket egy állítható méretű fejpánt segítségével a temporális csontablak felett rögzítettük. Mindkét oldalon

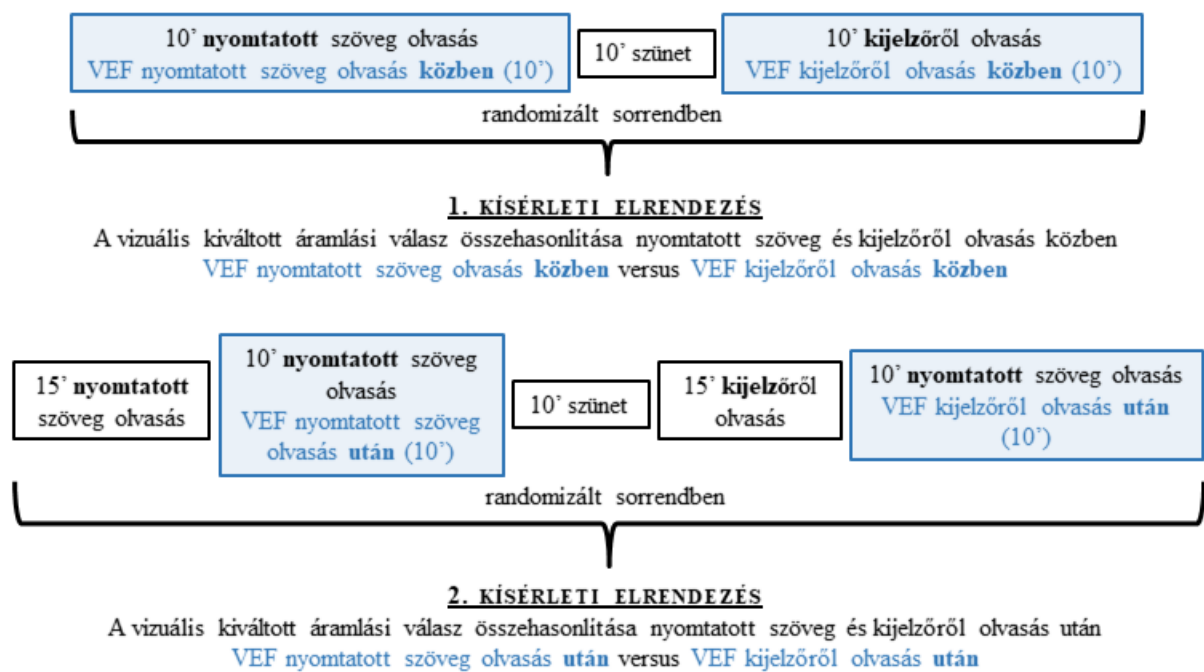
az arteria cerebri posterior P2 szegmensét vizsgáltuk átlagosan 58-62 mm-es mélységben. Az ACP azonosítására a fentebb már ismertetett metódust alkalmaztuk (Fujioka és Donville, 1992). A szondák helyzete változatlan maradt a teljes mérési protokoll során. A mérési adatok megjelenítésére a power M-mód Doppler-technikát alkalmaztuk (**3/b. ábra**).

### **Vizsgálati protokoll**

A vizsgált személyekben összesen 4, egyenként 10 perces mérés történt. Az első kísérleti elrendezés során nyomtatott szöveg olvasás közben (VEF (visual evoked flow, vizuális kiváltott áramlási válasz) nyomtatott szöveg olvasás közben) és kijelzőről történő olvasás közben (VEF kijelzőről olvasás közben) hasonlítottuk össze a vizuális kiváltott áramlási választ (**8. ábra**). Az olvasások sorrendjét sorsolással randomizáltuk, a két mérés között 10 perces szünetet tartottunk. A második kísérleti elrendezésben 15 perc nyomtatott szöveg olvasás után (VEF nyomtatott szöveg olvasás után) és 15 perc kijelzőről történő olvasás után (VEF kijelzőről olvasás után) hasonlítottuk össze a nyomtatott szöveg olvasása közben létrejövő kiváltott áramlási választ, szintén randomizált sorrendben és a mérések között 10 perces szünetet tartva (**8. ábra**). A második kísérleti elrendezés során tehát mind a 15 perces nyomtatott szöveg olvasás, mind a 15 perces kijelzőről történő olvasás után megmértük, hogy az ACP-ben hogyan változik a vizuális stimuláció kiváltotta áramlási sebesség. Így minden résztvevőnél megvizsgáltuk az ACP-ben bekövetkező áramlási sebességváltozást nyomtatott szöveg olvasása közben és kijelzőről olvasás közben, valamint 15 perc nyomtatott szöveg olvasás után és 15 perc kijelzőről olvasás után.

Az összesen 4 darab mérés mindegyike 10 darab 1 perces ciklusból állt, mely során 20 másodperces nyugalmi fázisok és 40 másodperces stimulációs fázisok követték egymást. A nyugalmi fázisok alatt a résztvevők lehunytt szemmel ültek, a stimuláció során pedig nyomtatott szöveget (VEF nyomtatott szöveg olvasás közben, VEF nyomtatott szöveg olvasás után és VEF kijelzőről olvasás után), illetve a táblagép kijelzőjén megjelenő szöveget (VEF kijelzőről olvasás közben) olvastak. A TCD szoftvere a szív ciklusonként rögzített csúcshisztolés és átlag áramlási sebességértékeket lineárisan interpolált görbe formájában elemezte, ez tette lehetővé a mért értékek szív ciklustól függetlenül történő kiértékelését. A 10 ciklus során mért abszolút véráramlási sebességértékeket a jel:zaj arány javításának érdekében átlagoltuk. A 10 ms-os mintavételezési frekvenciából adódóan minden mérési paraméterre másodpercenként 100 adatot kaptunk. Az ezzel a módszerrel 10 századmásodpercenként rögzített abszolút csúcshisztolés áramlási sebesség (peak systolic flow velocity, PSV), idő átlagolt átlag áramlási sebesség (time-averaged mean flow velocity, TAMV) és pulzatilitási index (PI) értékeket minden másodpercre átlagoltuk. Az adatok analízise és az ábrakészítés során a másodpercekre

meghatározott adatokkal számoltunk. Abból a célból, hogy összehasonlításokat végezhessünk a különböző személyek és mérések között, minden mérés során relatív áramlási sebességeket számoltunk úgy, hogy a különböző abszolút értékeket a szemnyitás előtti 5 másodperc értékeinek átlagához viszonyítottuk. A maximális növekedés jellemzésére minden mérés stimulációs fázisa során meghatároztuk a legnagyobb elért áramlási sebesség értékét, illetve az ezen érték elérésének időbeli latenciáját, továbbá elemeztük az adaptáció mértékét és a görbe felszálló szárának meredekségét is (5. ábra).



**8. ábra.** “A direkt és reflektált fény segítségével történő olvasás hatása az arteria cerebri posteriorban kialakuló vizuális kiváltott áramlási válaszra” című vizsgálat protokollja. Elsőként nyomtatott szöveg olvasás és kijelzőről történő olvasás közben hasonlítottuk össze a vizuális kiváltott áramlási választ, a méréseket randomizált sorrendben végezve (1. kísérleti elrendezés). Ezt követően 15 perc nyomtatott szöveg olvasás után és 15 perc kijelzőről történő olvasás után hasonlítottuk össze a nyomtatott szöveg olvasása közben létrejövő kiváltott áramlási választ, szintén randomizált sorrendben (2. kísérleti elrendezés).  
VEF: visual evoked flow, vizuális kiváltott áramlási válasz.

## Az akut alkoholfogyasztás hatása a neuronális aktivitásra, a cerebrális vazoreaktivitásra és a neurovaszkuláris kapcsolatra

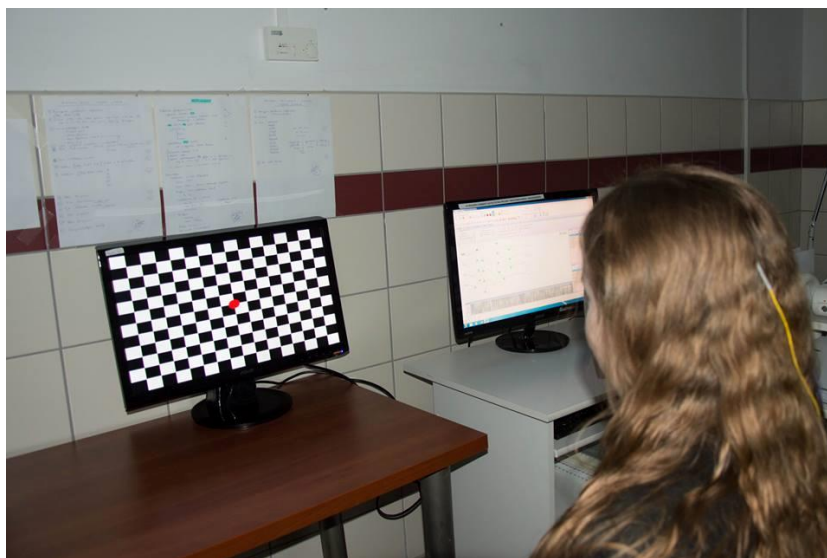
### Alanyok és vizsgálati körülmények

Méréseinket 30 egészséges, a vizsgálatra önként jelentkező fiatal (15 férfi és 15 nő) bevonásával végeztük, akik 21 és 28 év közöttiek voltak (átlagéletkor:  $24,1 \pm 1,6$  év). Minden résztvevőnél részletes anamnéziszfelvétel és fizikális vizsgálat, a (szükség esetén korrigált)

látásélesség meghatározása, valamint az arteria carotisok és vertebralisok duplex ultrahang vizsgálata történt. Emellett vérnyomás-, pulzus-, és testhőmérséklet-mérésre is sor került, majd vérvételt végeztünk rutin laboratóriumi vizsgálatok céljából (vérkép, gyulladásos paraméterek, máj- és vesefunkció, ionok, vérsírszintek). A magasvérnyomás-betegségben, diabetes mellitusban, cerebrovaszkuláris illetve kardiovaszkuláris betegségben szenvedőket kizártuk, és azokat az alanyokat sem vontuk be, akiknél koponyatrauma, epilepszia, gyulladásos vagy fertőzőes neurológiai betegség, vérszegénység, malignus megbetegedés, máj-, vese- vagy tüdőbetegség szerepelt a kórelőzményben. Kizárási kritérium volt ezek mellett az extrém obezitás ( $BMI > 35 \text{ kg/m}^2$ ), és az alkohol- vagy drogfüggőség is. A vizsgálatot megelőző nap estéjétől az önkéntesek nem fogyaszthattak koffeintartalmú italokat. A méréseket standardizált körülmények között, ugyanabban a  $23 \text{ }^\circ\text{C}$  hőmérsékletű, sötétített, zajmentes szobában, ugyanazt a mesterséges fényforrást használva végeztük.

### **Vizuális kiváltott potenciál vizsgálat**

A VEP vizsgálatokat Neuron-Spectrum-4/EPM készülék (Neurosoft, Ivanovo, Oroszország) segítségével végeztük. A vizsgálatok során az alanyok szemben ültek a számítógép monitorával, attól 1 méter távolságra (**9. ábra**). Az esetleges fénytörési hibákat minden esetben kontaktlencsével vagy szemüveggel korrigáltuk. Binokuláris ingerléssel végeztük a vizsgálatokat, mert feltételeztük, hogy egészséges önkénteseinknél az alkohol mindkét oldali látópályára azonos hatást fejt ki, oldalkülönbség nélkül.



**9. ábra.** Vizuális kiváltott potenciál vizsgálat.

A kérgi válaszokat három vezető elektróda és egy referenciaelektróda segítségével detektáltuk. Az elektródákat a skalp területére helyeztük fel: a referenciaelektródát (Fz) a

homlok közepén, közvetlenül a hajvonal alatt rögzítettük, a földelektrodát (Oz) a vertexre helyeztük fel. A két aktív elektrodát (O1 és O2) a fissura calcarina feletti occipitális skalpon, a protuberantia occipitalis externától (inion) 5 cm-re kraniálisan és 2-2 cm-re laterálisan rögzítettük, mivel ez a terület esik legközelebb a primer látókéreghez (a Brodmann 17 areához). Kimértük az elektrodák helyét, majd dörzspaszttal és alkoholos vattával tisztítottuk a fejbőrt ezeken a pontokon, végül az elektrodákat elektrodapasztával rögzítettük.

Az ingerlés 2 Hz-es mintaváltásos fekete-fehér sakktáblaminta stimuláció alkalmazásával történt, azaz a fekete és fehér négyzetek minden másodpercben kétszer ellentétes színre váltottak. Egy ingerléssorozat esetén 100 kiváltott válaszgörbe átlagolását végezte el a szoftver. Minden esetben minimum két ingerlést végeztünk közvetlenül egymás után, hogy a válaszok reprodukálhatóságát teszteljük (Kothari és mtsai., 2016). A kiértékelés során a P100 hullám amplitúdóját és latenciáját határoztuk meg és hasonlítottuk össze.

### **Transzkraniális Doppler vizsgálat**

A VEP vizsgálatot követően transzkraniális Doppler vizsgálatot határoztuk meg a lélegzet-visszatartási indexet (BHI) az arteria cerebri mediában és a vizuális kiváltott áramlási választ az arteria cerebri posteriorban. A vizsgálatokat Multidop T2 transzkraniális Doppler készülék (DWL, Singen, Németország) segítségével, 2 MHz-es ultrahang szondákat alkalmazva végeztük, melyeket egy állítható méretű fejpánt segítségével a temporális csontablak felett rögzítettük. Mindkét oldalon az arteria cerebri media M1 szegmensét átlagosan 48-52 mm mélyen, és az arteria cerebri posterior P2 szegmensét átlagosan 58-62 mm-es mélységben vizsgáltuk. Az ACM és az ACP azonosítására a fentebb már ismertetett módszert alkalmaztuk (Fujioka és Donville, 1992). A mérési adatok megjelenítésére a power M-mód Doppler-technikát alkalmaztuk (**3. ábra**). Mind az ACM, mind az ACP vizsgálata során a csúcshirtelen áramlási sebességet és az idő átlagolt átlag áramlási sebességet, valamint a pulzatilitási indexet mértük.

A cerebrovaszkuláris reaktivitást a lélegzet-visszatartás hatására az arteria cerebri mediában létrejövő véráramlási sebességnövekedés mérésével határoztuk meg. A résztvevőknek egy mély légvételt követően 40 másodpercig kellett visszatartaniuk a lélegzetüket, majd ismét nyugodtan lélegezhetek. Az ACM-ben mérhető véráramlási sebességet mindkét oldalon követtük a lélegzet-visszatartást megelőzően (nyugalmi áramlási sebességérték), a lélegzet-visszatartás során és azt követően is. A lélegzet-visszatartás hatását jelző áramlási sebesség meghatározására a lélegzet-visszatartás befejezését követően 10 másodpercen belül mért legnagyobb idő átlagolt átlag véráramlási sebességet (time-averaged mean flow velocity, TAMV) használtuk a kiértékelés során. A lélegzet-visszatartási indexet

(BHI) a legnagyobb elért véráramlási sebességváltozás-értéknek a nyugalmi áramlási sebességértékhez viszonyított arányát meghatározva kaptuk meg. A BHI értékeket a véráramlási sebességnövekedés és a lélegzet-visszatartás idejének hányadosaként adtuk meg.

A neurovaszkuláris kapcsolatot az olvasás hatására az ACP-ben létrejövő áramlási sebességváltozás mérésével ítéltük meg. Vizuális stimulációként az önkéntesek egy érzelmi szempontból neutrális szépirodalmi szöveget olvastak a saját olvasási tempójukban. A mérések 10 darab 1 perces ciklusból álltak, mely során 20 másodperces nyugalmi fázisok és 40 másodperces stimulációs fázisok követték egymást. A nyugalmi fázisok alatt a résztvevők lehunyt szemmel ültek, a stimuláció során pedig egy első generációs Apple iPad® táblagép LED háttérvilágítású IPS-technológiával rendelkező LCD típusú kijelzőjén megjelenő szöveget olvastak. A TCD szoftvere a szív ciklusonként rögzített csúcshisztolés és átlag áramlási sebességértékeket lineárisan interpolált görbe formájában elemezte, ez tette lehetővé a mért értékek szív ciklustól függetlenül történő kiértékelését. A 10 ciklus során mért abszolút véráramlási sebességértékeket a jel:zaj arány javításának érdekében átlagoltuk. A 10 ms-os mintavételezési frekvenciából adódóan minden mérési paraméterre másodpercenként 100 adatot kaptunk. Az ezzel a módszerrel 10 századmásodpercenként rögzített abszolút csúcshisztolés áramlási sebesség (peak systolic flow velocity, PSV), idő átlagolt átlag áramlási sebesség (time-averaged mean flow velocity, TAMV) és pulzatilitási index (PI) értékeket minden másodpercre átlagoltuk. Az adatok analízise és az ábrakészítés során a másodpercekre meghatározott adatokkal számoltunk. Abból a célból, hogy összehasonlításokat végezhessünk a különböző személyek és mérések között, minden mérés során relatív áramlási sebességeket számoltunk úgy, hogy a különböző abszolút értékeket a szemnyitás előtti 5 másodperc értékeinek átlagához viszonyítottuk. A maximális növekedés jellemzésére minden mérés stimulációs fázisa során meghatároztuk a legnagyobb elért áramlási sebesség értékét, illetve az ezen érték elérésének időbeli latenciáját, továbbá elemeztük az adaptáció mértékét és a görbe felszálló szárának meredekségét is (**5. ábra**).

### **Vizsgálati protokoll**

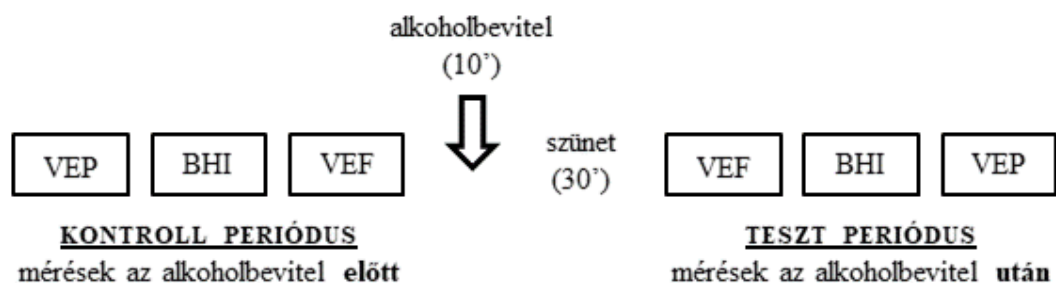
A vizuális kiváltott potenciál, a cerebrovaszkuláris rezervkapacitás és a neurovaszkuláris kapcsolat vizsgálatait alkoholfogyasztás előtt (kontroll periódus) és után (teszt periódus) is elvégeztük (**10. ábra**). A kontroll periódusban elsőként a VEP vizsgálat történt meg, majd az állítható fejpánt segítségével rögzítettük a TCD szondákat a temporális csontablak felett, és az arteria cerebri media áramlását detektálva meghatároztuk a cerebrovaszkuláris rezervkapacitást. Ezt az arteria cerebri posterior mérése és a neurovaszkuláris kapcsolat vizsgálata követte.

A kontroll periódus méréseit követően a résztvevők 10 perc alatt testtömegre számított mennyiségű, 37,5% alkoholtartalmú vodkát fogyasztottak el szájon át, melyet ízlésük szerint maximum 200 ml cukor-, koffein- és szénsavmentes üdítővel keverhettek. Az alkohol típusaként amiatt választottuk a vodkát, mert nagyrészt víz és etanol elegyből áll, és más összetevőket csak igen kis mennyiségben tartalmaz, így a többi égetett szesznél tisztábbnak tekinthető (Leake és Silverman, 1971; Nemzetközi Rákkutató Ügynökség, 1988). A célunk az alacsony-közepes mennyiségű alkoholfogyasztás agyi keringésre gyakorolt hatásának vizsgálata volt, így 0,8 g/l véralkoholszint elérését tűztük ki célul. Az egyénekenkénti elfogyasztandó alkohol mennyiségét az alábbi képlet segítségével számoltuk ki:

$$A = BAC \times BW \times Wf$$

ahol A az alkohol tömege (g), BAC a véralkoholszint (g/l), BW az alany testtömege (kg), Wf pedig a Widmark-faktor, mely férfiak esetén 0,68, nők esetében 0,55 (Widmark, 1932).

Az alkoholfogyasztás befejezését követő 30. és 60. percben vérvétellel ellenőriztük az elért véralkoholszintet. Az alkohol elfogyasztását egy 30 perces szünet követte, mely alatt a résztvevők ülő helyzetben pihentek. Az arteria cerebri posterior mérésének megfelelően rögzített TCD szondákat az alkoholfogyasztás és a szünet alatt nem mozdítottuk el. A 30 perces szünet elteltével a teszt periódusban a vizsgálatok sorrendje a kontroll periódushoz képest fordított sorrendben történt: elsőként az arteria cerebri posterior mérését folytatva a neurovaszkuláris kapcsolatot vizsgáltuk, majd az arteria cerebri media áramlását detektálva meghatároztuk a cerebrovaszkuláris rezervkapacitást, végezetül pedig a VEP vizsgálatot végeztük el. Ez a vizsgálati protokoll lehetővé tette, hogy az ACP-ben alkoholfogyasztás előtt és után mérhető abszolút véráramlási sebességértékeket is összehasonlíthassuk. A fenti mérések mellett az alkoholbevitt követő órában 5 percenként mértük a vérnyomást és a pulzust.



**10. ábra.** “Az akut alkoholfogyasztás hatása a neuronális aktivitásra, a cerebrális vazoreaktivitásra és a neurovaszkuláris kapcsolatra” című vizsgálat protokollja. VEP: visual evoked potential, vizuális kiváltott potenciál, BHI: breath holding index, lélegzet-visszatartási index, VEF: visual evoked flow, vizuális kiváltott áramlási válasz.

## Statisztikai analízis

Az eredmények leírásakor a mérések során kapott értékek átlagát és szórását használtuk az adatok jellemzésére. Megvizsgáltuk, hogy változóink normális eloszlást követnek-e. Az agyi véráramlási sebességmérések analízise során az ACM esetén a relatív, míg az ACP esetében az abszolút és a relatív áramlási sebességértékeket használtuk. A relatív áramlási sebességértékeket a nyugalmi abszolút véráramlási sebességérték százalékában fejeztük ki. A BHI vizsgálat során a nyugalmi értéknek a lélegzet-visszatartást megelőző időszakban mért áramlási sebességet, míg a vizuális stimuláció hatásának vizsgálatánál a szemnyitást megelőző 5 másodpercben mért sebességértékek átlagát tekintettük. Mind a csúcsszisztolés, mind az idő átlagolt átlag áramlási sebességértékeket, továbbá a pulzatilitási index értékeket is elemeztük.

“A direkt és reflektált fény segítségével történő olvasás hatása az arteria cerebri posteriorban kialakuló vizuális kiváltott áramlási válaszra” című vizsgálat során a nyomtatott szöveg olvasás közben és a táblagép kijelzőjéről történő olvasás közben, valamint a nyomtatott szöveg olvasás után és a táblagép kijelzőjéről történő olvasás után mért értékek elemzésekor az agyi áramlási sebesség relatív értékeit ismételt méréses varianciaanalízissel hasonlítottuk össze. Szintén ismételt méréses varianciaanalízist végeztünk az akut alkoholfogyasztás cerebrális vazoreaktivitásra és neurovaszkuláris kapcsolatra gyakorolt hatásának vizsgálatakor az ACP-ben alkoholfogyasztás előtt és után létrejövő vizuális stimuláció kiváltotta áramlási sebességváltozás összehasonlítására. Az ismételt méréses varianciaanalízis eredményeit group main-effect és group with time-of-measurement interakció megadásával ismertettük. A group main-effect azt mutatta meg, hogy a különböző kísérleti elrendezésekben a 40 másodperces stimulációs fázis során átlagolt értékek között volt-e szignifikáns különbség. A group with time-of-measurement interakcióval azt vizsgáltuk, hogy az egyes kísérleti elrendezések között az áramlási sebességváltozás-grafikon lefutása hasonló (párhuzamos), vagy különböző volt-e. A szignifikáns group with time-of-measurement interakció azt jelezte, hogy a két grafikon lefutása eltérő, míg a nem szignifikáns eltérés hasonló lefutású áramlási sebesség-idő grafikonra utalt.

Mindkét vizsgálatban az arteria cerebri posterior TCD-vel végzett mérései során az abszolút nyugalmi áramlási sebességértékeket, a maximális relatív áramlási sebességnövekedés mértékét, a maximális áramlásnövekedés latenciáját, a felszálló görbe meredekségét és az adaptáció mértékét páros t-teszttel hasonlítottuk össze. Szintén páros t-tesztet végeztünk “Az akut alkoholfogyasztás hatása a neuronális aktivitásra, a cerebrális vazoreaktivitásra és a neurovaszkuláris kapcsolatra” című vizsgálatban a vérnyomás- és pulzusértékek, a BHI értékek, valamint a VEP vizsgálat P100 hullám amplitúdójának és latenciájának összevetésére.

“A direkt és reflektált fény segítségével történő olvasás hatása az arteria cerebri posteriorban kialakuló vizuális kiváltott áramlási válaszra” című vizsgálat során a bal és a jobb oldalon mért áramlási sebességértékeket külön elemeztük, mivel vizsgálatunk egyik célja volt annak a megállapítása, hogy az olvasás eltérő áramlási választ vált-e ki a két oldalon a féltekei dominancia függvényében. Ennek igazolására összehasonlítottuk a bal és a jobb oldalon a stimulációs fázisban elért maximális értéket és a stimulációs fázis utolsó 20 másodpercében mért értékek átlagát kétmintás t-próbát alkalmazva. Az akut alkoholfogyasztás cerebrális vazoreaktivitásra és neurovaszkuláris kapcsolatra gyakorolt hatásának vizsgálatakor a jobb és a bal oldalon mért véráramlási sebességértékeket átlagoltuk, és az átlagolt értékeket használtuk az analízishez, mivel feltételeztük, hogy az akut alkoholfogyasztás hasonló hatást fejt ki az agyi artériás rendszerre az oldaliságtól függetlenül.

A statisztikai elemzés során a  $p \leq 0,05$  értéket fogadtunk el statisztikailag szignifikánsnak.

## Eredmények

Mindkét vizsgálatban minden résztvevőnél elvégezhető volt a teljes vizsgálati protokoll. A (szükség esetén korrigált) vízús minden vizsgálati alany esetében, mindkét oldalon 1,0 volt. A nyugalmi vérnyomás- és pulzusértékek, a testhőmérséklet és a rutin laboratóriumi paraméterek minden vizsgálati alany esetén a normál tartományban voltak. A statisztikai analízist az összes résztvevő mérési eredményei alapján végeztük.

### Direkt és reflektált fény segítségével történő olvasás hatása az arteria cerebri posteriorban kialakuló vizuális kiváltott áramlási válaszra

Az arteria cerebri posteriorban nyugalmi fázisban (csukott szemmel) mért csúcshisztolés és idő átlagolt átlag (mean) abszolút áramlási sebességértékek mindkét kísérleti elrendezés különböző mérései során hasonlóak voltak mindkét oldalon (**1. táblázat**).

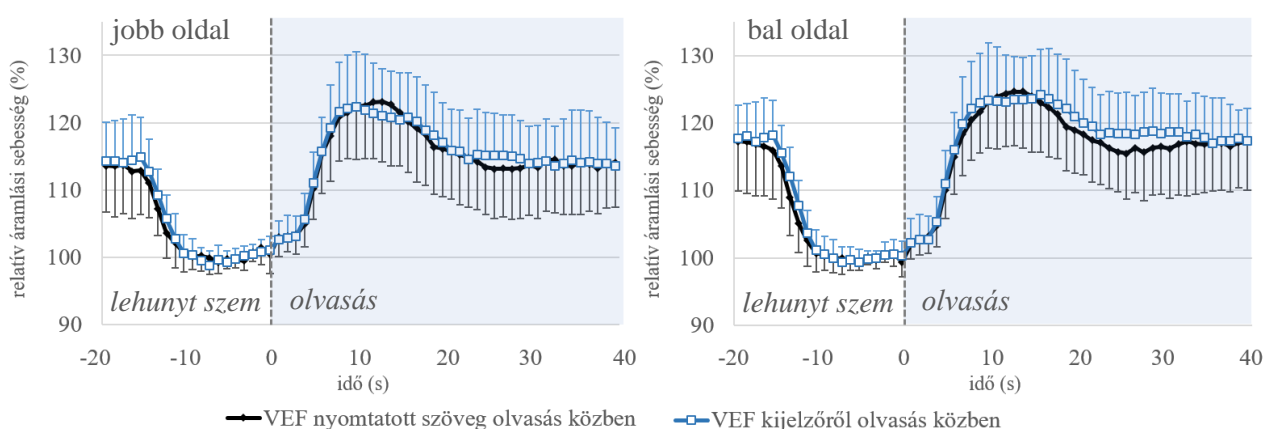
Abszolút áramlási sebesség (cm/s)	Oldal	VEF nyomtatott szöveg olvasás közben	VEF kijelzőről olvasás közben	VEF nyomtatott szöveg olvasás után	VEF kijelzőről olvasás után
PSV	jobb ACP	48,3±8,1	46,2±9,0*	46,8±8,7	46,7±10,0*
	bal ACP	55,0±10,8	53,8±10,2*	52,7±10,1	53,4±10,8*
TAMV	jobb ACP	29,8±5,6	29,3±6,4*	29,5±5,8	29,8±7,2*
	bal ACP	34,2±7,4	33,9±7,2*	33,0±7,6	33,6±8,0*

**1. táblázat.** Nyugalmi csúcshisztolés és idő átlagolt átlag áramlási sebességértékek (átlag±szórás) a vizsgálat különböző mérései során. \* $p>0,05$  minden értékpár esetén. PSV: peak systolic flow velocity, csúcshisztolés áramlási sebesség, TAMV: time-averaged mean flow velocity, idő átlagolt átlag áramlási sebesség, ACP: arteria cerebri posterior, VEF: visual evoked flow, vizuális kiváltott áramlási válasz.

### A vizuális kiváltott áramlási válasz összehasonlítása nyomtatott szöveg olvasás és kijelzőről történő olvasás közben

A relatív áramlási sebességértékek ismételt mérések varianciaanalízise során sem a group main-effect (PSV értékek esetén  $p=0,32$ , TAMV értékek esetén  $p=0,55$ ), sem a group with time-of-measurement interakció (PSV értékek esetén  $p=0,48$ , TAMV értékek esetén  $p=0,69$ ) nem jelzett szignifikáns különbséget a nyomtatott szöveg és a kijelzőről történő olvasás (stimulációs fázis) közben mért értékek között. Ez arra utal, hogy a nyomtatott szöveg és a kijelzőről történő olvasás során mért relatív áramlási sebességértékek és a görbék lefutása is hasonlóak voltak (**11. ábra**). Az áramlási válaszgörbék különböző jellemzőinek elemzésekor azt

találtuk, hogy a bal oldalon az adaptáció mértéke a kijelzőről történő olvasás esetén tendenciózusan kisebb volt, mint a nyomtatott szöveg olvasásakor (a csúcshisztolés értékek esetében nyomtatott szöveg olvasás közben  $4,6 \pm 2,9\%$  vs. kijelzőről olvasás közben  $3,3 \pm 1,9\%$ ,  $p=0,07$ , az idő átlagolt átlag értékek esetén nyomtatott szöveg olvasás közben  $6,4 \pm 3,2\%$  vs. kijelzőről olvasás közben  $4,7 \pm 2,8\%$ ,  $p=0,05$ ). Az adaptáció mértéke a jobb oldalon mért értékek esetében, továbbá a maximális relatív áramlási sebességnövekedés mértéke (**2. táblázat**), a maximális áramlásnövekedés latenciája és a felszálló görbe meredeksége egyik oldalon sem különbözött egymástól.



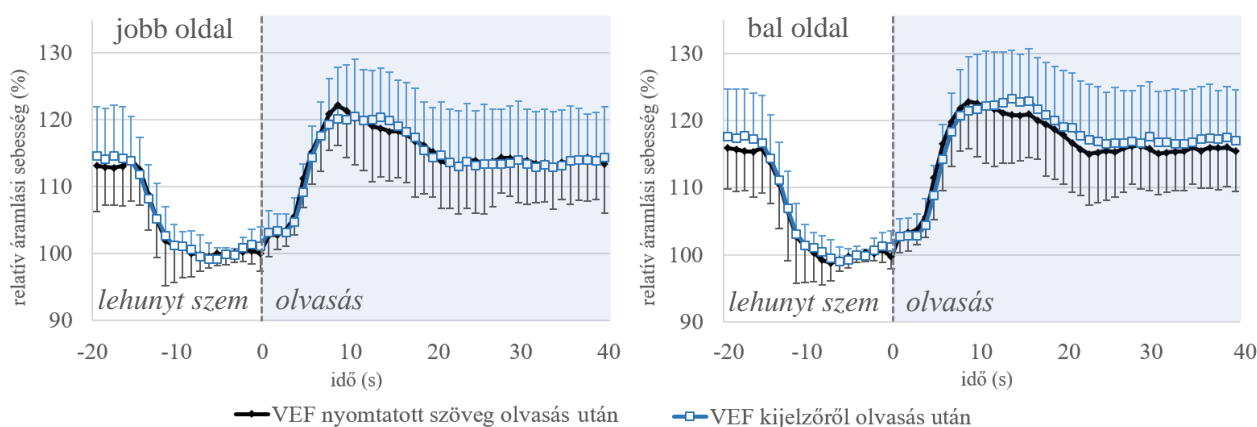
**11. ábra.** Relatív idő átlagolt átlag (TAMV) áramlási sebességgörbék az arteria cerebri posteriorban nyomtatott szöveg és kijelzőről történő olvasás közben a jobb és a bal oldalon. A szórás értékeket a ‘VEF kijelzőről olvasás közben’ görbén pozitív, a ‘VEF nyomtatott szöveg olvasás közben’ görbén negatív értéként tüntettük fel. Az x tengelyen az időt (s), az y tengelyen a relatív áramlási sebességértékeket (%) jelenítettük meg. VEF: visual evoked flow, vizuális kiváltott áramlási válasz.

Relatív áramlási sebesség (%)	Oldal	VEF nyomtatott szöveg olvasás közben			VEF kijelzőről olvasás közben		
		VEF nyomtatott szöveg olvasás közben	VEF kijelzőről olvasás közben	p	VEF nyomtatott szöveg olvasás után	VEF kijelzőről olvasás után	p
PSV	jobb ACP	$119,0 \pm 7,2$	$119,2 \pm 5,5$	0,84	$118,2 \pm 5,3$	$118,2 \pm 5,7$	0,98
	bal ACP	$119,8 \pm 6,0$	$119,7 \pm 5,1$	0,96	$118,7 \pm 5,0$	$119,1 \pm 6,0$	0,71
TAMV	jobb ACP	$125,3 \pm 8,3$	$124,4 \pm 7,6$	0,38	$124,3 \pm 6,3$	$123,8 \pm 7,0$	0,71
	bal ACP	$127,2 \pm 7,4$	$126,9 \pm 6,6$	0,80	$126,1 \pm 7,2$	$126,4 \pm 7,5$	0,90

**2. táblázat.** Maximális relatív csúcshisztolés (PSV) és maximális relatív idő átlagolt átlag (TAMV) áramlási sebességnövekedés értékek (átlag±szórás) a vizsgálat különböző mérései során. PSV: peak systolic flow velocity, csúcshisztolés áramlási sebesség, TAMV: time-averaged mean flow velocity, idő átlagolt átlag áramlási sebesség, ACP: arteria cerebri posterior, VEF: visual evoked flow, vizuális kiváltott áramlási válasz.

## A vizuális kiváltott áramlási válasz összehasonlítása nyomtatott szöveg olvasás és kijelzőről történő olvasás után

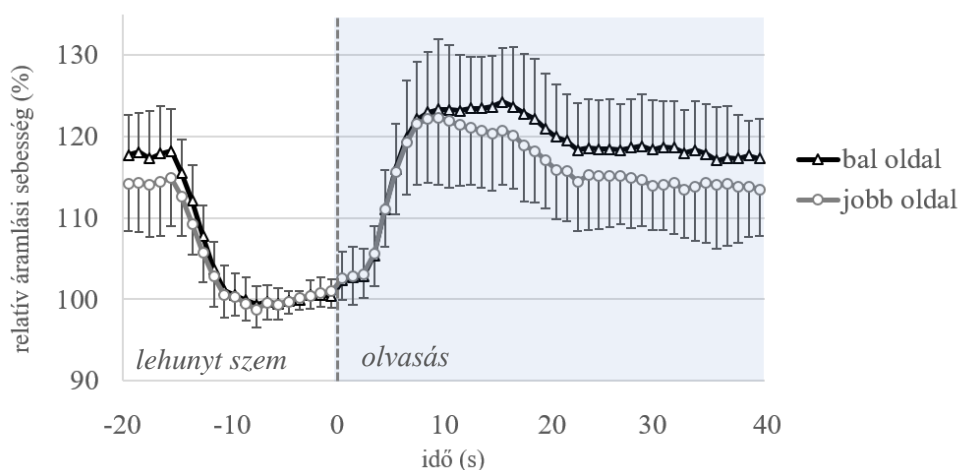
Ebben a kísérleti elrendezésben azt vizsgáltuk, hogy 15 perces nyomtatott szöveg és 15 perces kijelzõn megjelenített szöveg olvasása eltérően befolyásolja-e a nyomtatott szöveg olvasása során mért vizuális kiváltott áramlási választ. A relatív áramlási sebességértékek ismételt mérések varianciaanalízise során sem a group main-effect (PSV értékek esetén  $p=0,82$ , TAMV értékek esetén  $p=0,80$ ), sem a group with time-of-measurement interakció (PSV értékek esetén  $p=0,85$ , TAMV értékek esetén  $p=0,94$ ) nem jelzett szignifikáns különbséget a nyomtatott szöveg és a kijelzõ 15 perces olvasása után rögzített vizuális kiváltott áramlási válaszok között. Ez arra utal, hogy a nyomtatott szöveg és a kijelzõrõl történõ olvasás után mért relatív áramlási sebességértékek és a görbék lefutása is hasonlóak voltak (**12. ábra**). A mért áramlási válaszgörbék különbözõ jellemzõinek összehasonlításakor hasonló értékeket kaptunk a maximális relatív áramlási sebességnövekedés (**2. táblázat**), a felszálló görbe meredeksége és az adaptáció tekintetében mindkét oldalon. A maximális áramlási sebesség elérésének latenciája a bal oldalon az idõ átlagolt átlag áramlási sebességértékek esetén tendenciózusan hosszabb volt kijelzõrõl történõ olvasás után, mint nyomtatott szöveg olvasás után (nyomtatott szöveg olvasás után  $12,5\pm 3,8$  s vs. kijelzõrõl olvasás után  $13,9\pm 3,2$  s,  $p=0,06$ ), míg a jobb oldalon mért értékek esetében különbséget nem találtunk.



**12. ábra.** Relatív idõ átlagolt átlag (TAMV) áramlási sebességgörbék az arteria cerebri posteriorban nyomtatott szöveg és kijelzõrõl történõ olvasás után a jobb és a bal oldalon. A szórás értékeket a 'VEF kijelzõrõl olvasás után' görbén pozitív, a 'VEF nyomtatott szöveg olvasás után' görbén negatív értéként tüntettük fel. Az x tengelyen az idõt (s), az y tengelyen a relatív áramlási sebességértékeket (%) jelenítettük meg. VEF: visual evoked flow, vizuális kiváltott áramlási válasz.

## Az olvasás hatására létrejövő vizuális kiváltott áramlási válasz összehasonlítása a jobb és a bal oldalon

A jobb és a bal oldalon mért relatív kiváltott áramlási válaszgörbék összehasonlítása során a stimulációs fázisban elért maximális áramlási sebességértékek hasonlóak voltak a két oldalon a két kísérleti elrendezés mindegyik mérése során (2. táblázat,  $p > 0,05$  minden esetben). Ezzel szemben a stimulációs fázis második felében (az utolsó 20 másodpercében), az áramlási sebességértékek stabilizálódását követően (5. ábra) szignifikánsan nagyobb relatív áramlási sebességértékeket mértünk a bal oldalon a jobb oldalhoz képest (kijelzőről történő olvasás közben a relatív idő átlagolt átlag (TAMV) áramlási sebességértékek esetében a bal oldalon  $118,3 \pm 5,1$  % vs. a jobb oldalon  $114,5 \pm 5,7$  %,  $p = 0,04$ ; 13. ábra).



**13. ábra.** Relatív idő átlagolt átlag (TAMV) áramlási sebességgörbék az arteria cerebri posteriorban kijelzőről történő olvasás közben a jobb és a bal oldalon. A szórás értékeket a bal oldalon mért értékeket ábrázoló görbén pozitív, a jobb oldalon mért értékeket ábrázoló görbén negatív értéként tüntettük fel. Az x tengelyen az időt (s), az y tengelyen a relatív áramlási sebességértékeket (%) jelenítettük meg.

## Az akut alkoholfogyasztás hatása a neuronális aktivitásra, a cerebrális vazoreaktivitásra és a neurovaszkuláris kapcsolatra

Az alkoholfogyasztást követően elért véralkoholszint az alkoholbevétel követő 30. percben  $0,82 \pm 0,25$  g/l, a 60. percben  $0,94 \pm 0,15$  g/l volt, tehát a teszt periódusban történt méréseink a célul kitűzött 0,8 g/l véralkoholszint mellett, a 0,6-1,1 g/l véralkohol-koncentrációs tartományban történtek. A vérnyomás szisztolés és diasztolés értéke nem változott szignifikánsan az alkohol bevitelét követően egyik mérési időpontban sem. A pulzus már az alkohol bevitelét követő 5. percben szignifikánsan emelkedett és emelkedett is maradt (a kiindulási értékhez képest átlagosan 8-10/perccel) a teljes mérési idő alatt (3. táblázat).

	Alkohol előtt	Alkohol után						
		5. perc	10. perc	15. perc	20. perc	30. perc	40. perc	50. perc
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)*	118,2±16,0	119,4±18,6	119,9±16,9	118,5±15,4	120,5±14,6	123,8±17,3	117,4±15,7	117,6±18,4
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)*	80,7±10,1	80,3±14,4	81,8±12,3	80,5±12,6	82,3±13,1	83,3±14,2	79,4±12,6	77,3±13,2
Pulzus (/min)#	73,6±10,8	79,9±10,4	82,0±10,3	80,6±9,9	80,1±10,1	82,0±11,4	82,2±10,5	81,8±12,3

**3. táblázat.** Vérnyomás- és pulzusértékek (átlag±szórás) alkoholfogyasztás előtt és után. \* A vérnyomásértékek esetén  $p > 0,05$  minden értékpár esetén, #a pulzusértékek esetén  $p < 0,01$  minden értékpár esetén az alkoholfogyasztás után különböző időpontokban mért értékeket az alkoholfogyasztás előtt mért értékekhez viszonyítva.

#### Az akut alkoholfogyasztás hatása a vizuális kiváltott potenciálra

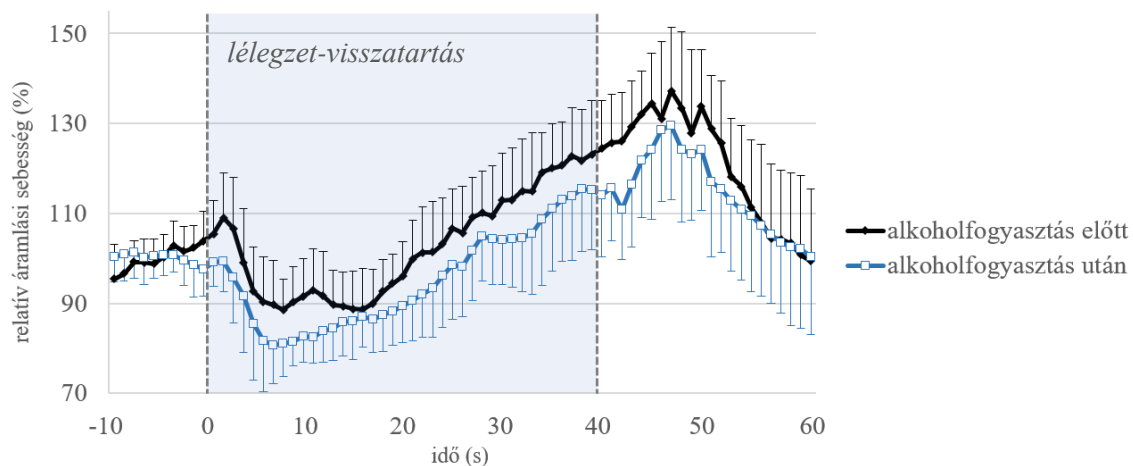
A kontroll periódusban a vizuális kiváltott potenciál paraméterei (a P100 hullám latenciája és amplitúdója) a normál tartományban voltak minden résztvevő esetében. Az alkohol bevitelét követően a P100 hullám latenciája szignifikánsan nőtt, míg a P100 hullám amplitúdója szignifikánsan csökkent a kontroll periódusban mért értékekhez képest (**4. táblázat**).

VEP P100 hullám	Alkohol előtt	Alkohol után	p
Latencia (ms)	108,0±2,4	110,8±3,4	<0,01
Amplitúdó (µV)	9,7±3,2	8,6±3,4	p=0,01

**4. táblázat.** A vizuális kiváltott potenciál P100 hullámának latenciája és amplitúdója (átlag±szórás) alkoholfogyasztás előtt és után. VEP: visual evoked potential, vizuális kiváltott potenciál.

#### Az akut alkoholfogyasztás hatása a lélegzet-visszatartási indexre

A kontroll periódusban mért lélegzet-visszatartási index (BHI) minden résztvevő esetében normális volt. A 40 másodperc lélegzet-visszatartás hatására az arteria cerebri mediában létrejövő idő átlagolt átlag (TAMV) véráramlási sebességnövekedés alkoholfogyasztást követően szignifikánsan alacsonyabb volt (alkoholfogyasztás előtt  $44,1 \pm 11,4$  %/40s vs. alkoholfogyasztás után  $34,9 \pm 14,3$  %/40s,  $p < 0,01$ ), mint a kontroll periódusban (**14. ábra**).



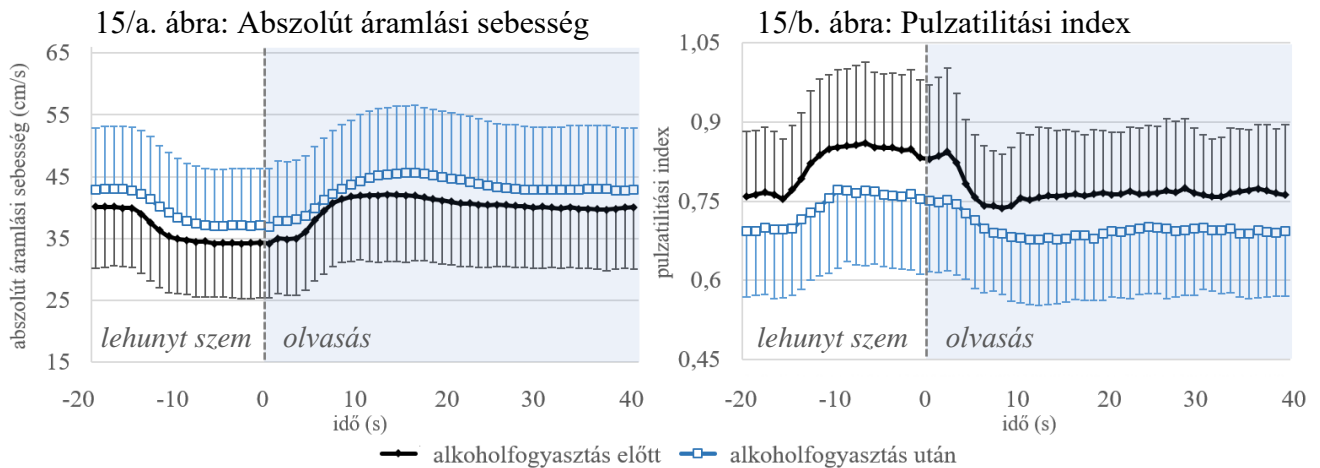
**14. ábra.** Relatív idő átlagolt átlag (TAMV) áramlási sebességgörbék az arteria cerebri mediában 40 másodperc lélegzet-visszatartás alatt alkoholfogyasztás előtt és után. A szórás értékeket az alkoholbevitel előtt mért értékeket ábrázoló görbén pozitív, az alkoholbevitelt követően mért értékeket ábrázoló görbén negatív értéként tüntettük fel. Az x tengelyen az időt (s), az y tengelyen a relatív áramlási sebességértékeket (%) jelenítettük meg.

#### **Az akut alkoholfogyasztás hatása a vizuális kiváltott áramlási válaszra**

Az abszolút véráramlási sebességértékek elemzése során elsőként a nyugalmi, azaz a szemnyitást megelőző 5 másodpercben mért áramlási sebességértékeket hasonlítottuk össze. Alkoholfogyasztást követően magasabb abszolút véráramlási sebességértékeket mértünk, mint a kontroll periódusban mind a csúcshisztolés (alkoholfogyasztás előtt  $53,2 \pm 12,8$  cm/s vs. alkoholfogyasztás után  $55,8 \pm 13,0$  cm/s,  $p < 0,01$ ), mind az idő átlagolt átlag áramlási sebességértékek esetében (alkoholfogyasztás előtt  $34,5 \pm 9,3$  cm/s vs. alkoholfogyasztás után  $37,4 \pm 9,8$  cm/s,  $p < 0,01$ ). A pulzatilitási index értékek ezzel szemben szignifikánsan alacsonyabbak voltak alkoholfogyasztást követően, mint azt megelőzően (alkoholfogyasztás előtt  $0,85 \pm 0,14$  vs. alkoholfogyasztás után  $0,76 \pm 0,14$ ,  $p < 0,01$ ).

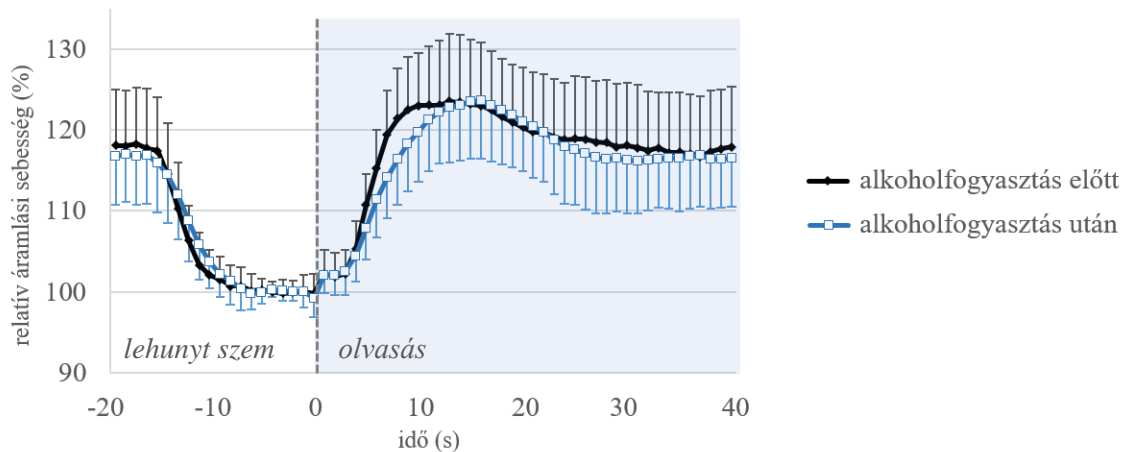
Az olvasás hatására létrejövő vizuális kiváltott áramlási válaszgörbék abszolút értékeinek elemzése során az ismételt méréses varianciaanalízis group main-effect nem mutatott szignifikáns különbséget sem a PSV ( $p = 0,30$ ), sem a TAMV ( $p = 0,15$ ) értékek esetén. Ez arra utal, hogy bár az alkoholfogyasztás utáni értékek láthatóan magasabbak voltak, de az alkoholfogyasztás előtt és után a stimulációs fázisban (olvasás) mért különbség nem volt szignifikáns (**15/a. ábra**). Ezzel szemben a group with time-of-measurement interakció szignifikáns különbséget jelzett mindkét esetben (a PSV és a TAMV értékek esetén is  $p < 0,01$ ) az alkoholfogyasztást megelőzően és az azt követően rögzített görbék között, ami az áramlási sebességváltozás-grafikonok eltérő lefutására utal (**15/a. ábra**). A pulzatilitási index értékek esetén a görbe teljes lefutása során alacsonyabb értékeket mértünk alkoholbevitelt követően,

mint azt megelőzően, és az áramlási sebességváltozás-grafikon lefutása is különböző volt, melyet a szignifikáns group main-effect ( $p=0,03$ ) és group with time-of-measurement interakció ( $p<0,01$ ) mutatott (15/b. ábra).



**15. ábra.** Olvasás hatására létrejövő abszolút idő átlagolt átlag (TAMV) áramlási sebesség (15/a. ábra) és pulzatilitási index (15/b. ábra) görbék az arteria cerebri posteriorban alkoholfogyasztás előtt és után. A szórás értékeket a 15/a. ábrán az alkoholfogyasztás után mért értékeket ábrázoló görbén pozitív, az alkoholfogyasztás előtt mért értékeket ábrázoló görbén negatív értéként, a 15/b. ábrán az alkoholbevitel előtt mért értékeket ábrázoló görbén pozitív, az alkoholbevitelt követően mért értékeket ábrázoló görbén negatív értéként tüntettük fel. Az x tengelyen az időt (s), az y tengelyen a 15/a. ábrán az abszolút áramlási sebességértékeket (cm/s), a 15/b. ábrán a pulzatilitási index értékeket jelenítettük meg.

A mérések különböző időpontjaiban detektált abszolút értékeket a szemnyitás előtti 5 másodperc abszolút értékeinek átlagához viszonyítva kaptuk meg a relatív áramlási sebességértékeket. A stimulációs fázisban (olvasás) mért relatív áramlási sebességek ismételt méréses varianciaanalízise során a group main-effect nem jelzett szignifikáns különbséget az alkoholbevitelt megelőzően és az azt követően detektált vizuális kiváltott áramlási válasz között (a PSV értékek esetében  $p=0,85$  (ábrán nem szerepel), a TAMV értékek esetén  $p=0,29$  (16. ábra)), ami arra utal, hogy az alkoholfogyasztás előtt és után a stimulációs fázisban mért relatív áramlási sebességértékek hasonlóak voltak. Ezzel szemben a group with time-of-measurement interakció a relatív értékek esetén is szignifikáns különbséget jelzett az alkoholfogyasztást megelőzően és az azt követően rögzített grafikonok között mind a PSV, mind a TAMV értékek elemzésekor (mindkét esetben a  $p<0,01$ ), ami a relatív áramlási sebességváltozás görbék eltérő lefutására utal (16. ábra).



**16. ábra.** Olvasás hatására létrejövő relatív idő átlagolt átlag (TAMV) áramlási sebességgörbe az arteria cerebri posteriorban alkoholfogyasztás előtt és után. A szórás értékeket az alkoholbevitel előtt mért értékeket ábrázoló görbén pozitív, az alkoholbevitelt követően mért értékeket ábrázoló görbén negatív értéként tüntettük fel. Az x tengelyen az időt (s), az y tengelyen a relatív áramlási sebességértékeket (%) jelenítettük meg.

A mért áramlási válaszgörbék különböző jellemzőinek összehasonlításakor azt találtuk, hogy alkoholfogyasztást követően a maximális relatív véráramlási sebességnövekedés a TAMV értékek esetén alacsonyabb, a maximális áramlásnövekedés latenciája a PSV és a TAMV értékeknél is hosszabb, a felszálló görbe meredeksége pedig a PSV és a TAMV értékek esetén is kisebb volt, mint alkoholfogyasztást megelőzően (5. táblázat).

Áramlási sebesség (ACP)	PSV			TAMV		
	Alkohol előtt	Alkohol után	p	Alkohol előtt	Alkohol után	p
Maximális növekedés (%)	119,2±5,9	119,5±6,4	0,65	127,3±7,6	125,6±7,1	0,02
Latencia (s)	13,5±2,9	14,9±2,8	<0,01	12,9±3,6	14,7±2,7	<0,01
Felszálló görbe meredeksége (%/s)	3,0±1,0	2,4±0,9	<0,01	4,7±1,4	3,2±1,0	<0,01

**5. táblázat.** Az olvasás során létrejövő maximális relatív véráramlási sebességnövekedés, a maximális áramlásnövekedés latenciája és a felszálló görbe meredeksége (átlag±szórás) alkoholfogyasztás előtt és után. PSV: peak systolic flow velocity, csúcssisztolés áramlási sebesség, TAMV: time-averaged mean flow velocity, idő átlagolt átlag áramlási sebesség, ACP: arteria cerebri posterior.

## Megbeszélés

Első kutatásunkban a direkt és a reflektált fény segítségével történő olvasásnak az arteria cerebri posteriorban kialakuló vizuális kiváltott áramlási válaszra kifejtett hatásait elemeztük. Kutatásunk elsődleges célja volt megállapítani, hogy a direkt fény segítségével történő olvasás fárasztó hatásának hátterében van-e vaszkuláris hatás is a szemre gyakorolt hatásokon felül. A reflektált fény segítségével történő nyomtatott szöveg és a direkt fényvel, kijelzőről történő olvasás mind mértékét, mind időbeli változását tekintve hasonló áramlási választ váltott ki a látókérget ellátó arteria cerebri posteriorban. Emellett az olvasás hatására létrejövő vizuális kiváltott áramlási válasz 15 perces nyomtatott szöveg és 15 perces kijelzőről történő olvasást követően sem különbözött egymástól. Vizsgálati eredményeink tehát nem igazolták a direkt fényvel történő olvasás neurovaszkuláris kapcsolatra kifejtett negatív hatását az indirekt fényvel történő olvasáshoz képest. Ebből az következik, hogy a kijelzőről történő olvasáskor észlelt kifejezettebb szubjektív vizuális fáradtság és a rosszabb szövegértés hátterében nem a belső háttérvilágítással rendelkező monitorról történő olvasás agyi keringésre gyakorolt hatása áll. Eredményeink arra is felhívják a figyelmet, hogy a kétféle módszer (monitorról olvasás versus nyomtatott szöveg olvasása) alkalmazása a vizuális ingerlés kiváltotta áramlási válasz tekintetében nem különbözik számottevően, vagyis az eltérő módszerrel nyert adatok összehasonlíthatók.

Habár a vizuális kiváltott áramlási válaszgörbék lefutása mindkét kísérleti elrendezésben hasonló volt, az áramlási válaszgörbék különböző jellemzőinek elemzésekor tendenciózus különbségek megfigyelhetők voltak. Az adaptáció mértéke (a maximális áramlási sebesség és a görbe plateau fázisa során mért áramlási sebesség különbsége a maximális értékekhez viszonyítva) nem szignifikánsan alacsonyabb volt a kijelzőről történő olvasás közben a nyomtatott szöveg olvasásához képest. Emellett a maximális áramlási sebesség elérésének latenciája tendenciózusan hosszabb volt a 15 perces kijelzőről történő olvasást követően a 15 perces nyomtatott szöveg olvasás után mért értékekhez képest. Ezek a mérési eredmények arra utalnak, hogy nem lehet kizárni a direkt fény mellett, kijelzőről történő olvasás kissé eltérő hatását a vizuális kiváltott áramlási válasz bizonyos elemeire a szokványos, nyomtatott szöveg olvasáshoz képest.

A kutatás tervezésekor kiemelt figyelmet fordítottunk a mérési körülmények standardizálására, ebből adódóan a nyomtatott szöveg olvasás és a kijelzőről történő olvasás között az egyetlen számottevő különbség a kijelző saját fényforrásának jelenléte volt a monitorról történő olvasás esetén. Erre amiatt fektettünk hangsúlyt, mivel korábbi kutatások

bizonyították, hogy a vizuális inger kontrasztja és komplexitása (Sturzenegger és mtsai., 1996; Panczel és mtsai., 1999; Zaletel és mtsai., 2004; Rosengarten és mtsai., 2006), a szöveg mérete, a betűtípus és a betűszín, valamint a háttér színe (Zaletel és mtsai., 2002) egyaránt hatással lehetnek a látókéregben létrejövő áramlási sebességváltozásra. Az olvasás, mint vizuális inger alkalmazása esetén elmondható, hogy a fénystimulus körülbelül 18%-os áramlási sebességnövekedésért felelős, míg a betű- és szófelismerés ezen felül még 8-10%-os áramlásnövekedést eredményez (Viski és mtsai., 2016). A fentieket összevetve valószínűsíthető, hogy a kijelzőről történő olvasás során jelenlévő direkt fényinger hatására jött létre a stimulációs fázisban megfigyelt görbe plateau szakaszában mért, nem szignifikánsan magasabb áramlási sebesség, amely az alacsonyabb adaptációs értékeket is eredményezte a nyomtatott szöveg olvasása során mért értékekhez képest.

Összességében tehát vizsgálati eredményeink alapján valószínű, hogy a kijelzőről történő olvasáskor észlelt kifejezettebb szubjektív vizuális fáradtság és a rosszabb szövegértés háttérében nem a belső háttérvilágítással rendelkező monitorról történő olvasás agyi keringésre gyakorolt hatása áll. A korábbi kutatások eredményeit figyelembe véve a vaszkuláris tényezők helyett inkább a szemre gyakorolt hatások feltételezhetők a direkt fényvel történő olvasás jelentősebb fárasztó hatásának okaként. Ilyen lehet például a pislogások számának csökkenése (Benedetto és mtsai., 2013), továbbá az inkomplett pislogások számának emelkedése (Chu és mtsai., 2014) és az ezek miatt kialakuló szemszárazság a monitorról történő olvasás során. Emellett az egyéni olvasási preferenciák is befolyásolhatják a kijelzőről történő olvasás közben tapasztalt szubjektív vizuális fáradtság mértékét (Holzinger és mtsai., 2011). A szövegértésre kifejtett negatív hatások háttérében a monitorról olvasás során általában szükséges görgetésnek az olvasás folytonosságát megbontó hatása és a memorizálhatóság csökkenése vethető fel (Mangen és mtsai., 2013).

Vizsgálatunk korlátai közé tartozik, hogy a 15 perces papírról, illetve kijelzőről történő olvasás fárasztó hatásának vizsgálatakor relatíve rövid olvasási időt alkalmaztunk a vizuális kiváltott áramlási válasz mérése előtt. Az olvasási idő hosszát limitálta, hogy a teljes mérés alatt változatlanul tartottuk a TCD szondák pozícióját, hogy a különböző mérések eredményei összehasonlíthatók legyenek. Így a szondákat rögzítő fejpántnak a teljes mérési protokoll során a résztvevők fején kellett lennie. Mivel ez hosszú távon kényelmetlenné válhat, az olvasási idő hosszát a vizsgálati protokoll tervezése során korlátoznunk kellett. Elképzelhető, hogy hosszabb olvasási idő esetén kifejezettebben érvényesülhet a direkt fény segítségével történő olvasás esetleges neurovaszkuláris kapcsolatra gyakorolt hatása, mely a mérési eredményeket is befolyásolhatta volna. Emellett limitáló tényezőként említhető, hogy a vizsgálati alanyok

száma relatíve alacsony volt: több résztvevő bevonása esetén a vizuális kiváltott áramlási válasz bizonyos jellemzőinek tendenciózus különbsége esetleg kifejezettebbé válhatott volna. A fentiekén túl a használt monitor minősége is befolyásolhatja a vizuális fáradtság mértékét (Pas-Wyroślak és Wagrowska-Koski, 2010), így nem tudhatjuk, hogy egy első generációs Apple iPad® LCD kijelzőjénél kevésbé korszerű kijelző (pl. a CRT (Cathod Ray Tube), azaz a katódsugárcsőes monitor) alkalmazása esetén is hasonló mérési eredmények születtek volna.

A direkt fényvel történő olvasás fárasztó hatásának hátterében álló esetleges vaszkuláris hatások vizsgálata mellett célunk volt megállapítani azt is, hogy különbözik-e az olvasás hatására az arteria cerebri posteriorban létrejövő áramlási válasz a jobb és a bal oldalon. Az áramlási sebességértékek stabilizálódását követően, a stimulációs fázis második felében szignifikánsan nagyobb relatív áramlási sebességértékeket mértünk olvasás hatására a bal oldali arteria cerebri posteriorban a jobb oldalhoz képest. Ennek feltételezhetően az az oka, hogy az olvasás jelentősebb mértékben a domináns félteke aktivációját okozza. A vizsgálatunkban az összes résztvevő jobbkezes volt, így nagy valószínűséggel a bal féltekéjük volt a domináns félteke (Ocklenburg és mtsai., 2014), bár a félteki dominanciát nem vizsgáltuk ezen mérések esetében. Az olvasás által okozott aszimmetrikus félteki aktiváció magyarázata, hogy az olvasási inger nemcsak kétoldali látókérgi aktivációt okoz, hanem a leírt szavak feldolgozásában részt vevő „visual word form area”-t és a domináns félteki bazális temporális régiót, valamint ezek kapcsolatait is aktiválja (Mani és mtsai., 2008). A „visual word form area” a domináns féltekében a temporooccipitális régióban helyezkedik el, a gyrus fusiformis és környező cortex egy részét alkotja (Bouhali és mtsai., 2014). Ezen területek vérellátásában kiemelt szerepe van az arteria cerebri posteriornak (Rupareliya és mtsai., 2017), így valószínűleg ez az oka az olvasás során észlelt oldalkülönbségnek a bal és a jobb oldali arteria cerebri posterior áramlásnövekedése között.

Miután első vizsgálatunkban megállapítottuk, hogy a monitorról olvasás és a nyomtatott szöveg olvasás, mint vizuális stimulus, a kiváltott áramlási válasz tekintetében nem különbözik számottevően, ezt a metodikai következtetést felhasználva, második vizsgálatunkban egységesen a monitorról olvasást alkalmaztuk vizuális stimulációként. Kutatásunk célja az akut, alacsony-közepes mennyiségű alkohol fogyasztásának komplex, neuronális aktivitásra és agyi keringésre, ezen belül az agyi vazoreaktivitásra és a neurovaszkuláris kapcsolatra gyakorolt hatásának vizsgálata volt. A vizsgálatok a célul kitűzött 0,8 g/l véralkoholszint mellett, azaz 0,6-1,1 g/l véralkohol-koncentrációs tartományban történtek, így vizsgálati eredményeink jól reprezentálják az ezen véralkoholszint mellett kialakuló patofiziológiai hatásokat, melyek mellett bizonyos országokban még legális gépjárművet vezetni.

Az alacsony-közepes dózisú akut alkoholfogyasztás kardiovaszkuláris hatásaira nézve heterogén eredményekről számoltak be az irodalomban. A vérnyomásra gyakorolt hatás tekintetében, az alkohol vérnyomást emelő, csökkentő és semleges hatását is leírták korábbi tanulmányok (Grassi és mtsai., 1989; Barden és mtsai., 2013; Buckman és mtsai., 2015). Vizsgálatunk eredményei arra utalnak, hogy 0,8 g/l véralkoholszint mellett a vérnyomás nem változik szignifikánsan. Az alkohol vérnyomásra gyakorolt változó hatásával szemben a kutatók döntő többsége egyetért abban, hogy az akut alkoholfogyasztás a szívfrekvenciát növeli (Grassi és mtsai., 1989; Buckman és mtsai., 2015), mely megállapítást mérési eredményeink is megerősítik.

Az akut alkoholfogyasztás neuronális aktivitásra és ingerületvezetésre kifejtett negatív hatásaival (Valenzuela, 1997) egybehangzóan azt tapasztaltuk, hogy a vizuális kiváltott válasz P100 hullámának latenciája szignifikánsan nő, emellett amplitúdója szignifikánsan csökken alkoholbevitel hatására. A VEP P100 hullám latenciájának megnyúlását alkoholfogyasztást követően már korábbi vizsgálatokban is leírták (Colrain és mtsai., 1993; Kim és mtsai., 2016). A jelenséget magyarázhatja, hogy alkoholfogyasztást követően kisebb a vizuális inger kiváltotta occipitális kérgi aktiváció, melyet funkcionális MRI mérésekkel is megerősítettek (Levin és mtsai., 1998). Emellett már közepes dózisú alkohol elfogyasztása is csökkenti a teljes agyi metabolizmust, mely csökkenés legkifejezettebben az occipitális kéregben érvényesül (Wang és mtsai., 2003).

Alkoholfogyasztást követően magasabb abszolút csúcshézag és idő átlagolt átlag véráramlási sebességértékeket mértünk az arteria cerebri posteriorban, a pulzatilitási index értékek ezzel szemben szignifikánsan alacsonyabbak voltak. Az abszolút nyugalmi áramlási sebességértékek emelkedése és a pulzatilitási index egyidejű csökkenése arra utal, hogy az ACP ellátási területén a cerebrovaszkuláris rezisztencia csökken alkoholbevitel hatására, ami az agyi rezisztenciaerek, azaz döntően az arteriolák vazodilatációjának következménye lehet. Mások az arteria cerebri mediában figyeltek meg hasonló áramlási sebességváltozást alkoholfogyasztást követően (Stendel és mtsai., 2006). Mivel az alkohol depresszív hatású a neuronális aktivitásra nézve, az agyi metabolizmus etanol indukálta növekedése nem állhat a vazodilatáció hátterében. Vizsgálati eredményeink alapján sokkal valószínűbb, hogy az akut alkoholfogyasztásnak közvetlen hatása van az agyi érrendszerre, mely feltételezést korábbi vizsgálatok eredményei is alátámasztják (Gordon és mtsai., 1995; Kelly és mtsai., 2000; Blaha és mtsai., 2003; Stendel és mtsai., 2006).

A lélegzet-visszatartás hatására az ACM-ben létrejövő véráramlási sebességnövekedés, azaz a lélegzet-visszatartási index (BHI) alkoholfogyasztást követően szignifikánsan

alacsonyabb volt. Ez azt jelenti, hogy az akut etanolfogyasztás hatására az agyi vazoreaktivitás csökken. Alapvetően az agyi vazoreaktivitást az okozza, hogy lélegzet-visszatartás hatására hypercapnia jön létre, mely az agyi rezisztenciaerek tágulatát váltja ki, melynek következtében az ellátó artériában a véráramlás és a TCD-vel regisztrálható véráramlási sebesség nő (Gur és mtsai., 2016). Mivel az abszolút véráramlási sebességértékek növekedése és a pulzatilitási index csökkenése egyértelműen arra utal, hogy alkoholfogyasztás hatására az agyi rezisztenciaerek vazodilatációja jön létre az ACM ellátási területén is, az agyi vazoreaktivitás csökkenése azzal magyarázható, hogy a lélegzet-visszatartás, mint vazodilatatív inger, már eleve a tágabb arteriolákon érvényesült. Azaz, mivel alkoholfogyasztást követően az agyi rezisztenciaerek tágulata már kialakult, az újabb vazodilatatív inger, nevezetesen a lélegzet-visszatartás, már csak kisebb értágulatot eredményezett. A kevésbé kifejezett vazodilatáció hatására az ACM-ben is kisebb volt a véráramlási sebességnövekedés, azaz csökkent a vazoreaktivitás.

Habár az abszolút véráramlási sebességértékek növekedése és a pulzatilitási index csökkenése alapján az ACP ellátási területén feltételezhetően vazodilatáció alakult ki az etanolbevétel követően, a vizuális stimuláció alatt további áramlási sebességnövekedés (**15/a. ábra**) és pulzatilitási index csökkenés (**15/b. ábra**) volt megfigyelhető, ami arra utal, hogy az arteriolákban további rezisztenciacsökkenés alakult ki. Ebből az következik, hogy az agyi mikroerekben vizuális stimuláció hatására alkoholfogyasztást követően is kialakul a véráramlás növekedése és a vazodilatáció, azaz a neurovaszkuláris kapcsolat mechanizmusa működőképes marad. Hasonló következtetésre jutottak korábbi tanulmányokban BOLD (blood oxygenation level dependent) funkcionális MRI technikával végzett vizsgálatok során, melyek megerősítették, hogy a BOLD effektus háttérében álló neurovaszkuláris kapcsolat közepes véralkoholszint esetén is megfigyelhető, tehát az agyi arteriolák vazodilatációs képessége megtartott marad (Luchtmann és mtsai., 2010; Luchtmann és mtsai., 2013).

Az akut alkoholfogyasztás neurovaszkuláris kapcsolatra kifejtett hatásaira nézve elmondható, hogy az ACP-ben olvasás hatására kialakuló relatív áramlási sebességértékek hasonlóak voltak etanolbevétel előtt és után, mivel a group main-effect nem jelzett szignifikáns különbséget az alkoholbevétel megelőzően és az azt követően rögzített vizuális kiváltott áramlási válasz között. Ezzel szemben a group with time-of-measurement interakció szignifikáns különbséget mutatott az alkoholfogyasztást megelőzően és az azt követően vizuális stimuláció hatására kialakuló áramlási sebességváltozás válaszok időbeli változása, vagyis a grafikonok lefutása között. Emellett a maximális relatív véráramlási sebességnövekedés alacsonyabb, a maximális áramlásnövekedés latenciája hosszabb, a felszálló görbe

meredeksége pedig kisebb volt alkoholfogyasztást követően, mint előtte. Ezeket a megfigyeléseket összegezve elmondható, hogy az etanol akut fogyasztása negatív hatást fejt ki a neurovaszkuláris kapcsolatra. Mivel a neurovaszkuláris kapcsolat értelmében a lokális agyi véráramlást az ér ellátási területén lévő idegsejtek aktivitása is meghatározza, az alkohol neurovaszkuláris kapcsolatra gyakorolt hatásának háttérében a neuronális aktivitás csökkenése is állhat, melyet a vizuális kiváltott potenciált gátló hatás is jelez. Emellett a kisebb vizuális stimuláció provokálta áramlásváltozáshoz az agyi arteriolák alkohol hatására kialakult előzetes vazodilatációja is hozzájárulhat, melyre az abszolút véráramlási sebességértékek növekedéséből és a pulzatilitási index csökkenéséből következtethetünk. Mivel az alkoholbevitel hatására létrejövő vazodilatáció befolyásolhatja a mikroerek további vazodilatációját, ez a vazoreaktivitáshoz hasonlóan a neuronális aktivitás kiváltotta áramlási válaszban is szerepet játszhat, csökkentve annak mértékét.

## Új tudományos megállapítások

1. A reflektált fény segítségével történő nyomtatott szöveg és a direkt fényvel, kijelzőről történő olvasás hasonló áramlási választ vált ki a látókérget ellátó arteria cerebri posteriorban. Metodológiai szempontból ebből arra következtethetünk, hogy a kétféle módszer (monitorról olvasás versus nyomtatott szöveg olvasás) alkalmazása a vizuális ingerlés kiváltotta áramlási válasz tekintetében nem különbözik számottevően, vagyis az eltérő módszerrel nyert adatok összehasonlíthatók.
2. Az olvasás hatására létrejövő vizuális kiváltott áramlási válasz 15 perces nyomtatott szöveg és 15 perces kijelzőről történő olvasást követően sem különbözik egymástól, vagyis a 15 perces kijelzőről olvasás nem befolyásolja negatívan a neurovaszkuláris kapcsolatot.
3. A kijelzőről történő olvasáskor észlelt kifejezettebb szubjektív vizuális fáradtság háttérben nem a belső háttérvilágítással rendelkező monitorról történő olvasás vaszkuláris, azaz agyi keringésre gyakorolt hatása áll.
4. Jobbkezes egyéneknél olvasás hatására nagyobb áramlási válasz alakul ki a bal oldali arteria cerebri posteriorban a jobb oldalhoz képest.
5. Alacsony-közepes mennyiségű etil-alkohol elfogyasztásának hatására, azaz 0,6-1,1 g/l véralkohol-koncentrációs tartományban a vizuális kiváltott válasz P100 hullámának latenciája szignifikánsan nő, emellett amplitúdója szignifikánsan csökken, ami az etil-alkohol neuronális aktivitásra és ingerületvezetésre kifejtett gátló hatására utal.
6. Az etil-alkohol alacsony-közepes adagban, azaz 0,6-1,1 g/l véralkohol-koncentrációs tartományban az arteria cerebri posteriorban mérhető nyugalmi véráramlási sebességet növeli, s a pulzatilitási indexet csökkenti, mely az etil-alkohol agyi rezisztenciaerekre kifejtett vazodilatatív hatására utal.
7. A lélegzet-visszatartási index (BHI) etanolfogyasztást követően alacsonyabb, ami az agyi vazoreaktivitás csökkenését jelzi, melynek háttérben az etil-alkohol agyi rezisztenciaerekre kifejtett vazodilatatív hatása állhat.
8. Az etil-alkohol akut fogyasztása negatív hatást fejt ki a neurovaszkuláris kapcsolatra, melyhez a neuronális aktivitás csökkenése és az agyi arteriolák etanol hatására kialakuló előzetes tágulata miatti csökkent vazodilatációs képessége is hozzájárulhat.

## Összefoglalás

**Bevezetés:** Az agyi keringésszabályozás kutatása kiemelt jelentőségű az idegtudományi tanulmányok között, melynek vizsgálatára ideális módszer a transzkraniális Doppler (TCD). Elsőként azt vizsgáltuk, hogy a monitorról történő olvasás fárasztóbb hatása háttérben állhat-e a direkt fényvel olvasás negatív vaszkuláris hatása, ezért a direkt és az indirekt fény segítségével történő olvasás neurovaszkuláris kapcsolatra gyakorolt hatásait elemeztük. Második tanulmányunkban az alacsony-közepes mennyiségű etil-alkohol akut elfogyasztásának neuronális aktivitásra, cerebrovaszkuláris rezervkapacitásra, és a neurovaszkuláris kapcsolatra kifejtett hatásait vizsgáltuk.

**Módszerek:** Egészséges fiatalokon TCD-vel vizsgáltuk az arteria cerebri posteriorban (ACP) olvasás hatására kialakuló áramlási választ. Összevetettük a direkt és az indirekt fényvel történő olvasás közben, valamint 15 perc direkt és indirekt fényvel történő olvasás után kapott áramlási válaszgörbékét. Alkoholfogyasztás előtt és után vizsgáltuk a vizuális kiváltott potenciált (VEP) a neuronális aktivitás megítélésére, továbbá TCD-vel az arteria cerebri mediában a lélegzet-visszatartási indexet (BHI) a cerebrovaszkuláris rezervkapacitás, és az ACP-ben olvasás hatására kialakuló áramlási választ a neurovaszkuláris kapcsolat megítélésére.

**Eredmények:** Az ACP-ben olvasás hatására kialakuló áramlási válaszgörbék hasonlóak voltak direkt és indirekt fény segítségével történő olvasás közben és után is. Jobbkezesekben az olvasás nagyobb áramlásnövekedést váltott ki a bal ACP-ben, mint a jobb oldalon. Alacsony-közepes mennyiségű etanol akut fogyasztását követően, azaz 0,6-1,1 g/l véralkohol-koncentrációs tartományban a VEP P100 hullám latenciája nőtt, amplitúdója csökkent, a BHI pedig alacsonyabb volt, mint alkoholfogyasztás előtt. Alkoholbevitelt követően az ACP-ben mérhető abszolút véráramlási sebességérték magasabb, a pulzatilitási index alacsonyabb volt. Alkoholfogyasztás után az ACP-ben olvasás hatására kialakuló vizuális áramlási válaszgörbe lefutása megváltozott: a maximális véráramlási sebességnövekedés alacsonyabb, a maximális áramlásnövekedés latenciája hosszabb, a felszálló görbe meredeksége kisebb volt.

**Konklúzió:** Vizsgálati eredményeink alapján a direkt és indirekt fény segítségével történő olvasás nem befolyásolja a neurovaszkuláris kapcsolatot, azaz a kijelzőről történő olvasás által okozott fáradtság háttérben nem vaszkuláris hatás áll. Az olvasás jelentősebb áramlásnövekedést vált ki a domináns féltekei ACP-ben. Alacsony-közepes mennyiségű etil-alkohol akut fogyasztása gátolja a neuronális aktivitást, valamint vazodilatatív hatású az agyi rezisztenciaerekre, mely az agyi vazoreaktivitás csökkenését eredményezi, valamint feltehetően ezen hatásoknak köszönhetően negatív hatást fejt ki a neurovaszkuláris kapcsolatra.

## Summary

**Introduction:** Investigation of cerebral blood flow regulation is of particular importance in neuroscience, for which transcranial Doppler (TCD) is an ideal examination method. The aim of our first study was to test whether reading with direct light produced different visual evoked flow response (i.e. neurovascular coupling) compared to reading with indirect light, which could explain the visual fatigue experienced after reading from a computer display. In our second investigation, we aimed to study whether a small-moderate blood alcohol content, at which driving is legal in some countries (0.8 g/L), influences the neuronal activity, cerebral vasoreactivity, and neurovascular coupling.

**Methods:** Flow velocity responses evoked by reading from paper and from monitor were measured by transcranial Doppler sonography in both posterior cerebral arteries (PCAs) of young healthy adults. PCA flow response evoked by reading was also investigated after a 15-minute period of reading from monitor or paper. In our second experiment, neuronal and vascular effects of alcohol were investigated. Examination of visual evoked potential (VEP) was used to assess the neuronal activity, while TCD was applied to evaluate the cerebral vasoreactivity by breath holding test in both middle cerebral arteries, and to measure the visually evoked flow velocity response during reading in both PCAs. VEP and TCD examinations were performed before and after alcohol consumption.

**Results:** Reading from monitor with its own source of light and reading from paper with indirect light caused very similar PCA flow response, which did neither differ after a 15-minute reading from monitor or from paper. Higher PCA blood flow velocity values were evoked by reading on the left than on the right side in right-handed individuals. After alcohol consumption the VEP P100 wave latency increased, while the amplitude decreased. Resting absolute flow velocity values increased, whereas pulsatility indices in the PCA decreased after alcohol ingestion. Breath holding index in the MCA and the visually evoked maximum relative flow velocity increase in the PCA were decreased after alcohol consumption. The steepness of rise of the flow velocity curve was smaller, and latency of reaching the maximum increase was longer after than before alcohol consumption.

**Conclusion:** Reading with direct or indirect light produces similar flow response in the occipital cortex, thus reading from monitor does not cause unfavourable effect on the neurovascular coupling. Higher blood flow velocity values are evoked by reading in the PCA of the dominant hemisphere. Acute consumption of small-moderate dose of alcohol (between 0,6-1,1 g/L blood alcohol content) inhibits the neuronal activity and results in dilation of cerebral arterioles. Cerebral vasodilation may explain the decrease of cerebral vasoreactivity and might contribute to the disturbance of visually evoked flow response after alcohol consumption.

## **Tárgyszavak**

agyi vérkeringés-szabályozás, agyi vazoreaktivitás, neurovaszkuláris kapcsolat, olvasás, vizuális aktiváció, akut alkoholfogyasztás, transzkraniális Doppler ultrahang

cerebral blood flow regulation, cerebral vasoreactivity, neurovascular coupling, reading, visual activation, acute alcohol consumption, transcranial Doppler ultrasound

## Köszönetnyilvánítás

Elsőként a vizsgálatokban részt vevő önkénteseknek szeretnék köszönetet mondani kimeríthetetlen türelmükért és pontos közreműködésükért.

Az összes mérést a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Neurológiai Klinikán végeztük, így a Klinika minden dolgozóját köszönet illeti. Kiemelten köszönöm Borókné Téglási Ildikónak és Tóth Szilviának a TCD mérések technikai kivitelezésében, Kathi Lászlóné Tündének a VEP vizsgálatok elvégzésében, Dombi Brigittának, valamint a Női osztály minden ápolójának a vérvételek elvégzésében és a vizsgálati környezet kialakításában nyújtott segítségét, továbbá Balajthy-Hidegh Bernadett közreműködését. Köszönöm a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Laboratóriumi Medicina Intézet dolgozóinak a vérminták gyors és pontos kiértékelését. Szeretnék köszönetet mondani Dr. Kardos Lászlónak az adatok statisztikai feldolgozásában nyújtott segítségéért.

Nagyon köszönöm Dr. Nagy Veronika Éva és Dr. Körtefői Katalin segítségét, akik orvostanhallgatóként nemcsak sikeres diplomamunkát, illetve pályamunkát készítettek a mérési eredményekből, hanem az irodalom áttekintésében, a mérések kivitelezésében és az adatok feldolgozásában is segítséget nyújtottak.

Kiemelten köszönöm a családomnak, hogy a kezdetektől fogva mindenben támogattak egész életem során. Köszönöm férjemnek, Dr. Árokszállási Tamásnak, hogy nemcsak a magánéletben támogatott mindig, hanem a klinikai és a tudományos munkám során is.

Hatalmas köszönet illeti Dr. Csiba László Professzor Urat, aki mindkét tanulmány megálmodója, a kutatások elejétől a végéig figyelemmel kísérte és segítette munkámat, a tanulmányok megtervezéséért, a mérések lehetővé tételéért és minden további segítségéért.

Legvégül, de nem utolsó sorban a legnagyobb köszönettel témavezetőmnek, Dr. Oláh László Professzor Úrnak tartozom, akitől mindent megtanulhattam, ami a kutatások kivitelezéséhez, kiértékeléséhez és publikálásához szükséges, és aki szabadidejét nem kímélve segített TDK munkám kezdetétől mostanáig mindenben.

A tanulmányokat és a közlemények megjelenését támogatta a Nemzeti Agykutatási Program (2017-1.2.1-NKP-2017-00002, NAP\_13-1-2013-0001), a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFH-K 120042, K 109712), a Gazdaságfejlesztési és Innovációs Operatív Program (GINOP 2.3.2-15-2016-00043 (Ironheart)), az MTA-DE Cerebrovascularis és Neurodegeneratív munkacsoport és a Debreceni Egyetem.

## Irodalomjegyzék

Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg.* 1982;57:769-774.

Aaslid R. Visually Evoked Dynamic Blood Flow Response of the Human Cerebral Circulation. *Stroke.* 1987;18:771-775.

Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke.* 1989;20(1):45-52.

Alexandrov AV, Sloan MA, Tegeler CH, Newell DN, Lumsden A, Garami Z, Levy CR, Wong LK, Douville C, Kaps M, Tsivgoulis G; American Society of Neuroimaging Practice Guidelines Committee. Practice standards for transcranial Doppler (TCD) ultrasound. Part II. Clinical indications and expected outcomes. *J Neuroimaging.* 2012;22(3):215-224.

Altura BM, Altura BT. Peripheral and Cerebrovascular Actions of Ethanol, Acetaldehyde, and Acetate: Relationship to Divalent Cations. *Alcohol Clin Exp Res.* 1987;11:99-111.

Attwell D, Buchan AM, Charpak S, Lauritzen M, Macvicar BA, Newman EA. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature.* 2010;468(7321):232-243.

Azevedo E, Rosengarten B, Santos R, Freitas J, Kaps M. Interplay of cerebral autoregulation and neurovascular coupling evaluated by functional TCD in different orthostatic conditions. *J Neurol.* 2007;254(2):236-241.

Azevedo E, Castro P. Cerebral autoregulation. In: Csiba L, Baracchini C (Eds.). *Manual of Neurosonology.* Cambridge University Press, Cambridge, 2016, 215-227

Barden AE, Croft KD, Beilin LJ, Phillips M, Ledowski T, Puddey IB. Acute effects of red wine on cytochrome P450 eicosanoids and blood pressure in men. *J Hypertens.* 2013;31(11):2195-2202.

Battisti-Charbonney A, Fisher J, Duffin J. The cerebrovascular response to carbon dioxide in humans. *J Physiol.* 2011;589(12):3039-3048.

Blaha M, Aaslid R, Douville CM, Correra R, Newell DW. Cerebral blood flow and dynamic cerebral autoregulation during ethanol intoxication and hypercapnia. *J Clin Neurosci.* 2003;10:195-198.

Benedetto S, Draï-Zerbib V, Pedrotti M, Tissier G, Baccino T. E-readers and visual fatigue. *PLoS One*. 2013;8(12):e83676.

Bishop CC, Powell S, Rutt D, Browse NL. Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: a validation study. *Stroke*. 1986;17(5):913-915.

Brass LM, Pavlakis SG, DeVivo D, Piomelli S, Mohr JP. Transcranial Doppler Measurements of the Middle Cerebral Artery, Effect of Hematocrit. *Stroke*. 1988;19:1466-1469.

Brian JE Jr. Carbon dioxide and the cerebral circulation. *Anesthesiology*. 1998;88(5):1365-1386.

Bouhali F, Thiebaut de Schotten M, Pinel P, Poupon, C, Mangin, JF, Dehaene, S, Cohen, L. Anatomical connections of the visual word form area. *J Neurosci*. 2014;34(46):15402-15414.

Buckman JF, Eddie D, Vaschillo EG, Vaschillo B, Garcia A, Bates ME. Immediate and Complex Cardiovascular Adaptation to an Acute Alcohol Dose. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015;39(12):2334-2344.

Carter JR, Stream SF, Durocher JJ, Larson RA. Influence of acute alcohol ingestion on sympathetic neural responses to orthostatic stress in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;300(5):E771-E778.

Chandrapatham K, Cardim D, Corradi F, Sekhon M, Griesdale D, Czosnyka M, Robba C. Arterial and Venous Cerebral Blood Flow Velocities in Healthy Volunteers. *Acta Neurochir Suppl*. 2021;131:131-134.

Chu CA, Rosenfield M, Portello JK. Blink patterns: reading from a computer screen versus hard copy. *Optom Vis Sci*. 2014;91(3):297-302.

Claassen JAHR, Thijssen DHJ, Panerai RB, Faraci FM. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiol Rev*. 2021;101(4):1487-1559.

Colrain IM, Taylor J, McLean S, Buttery R, Wise G, Montgomery I. Dose dependent effects of alcohol on visual evoked potentials. *Psychopharmacology*. 1993;112:383-388.

Conrad B, Klingelhöfer J. Dynamics of regional cerebral blood flow for various visual stimuli. *Exp Brain Res*. 1989;77(2):437-441.

Dahl A, Lindegaard KF, Russel D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K, Sorteberg W, Nornes H. A Comparison of Transcranial Doppler and Cerebral Blood Flow Studies to Assess Cerebral Vasoreactivity. *Stroke*. 1992;23:15-19.

Davis RJ, Murdoch CE, Ali M, Purbrick S, Ravid R, Baxter GS, Tilford N, Sheldrick RL, Clark KL, Coleman RA. EP4 prostanoid receptor-mediated vasodilatation of human middle cerebral arteries. *Br J Pharmacol*. 2004;141(4):580-585.

Deppe M, Knecht S, Henningsen H, Ringelstein EB. AVERAGE: a Windows program for automated analysis of event related cerebral blood flow. *J Neurosci Methods*. 1997;75(2):147-154.

Deppe M, Ringelstein EB, Knecht S. The investigation of functional brain lateralization by transcranial Doppler sonography. *Neuroimage*. 2004;21(3):1124-1146.

DeWitt LD, Wechsler LR. Transcranial Doppler. *Stroke*. 1988;19:915-921.

European Transport Safety Council. Blood Alcohol Content (BAC) Drink Driving Limits across Europe. 2021.

Faraci FM, Heistad DD, Mayhan WG. Role of large arteries in regulation of blood flow to brain stem in cats. *J Physiol*. 1987;387:115-123.

Faraci FM, Heistad DD. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels. *Physiol Rev*. 1998;78(1):53-97.

Fujioka KA, Donville CM. Anatomy and freehand examination techniques. In: Newell DW, Aaslid R (Eds.). *Transcranial Doppler*. Raven Press, New York, 1992, 9-31.

Giller CA, Bowman G, Dyer H, Mootz L, Krippner W. Cerebral arterial diameters during changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy. *Neurosurgery*. 1993;32(5):737-742.

Gillespie JA. Vasodilator properties of alcohol. *Br Med J*. 1967;2(5547):274-277.

Girouard H, Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. *J Appl Physiol (1985)*. 2006;100(1):328-335.

Gordon EL, Nguyen TS, Ngai AC, Winn HR. Differential Effects of Alcohols on Intracerebral Arterioles. Ethanol Alone Causes Vasoconstriction. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1995;15:532-538.

Grassi GM, Somers VK, Renk WS, Abboud FM, Mark AL. Effects of alcohol intake on blood pressure and sympathetic nerve activity in normotensive humans: a preliminary report. *J Hypertens Suppl.* 1989;7(6):S20-S21.

Gur A, Csányi A, Bornstein NM. Vasomotor reactivity. In: Csiba L, Baracchini C (Eds.). *Manual of Neurosonology.* Cambridge University Press, Cambridge, 2016, 228-238.

Harcos P. Az arteria cerebri media keringészavarának tünetei. In: Nagy Z (Szerk.). *Vascularis neurológia.* Semmelweis Kiadó, Budapest, 2015, 157-161.

Hoiland RL, Fisher JA, Ainslie PN. Regulation of the Cerebral Circulation by Arterial Carbon Dioxide. *Compr Physiol.* 2019;9(3):1101-1154.

Holzinger A, Baerenthaler M, Pammer W, Katz H, Bjelic-Radisic V, Ziefle M. Investigating paper vs. screen in real-life hospital workflows: performance contradicts perceived superiority of paper in the user experience. *Int J Human-Comput Stud.* 2011;69:563-570.

Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5(5):347-360.

International Agency for Research on Cancer. Chemical composition of alcoholic beverages, additives and contaminants. In: Alcohol drinking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 1988;44:71-99.

Kelly DF, Kozlowski DA, Haddad E, Echiverri A, Hovda DA, Lee SM. Ethanol reduces metabolic uncoupling following experimental head injury. *J Neurotrauma.* 2000;17(4):261-272.

Kerr D, Stanley JC, Barron M, Thomas R, Leatherdale BA, Pickard J. Symmetry of cerebral blood flow and cognitive responses to hypoglycaemia in humans. *Diabetologia.* 1993;36(1):73-78.

Kim JT, Yun CM, Kim SW, Oh J, Huh K. The Effects of Alcohol on Visual Evoked Potential and Multifocal Electroretinography. *J Korean Med Sci.* 2016;31:783-789.

Klingelhöfer J, Matzander G, Sander D, Schwarze J, Boecker H, Bischoff C. Assessment of functional hemispheric asymmetry by bilateral simultaneous cerebral blood flow velocity monitoring. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1997;17(5):577-585.

Klingelhöfer J. Functional transcranial ultrasound. In: Csiba L, Baracchini C (Eds.). *Manual of Neurosonology.* Cambridge University Press, Cambridge, 2016, 239-257.

Kothari R, Bokariya P, Singh S, Singh R. A Comprehensive Review on Methodologies Employed for Visual Evoked Potentials. *Scientifica (Cairo)*. 2016;2016:9852194.

Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev*. 1959;39(2):183-238.

Lecrux C, Hamel E. The neurovascular unit in brain function and disease. *Acta Physiol (Oxf)*. 2011;203(1):47-59.

Levin JM, Ross MH, Mendelson JH, Kaufman MJ, Lange N, Maas LC, Mello NK, Cohen BM, Renshaw PF. Reduction in BOLD fMRI response to primary visual stimulation following alcohol ingestion. *Psychiatry Res*. 1998;82:135-146.

Lidington D, Kroetsch JT, Bolz SS. Cerebral artery myogenic reactivity: The next frontier in developing effective interventions for subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(1):17-37.

Lohmann H, Dräger B, Müller-Ehrenberg S, Deppe M, Knecht S. Language lateralization in young children assessed by functional transcranial Doppler sonography. *Neuroimage*. 2005;24(3):780-790.

Lorenz MW, Gonzalez M, Lienerth C, Loesel N, Thoelen N, Sitzer M. Influence of Temporal Insonation Window Quality on the Assessment of Cerebral Autoregulation with Transcranial Doppler Sonography. *Ultrasound in Med. & Biol*. 2007;33(10):1540-1545.

Lou HC, Edvinsson L, MacKenzie ET. The concept of coupling blood flow to brain function: revision required? *Ann Neurol*. 1987;22(3):289-297.

Luchtman M, Jachau K, Tempelmann C, Bernarding J. Alcohol induced region-dependent alterations of hemodynamic response: implications for the statistical interpretation of pharmacological fMRI studies. *Exp Brain Res*. 2010;204(1):1-10.

Luchtman M, Jachau K, Adolf D, Röhl FW, Baecke S, Lützkendorf R, Müller C, Bernarding J. Ethanol modulates the neurovascular coupling. *Neurotoxicology*. 2013;34:95-104.

Lupetin AR, Davis DA, Beckman I, Dash N. Transcranial Doppler Sonography, vPart 1. Principles, Technique, and Normal Appearances. *RadioGraphics*. 1995;15:179-191.

Mangen A, Walgermo BR, Bronnick K. Reading linear texts on paper versus computer screen: Effects on reading comprehension. *International Journal of Educational Research*. 2013;58:61-68.

Mani J, Diehl B, Piao Z, Schuele SS, Lapresto E, Liu P, Nair DR, Dinner DS, Lüders HO. Evidence for a basal temporal visual language center: cortical stimulation producing pure alexia. *Neurology*. 2008;71(20):1621-1627.

Markus HS, Harrison MJ. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke*. 1992;23(5):668-673.

Markus HS. Transcranial Doppler ultrasound. *British Medical Bulletin*. 2000;56:378-388.

Marxen M, Gan G, Schwarz D, Mennigen E, Pilhatsch M, Zimmermann US, Guenther M, Smolka MN. Acute effects of alcohol on brain perfusion monitored with arterial spin labeling magnetic resonance imaging in young adults. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34:472-479.

Mayhan WG, Didion SP. Acute effects of ethanol on responses of cerebral arterioles. *Stroke*. 1995;26:2097-2102.

Meola M, Ibeas J, Lasalle G, Petrucci I. Basics for performing a high-quality color Doppler sonography of the vascular access. *J Vasc Access*. 2021;22(1\_suppl):18-31.

Moehring MA, Spencer MP. Power M-mode Doppler (PMD) for observing cerebral blood flow and tracking emboli. *Ultrasound Med Biol*. 2002;28(1):49-57.

Morvay Z. Az ultrahang-kép. In: Fráter L (Szerk.). *Radiológia*. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2008, 36-42.

Narkiewicz K, Cooley RL, Somers VK. Alcohol potentiates orthostatic hypotension: implications for alcohol-related syncope. *Circulation*. 2000;101(4):398-402.

Norcia AM, Appelbaum LG, Ales JM, Cottureau BR, Rossion B. The steady-state visual evoked potential in vision research: A review. *J Vis*. 2015;15(6):4.

Ocklenburg S, Beste C, Arning L, Peterburs J, Güntürkün O. The ontogenesis of language lateralization and its relation to handedness. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;43:191-198.

Panczel Gy, Daffertshofer M, Ries S, Spiegel D, Hennerici M. Age and Stimulus Dependency of Visually Evoked Cerebral Blood Flow Responses. *Stroke*. 1999;30:619-623.

Pas-Wyroślak A, Wagrowska-Koski E. [Effect of visual work on the tear film and degree of the eye strain]. *Med Pr*. 2010;61(5):527-535.

Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1990;2(2):161-192.

Phillips AA, Chan FH, Zheng MM, Krassioukov AV, Ainslie PN. Neurovascular coupling in humans: Physiology, methodological advances and clinical implications. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(4):647-664.

Phillis JW. Adenosine and adenine nucleotides as regulators of cerebral blood flow: roles of acidosis, cell swelling, and KATP channels. *Crit Rev Neurobiol*. 2004;16(4):237-270.

Purkayastha S, Sorond F. Transcranial Doppler Ultrasound: Technique and Application. *Semin Neurol*. 2012;32(4):411-420.

Roman RJ. P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function. *Physiol Rev*. 2002;82(1):131-185.

Ropper AH, Samuals MA, Klein JP. Imaging, Electrophysiologic, and Laboratory Techniques for Neurologic Diagnosis. In: Ropper AH, Samuals MA, Klein JP (Eds.). *Adams and Victor's Principles of Neurology, Tenth Edition*. McGraw-Hill Education, 2014, 13-39.

Rosengarten B, Huwendiek O, Kaps M. Neurovascular coupling in terms of a control system: validation of a second-order linear system model. *Ultrasound Med Biol*. 2001;27(5):631-635.

Rosengarten B, Molnar S, Trautmann J, Kaps M. Simultaneous VEP and transcranial Doppler ultrasound recordings to investigate activation-flow coupling in humans. *Ultrasound Med Biol*. 2006;32(8):1171-1180.

Rosengarten B, Kaps M. A simultaneous EEG and transcranial Doppler technique to investigate the neurovascular coupling in the human visual cortex. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29(3):211-216.

Rosengarten B, Deppe M, Kaps M, Klingelhöfer J. Methodological aspects of functional transcranial Doppler sonography and recommendations for simultaneous EEG recording. *Ultrasound Med Biol*. 2012;38(6):989-996.

Roy CS, Sherrington CS. On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *J Physiol*. 1890;11(1-2):85-158.17.

Rupareliya C, Naqvi S, Hejazi S. Alexia Without Agraphia: A Rare Entity. *Cureus*. 2017;9(6):e1304.

Samora M, Vianna LC, Carmo JC, Macedo V, Dawes M, Phillips AA, Paton JFR, Fisher JP. Neurovascular coupling is not influenced by lower body negative pressure in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;319(1):H22-H31.

Sági I. Arteria cerebri posterior-szindrómák. In: Nagy Z (Szerk.). *Vascularis neurológia*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2015, 172-175.

Sándor P. Az agyi vérellátás szabályozása. A mikrokeringés regulációjának fő tényezői. In: Nagy Z (Szerk.). *Vascularis neurológia*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2015, 15-30.

Schubert R, Lidington D, Bolz SS. The emerging role of Ca<sup>2+</sup> sensitivity regulation in promoting myogenic vasoconstriction. *Cardiovasc Res*. 2008;77(1):8-18.

Schwartz JA, Speed NM, Gross MD, Lucey MR, Bazakis AM, Hariharan M, Beresford TP. Acute Effects of Alcohol Administration on Regional Cerebral Blood Flow: The Role of Acetate. *Alcohol Clin Exp Res*. 1993;17:1119-1123.

Seifritz E, Bilecen D, Hänggi D, Haselhorst R, Radü EW, Wetzel S, Seelig J, Scheffler K. Effect of ethanol on BOLD response to acoustic stimulation: implications for neuropharmacological fMRI. *Psychiatry Res*. 2000;99(1):1-13.

Selim M, Jones R, Novak P, Zhao P, Novak V. The Effects of Body Mass Index on Cerebral Blood Flow Velocity. *Clin Auton Res*. 2008;18(6):331-338.

Serrador JM, Picot PA, Rutt BK, Shoemaker JK, Bondar RL. MRI measures of middle cerebral artery diameter in conscious humans during simulated orthostasis. *Stroke*. 2000;31(7):1672-1678.

Settakis G, Lengyel A, Molnár C, Bereczki D, Csiba L, Fülesdi B. Transcranial Doppler study of the cerebral hemodynamic changes during breath-holding and hyperventilation tests. *J Neuroimaging*. 2002;12(3):252-258.

Settakis G, Molnár C, Kerényi L, Kollár J, Legemate D, Csiba L, Fülesdi B. Acetazolamide as a vasodilatory stimulus in cerebrovascular diseases and in conditions affecting the cerebral vasculature. *Eur J Neurol*. 2003;10(6):609-620.

Smirl JD, Wright AD, Bryk K, van Donkelaar P. Where's Waldo? The utility of a complicated visual search paradigm for transcranial Doppler-based assessments of neurovascular coupling. *J Neurosci Methods*. 2016;270:92-101.

Smith KJ, Ainslie PN. Regulation of cerebral blood flow and metabolism during exercise. *Exp Physiol*. 2017;102(11):1356-1371.

Sokoloff L. Local cerebral energy metabolism: its relationship to local functional activity and blood flow. *Bull Schweiz Akad Med Wiss.* 1980;36(1-3):71-91.

Stendel R, Irnich B, Al Hassan AA, Heidenreich J, Pietilae T. The influence of ethanol on blood flow velocity in major cerebral vessels. A prospective and controlled study. *Alcohol.* 2006;38:139-146.

Strang NM, Claus ED, Ramchandani VA, Graff-Guerrero A, Boileau I, Hendershot CS. Dose-dependent effects of intravenous alcohol administration on cerebral blood flow in young adults. *Psychopharmacology.* 2015;232:733-744.

Sturzenegger M, Newell DW, Aaslid R. Visually Evoked Blood Flow Response Assessed by Simultaneous Two-Channel Transcranial Doppler Using Flow Velocity Averaging. *Stroke.* 1996;27:2256-2261.

Suri MFK, Georgiadis AL, Tariq N, Vazquez G, Qureshi N, Qureshi AI. Estimated Prevalence of Acoustic Cranial Windows and Intracranial Stenosis in the US Elderly Population: Ultrasound Screening in Adults for Intracranial Disease Study. *Neuroepidemiology.* 2011;37:64-71.

Szatmári S, Végh T, Csomós A, Hallay J, Takács I, Molnár C, Fülesdi B. Impaired cerebrovascular reactivity in sepsis-associated encephalopathy studied by acetazolamide test. *Crit Care.* 2010;14(2):R50.

Tamaki K, Heistad DD. Response of cerebral arteries to sympathetic stimulation during acute hypertension. *Hypertension.* 1986;8(10):911-917.

Tarumi T, Zhang R. Cerebral blood flow in normal aging adults: cardiovascular determinants, clinical implications, and aerobic fitness. *J Neurochem.* 2018;144(5):595-608.

Tiecks FP, Lam AM, Aaslid R, Newell DW. Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements. *Stroke.* 1995;26(6):1014-1019.

Titianova EB, Velcheva IV, Mateev PS. Effects of aging and hematocrit on cerebral blood flow velocity in patients with unilateral cerebral infarctions: a Doppler ultrasound evaluation. *Angiology.* 1993;44(2):100-106.

Topcuoglu MA. Transcranial Doppler ultrasound in neurovascular diseases: diagnostic and therapeutic aspects. *J. Neurochem.* 2012;123:39-51.

Trkanjec Z, Demarin V. Hemispheric asymmetries in blood flow during color stimulation. *J Neurol.* 2007;254:861-865.

Utku U, Gokce M, Ozkaya M. Changes in cerebral blood flow velocity in patients with hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(3):465-468.

Valdúeza JM, Balzer JO, Villringer A, Vogl TJ, Kutter R, Einhüpl KM. Changes in blood flow velocity and diameter of the middle cerebral artery during hyperventilation: assessment with MR and transcranial Doppler sonography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997;18(10):1929-1934.

Valenzuela CF. Alcohol and Neurotransmitter Interactions. *Alcohol Health Res World.* 1997;21:144-148.

Villringer A, Dirnagl U. Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1995;7(3):240-276.

Viski S, Orgovan D, Szabo K, Rosengarten B, Csiba L, Olah 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.* 2016;363:132-139.

Viski S, Orosz M, Czuriga-Kovacs KR, Magyar MT, Csiba L, Olah L. The acute effects of alcohol on cerebral hemodynamic changes induced by the head-up tilt test in healthy subjects. *J Neurol Sci.* 2016;368:113-120.

Volkow ND, Mullani N, Gould L, et al. Effects of acute alcohol intoxication on cerebral blood flow measured with PET. *Psychiatry Res.* 1988;24(2):201-209.

Volkow ND, Hitzemann R, Wolf AP, et al. Acute effects of ethanol on regional brain glucose metabolism and transport. *Psychiatry Res.* 1990;35(1):39-48.

Vriens EM, Kraaier V, Musbach M, Wieneke GH, Van Huffelen AC. Transcranial pulsed Doppler measurements of blood velocity in the middle cerebral artery: reference values at rest and during hyperventilation in healthy volunteers in relation to age and sex. *Ultrasound Med Biol.* 1989;15(1):1-8.

Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS, Franceschi D, Wong CT, Pappas NR, Netusil N, Zhu W, Felder C, Ma Y. Alcohol intoxication induces greater reductions in brain metabolism in male than in female subjects. *Alcohol Clin Exp Res.* 2003;27:909-917.

Wendt PE, Risberg J, Stenberg G, Rosén I, Ingvar DH. Ethanol reduces asymmetry of visual rCBF responses. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1994;14(6):963-973.

Widmark EMP. Die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwendbarkeit der gerichtsmedizinischen Alkoholbestimmung. Urban und Schwarzenberg, Berlin, 1932, 1-140.

Willie CK, Tzeng YC, Fisher JA, Ainslie PN. Integrative regulation of human brain blood flow. *J Physiol.* 2014;592(5):841-859.

World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva, 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Yonai Y, Boms N, Molnar S, Rosengarten B, Bornstein NM, Csiba L, Olah L. Acetazolamide-induced vasodilation does not inhibit the visually evoked flow response. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010;30(3):516-521.

Zaletel M, Žvan B, Štrucl M, Pogačnik T, Kiauta T. The influence of brightness, colour and complexity on visual evoked doppler flow responses. *Ultrasound in Med. & Biol.* 2002;28(7):917-922.

Zaletel M, Štrucl M, Zvan B. The influence of visual contrast on visually evoked cerebral blood flow responses. *Ultrasound in Med. & Biol.* 2004;30(8):1029-1034.

Zonta M, Angulo MC, Gobbo S, Rosengarten B, Hossmann KA, Pozzan T, Carmignoto G. Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation. *Nat Neurosci.* 2003;6(1):43-50.

## Publikációs lista



**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400  
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/80/2023.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Balogh Eszter  
Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola  
MTMT azonosító: 10078094

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Balogh, E.**, Árokszállási, T., Körtefái, K., Nagy, V., Csiba, L., Oláh, L.: Effects of acute alcohol consumption on neuronal activity and cerebral vasomotor response.  
*Neurol. Sci.* 43, 625-631, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-021-05273-4>  
IF: 3.83
2. **Balogh, E.**, Árokszállási, T., Csiba, L., Oláh, L.: Effect of reading with direct or indirect light on the visually evoked flow response in the posterior cerebral artery.  
*J. Clin. Ultrasound.* 47 (5), 272-277, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jcu.22702>  
IF: 0.764





### További közlemények

3. Árokszállási, T., **Balogh, E.**, Orbán-Kálmándi, R. A., Pásztor, M., Árokszállási, A., Nagy, E. B., Belán, I., May, Z., Csépany, T., Csiba, L., Bagoly, Z., Oláh, L.: Elevated Blood Alcohol Concentration Is Associated with Improved Clinical Outcomes of Intravenous Thrombolysis Treatment in Acute Ischemic Stroke Patients: A Retrospective Study.  
*J Clin Med.* 12 (6), 1-13, 2023.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm12062238>  
IF: 4.964 (2021)
4. Árokszállási, T., **Balogh, E.**, Csiba, L., Fekete, I., Fekete, K., Oláh, L.: Acute alcohol intoxication may cause delay in stroke treatment: case reports.  
*BMC Neurol.* 19 (1), 1-5, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12883-019-1241-6>  
IF: 2.356

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 11,914**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 4,594**

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

Debrecen, 2023.03.14.

