

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**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

AZ OLVASÁST BEFOLYÁSOLÓ KÜLSŐ TÉNYEZŐK ÉS AZ AKUT ALKOHOLFOGYASZTÁS HATÁSA AZ AGYI KERINGÉSRE

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

Írta: **Dr. Balogh Eszter** okleveles orvosdoktor

Készült a Debreceni Egyetem Idegtudományi Doktori Iskolája
keretében

Témavezető: Prof. Dr. Oláh László, az MTA doktora

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Molnár Csilla, PhD

Dr. Pánczél Gyula, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Fülesdi Béla, az MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Molnár Csilla, PhD

Dr. Pánczél Gyula, PhD

Prof. Dr. Soltész Pál, az MTA doktora

Dr. Valikovics Attila, PhD

Az értekezés védésének időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet „A” épület

2024. január 25., 13 óra.

Bevezetés

Az agyi keringésszabályozás kutatása az idegtudományi tanulmányok egyik központi témája. Az agyi vérellátás szabályozásának legfontosabb mechanizmusai az autoreguláció, az agyi vazoreaktivitás és a neurovaszkuláris kapcsolat, melyek vizsgálatára ideális és gyakran alkalmazott módszer a transzkraniális Doppler.

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. 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. 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 változására adott reakcióját jelenti. A cerebrális perfúziós nyomás az artériás középnyomás és az intrakraniális nyomás különbsége. Mivel fiziológiás 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. Az autoregulációs tartományban az artériás vérnyomás csökkenésekor vazodilatáció és csökkent cerebrovaszkuláris rezisztencia, 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.

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. Az agyi vérátáramlás egyik legpotensebb szabályozója az artériás szén-dioxid (CO_2) szint parciális nyomásának (PaCO_2) változása: a PaCO_2 emelkedése a rezisztenciaerek vazodilatációját és az agyi véráramlás növekedését okozza, míg a hypocapnia vazokonstrikciót és agyi véráramlás-csökkenést vált ki. Ennek következtében okoz a lélegzet-visszatartás és az 5%-os CO_2 gáz belégzése agyi véráramlás-növekedést, míg a hiperventiláció agyi véráramlás-csökkenést. Emellett az agyi értónus egyéb fontos vazodilatatív hatású metabolikus befolyásoló tényezői az extracelluláris pH csökkenése (acidózis), a hypoxia, az adenosin-trifoszfát szintjének csökkenése, valamint az adenosin és a káliumionszint emelkedése.

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.

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. Az endotélsejteknek fontos szerepük van a vaszkuláris tónus szabályozásában, mivel többféle vazoaktív mediátor felszabadításában szerepet játszanak.

Az agyi autoreguláció döntően az erek átmérőjének miogén szabályozása révén valósul meg, melyet metabolikus és perivaszkuláris idegi hatások befolyásolnak. A miogén szabályozás alapja a Bayliss-effektus, mely szerint a perfúziós nyomás növekedésének hatására vazokonstriktió, míg csökkenésének hatására vazodilatáció jön létre az agyi erekben. Emellett állatkísérletes megfigyelések alapján szimpatikus idegi innerváció is szerepet játszik a vérnyomásemelkedés során megfigyelhető vaszkuláris rezisztencia növekedésben.

A cerebrális vazoreaktivitás folyamata során a PaCO_2 és a pH megváltozása végső soron az érfali simaizomsejt intracelluláris kalciumion-koncentrációjának befolyásolása révén hat a vaszkuláris tónusra, mely folyamat fő mediátora a főként endotélsejtekben termelődő nitrogén-monoxid (NO) és a prosztanoidok. A hypoxia egyrészt az anaerob metabolizmus következtében kialakuló acidózis, másrészt a vazodilatátor hatású adenzin felszabadulása révén befolyásolja az agyi erek átmérőjét. 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.

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. 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. Ezzel a figyelem az agyi erek gazdag perivaszkuláris innervációja felé fordult és az arteriolákon végződő interneuronok szerepét valószínűsítették a véráramlás-növekedés hátterében. A harmadik elmélet, nem cáfolva az előbb említett két felvetést, az astrocyták szerepére helyezi a hangsúlyt, mely alapján a folyamat anatómiai alapja a neurovaszkuláris egység, mely az érfali endotél- és simaizomsejtből, az idegsejtből és az astrocytából áll.

Mindhárom agyi keringést szabályozó mechanizmus megvalósulása igen bonyolult folyamatok összessége, azonban számos közös megvalósulási útvonalukat ismerve megérthető, hogy a fenti agyi keringést szabályozó mechanizmusok a véráramlást befolyásoló külső tényezők hatására együttesen és komplex módon mennek végbe.

Az agyi keringés vizsgálata transzkraniális Dopplerrel

Számos in vivo módszer létezik az agyi véráramlás vizsgálatára. 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. Ezen tulajdonságainak köszönhetően az agyi keringés szabályozásának különböző mechanizmusai ideálisan vizsgálhatók TCD-vel.

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. Ennek 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. 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 Δf 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 θ az ultrahangnyaláb és a véráramlás iránya által bezárt szög.

Egy adott mélységben és mintatérfogásban 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 perctérfogás, a vaszkuláris rezisztencia, az ér átmérője és hossza, az érfal elaszticitása és a vér viszkozitása határozza meg.

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 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.

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 keresztül történhetnek. A funkcionális Doppler vizsgálatok során az arteria cerebri mediát (ACM) és az arteria cerebri posteriort (ACP) 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.

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. 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. 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. Az ACP esetében azonosítási módszerként használjuk, hogy néhány

másodperces szemzárást követő szemnyitás hatására növekszik a véráramlási sebesség. 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.

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, melynek gyakorisága a legtöbb tanulmány alapján 10-15% körüli.

Funkcionális transzkraniális Doppler vizsgálatok

Az agyi autoreguláció vizsgálata

A cerebrovaszkuláris autoreguláció vizsgálata során a TCD-vel az ACM-ben folyamatosan regisztrált véráramlási sebesség mellett folyamatos vérnyomásmérés és elektrokardiográfiai (EKG) monitorozás történik. 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 ismételt az agyi véráramlási sebesség mérését. Amennyiben a véráramlási sebesség a kiindulási értékhez képest nem változik, az autoreguláció intaktnak tekinthető. A mindennapi gyakorlatban inkább a dinamikus vizsgálati módszereket használják, melyeknél az agyi véráramlás gyors vérnyomásváltozás következtében létrejött változásait vizsgálják. Leggyakrabban 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 agyi vazoreaktivitás vizsgálata

Az agyi vazoreaktivitás vizsgálata fontos információt ad a cerebrális hemodinamikai státuszról, 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 CO₂ inhaláció, a karboanhidráz-gátló acetazolamid vagy az NO felszabadulásán keresztül ható L-arginin adása. A klinikai gyakorlatban és a kutatásban az egyik legtöbbször 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):

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

ahol $\text{CBFV}_{\text{BH előtt}}$ a nyugalmi véráramlási sebesség az ACM-ben, $\text{CBFV}_{\text{BH után}}$ a lélegzet-visszatartást követően mért véráramlási sebesség az ACM-ben és a BH ideje a lélegzet-visszatartás ideje.

Egészséges esetben a hypercapnia következtében az agyi erekben áramlásnövekedés figyelhető meg, mely a TCD vizsgálat során az ACM főtrzsében mérhető áramlási sebességnövekedéssel arányos. Ennek feltétele, hogy az alkalmazott vasoaktív inger hatására az ACM átmérője ne változzon meg, melyet több korábbi vizsgálat is bizonyított. Ennek megfelelően az észlelt áramlási sebességnövekedés oka az agyi rezisztenciaerekben létrejövő vazodilatáció. A rezisztenciaerek (döntően arteriolák) átmérőjének növekedése következtében a perifériás vaszkuláris rezisztencia csökken, és a TCD mérés helyén, az ACM főtrzsében regisztrálható véráramlási sebesség nő. Normális esetben ez a növekedés a lélegzet-visszatartási periódus befejeződését követően meghaladja a 30%-ot. Fontos megjegyezni, hogy mivel a hypercapnia az agyi rezisztenciaerek átmérőjére fejt ki hatást, a cerebrovaszkuláris rezervkapacitás a rezisztenciaerek tágulékonyágát jellemzi. Ez magában foglalja azt is, hogy ha valamilyen okból a rezisztenciaerek már a vizsgálat kezdetén is tágabbak, akkor egy új vasoaktív stimulus kisebb további átmérőnövekedést képes kiváltani, és ezáltal a mért rezervkapacitás is kisebb lesz.

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. Fontos hangsúlyozni, hogy a TCD az agyi véráramlás közvetlen mérésére nem alkalmas, vagyis önmagában az abszolút véráramlási sebesség nem használható az agyi véráramlás megítélésére. 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 (egyfoton-emissziós komputertomográfia) és

funkcionális MRI (mágneses rezonancia képalkotás) vizsgálat) során észlelt véráramlásváltozással. Ennek feltétele, hogy a vizsgált ér átmérője az alkalmazott stimulus hatására ne változzon meg, mely a funkcionális TCD vizsgálatok esetén alkalmazott vasoaktív stimulusok esetén elmondható.

A leggyakoribb és legrégebb óta alkalmazott funkcionális vizsgálati módszer a vizuális stimuláció hatásának vizsgálata az ACP-ben mérhető véráramlási sebességre. 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. 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 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.

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 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. 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. Irodalmi adatok és saját tapasztalataink szerint is az ACP vizsgálata esetén 8-10 ciklusból álló mérés már jól javítja a jel:zaj arányt. A fenti technikák alkalmazása mellett is fontos hangsúlyozni, hogy a funkcionális TCD vizsgálatokat standard körülmények között, zavaró külső tényezőktől mentes környezetben kell végezni.

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. Komplex vizuális stimulus alkalmazása esetén a maximális áramlási sebességértékek 8-12 másodperccel a stimulus megjelenését követően mérhetők, és 10-20 másodperc elteltével stabilizálódnak. 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. 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.

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 elektroencefalográfia (EEG) 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.

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 elektródokkal regisztrálhatók. 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 válaszpoteneciálok 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 sakktablaminta) végezhető a stimuláció, a regisztrálás pedig az occipitális skalpra helyezett elektródokkal történik. A klinikai gyakorlatban a legstabilabb komponenst, az első pozitív hullám amplitúdóját és latenciáját elemzik. Mivel egészséges esetben ennek a hullámnak 100 ms körüli a latenciája, P100 hullámnak nevezzük.

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 olvasást követően, mint a papír alapú könyv reflektált fény melletti olvasása során. A pislogási mintázatokat elemezve a pislogások számát szignifikánsan alacsonyabbnak, az inkomplett pislogások számát azonban magasabbnak találták LCD kijelzőről olvasás közben, mint nyomtatott szöveg olvasása alatt. A negatív vizuális hatásokra nézve fontos a kijelző minősége, és a monitor saját fényforrása is jelentős tényező. Az oktatásban is egyre szélesebb körben elterjedő monitorok és táblagépek 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 hátterében a görgetésnek az olvasás folytonosságát megbontó hatását, a memorizálhatóság csökkenését, továbbá a direkt fény fárasztó hatását vetették fel.

Az arteria cerebri posteriorban vizuális stimuláció hatására létrejövő áramlási sebességválaszt befolyásolják az alkalmazott stimulus paraméterei. Magasabb vizuális kontraszt esetén magasabb a vizuális stimuláció kiváltotta áramlási válasz. Az alkalmazott stimulus komplexitását növelve (egyszerű fény, saktáblaminta és színes videofilm) is szignifikánsan nagyobb áramlási válasz detektálható, míg az adaptáció 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. A fényerősség hatását nézve bizonyos kutatásokban úgy találták, hogy az nincs befolyással a vizuális kiváltott áramlási válasz nagyságára, míg más vizsgálatokban azt mutatták ki, hogy a fényerősség nagysága szignifikáns hatással van a válasz amplitúdójára.

Habár az olvasást gyakran alkalmazzák vizuális stimulációként a neurovaszkuláris kapcsolat vizsgálatára, 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 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 fényel 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. 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, míg az Egyesült Királyságban 0,8 g/l alatti véralkoholszint esetén nem számít törvénybe ütközőnek a volán mögé ülni. Az alkoholfogyasztást követően megfigyelhető magasabb baleseti rizikó hátterében a figyelmi és észlelő funkciók zavara és a reakcióidő növekedése állhat. 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. Már közepes dózis fogyasztása esetén kimutatták, hogy rontja a kognitív és motoros teljesítményt, továbbá csökkenti a teljes agyi metabolizmust, legkifejezettebben az occipitális kéregben. Funkcionális MRI mérésekkel is megerősítették, hogy alkoholfogyasztást követően kisebb a vizuális inger kiváltotta occipitális kérgi aktiváció. Valószínűleg ezzel magyarázható, hogy vizuális kiváltott potenciál vizsgálatok során megnyúlik a P100 hullám latenciája etanol adását követően.

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, ennél kisebb mennyiség adása esetén vazokonstriktiót, vazodilatációt és hatástalanságot is leírtak. Az ellentmondás hátterében valószínűleg az etanol metabolizmusa áll: míg az etanol önmagában vazokonstriktív hatású, az alkohol-dehidrogenáz 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. Emberen végzett kutatások esetén az etil-alkohol vazodilatátor hatású metabolitjai akkor kerülnek relatív túlsúlyba, ha alacsony vagy közepes

dózisú alkoholt alkalmaznak, az alkohol-dehidrogenáz enzim kapacitásától függően. 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. 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.

Az akut alkoholfogyasztás agyi keringés szabályozási mechanizmusaira kifejtett hatásairól több tanulmány megfigyelései is rendelkezésre állnak. 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. 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. Az alkohol agyi vazoreaktivitásra és neurovaszkuláris kapcsolatra kifejtett hatását transzkraniális Dopplerrel azonban korábban még nem vizsgálták.

Célkitűzések

Megválaszolendő kérdéseink a következők voltak:

1. Első kutatásunk során arra kerestük a választ, hogy a direkt fény segítségével történő olvasás fárasztó hatásának hátterében 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 más változik-e olvasás során az ACP-ben létrejövő vizuális kiváltott áramlási válasz etanol fogyasztását követően.

Metodikák

Alanyok

Első vizsgálatunkba 20, a második mérésünkbe 30, önként jelentkező, egészséges fiatalot vontunk be, férfiakat és nőket egyenlő arányban, akik 21 és 28 év közöttiek voltak. Minden résztvevőnél részletes anamnéziszfelvétel és fizikális vizsgálat történt, melynek keretében ellenőriztük a látásélességet, valamint vérnyomás-, pulzus-, és testhőmérséklet-mérésre is sor került. Ezt követte az arteria carotisok és vertebralisok duplex ultrahang vizsgálata, majd vérvételt végeztünk rutin laboratóriumi vizsgálatok céljából. Kizárási kritériumként került rögzítésre a magasvérnyomás-betegség, a diabetes mellitus, az extrém mértékű obezitás, az anamnézisben szereplő bizonyos neurológiai, szív-, tüdő-, máj- és vesebetegségek, anémia, malignus betegség, és az alkohol- vagy drogfüggőség. Első vizsgálatunk résztvevői közül mindenki jobbkezes volt. A vizsgálatot megelőző nap estéjétől az önkéntesek nem fogyaszthattak koffeintartalmú italokat.

Transzkraniális Doppler (TCD) vizsgálat

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.

A lélegzet-visszatartási indexet (BHI) “Az akut alkoholfogyasztás hatása a neuronális aktivitásra, a cerebrális vazoreaktivitásra és a neurovaszkuláris kapcsolatra” című vizsgálatban

az arteria cerebri media M1 szegmensének 48-52 mm mélyen történő mérésével határoztuk meg. A résztvevőknek egy mély légvételt követően 40 másodpercig kellett visszatartaniuk a lélegzetüket, majd ismét nyugodtan lélegezhettek. 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 hatásának meghatározására a lélegzet-visszatartás befejezését követően 10 másodpercen belül mért legnagyobb idő átlagolt átlag véráramlási sebességet (TAMV) használtuk. A lélegzet-visszatartási indexet 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.

Mindkét vizsgálatunkban a neurovaszkuláris kapcsolatot az olvasás hatására az arteria cerebri posteriorban létrejövő áramlási sebességváltozás mérésével ítéltük meg. Mindkét oldalon az ACP P2 szegmensét vizsgáltuk átlagosan 58-62 mm-es mélységben. 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 nyomtatott szöveget, illetve a táblagép 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.

Vizuális kiváltott potenciál (VEP) vizsgálat

Második, “Az akut alkoholfogyasztás hatása a neuronális aktivitásra, a cerebrális vazoreaktivitásra és a neurovaszkuláris kapcsolatra” című vizsgálatunk részeként VEP vizsgálatot is végeztünk Neuron-Spectrum-4/EPM készülék (Neurosoft, Ivanovo, Oroszország) segítségével. A vizsgálatok során az alanyok szemben ültek a számítógép monitorával, attól 1 méter távolságra. 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.

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 földelektródát (Oz) a vertexre helyeztük 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 rögzítettük, mivel ez a terület esik legközelebb a primer látókéreghez. Az ingerlés 2 Hz-es mintaváltásos fekete-fehér sakkáblaminta stimuláció alkalmazásával történt. Egy ingerléssorozat esetén 100 kiváltott válaszgörbe átlagolását végezte el a szoftver. Minden esetben két ingerlést végeztünk közvetlenül egymás után, hogy a válaszok reprodukálhatóságát teszteljük. A kiértékelés során a P100 hullám amplitúdóját és latenciáját hasonlítottuk össze.

A “Direkt és reflektált fény segítségével történő olvasás hatása az arteria cerebri posteriorban kialakuló vizuális kiváltott áramlási válaszra” című vizsgálat protokollja

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 °C-ra beállított hőmérsékletű, csendes szobában, mesterséges fényenél, 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.

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. 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.

“Az akut alkoholfogyasztás hatása a neuronális aktivitásra, a cerebrális vazoreaktivitásra és a neurovaszkuláris kapcsolatra” című vizsgálat protokollja

A vizuális kiváltott potenciál, a cerebrovaszkuláris rezervkapacitás és a neurovaszkuláris kapcsolat vizsgálatait alkoholfogyasztás előtt (kontroll periódus) és után (teszt periódus) is elvégeztük. A kontroll periódusban elsőként a VEP vizsgálat történt meg, majd az állítható fejpánt segítségével rögzítettük a TCD szondákat a temporális csontablak felett, és az ACM áramlását detektálva meghatároztuk a cerebrovaszkuláris rezervkapacitást. Ezt az ACP 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 étgetett szesznel tisztábbnak tekinthető. A célunk az alacsony-közepes mennyiségű alkoholfogyasztás agyi keringésre gyakorolt hatásának vizsgálata volt, így 0,8 g/l véralkoholszint elérését tűztük ki célul. Az egyéni 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.

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 ACP 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 ACP mérését folytatva a neurovaszkuláris kapcsolatot vizsgáltuk, majd az ACM 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 alkoholbevittelt követő órában 5 percenként mértük a vérnyomást és a pulzust.

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. Mind a csúcshisztolés, mind az idő átlagolt átlag áramlási sebességértékeket, továbbá a pulzatilitási index értékeket is elemeztük.

Az ACP-ben létrejövő vizuális stimuláció kiváltotta áramlási sebességváltozás összehasonlítására ismételt méréses varianciaanalízist végeztünk. 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.

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, az adaptáció mértékét, valamint a vérnyomás- és pulzusértékeket, a BHI értékeket, továbbá a VEP P100 hullám amplitúdóját és latenciáját páros t-teszttel hasonlítottuk össze.

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 vizsgálatokor 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

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 abszolút áramlási sebességértékek mindkét kísérleti elrendezés különböző mérései során hasonlóak voltak mindkét oldalon.

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 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. 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, a maximális áramlásnövekedés latenciája és a felszálló görbe meredeksége egyik oldalon sem különbözött egymástól.

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 kijelző 15 perces olvasása után rögzített vizuális kiváltott áramlási válaszok között. Ez arra utal, hogy a nyomtatott szöveg és a kijelzőről történő olvasás után mért relatív áramlási sebességértékek és a görbék lefutása is hasonlóak voltak. A mért áramlási válaszgörbék különböző jellemzőinek összehasonlításakor hasonló értékeket kaptunk a maximális relatív áramlási sebességnövekedés, a felszálló görbe meredeksége és az adaptáció tekintetében mindkét oldalon. A maximális áramlási sebesség elérésének latenciája a bal oldalon az idő átlagolt átlag áramlási sebességértékek esetén tendenciózusan hosszabb volt kijelzőről történő olvasás után, mint nyomtatott szöveg olvasás után (nyomtatott szöveg olvasás után $12,5\pm 3,8$ s vs. kijelzőről olvasás után $13,9\pm 3,2$ s, $p=0,06$), míg a jobb oldalon mért értékek esetében különbséget nem találtunk.

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. Ezzel szemben a stimulációs fázis második felében (az utolsó 20 másodpercében), az áramlási sebességértékek stabilizálódását követően szignifikánsan nagyobb relatív áramlási sebességértékeket mértünk a bal oldalon a jobb oldalhoz képest (kijelzőről történő olvasás közben a TAMV értékek esetében a bal oldalon $118,3\pm 5,1$ % vs. a jobb oldalon $114,5\pm 5,7$ %, $p=0,04$).

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

Az alkoholfogyasztást követően elért véralkoholszint az alkoholbevittelt 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.

Az akut alkoholfogyasztás hatása a vizuális kiváltott potenciálra

A kontroll periódusban a vizuális kiváltott potenciál paraméterei a normál tartományban voltak minden résztvevő esetében. Az alkohol bevitelét követően a P100 hullám latenciája szignifikánsan nőtt (alkoholfogyasztás előtt $108,0\pm 2,4$ ms vs. alkoholfogyasztás után $110,8\pm 3,4$

ms, $p < 0,01$), míg a P100 hullám amplitúdója szignifikánsan csökkent (alkoholfogyasztás előtt $9,7 \pm 3,2 \mu\text{V}$ vs. alkoholfogyasztás után $8,6 \pm 3,4 \mu\text{V}$, $p = 0,01$) a kontroll periódusban mért értékekhez képest.

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 véráramlási sebességnövekedés alkoholfogyasztást követően szignifikánsan alacsonyabb volt (alkoholfogyasztás előtt $44,1 \pm 11,4 \text{ \%}/40\text{s}$ vs. alkoholfogyasztás után $34,9 \pm 14,3 \text{ \%}/40\text{s}$, $p < 0,01$), mint a kontroll periódusban.

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 PSV (alkoholfogyasztás előtt $53,2 \pm 12,8 \text{ cm/s}$ vs. alkoholfogyasztás után $55,8 \pm 13,0 \text{ cm/s}$, $p < 0,01$), mind a TAMV értékek esetében (alkoholfogyasztás előtt $34,5 \pm 9,3 \text{ cm/s}$ vs. alkoholfogyasztás után $37,4 \pm 9,8 \text{ cm/s}$, $p < 0,01$). 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. 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. 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.

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 $p=0,85$, a TAMV értékek esetén $p=0,29$), 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 ($p<0,01$), ami a relatív áramlási sebességváltozás görbék eltérő lefutására utal. 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.

Megbeszélés

Első kutatásunkban a direkt és a reflektált fény segítségével történő olvasásnak az arteria cerebri posteriorban kialakuló vizuális kiváltott áramlási válaszra kifejtett hatásait elemeztük. A reflektált fény segítségével történő nyomtatott szöveg és a direkt fénnel, kijelzőről történő olvasás mind mértékét, mind időbeli változását tekintve hasonló áramlási választ váltott ki a látókérget ellátó ACP-ben. 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 fénnel történő olvasás neurovaszkuláris kapcsolatra kifejtett negatív hatását az indirekt fénnel történő olvasáshoz képest. Ebből az következik, hogy a kijelzőről történő olvasáskor észlelt kifejezettebb szubjektív vizuális fáradtság és a rosszabb szövegértés háttérben 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 (például a pislogások számának csökkenése és az inkomplett pislogások számának emelkedése) feltételezhetők a direkt fénnel történő olvasás jelentősebb fárasztó hatásának okaként. A szövegértésre kifejtett negatív hatások háttérben a monitorról olvasás során általában szükséges görgetésnek az olvasás folytonosságát megbontó hatása és a memorizálhatóság csökkenése vethető fel. 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. 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, a szöveg mérete, a betűtípus és a betűszín, valamint a háttér színe 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. 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.

Első vizsgálatunkban célunk volt megállapítani azt is, hogy különbözik-e az olvasás hatására az ACP-ben 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 ACP-ben a jobb oldalhoz képest. Ennek feltételezhetően az az oka, hogy az olvasás jelentősebb mértékben a domináns lebeny aktivációját okozza. A vizsgálatunkban az összes résztvevő jobbkezes volt, így nagy valószínűséggel a bal féltekéjük volt a domináns félteke, bár a félteki dominanciát nem vizsgáltuk. 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. A „visual word form area” a domináns lebenyben a temporooccipitális régióban helyezkedik el. Ezen területek vérellátásában kiemelt szerepe van az ACP-nek, így valószínűleg ez az oka az olvasás során észlelt oldalkülönbségnek a bal és a jobb oldali ACP 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. 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, mely megállapítást mérési eredményeink is megerősítik.

Az akut alkoholfogyasztás neuronális aktivitásra és ingerületvezetésre kifejtett negatív hatásaival 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. A jelenséget magyarázhatja, hogy alkoholfogyasztást követően kisebb a vizuális inger kiváltotta occipitális kérgi aktiváció, melyet funkcionális MRI mérésekkel is megerősítettek. Emellett már közepes dózisú alkohol elfogyasztása is csökkenti a teljes agyi metabolizmust, mely legkifejezettebben az occipitális kéregben érvényesül.

Alkoholfogyasztást követően magasabb abszolút véráramlási sebességértékeket mértünk az arteria cerebri posteriorban, a pulzatilitási index értékek ezzel szemben szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mely 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 ACM-ben figyeltek meg hasonló áramlási sebességváltozást alkoholfogyasztást követően. Mivel az alkohol deprimáló hatása 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.

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. Mivel valószínűsíthető, 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 etanolbevitelt követően, a vizuális stimuláció alatt további áramlási sebességnövekedés és pulzatilitási index csökkenés 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.

Az akut alkoholfogyasztás neurovaszkuláris kapcsolatra kifejtett hatásaira nézve elmondható, hogy az ACP-ben olvasás hatására kialakuló relatív áramlási sebességértékek hasonlóak voltak etanolbevitel előtt és után. Ezzel szemben szignifikáns különbséget találtunk 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 válaszgörbéket. 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.

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 érkekezés 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.

