

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Funkcionális transcranialis Doppler vizsgálatok szerepe a
cerebrális hemodinamika tanulmányozásában – A
látókéreg aktivációjának vizsgálata vakokban és az
alkohol hatása egészséges személyek agyi vérkeringésére**

Dr. Viski Sándor Zsolt

Témavezető: Dr. Oláh László



DEBRECENI EGYETEM

IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2017

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	5
1. BEVEZETÉS ÉS IRODALMI HÁTTÉR.....	6
1.1. AZ AGYI EREK KERESZTMETSZETÉT ÉS AZ AGYI VÉRÁRAMLÁST BEFOLYÁSOLÓ FONTOSABB MECHANIZMUSOK	6
1.1.1. Myogén szabályozás	7
1.1.2. Metabolikus szabályozás	8
1.1.3. Idegi szabályozás	9
1.1.4. Egyéb, az agyi mikroerek átmérőjét befolyásoló tényezők	12
1.2. EXTRINSIC FAKTOROK SZEREPE AZ AGYI KERINGÉS SZABÁLYOZÁSÁBAN	14
1.2.1. Koffein	14
1.2.2. Alkohol	14
1.2.3. Nikotin	15
1.3. A NEUROVASCULARIS KAPCSOLAT SZABÁLYOZÁSÁNAK ÚJ SZEMPONTJAI.....	16
1.3.1. Az idegi szabályozási hypothesis.....	16
1.3.2. Az agyi mikroerek közelében létrejövő neuronális aktivitás hatására felszabaduló neurotransmitterek lehetséges hatása az agyi keringésre.....	18
1.4. A NEUROVASCULARIS KAPCSOLAT HUMÁN VIZSGÁLATÁNAK LEHETŐSÉGEI.....	18
1.4.1. fMRI.....	18
1.4.2. PET és SPECT	19
1.4.3. NIRS	20
1.4.4. Ultrahang technikák	21
1.5. ARTERIA CEREBRI POSTERIOR ANATÓMIÁJA	29
2. CÉLKITŰZÉSEK.....	30
2.1. MOTIVÁCIÓ. CÉLKITŰZÉSEINK TUDOMÁNYOS HÁTTERE	30
2.1.1. A neurovascularis kapcsolat vizsgálata - Olvasás indukálta occipitalis kérgi aktiváció hatására kialakuló áramlási válasz az arteria cerebri posteriorban látókban és vakokban	30
2.1.2. Az akut alkoholfogyasztás hatása a cerebrális hemodinamikai változásokra egészséges személyekben orthostaticus stressz (HUT teszt) során	32
2.2. MEGVÁLASZOLANDÓ KÉRDÉSEK	34
3. VIZSGÁLATI SZEMÉLYEK ÉS MÓDSZEREK	35
3.1. A NEUROVASCULARIS KAPCSOLAT VIZSGÁLATA - OLVASÁS INDUKÁLTA OCCIPITALIS KÉRGI AKTIVÁCIÓ HATÁSÁRA KIALAKULÓ ÁRAMLÁSI VÁLASZ AZ ARTERIA CEREBRI POSTERIORBAN LÁTÓKBAN ÉS VAKOKBAN.....	35

3.1.1. Személyek	35
3.1.2. Funkcionális TCD és VEP vizsgálatok.....	36
3.1.3. Kísérleti elrendezés	38
3.2. AZ AKUT ALKOHOLFOGYASZTÁS HATÁSA A CEREBRÁLIS HEMODYNAMIKAI VÁLTOZÁSOKRA EGÉSZSÉGES SZEMÉLYEKBEN ORTHOSTATICUS STRESSZ (HUT TESZT) SORÁN.....	42
3.2.1. Személyek	42
3.2.2. Kísérleti protokoll	43
3.2.3. Statisztikai analízis.....	46
4. EREDMÉNYEK	47
4.1. A NEUROVASCULARIS KAPCSOLAT VIZSGÁLATA - OLVASÁS INDUKÁLTA OCCIPITALIS KÉRGI AKTIVÁCIÓ HATÁSÁRA KIALAKULÓ ÁRAMLÁSI VÁLASZ AZ ARTERIA CEREBRI POSTERIORBAN LÁTÓKBAN ÉS VAKOKBAN.....	47
4.1.1. Az abszolút áramlási sebesség kiindulási értékei	47
4.1.2. Abszolút áramlási sebességváltozások olvasás során	48
4.1.3. Relatív áramlási sebességváltozások olvasás során.....	50
4.1.4. Maximális relatív áramlási sebességváltozások olvasás során	52
4.1.5. VEP.....	52
4.2. AZ AKUT ALKOHOLFOGYASZTÁS HATÁSA A CEREBRÁLIS HEMODYNAMIKAI VÁLTOZÁSOKRA EGÉSZSÉGES SZEMÉLYEKBEN ORTHOSTATICUS STRESSZ (HUT TESZT) SORÁN.....	54
4.2.1. A HUT teszt hatásai a hemodinamikai paraméterekre alkoholfogyasztás előtt és után.....	54
4.2.2. A vérnyomás a szív és az a. cerebri media szintjében	56
4.2.3. Az mBPMCA és MFVMCA értékek HUT teszt által kiváltott relatív változásainak összehasonlítása az alkoholbevitel előtti kontroll és az alkoholfogyasztás utáni teszt periódusban	57
4.2.4. Az alkohol hatása a cerebrovascularis resistantia index HUT teszt által okozott változására.....	57
5. MEGBESZÉLÉS.....	59
5.1. A NEUROVASCULARIS KAPCSOLAT VIZSGÁLATA - OLVASÁS INDUKÁLTA OCCIPITALIS KÉRGI AKTIVÁCIÓ HATÁSÁRA KIALAKULÓ ÁRAMLÁSI VÁLASZ AZ ARTERIA CEREBRI POSTERIORBAN LÁTÓKBAN ÉS VAKOKBAN.....	59
5.1.1. A TCD előnyei és hátrányai a neuronális aktiváció által indukált áramlási válasz vizsgálatban – tanulmányunk korlátai	61
5.1.2. Abszolút áramlási sebességértékek.....	61
5.1.3. Olvasás által indukált PCA áramlásváltozás.....	63
5.1.4. Következtetés.....	64

5.2. AZ AKUT ALKOHOLFOGYASZTÁS HATÁSA A CEREBRÁLIS HEMODINAMIKAI VÁLTOZÁSOKRA EGÉSZSÉGES SZEMÉLYEKBEN ORTHOSTATICUS STRESSZ (HUT TESZT) SORÁN.....	65
5.2.1. Vizsgálatunk korlátai	66
5.2.2. A HUT teszt hatása a hemodinamikai paraméterekre.....	67
5.2.3. Az alkohol hatásai a HUT teszt által kiváltott hemodinamikai változásokra	67
5.2.4. Az alkohol hatása az agyi véráramlás és a cerebrovascularis resistentia változásaira HUT teszt során	69
5.2.5. Következtetés.....	71
6. ÖSSZEFOGLALÁS - ÚJ EREDMÉNYEK, MEGÁLLAPÍTÁSOK.....	72
7. IRODALOMJEGYZÉK.....	74
7.1. HIVATKOZOTT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE.....	74
7.2. AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁBAN SZÜLETETT SAJÁT KÖZLEMÉNYEK KENÉZY KÖNYVTÁR ÁLTAL HITELESÍTETT JEGYZÉKE.....	84
8. TÁRGYSZAVAK	85
9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	86
10. FÜGGELÉK.....	87

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

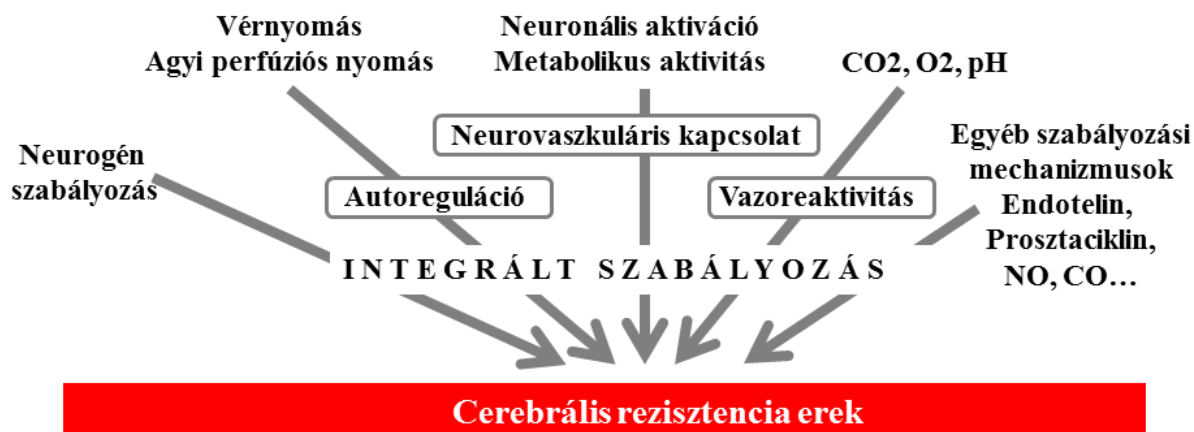
a.: artéria
CBF: agyi véráramlás
CO szén-monoxid
CO₂: szén-dioxid
COX: cyclooxygenase
CT: computer tomográfia
CVRI: cerebrovascularis resistencia index
DBP: diastolés vérnyomás
dHb: deoxyhemoglobin
fTCD: funkcionális transzkraniális Doppler
HR: szívfrekvencia
HUT: head-up tilt teszt
ICA: arteria carotis interna
mBP: artériás középvérnyomás
mBPMCA: az arteria cerebri media szintjére korrigált artériás középvérnyomás
MCA: arteria cerebri media
MFV: átlagos áramlási sebesség (mean flow velocity)
MFVMCA: az arteria cerebri mediában mérhető átlagos áramlási sebesség
MR: mágneses rezonancia
NIRS: near-infrared spektroszkópia
NO: nitrogén-monoxid
NOS: nitrogén monoxid syntase
oHb: oxyhemoglobin
PCA: arteria cerebri posterior
PET: pozitron emissziós tomográfia
PI: pulzatilitási index
SBP: systolés vérnyomás
SPECT: single-photon emissziós computer tomográfia
VEP: vizuális kiváltott válasz potenciál

1. BEVEZETÉS ÉS IRODALMI HÁTTÉR

1.1. AZ AGYI EREK KERESZTMETSZETÉT ÉS AZ AGYI VÉRÁRAMLÁST BEFOLYÁSOLÓ FONTOSABB MECHANIZMUSOK

Az agyi resistencia erek keresztmetszetének változása révén az agy vérellátása a vérnyomás tág határai között relatíve állandó, ugyanakkor a regionális agyi vérátáramlás a mindenkori körülményekhez, például a neuronális aktivitás változásához és a következményes metabolikus változásokhoz gyorsan tud alkalmazkodni. A változó vérnyomásértékek mellett az agyi vérellátás állandóságát biztosító mechanizmust autoregulációnak, míg a neuronális aktiváció kiváltotta lokális vérátáramlás növekedésért felelős folyamatot neurovascularis kapcsolatnak nevezzük. Mind az autoregulatio, mind a neurovascularis kapcsolat a cerebrális resistencia erek vasoconstrictiós és vasodilatációs képességén alapul, mely bonyolult szabályozás alatt áll (Rosengarten és mtsai., 2002; Paulson és mtsai., 1990; Tomita és mtsai., 2002.; Ryan és Rubanyi, 1992).

Az agyi erek tónusát és ezen keresztül az agyi régiók vérellátását három alapvető mechanizmus határozza meg: egyrészt az érfali simaizomsejtek saját, intrinsic tulajdonságai (myogén szabályozás), másrészt az erek közelében elhelyezkedő neuronok és astrocyták anyagcsereviszonyai (metabolikus szabályozás), végül a perivascularis idegek erekre gyakorolt hatásai (idegi szabályozás) (Sándor, 2015). Ezeken kívül meg kell még említenünk az egyéb, főként endothel eredetű humorális faktorokat és az extrinsic tényezők nem elhanyagolható hatásait is. Bár kísérleti körülmények között a fent említett tényezők, mint a megváltozott intraluminalis nyomás, a neuronális aktiváció következtében megnőtt szöveti metabolizmus, a perivascularis idegek, a különböző humorális faktorok, vérgázok és extrinsic ágensek agyi resistencia erekre és így az agyi véráramlásra gyakorolt hatása elkülöníthető, a mindennapi élet során a fenti hatások eredőjeként, egy integrált szabályozás révén alakul ki az agyi mikroerek átmérője, s ezáltal a cerebrovascularis resistencia (**1. ábra**). Munkánkban a fent említett mechanizmusok közül a neurovaszkuláris kapcsolat és az autoregulatio tanulmányozását tűztük ki célul. Ezen belül, látókban és vakokban az olvasás és Braille-olvasás kiváltotta látókérgi aktiváció hatását vizsgáltuk az arteria cerebri posteriorban bekövetkező áramlásra, illetve HUT teszt során a csökkent cerebrális perfúziós nyomás mellett tanulmányoztuk az akut alkoholfogyasztás agyi autoregulációra kifejtett hatását. Az alábbiakban az agyi mikroerek tónusát befolyásoló tényezők agyi véráramlás szabályozásában betöltött szerepét ismertetem.



1. ábra. A cerebrális resistencia erek átmérőjét befolyásoló mechanizmusok. Az ábra arra hívja fel a figyelmet, hogy bár az agyi vérátáramlást meglehetősen sokféle tényező befolyásolja, ezek mindegyike a cerebrális rezisztenciareken hat. Ez azt jelenti, hogy az ábrán jelzett faktorok eredőjeként, egy integrált szabályozás révén alakul ki az agyi mikroerek átmérője, s ezáltal a cerebrovascularis resistencia és a regionális vérátáramlás.

1.1.1. Myogén szabályozás

A simaizomréteggel rendelkező precapillaris érszakaszok az intraluminalis nyomás növekedésére érfali constrictióval, az intraluminalis nyomás csökkenésére pedig dilatációval válaszolnak. Ez az úgynevezett Bayliss-effektus, amely a szervezetből eltávolított erekben, in vitro körülmények között is kimutatható. A fenti mechanizmus hátterében feltehetően az áll, hogy a tunica intima endothelialis sejtjei a feszülés hatására paracrin módon jelet küldenek a simaizomsejteknek, melyek membránjának feszültségfüggő Na^+ csatornái megnyílnak, ezáltal a beáramló Na^+ ionok a sejtet depolarizálják. Emellett a térfogat regulált klorid ion csatornák és a feszülés érzékeny non-szelektív kation csatornák is aktiválódnak, melyek működése az L típusú (feszültség dependens) Ca^{2+} csatornák megnyitását, s így a cytoplasma Ca^{2+} koncentrációjának növekedését eredményezi, és végső soron ez vezet a myocyták contractiójához (Tomita és mtsai., 2002).

A Bayliss effektusnak kiemelkedő szerepe van az agyi véráramlás autoregulációjában. Ez egy olyan önszabályozó mechanizmus, mely magas agyi perfúziós nyomásértékeknél a resistencia erek vasoconstrictiója, míg alacsony nyomás esetén a kiserek vasodilatációja révén képes az agyi perfúziós nyomás széles határai között az agyi véráramlást közel állandó értéken tartani. Az autoregulatio tehát alacsony perfúziós nyomás esetén a vasodilatatio révén védi az agyszövetet a hypoxiától, magas perfúziós nyomás esetén pedig az erek vasoconstrictióján keresztül gátolja a cerebralis ödéma kialakulását. Az autoregulatio alsó határa kb. 60-70 Hgmm, míg felső határa 140-150 Hgmm körüli artériás középnyomás

értéknél van. Az autoregulációban fő szerepet játszó érfalon belüli, intrinsic myogén tényezők mellett a resistentia erek átmérőjét metabolikus változások, perivascularis neurogén tényezők és egyéb humorális hatások egyaránt jelentősen módosíthatják (Edvinsson és Krause, 2002).

1.1.2. Metabolikus szabályozás

A regionális/lokális agyi véráramlás szabályozásában a központi idegrendszer sejtjeinek anyagcseretermékei és egyéb kémiai tényezők kiemelkedő szerepet játszanak. A metabolikus szabályozási elképzelés szerint, az agy valamely területének az aktivációja az adott területben lévő neuronok és astrocyták anyagcséréjének fokozódását eredményezi. A fokozott metabolizmus következtében nő a vasodilatator hatású anyagcsere termékek koncentrációja, mely a lokális vasodilatatio következtében a regionális véráramlás növekedését okozza (Fukuuchi és mtsai., 2001). Ezt a metabolizmus és regionális véráramlás közötti kapcsolatot neurovascularis kapcsolatnak nevezzük.

Élettani körülmények között a glukóz az agy legjelentősebb energiaforrása, de éhezés és extrém aktivitásfokozódás esetén (pl. status epilepticus) aminosavak felhasználására is sor kerülhet. Az agy glukózt csak minimális mértékben raktároz, ezért az agyi véráramlás megszűnésekor a rendelkezésre álló glukóz és glikogén néhány perc alatt felhasználódik. Emiatt az agy normális működéséhez folyamatos vérellátás szükséges, mely biztosítja a sejtek glukóz ellátását. Mivel aerob körülmények között a glukóz lebontása és az ATP termelés oxidatív foszforilációval történik, az agyszövet működéséhez oxigénre is szükség van. Ha az agy hypoglycemiával és hypoxiával szembeni érzékenységét összehasonlítjuk, akkor megállapíthatjuk, hogy az agy jóval hosszabb ideig képes elviselni a hypoglycaemiát irreverzibilis károsodás nélkül, mint a hypoxiát.

Az artériás vér partialis oxigénnyomásának és az agyszövet lokális O_2 -koncentrációjának a csökkenése agyi vasodilatációt és véráramlás növekedést, míg a PaO_2 növekedése vasoconstrictiót és véráramlás csökkenést von maga után. Meg kell jegyezni, hogy az agyszövet O_2 fogyasztásának kisfokú növekedését csak aránytalanul nagymértékű véráramlás-fokozódás képes biztosítani. Ennek hátterében feltehetően az a megfigyelés áll, hogy áramlásfokozódás esetén a vérből kivonható oxigén mennyisége kisebb mértékben nő, mint a véráramlás (Lipton, 1999).

Az agyi resistentia erek egyik legerősebb dilatatora a neuronok fokozott anyagcséréje során termelődő szén-dioxid (CO_2). A lokális szöveti CO_2 -koncentráció 1%-os növekedése a $PaCO_2$ 30-80 Hgmm-es tartományában kb. 5%-os agyi véráramlás-fokozódást von maga

után, ugyanakkor hyperventilatio során a hypocapnia okozta vasoconstrictio révén az agy véráramlása akár 30-40%-kal is csökkenhet (Fukuuchi és mtsai., 2001).

A szén-dioxidon túl a K^+ és a H^+ ionok is jelentős vasodilatator hatással rendelkeznek. A lokális szöveti pH csökkenése és a K^+ szint emelkedése véráramlás növekedést von maga után. A K^+ a sejtek aktivációja során kialakuló depolarizáció következtében az intracelluláris térből az extracelluláris compartmentbe áramlik, s így okoz aktivitás-függő áramlásnövekedést. Bár a CO_2 számára a vér-agy gát átjárható, valószínű, hogy a lokális szén-dioxid-koncentráció növekedése a lokális extracelluláris kémhatás savi irányba történő módosítása révén okozza az agyi erek simaizomzatának ellazulását, s így vezet az áramlás fokozódásához. Ugyanakkor az artériás H^+ ion-koncentráció változása önmagában, vagyis a $PaCO_2$ megváltozása nélkül nem változtatja meg az agyi erek kaliberét, mivel az endothelsejt réteg a H^+ ionok számára nem átjárható.

Az ATP felhasználása során keletkező adenosin vasodilatator hatása nemcsak a cardiovascularis, hanem a cerebrovascularis rendszerben is jelentős. A rendelkezésre álló adatok alapján nem kétséges, hogy az adenosin in vitro, izolált nagyagyi artériákon és pialis arteriolákon is szignifikáns értágulatot eredményez. Az adenosin hatása a cerebrovascularis rendszerben az agyi mikroereken kimutatott A_1 és A_2 receptorokon keresztül valósul meg. Emberen végzett PET-vizsgálatok során igazolták, hogy az adenosin intravénás infúziója közel 50%-os, homogén agyi véráramlás-növekedést hozott létre (Edvinsson és mtsai., 1993).

1.1.3. Idegi szabályozás

Régóta ismert, hogy az agyi erek falához synapticus vesiculákban gazdag perivascularis idegek futnak. A synapticus vesiculákban többféle neurotransmittert tudtak kimutatni, melyeknek a receptorait is megtalálták az agyi erek falában, s megállapították, hogy a myogén és metabolikus szabályozás mellett az idegi szabályozás is fontos szerepet tölt be az agyi vérkeringés regulációjában (Bennett és Gardiner, 1996).

Az elmúlt évtizedekben bebizonyosodott, hogy az agyi erekhez sympatheticus és parasymphaticus idegek futnak, s a vizsgálatok igazolták, hogy a sympatheticus idegek ingerlése csökkenti, a parasymphaticus rostok ingerlése pedig fokozza az agyi véráramlást (Ryan és Rubanyi, 1992; Paulson és mtsai., 1990).

Az agyi erekhez futó peripheriás eredetű idegrostok sympatheticus, parasymphaticus, valamint trigeminalis eredetű sensoros rostok lehetnek. Emellett a központi idegrendszer több területéről, mint a locus coeruleusból, a nucleus fastigiiból, a dorsalis raphe magvakból, s a

medulla oblongata területéről futnak rostok az agyi erekhez (Sándor, 2015).

A sympatheticus eredetű postganglionaris rostok egészen a precapillaris resistencia erekig beidegzik az artériás oldalt. Jól ismert, hogy az elülső keringési rendszer, vagyis a carotis rendszer sympatheticus beidegzése jóval gazdagabb, mint a hátsó, vertebrobasilaris rendszeré (Bennett és Gardiner, 1996).

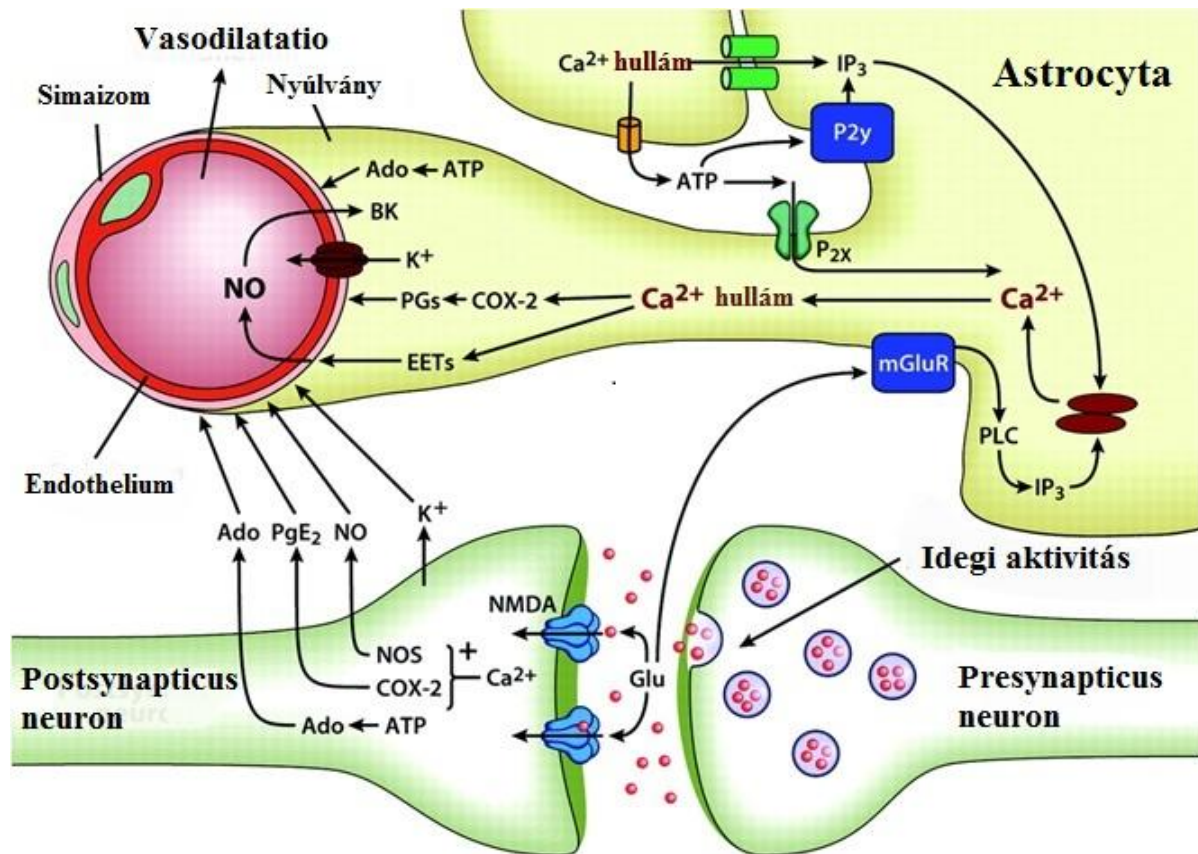
Míg a sympatheticus rendszer vesiculáiról kimutatták, hogy noradrenalinot tartalmaznak, addig a nem sympatheticus eredetű idegvégződések vesiculáiban 5-hydroxitriptamint, acetilcholinot, és különböző peptideket találtak (Bennett és Gardiner, 1996). A neurotransmitterek azonosítása a perivascularis idegvégződésekben azt eredményezte, hogy az idegrostok korábbi centralis és peripheriás, sympatheticus és parasympathicus, vasoconstrictor és vasodilatator felosztása mellett egyre inkább a neurotransmitter tartalom alapján történik a klasszifikáció. Mi több, az újabb és újabb neurotransmitterek és neuromodulátor molekulák felfedezésével a már jól ismert adrenerg, cholinerg, serotoniner, dopaminerg rostok mellett nitrogén-monoxidot tartalmazó nitrit-oxiderg és különböző peptiderg idegvégződések is leírtak (Ryan és Rubanyi, 1992; Sándor, 2015).

A peptiderg rostokról kimutatták, hogy hatásuk nem egyszerűsíthető le a két alapvető érválásra, vagyis a vasoconstrictióra és a vasodilatatióra, mivel moduláló hatásuk révén képesek befolyásolni az egyéb neurotransmitterek hatását. A neuropeptidek általában más neurotransmitterekkel és/vagy más neuropeptidekkel együtt vannak jelen. A sympatheticus idegekben a vasoconstrictor természetű noradrenalin mellett a szintén constrictor hatású szerotonin és neuropeptid Y, míg a parasympathicus idegekben a vasodilatator hatású acetilcholin mellett az ugyancsak dilatator vasoactiv intestinalis polypeptid és a nitrogén-monoxid található. A sensoros idegekben szintén vasodilatatiót előidéző peptideket mutattak ki, ezek a substance P, neurokinin A, calcitonin gene related peptid és cholecystokinin (Paulson és mtsai., 1990).

Itt kell megjegyezni, hogy az agy legfontosabb excitatoricus neurotransmitterének számító glutamátot tartalmazó rostokat nem sikerült kimutatni és az agyi mikroereken sem találtak specifikus glutamát receptorokat, mi több direkt érhataást sem tudtak kimutatni nagy glutamát koncentráció mellett sem (Ryan és Rubanyi, 1992).

A glutamát a fentiek ellenére mégis vasodilatatiót és következményes vérátáramlás növekedést eredményez, melyet NMDA-receptor blokkolók gátolnak. A fentiekből érthető, hogy a glutamát okozta érválasz indirekt úton valósul meg: a glutamát az NMDA receptorhoz kapcsolódva növeli az intracellularis Ca^{2+} szintet, ami a neuronális nitrogén-monoxid syntase (nNOS) és a foszfolipáz A2 aktivációját eredményezi. Az nNOS aktiváció a nitrogén-

monoxid (NO), a foszfolipáz A2 az arachidonsav és ezen keresztül vasoactiv prosztaglandinok képződéséért felelős (2. ábra) (Tomita és mtsai., 2002).



2. ábra. A glutamát indirekt érhatásának mechanizmusa. A glutamát az NMDA receptorhoz kapcsolódva a postsynapticus neuronban növeli az intracellularis Ca^{2+} szintet, ami a neuronális nitrogén-monoxid syntase (nNOS) és a foszfolipáz A2 aktivációján keresztül nitrogén-monoxid (NO) és vasoactiv prosztaglandinok képződéséért felelős. Emellett az astrocyta metabotrop glutamát receptorához kötődve a foszfolipáz C és az inozitol-trifoszfát útvonalon hatva növeli az astrocyta citoplazmatikus Ca^{2+} szintjét, s ezáltal az astrocyta perivascularis végtalpakon vasodilatatív molekulák felszabadulását eredményezi. Brenner ábrája nyomán, módosítva. (Brenner SR. Neurovascular unit dysfunction: a vascular component of Alzheimer disease? Neurology. 2008;70(3):243-4.)

Mint korábban említettem, a perivascularis idegek transzmitterein és az anyagcsere metabolitokon túl egyéb kémiai anyagok is jelentős szerepet játszanak az agyi keringés szabályozásában (3. ábra).

SUBCORTICALIS TERÜLETEK	AGYKÉREG	VASOACTIV MEDIÁTOR	RECEPTOR	VASOMOTOROS VÁLASZ
	Mikroér			
	Interneuron	NO, ACh, VIP, GABA	–, M5, VPAC1 GABA _A	Dilatáció Dilatáció
	ACh glu	NPY, SOM	Y1, SSR2/4?	Kontrakció
	5-HT	NO	–	Dilatáció
	NA	ACh	M5	Dilatáció
	glu	5-HT	5-HT _{1B}	Kontrakció
Astrocyta	PGE ₂	EP4	Dilatáció	
	20-HETE	?	Kontrakció	

3. ábra. Az agy mikroereire ható vasoaktiv mediátorok hatása. Cauli és Hamel ábrája nyomán, módosítva. (Cauli B, Hamel E. Revisiting the role of neurons in neurovascular coupling. *Front Neuroenergetics*. 2010;2:9.)

1.1.4. Egyéb, az agyi mikroerek átmérőjét befolyásoló tényezők

1.1.4.1. Prostaglandinok és más eikozanoidok

Az arachidonsav metabolitjai fontos szerepet játszanak az agyi érátmérők szabályzásában. Az arachidonsav több enzim szubsztrátja: átalakítását a lipoxigenase, a cytochrom P450, vagy a cyclooxygenase (COX) enzimek végezhetik, s a keletkezett termékeket eikozanoidoknak nevezzük. Az agyi keringésre ható eikozanoidok közül külön kell foglalkoznunk a cyclooxygenase és a prostaglandin-H-synthase útvonalon képződő prostanoidokkal. A különböző sejtekben, attól függően, hogy az adott sejtben az arachidonsav és a prostaglandin metabolizmusáért felelős enzimek közül melyek találhatóak, más és más hatású molekulák képződnek (pl. az endothelsejtek főként prosztaciklint, a thrombocyták pedig thromboxánt szintetizálnak). Egyes prostanoidok vasodilatációt, míg mások vasoconstrictiót eredményeznek: vasodilatator hatású a PGI₂, a PGE₂ és a PGD₂, míg aTXA₂ és a PGF₂ vasoconstrictor hatással bír (Bennett és Gardiner, 1996).

1.1.4.2. Endogén szén-monoxid (CO)

A CO a haemből haem-oxigenase enzim hatására képződik. Egyrészt a CO az érfali simaizomzat relaxációját eredményezve vasodilatációt okoz, másrészt képes az NO-synthase-hoz kötődni és az NO-szintézis gátlása révén vasoconstrictiót is eredményezhet. Állatkísérletben kis koncentrációjú CO belélegeztetése fokozta az agyi véráramlást, mely hatás az endotheltől független volt (Sándor, 2016).

1.1.4.3. Nitrogén-monoxid (NO)

Az NO az egyik leggyakrabban vizsgált vasodilatator. Az NO szintézisét az NO-syntase (NOS) enzim végzi. A NOS különböző isoformái (konstitutív, indukálható, endothelialis, neurális formák) többféle szövetben megtalálhatók. A központi idegrendszer sejtjeiben és az endothelben az állandóan aktív, „konstitutív” forma működik. Az enzim sejtmembránhoz kötött, így az NO gyorsan az extracellularis térbe kerül. Félélettideje rövid, csupán másodpercekben mérhető. Gáz halmazállapotú lévén, akadály nélkül átdiffundál a membránokon. Számos molekula (acetilcholin, serotonin, hisztamin, bradykinin, substance P, neuropeptid Y) az NO koncentráció emelése révén képes vasodilatatiót kiváltani (Bennett és Gardiner, 1996).

Az NO fő termelődési helye az endothelsejt, ahonnan az érfal simaizomrétegébe képes diffundálni és hatását ott fejt ki. Szerepet játszik mind az agy nyugalmi véráramlásának fenntartásában, mind a különböző stimulusokra jelentkező vasodilatativ érválasz kialakulásában. Az NO gátlása fokozza a peripheriás ellenállást és csökkenti az agyi véráramlást, s gyakorlatilag teljesen megszünteti a CO₂ indukálta agyi vasodilatatiót. Ennek az a magyarázata, hogy az NO szükséges a CO₂ kiváltotta vasodilatációban kulcsszerepet játszó érfali simaizom ATP függő és Ca²⁺ függő K⁺ csatornái működéséhez.

További endothelfüggő vasodilatator anyagok a prosztaciklin és az endothel eredetű hyperpolarizáló faktor.

1.1.4.4. Endothelin-1 (ET-1)

Az eddig ismert legerősebb endothel eredetű vasoconstrictor az ET-1, amely jelentősen emeli a systemás vérnyomást. Szekréciónja az endothel sejtek basalis membránja, vagyis az érfal felé történik. Az érfali simaizomsejtekben specifikus ET-1-receptorok találhatóak, melyek a phospholipase-C-t aktiválják, és az inositol-triphosphat útvonalon növelik az intracellularis Ca²⁺ koncentrációt, s így váltanak ki vasoconstrictiót (Ryan és Rubanyi, 1992).

További endothelfüggő vasoconstrictor a szuperoxid-anion és a hypoxia által indukált endothel eredetű constrictor faktor, mely hatását feszültségfüggő Ca²⁺ csatornákon fejt ki.

1.2. EXTRINSIC FAKTOROK SZEREPE AZ AGYI KERINGÉS SZABÁLYOZÁSÁBAN

1.2.1. Koffein

A kávéfogyasztás olyan fiziológiai változásokat eredményez, mely a vérnyomás növekedéséhez, a szimpatikus idegrendszer aktivitásfokozódásához, s az agyi erek vasoconstrictiójához vezet. Vizsgálatok kiderítették, hogy a koffein a hatását részben idegi mechanizmussal fejti ki (Wu és mtsai., 2014), emellett az adenosin receptorok antagonizmusa révén az agyi erek vasoconstrictióját okozza (Sasaki és mtsai., 2016).

Az agyi vasoconstrictio miatt a koffein szignifikánsan csökkenti az agyi vérátáramlást (CBF), de ez a hatás a fogyasztási szokásoktól is függ (Kennedy és Haskell, 2011). A krónikus koffein fogyasztás adaptációt okoz az erek adenosin receptor rendszerében, kompenzálva a koffein vasoconstrictiv hatását. Ezért a magas dózisú koffeinfogyasztók körében kisebb a koffein agyi véráramlásra kifejtett hatása, mint a közép és enyhe kávéfogyasztók között. A rendszeres koffeinfogyasztók esetében tehát az agyi vérátáramlást csökkentő hatás a toleranciának köszönhetően kisebb. Az akut és krónikus koffeinfogyasztás neurovascularis kapcsolatra kifejtett hatása részleteiben nem ismert (Topcouoglu, 2012).

A fentiekén túl a diastolés vérnyomás, szívfrekvencia, plazma epinephrin és norepinephrin szint kisebb növekedése, valamint szubjektív izgatottság megfigyelhetőek voltak kávéfogyasztást követően (Cameron és mtsai., 1990; Couturier és mtsai., 2000).

A tudományos irodalomban nemcsak a kávé, hanem a kevesebb koffeint tartalmazó fekete tea agyi véráramlásra gyakorolt hatásáról is vannak adatok. MRI-vel mérve a fekete tea a szürkeállomány vérátáramlását csökkentette, míg koffeinmentes tea fogyasztásakor ez nem volt megfigyelhető (Vidyasagar és mtsai., 2013).

1.2.2. Alkohol

A krónikus alkoholizmus csökkent agyi véráramlással (CBF) és metabolizmussal jár, hasonlóan a szedatívumok és nyugtatók hatásához (Mathew és Wilson, 1991). A fokozott alkoholfogyasztás az agyi infarctus rizikóját 1,5-3,5-szeresére, az agyvérzését 2-3-szorosára emeli. Haemorheológiai szempontból fontos, hogy az etanol in vitro csökkenti a vörösvérsejt-flexibilitást.

Az alkoholnak az alapvető hemodinamikai paraméterekre gyakorolt akut hatásait tekintve a tudományos eredmények meglehetősen heterogének. Az alkoholfogyasztás utáni órákban korábbi tanulmányok jelentettek megnövekedett (Grassi és mtsai., 1989; Ireland és

mtsai., 1984; Rush és mtsai., 1989) vagy változatlan (Maule és mtsai., 1993) szívfrekvenciát, és megnövekedett (Grassi és mtsai., 1989; Ireland és mtsai., 1984; Morvai és mtsai., 1988), csökkent (Barden és mtsai., 2013; Rush és mtsai., 1989) vagy változatlan (Maule és mtsai., 1993) vérnyomásértékeket. A heterogén eredmények háttérében feltehetően az áll, hogy az alkoholbevitel az alkoholfogyasztás után eltelt időtől és az elért véralkohol koncentrációtól függően különböző irányú és mértékű hemodinamikai változásokat eredményezhet. A tudományos irodalomban leginkább elfogadott teória, hogy akut alkoholfogyasztás hatására csökken a szimpatikus aktivitás (Carter és mtsai., 2011), csökken a vasoconstrictor eicosanoidok szintje (Barden és mtsai., 2013), s csökken a szisztémás vasoconstrictio (Narkiewicz és mtsai., 2000). Az agyi vérátáramlást illetően az akut alkoholbevitel csökkentheti a cerebrovascularis rezisztenciát, s ezáltal növelheti az agyi vérátáramlást egészséges személyekben. Ezzel egybehangzóan mások is az agyi véráramlás növekedését írták le kis dózisu alkohol hatására (Sano és mtsai., 1993; Schwartz és mtsai., 1993; Tolentino és mtsai., 2011).

A fentieken túl az alkoholfogyasztás az egyik ismert kiváltó oka az orthostaticus dysfunkciónak, ami neurocardiogen syncope-hoz vezethet (Narkiewicz és mtsai., 2000; Tateoka és mtsai., 2007; Takahashi és mtsai., 2008; Carter és mtsai., 2011). Az akut alkoholfogyasztásnak ezt a hatását az izmokat beidegző szimpatikus idegrendszer aktivitásának a csökkenésével (Carter és mtsai., 2011), a vasoconstrictorok alacsonyabb szintjével, s a szisztémás vasoconstrictio csökkenésével (Narkiewicz és mtsai., 2000) magyarázzák.

Megjegyzendő, hogy az akut alkoholfogyasztásról a közelmúltban megállapították, hogy már egy órával az alkohol bevitelét követően növeli a stroke kockázatát (Mostofsky és mtsai., 2016).

1.2.3. Nikotin

A dohányzás elleni küzdelem ellenére, a dohányzás még mindig világszerte elterjedt, hozzájárulva ezzel nemcsak a dohányzók, de a passzív dohányosok egészségének károsításához is. Jól ismert, hogy a dohányzás a szívbetegség, a stroke és az alsó végtagi perifériás érbetegség komoly rizikófaktora, mely rizikó az elszívott cigaretták számával és a dohányzás időtartamával arányosan nő (Burns, 2003). A krónikus dohányzás nemcsak az agyi infarktus, hanem a subarachnoidalis vérzés rizikóját is jelentősen emeli (Bell és Symon, 1976).

A dohányzás okozta vascularis károsodás hátterében komplex folyamat áll: a dohányzás endothelialis dysfunctiót, thrombocyta aktivációt okoz, fokozza a gyulladási folyamatokat, hypercoagulabilitáshoz és végül atherosclerosishoz vezet (Vapaatalo és Mervaala, 2001). A fentiekén túl hozzájárul a szabad gyökök fokozott képződéséhez és ezáltal csökkenti az NO bioaktivitást (Raij, DeMaster és Jaimes, 2001). Az endothelialis dysfunctio, a fokozott thrombocyta aktiváció és a csökkent NO bioaktivitás következtében a dohányosokban fokozott a vasoconstrictió hajlam (Lassila és mtsai., 1988). Számos tanulmányban vizsgálták a krónikus dohányzás agyi keringésre gyakorolt hatását (Kubota és mtsai., 1983; Rogers és mtsai., 1983; Rogers, Meyer, Judd, és Mortel, 1985; Yamashita, Kobayashi, és Yamaguchi, 2000), s ezek a vizsgálatok egybehangzóan alacsonyabb nyugalmi vérátáramlást igazoltak.

1.3. A NEUROVASCULARIS KAPCSOLAT SZABÁLYOZÁSÁNAK ÚJ SZEMPONTJAI

1.3.1. Az idegi szabályozási hypothesis

Az elmúlt két évtizedben a neurovascularis kapcsolat hátterében egyre kevésbé fogadják el a metabolikus szabályozás elsődleges szerepét. Ennek két fő oka, hogy az agyszövet aktivitását kísérő véráramlás növekedés sokkal nagyobb, mint ami az anyagcsere fokozódása, valamint az O₂-felhasználás alapján várható lenne, továbbá az áramlásváltozás sokkal gyorsabban következik be, mint ahogy a vasodilatációért felelős metabolikus végtermékek koncentrációja emelkedne. Ez azt jelenti, hogy a neuronális aktiváció kiváltotta áramlásnövekedés és a metabolikus változások sem mértékükben, sem időbeli lefolyásukban nincsenek egymással összhangban (Ryan és Rubanyi, 1992).

A centralis neuronok másodperc tört része alatt bekövetkező gyors aktivációját az agyi véráramlás változása 1-2 másodperc alatt követi. Ez a gyors aktiváció gyors energiatermelést kíván, mely feltehetően az oxidatív foszforilációnál sokkal kevésbé gazdaságos, de jóval gyorsabb glycolysisen keresztül valósul meg. Feltételezik, hogy ebben a folyamatban az astrocytáknak jelentős szerepük van. Bár az agy kevés glikogént raktároz, de az főként az astrocytákban történik, ahol a glikogén és glukóz lebontása az anaerob glycolysis révén gyors ATP termelést tesz lehetővé. A neurovascularis kapcsolat során a glycolysis fontosságát támogatja az a tény is, hogy a fokozott agyi aktivitás kiváltotta anyagcsere változás és a regionális agyi véráramlás-fokozódás meglehetősen kismértékű O₂-fogyasztással jár, ugyanakkor jól korrelál a szöveti glukóz-felhasználással (Edvinsson és

mtsai., 1993, Sándor, 2015).

Ez persze nem jelenti azt, hogy a neurovascularis kapcsolat során a metabolikus faktorok ne játszanának fontos szerepet a véráramlás megfelelő szintjének a fenntartásában, de mindenképpen azt sugallja, hogy a kezdeti gyors metabolikus és áramlási változások háttérében egy, mind az anyagcserére, mind a keringésre igen gyorsan ható tényező, mégpedig az agyi resistantia erekhez futó idegrostokon keresztül megvalósuló neuralis szabályozás áll (Edvinsson és mtsai., 1993).

Mint már említettük, az agy két különböző mechanizmuson keresztül biztosítja a folyamatos metabolikus szükségletét: egyrészt az agyi autoregulatio által, mely az állandó agyi véráramlást biztosítja az arteriális nyomás széles keretei között, másrészt a neurovascularis kapcsolaton (funkcionális hyperaemia) keresztül, melynek során az agyi vérátáramlás (CBF) és ezáltal a szövetekhez szállított glukóz és oxigén kínálat igazodik az idegi metabolizmus szükségleteihez. Erre a folyamatra példaként szolgálhat a vizuális inger kiváltotta áramlásnövekedés a látókéregben. Vizuális inger hatására a látókéreg neuronjai aktiválódnak, s a resistantia erek vasodilatációjának következtében a látókéregben és következményesen az azt ellátó arteria cerebri posteriorban is növekszik a véráramlás (Howarth, 2014).

Az agyi funkciók fenntartása érdekében az idegi aktivitás és a lokális agyi vérátáramlás között tehát egy precízen koordinált szabályozás érhető tetten, mely mechanizmus neurovascularis kapcsolat (neurovascular coupling) néven ismeretes. A synapticus aktivitás növekedésével a helyi parenchymalis arteriolák dilatációjára következik be a fokozott metabolikus igénynek megfelelően. A neurovascularis kapcsolat az astrocyták által koordinált. Az astrocyta, strukturális nézőpontból, a központi idegrendszer domináns gliasejt típusa, mely szabályozza a synapticus transzmissziót és a neurovascularis kapcsolatot: egyes nyúlványai synapsisokkal vannak kapcsolatban, más nyúlványai véglábakat formálnak a capillarison és arteriolákon. Az astrocyták, a neuronok és a mikroerek közötti szoros anatómiai kapcsolat miatt azt feltételezik, hogy az astrocyták funkcionális szerepet játszanak az érrendszer szabályozásában (Nuriya és Hirase, 2016).

Vizsgálatok igazolták, hogy az idegi aktivitás során felszabaduló neurotransmitterek eléri az astrocyták receptorait, az astrocyta intracellularis Ca^{2+} tartalma nő, melynek következtében a véglábakon felszabadulnak azok a vasoactiv anyagok, amelyek a parenchymalis arteriolák átmérőjét szabályozzák (**2. ábra**). A megnövekedett intracellularis Ca^{2+} koncentráció ATP, D-szerin, és glutamát felszabadulással jár (Muñoz és mtsai., 2015), valamint vasodilatator anyagok secretióját (epoxyeicosatrien-sav, adenosin, nitrogén-

monoxid) eredményezi a perivascularis végtalpából (Jakovecivic és Harder, 2007; Filosa és Blanco, 2007). Hipotézisek szerint az astrocyták modulálják, és nem kiváltják a funkcionális hyperaemiát: vasoactiv vegyületek felszabadítása révén segítenek az agy mikroereinek alaptónusának fenntartásában, és így széles skálán képesek befolyásolni a metabolikus igényeknek megfelelő vérátáramlást (Rosenegger és Gordon, 2015; Filosa és mtsai., 2016). A resistencia erek átmérőjének szabályozásán túl az astrocyták jelentős szerepet játszanak a neurotransmitterek felvételében és újrahasznosításában is (Figley és Stroman, 2011).

1.3.2. Az agyi mikroerek közelében létrejövő neuronális aktivitás hatására felszabaduló neurotransmitterek lehetséges hatása az agyi keringésre

Az elmúlt 3 évtizedben igazolták, hogy a perivascularis idegvégződéseken felszabaduló transzmitterek mellett a neuronális aktiváció hatására a perivascularis tértől távolabb eső synapsisokból felszabaduló és az extracellularis folyadékba kerülő transzmitterek is eljuthatnak az agyi mikroerekhez, s elérhetik az érhatás kiváltásához szükséges koncentrációt (Bennett és Gardiner, 1996).

Fontos megjegyezni, hogy az agykéregben, a felszíntől lefelé haladó resistencia erek különböző szakaszain eltérő neuronális hatások érvényesülhetnek, mely a lokális véráramlás precíz szabályozását biztosítja (Ryan és Rubanyi, 1992).

1.4. A NEUROVASCULARIS KAPCSOLAT HUMÁN VIZSGÁLATÁNAK LEHETŐSÉGEI

Mint láttuk, a neurovascularis kapcsolat egy összetett, precízen szabályozott folyamat, mely az emberi szervezetben többek között fMRI (funkcionális mágneses rezonanciás képalkotás), PET (pozitron emissziós tomographia), SPECT (single photon emissziós computer tomographia), near-infrared spektroszkópia (NIRS) és transcranialis Doppler vizsgálat (TCD) segítségével tanulmányozható.

1.4.1. fMRI

Az fMRI alapjául szolgáló jelenséget Ogawa és munkatársai írták le először 1990-ben. A funkcionális MR képalkotás (fMRI) célja az agy működésének, az agyi idegsejt csoportok aktivációjának térbeli és időbeli leképezése. Így a modern képalkotó diagnosztikában lehetőség van például a látásért, a beszédért és a nyelvhasználatért felelős területek, a

végtagok mozgásakor aktiválódó agyi régiók megjelenítésére egyaránt, de vizsgálhatók a fájdalom és gondolkodás során aktiválódó területek is (Berényi, 2011).

A klinikai gyakorlatban elterjedt fMRI képalkotó technikák alapja az ún. BOLD („blood oxygen level-dependent”, azaz a vér oxigénszintjétől függő) kontraszt megjelenítése. Egyes feladatok elvégzésekor az aktiválódó idegsejt csoportok anyagcsereje és az adott régió lokális vérátáramlása is fokozódik. A megnövekedett véráramlás következtében növekszik az oxigént megkötő oxyhemoglobin (oHb) koncentrációja a kapillárisokban, valamint csökken az oxigént nem tartalmazó deoxyhemoglobin (dHb) vérszintje. Ez a változás „belső” kontrasztanyagként szolgál az fMRI képalkotás során, ugyanis a dHb paramágneses tulajdonsággal bír. Ez a paramágneses hatás kiterjed az ereket övező szövetre is, lokális frekvencia eltolódást és következményes jelcsökkenést okozva a megfelelő paraméterekkel készített T2* felvételeken. Ezáltal az aktív területek fokozott perfúziója következtében az alacsony dHb tartalmú területek magas jelintenzitással elkülöníthetők az agy inaktív, fokozott perfúziót nem mutató, arányaiban magasabb dHb tartalmú területeitől. Ezt nevezzük BOLD kontrasztnak. A változás a neuronális aktiváció után 1-2 másodperc elteltével kezdődik, s maximális hatása kb. 5 másodperc után alakul ki (Berényi, 2011).

Az fMRI során a BOLD kontraszt változása az oxigén metabolizmus, véráramlás, és vértérfogat változás eredőjeként jelenik meg, így az fMRI közvetett módon méri az agyi funkciókat. A módszer térbeli felbontása nagyon jó, különböző agyi régiók keringését tanulmányozva submilliméter pontossággal sikerült meghatározni az aktivált területeket (Fukuda és mtsai., 2016).

1.4.2. PET és SPECT

A nukleáris medicina vizsgálómódszereihez tartozó PET és SPECT vizsgálat a neurológiában leggyakrabban az agyi vérátáramlás vizsgálatát célozza. A PET vizsgálat során speciális, pozitron sugárzó vegyületeket használnak. A PET módszer hátterében az áll, hogy egyes elemek spontán bomlása során pozitronok szabadulnak fel. A pozitron amint egy elektronnal találkozik, az annihilációnak nevezett folyamat során megsemmisül és két azonos energiájú 511 keV-os, egymással ellentétes irányba induló gamma foton keletkezik, melyeket a vizsgált személy körül gyűrű alakban elhelyezkedő PET-scanner detektál. A pozitron bomlást produkáló elemek azonban meglehetősen instabilak, gyorsan elbomlanak. A gyakorlatban a PET vizsgálat céljaira elsősorban a ^{18}F , ^{15}O , ^{13}N és ^{11}C izotópokat használják. Kutatási célokra véráramlást vizsgáló tanulmányokban ezek közül is leginkább a ^{15}O -nel jelölt H_2O

használata terjedt el, aminek intravénás beadását követően a lokális vérátáramlás mérhető. A PET módszernél alkalmazott jelforrások olyan instabilak (a ^{15}O felezési ideje mindössze 2 perc), hogy ezeket a helyszínen kell előállítani, ami egy ciklotron felszerelését és kezelését, valamint az adott molekulákat előállítani képes személyzet és infrastruktúra meglétét igényli. A PET-nek további hátránya, hogy az 1 mm körüli térbeli felbontással rendelkező fMRI-nél lényegesen gyengébb a felbontása, nem beszélve a sokszorosan rosszabb időbeli felbontásról (Wienhard, 2000; Czemin és Phelps, 2002; Datz és mtsai., 1992).

A single-photon emission computer tomography (SPECT) során nem egy bomlásból származó pozitron kelti a detektálandó gamma fotonokat, hanem azok közvetlenül egy gammasugárzó forrásból, többnyire ^{99}Tc -ből vagy ^{123}I -ből származnak. A SPECT-nek a rossz térbeli felbontása és a felhasznált izotópok bio-inkompatibilis volta (a jód csak igen korlátozottan fordul elő a szervezetben, a technécium pedig egyáltalán nem) szab határt, ennek ellenére a SPECT sokszor mégis a PET alternatíváját jelentheti lényegesen alacsonyabb ára miatt (Holman és Devous, 1992; Datz és mtsai., 1992; George, 1991).

Összességében elmondható, hogy mind az fMRI, mind a SPECT, PET költséges, műszer- és időigényes, nehezen elérhető vizsgálatok. Emellett a PET, SPECT vizsgálatok során radioizotóp beadása szükséges, így sugárterheléssel is járnak. Ezek miatt a gyakorlatban egyéb, könnyen alkalmazható, kiváló időbeli felbontással járó technikák, mint a transcranialis Doppler vizsgálat és a near-infrared spektroszkópia (NIRS) terjedtek el a cerebrális hemodinamika vizsgálatára (Villringer, 2006).

1.4.3. NIRS

A NIRS technikát az orvostudományban a vérellátás, vérösszetétel vizsgálatokhoz használják, ugyanis képes megbecsülni a hemoglobin koncentrációját. Az agy kutatásban elsősorban az agyi aktivitás jelzésére alkalmazzák. Felhasználása azon a fizikai jelenségen alapszik, hogy a közeli-infravörös tartományú fény behatol a szövetekbe, és a keringő hemoglobin az oxigenizáltságtól függően különböző mértékben nyeli el ezt a hullámhosszúságú fényt, s ezáltal következtetni lehet az oxy- és deoxyhemoglobin koncentráció változásaira és az összhemoglobin koncentrációra. Mivel egy adott agyterület aktivációjakor nő az aktivált területben a vértérfogat, s ezzel párhuzamosan a hemoglobin koncentráció, a módszer alkalmas a neurovascularis kapcsolat vizsgálatára is. A közeli-infravörös spektroszkópia előnye, hogy nem invazív, külső szer bejuttatását az emberi testbe nem igényli, és a fejre helyezett fényforrásnak és érzékelőknek köszönhetően a vizsgált

személyek a vizsgálat alatt bármilyen tevékenységet végezhetnek. Bár rosszabb felbontású és áthatoló képességű, mint a PET vagy az fMRI, de jóval olcsóbb az alkalmazása (Zhang és mtsai., 2009). A rosszabb áthatoló képesség miatt a felszínhez közel eső szövetekben vizsgálható az áramlás, így a mélyebben fekvő képletekről nem lehet érdemi információt nyerni (Strangman és mtsai., 2002; Hoshi, 2007; Gagnon és mtsai., 2012).

1.4.4. Ultrahang technikák

Napjainkra ez a technika jelentős szerepet kapott az agyi erek és az agyi vérkeringés vizsgálatában. Az ultrahangon alapuló vizsgáló berendezések egy, az elektromos energiát 1 és 20 MHz frekvenciájú ultrahang hullámokká alakítani képes transducerből állnak. A transducerben lévő piezoelektromos tulajdonsággal bíró kristályok nemcsak az ultrahang generálására, hanem a visszavert ultrahang hullámok detektálására is alkalmasak. A kibocsátott ultrahang szöveti határfelülethez érve, a szövetek akusztikus impedanciájától függően visszaverődik, vagy továbbhalad. A visszaverődő hullámokból a feldolgozástól függően képi és áramlási információk nyerhetők. Mivel vizsgálatunkban az intracranialis erekben folyó vér áramlási paramétereinek a meghatározása volt a cél, az erre alkalmas transcranialis Doppler működési elvét ismertetjük.

Az Aaslid és munkatársai által 1982-ben kifejlesztett transcranialis Doppler (TCD) vizsgálat lehetővé tette az intracranialis artériákban a véráramlási sebességnek és a pulzatilitási index mérése révén a vascularis rezisztenciának nem invazív módon történő meghatározását. A vizsgálat időbeli felbontása kitűnő, sajnos a térbeli felbontása szegényes (Aaslid és mtsai., 1982). A kiváló időbeli felbontáson túl a vizsgálatnak számos előnye van: nem invazív, a vizsgálati alany számára nem megterhelő, gyakorlatilag lényeges mellékhatásoktól mentes, így tetszőlegesen ismételtető. Emellett az ultrahang vizsgálat relatíve olcsó, és az eszköz könnyű szállíthatósága miatt bárhol és bármikor használható.

A transcranialis Doppler készülékek általában 2 MHz, vagy ahhoz közeli frekvenciájú ultrahang hullámot használnak, mivel ez a frekvencia képes áthatolni a koponyacsont meghatározott helyein az agyszövetbe (Baumgartner, 2006; Brauer és mtsai., 1998; Aaslid és mtsai., 1982). Az agyszövet ereiben, az áramló vörösvértetek keltette Doppler frekvencia eltolódás a kibocsátott és visszavert ultrahang hullámok frekvenciakülönbségéből kiszámítható, melyből az alábbi képlet segítségével az áramló sejtes elemek sebessége meghatározható:

$$v = df \cdot c / f_0 \cdot \cos \theta,$$

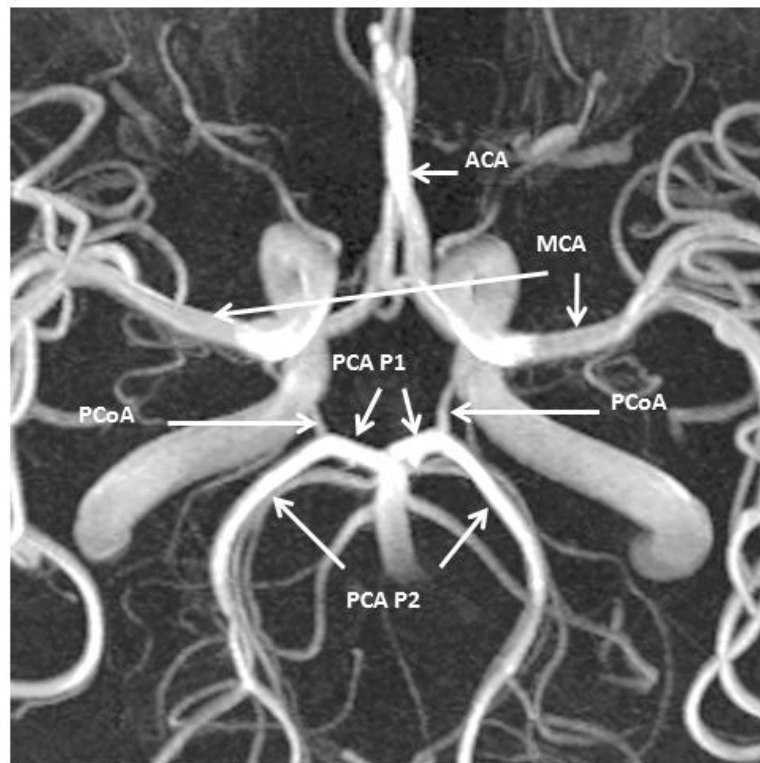
ahol v a sejtes elemek áramlási sebessége, df a Doppler frekvencia eltolódás (Doppler shift), c az ultrahang terjedési sebessége az adott közegben (ez agyszövetben 1540 cm/s), f_0 a kibocsátott ultrahang frekvenciája (esetünkben 2 MHz), míg a θ a kibocsátott ultrahang nyaláb és a véráramlás vektora által bezárt szög (ideális esetben 0 fok).

A hagyományos transcranialis Doppler módszer képi információt nem ad, csak áramlási spektrum vehető fel. A transducert a koponya azon helyei fölé helyezzük, ahol a csont relatíve vékony, vagy hiányzik, s így a kibocsátott ultrahang képes az intracranialis térbe jutni. Ezeket a helyeket, ahová a transducer helyezhető, csontablakoknak hívjuk. Alapvetően 3 csontablakot különítünk el: 1) a temporális ablak az os zygomaticum fölött van; 2) az orbitális ablakon keresztül a szemre helyezett szondával vizsgálhatunk; 3) a foramen magnumon keresztül elsősorban a hátsó cerebrális keringés vizsgálható. Attól függően, hogy mely csontablakot használjuk, különböző artériákban folyó vér áramlási paramétereit vizsgálhatók. A vizsgálni kívánt ér azonosításában a csontablakon túl a vizsgálati mélység és a detektált áramlás iránya segít. Bizonyos artériákban különböző funkcionális tesztek is használhatóak a vizsgált artéria azonosítására (pl. arteria carotis compressio esetén élettani körülmények között az ipsilateralis arteria cerebri anterior A1-es szakaszában megfordul az áramlás iránya, míg a contralateralis arteria cerebri anteriorban nő az áramlási sebesség; az arteria cerebri posteriorban szemnyitásra fokozódik, szemcsukásra csökken az érben folyó vér áramlási sebessége). A vizsgálathoz természetesen elengedhetetlen az agy vascularis anatómiájának ismerete (Aaslid, 1986).

Transtemporalis vizsgálat esetén az arteria cerebri media főtrözsze 45-60 mm mélységben található, elágazása kb. 40-45 mm mélységben van. Az arteria carotis interna distalis szakaszának elágazása 60-65 mm-re található. Az arteria cerebri media vonalába esik, csak mélyebben, 65-70 mm között detektálható az arteria cerebri anterior A1-es szakasza. Az arteria carotis interna elágazásától kissé hátrább, kb. 60-70 mm mélységben, kissé occipitalis irányba fordított szondával érhetjük el az arteria cerebri posterior (PCA) P1-es részét, míg még hátrébb fordítva a szondát, a PCA a. communicans posterior ág utáni P2-es szakasza, illetve az ebben az érszakaszban detektálható áramlás tanulmányozható 58-60 mm mélységben. Transorbitalis vizsgálattal az arteria ophthalmica és az arteria carotis interna pars cavernosa része (C2-C4 szakasz) vizsgálható 40, illetve 70 mm mélységben. Megjegyzendő, hogy transorbitalis vizsgálat során az ultrahang biológiai hatása miatt az ultrahang intenzitása 17 mW/cm², a mechanikai index 0.28 alá állítandó és a vizsgálati idő a lehető legrövidebbre csökkentendő. A transforaminalis vizsgálattal az arteria vertebralis V4 szakasza 36-60 mm, illetve az arteria basilaris 75-100 mm mélyen vizsgálható (Newell és

Aaslid, 1992).

Az MCA spektruma pozitív (transducer felé irányuló áramlás), az ACA-ban folyó vér áramlási iránya negatív (a transducertől távolodó áramlás), a PCA „P1” szakaszán az áramlási spektrum pozitív, a P2 szakaszán viszont negatív (a mesencephalon körül hátrakanyarodik az ér – lásd **4. ábra**).



4. ábra Az intrakraniális nagyerek MR angiográfias képe. Jól látható, hogy a PCA P1-es szakasza előre és laterális, P2 szakasza hátra és laterális, majd hátra és mediális irányba halad. Rövidítések: ACA: arteria cerebri anterior; MCA: arteria cerebri media; PCA: arteria cerebri posterior; PCoA: arteria communicans posterior. A PCA P1 a PCA PCoA előtti, a PCA P2 a PCA PCoA utáni részét jelzi.

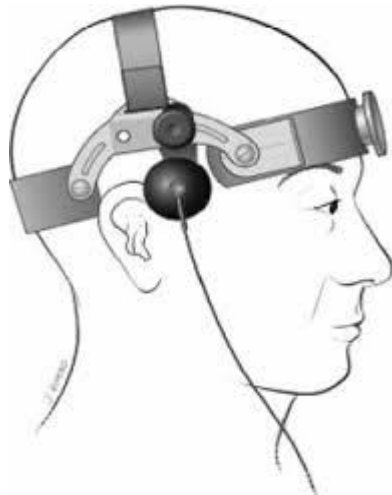
Az agy basalis ereiben a véráramlás sebessége TCD-vel mérhető, s az áramlási sebességből következtethetünk egy esetleges stenosis, vagy vasospasmus mértékére. Mégis, a mindennapi gyakorlatban a TCD-t elsődlegesen nem az intracranialis artériás szűkületek meghatározására használják, hanem a cerebrovascularis rezervkapacitás mérése, az embóliadetektálás és a tudományos vizsgálatok képezik a TCD fő alkalmazási területeit (Wolf, 2014).

A funkcionális TCD vizsgálatok ismertetése előtt meg kell jegyezni, hogy az artériás szűkület kivételével az áramlási sebességet befolyásoló érátmérő változások nem az artéria kezdeti szakaszán, hanem a resistentia erek (arteriolák) szintjében jelentkeznek. Világosan kell tehát látni, hogy míg az áramlási sebességet az intracranialis artériák főtörzsében mérjük, addig a neuronális aktiváció, a különböző endogén, vagy exogén kémiai ágensek, illetve a vérnyomásváltozás hatására jelentkező érátmérő változások a resistentia erekben (mikroerekben), s nem a nagyartériákban történnek (Aaslid és mtsai., 1982; Bellapart és Fraser, 2009). A resistentia erek dilatációja következtében az érelleállás csökken, míg a mikroerek constrictiója az érelleállás növekedését eredményezi. Így a vasodilatatio a vascularis resistentia csökkenése által az áramlás és így a konstans átmérőjű artériás főtörzsben az áramlási sebesség növekedését eredményezi, míg a vasoconstrictio a vascularis resistentia növekedésén keresztül az áramlás és az artériás főtörzsben az áramlási sebesség csökkenését okozza. Az áramlási sebesség mellett értékes, indirekt információt szolgáltat a TCD vizsgálat a resistentia erek ellenállásáról. Ez az ellenállásra utaló paraméter az úgynevezett pulzatilitási index, melyet a systolés és diastolés sebesség különbsége és az átlagos áramlási sebesség hányadosaként definiálunk (Lindegaard és mtsai., 1985).

Tudni kell, hogy az áramlási sebesség különböző személyekben nem arányos a véráramlással, hisz különböző személyekben más lehet a vizsgált artéria átmérője és mások lehetnek a véráramlást befolyásoló egyéb tényezők is (vérnyomás, pCO₂, viszkozitás). Ugyanakkor, egy személyen belül már az artériás főtörzsben mért áramlási sebesség változása arányos az adott ér ellátási területében bekövetkező áramlásváltozással. Ezt igazolták TCD-vel és SPECT-tel végzett összehasonlító vizsgálatok, melyek kimutatták, hogy ugyanabban a személyben a TCD-vel mért véráramlási sebesség változás és a SPECT-tel detektált vérátáramlás változás egymással jól korrelálnak (Holman és Devous, 1992; Datz és mtsai., 1992; George, 1991). Mindez azonban csak akkor igaz, ha a vérátáramlás változását kiváltó stimulus nem befolyásolja számottevően a vizsgált ér keresztmetszetét. Általánosságban elmondható, hogy a vasoactiv stimulusok hatásukat a kis átmérőjű resistentia ereken fejtik ki, míg a vizsgált intracranialis nagy artériák átmérőjét nem, vagy csak sokkal kisebb mértékben befolyásolják (Sorteberg, 1992; Giller és mtsai., 1993; Schreiber és mtsai., 2000). Ezek alapján az intracranialis nagyartériákban detektált áramlási sebesség változásából következtetni lehet az adott artéria által ellátott agyszövetben bekövetkező vérátáramlás változás mértékére.

Azért, hogy a különböző személyekben bekövetkező áramlási sebességváltozásokat egymással összehasonlíthassuk, relatív sebességeket számolunk. Ennek során az adott

stimulust követően mért áramlási sebességeket és a stimulusra bekövetkező áramlási sebességváltozást a nyugalmi, stimulus előtti sebességérték százalékában fejezzük ki, mely így már lehetőséget ad a különböző egyéneknél bekövetkező változások összehasonlítására. Ahhoz, hogy az artériás főtörzsben mérhető sebességet tartósan és megbízhatóan monitorozzuk, s az esetleges TCD transducer elmozdulás ne befolyásolja a méréseket, fontos, hogy a TCD szonda mindig ugyanabban a pozícióban maradjon. Ezt biztosítja a TCD szonda rögzítésére alkalmas fejpánt, mely precízen képes a TCD monitorozó 2 MHz-es szondát mindkét oldalon rögzíteni (**5. ábra**).



5. ábra. A TCD szonda rögzítése a fejen, állítható fejpánt segítségével. A funkcionális TCD (fTCD) vizsgálatok során az intracranialis nagyartériákban az áramlási paraméterek folyamatos és tartós monitorozását a rögzíthető monitorozó TCD szondák teszik lehetővé, melyek állítható fejpánt segítségével tetszőleges helyzetben stabilan felhelyezhetők.

Röviden szólni kell a transcranialis színekódolt duplex vizsgálatról (TCCD), melynek során színekódolt áramlási információkat jelenítünk meg egy B-mode képre vetítve. Az ultrahang képen minden mintatérfogásban a megjelenített szín a véráramlás transducerhez viszonyított irányát és szemikvantitatív módon a véráramlási sebesség nagyságát jelzi. Ez az erek azonosítását jelentősen megkönnyíti és biztosabbá teszi. A TCCD tehát az intracranialis erek és a parenchyma leképezését kombinálja. A vizsgálat lehetővé teszi, hogy a láthatóvá vált intracranialis erekből megfelelő szögkorrekcióval, sokkal pontosabb sebességméréseket végezzünk. A vizsgálat legfőbb jellemzője, hogy az intracranialis vascularis képletek láthatóvá tehetők, ezért - a hagyományos TCD-vel ellentétben - pontosan tudható, hogy a Willis-körnek éppen melyik szakaszán mérjük a sebességet, és a színes Doppler-képen sokszor első pillantásra látszik, melyik érszakaszon van patológiás eltérés. Emiatt a diagnosztikában egyre inkább ezt a módszert használják. Sajnos a TCCD transducer azonban

nem rögzíthető, így az áramlási sebesség monitorozásra nem alkalmas.

A klinikai gyakorlatban számos cerebrovascularis kórképben (pl. stroke, intracranialis arteria stenosis, vasospasmus, subarachnoidalis vérzés, sarlósejtes vérszegénység) diagnosztikai eszközként használatos a TCD (Purkayastha és Sorond, 2012), de vizsgálható az agyat ellátó nyaki artériák obstructiójának a cerebrális hemodinamikai következménye, illetve az intracranialis nyomásnövekedés agyi keringésre gyakorolt hatása és az agyhalál is. További terápiás lehetőség a vérrögoldás (thrombolysis) potencírozása, illetve a gyógyszeres terápiák követése (Topcuoglu, 2012).

A transcranialis Doppler (TCD) az egyetlen olyan vizsgálómódszer, amivel az agyalapi erek monitorozása során a keringő gáz- illetve solid microembolusokat (MES) észlelni lehet. Általában ezek a microembolusok klinikailag nem okoznak tüneteket, azonban meglétük tünetmentes betegeknél fokozott stroke-rizikóra utalhat. Egészséges személyekben MES nem detektálható, de előfordulhat instabil carotis plaque esetén, műbillentyűs betegekben, nem megfelelően anticoagulált pitvarfibrillatiós egyéneknél, illetve akkor is, ha egyéb okok miatt a szívben thrombus képződik. A cerebrovascularis rezervkapacitás és a mikroembolia detektálás carotis stenosis esetén hasznosak a stroke rizikó előrejelzésében, s ezáltal az intervenciós és érsebészeti beavatkozások indikációjának felállításában és megtervezésében (Silvestrini és mtsai., 2000).

Az agyi vérátáramlásra gyakorolt eltérő stimulusok hatására létrejött véráramlási sebesség változás monitorozását funkcionális transcranialis Doppler (fTCD) módszernek nevezzük. A módszer többek között alkalmas az acetazolamid provokáció, a CO₂ inhaláció, az apnoe teszt, a hyperventilatio és az orthostaticus reactio hatására létrejövő sebességváltozás monitorozására (cerebrovascularis reaktivitás), a vérnyomásváltozás következtében kialakuló áramlási sebességváltozás követésére (agyi autoregulatio), a vizuális és kognitív stimuláció révén létrejövő véráramlási sebesség változásoknak a vizsgálatára (neurovascularis kapcsolat) (Rosengarten és mtsai., 2001; Settakis és mtsai., 2002; Settakis és mtsai., 2003).

Carotis szűkület esetében akár standard időtartamú (30 mp) vagy hosszabb légzésvisszatartás után, akár acetazolamid, vagy szén-dioxid adás során mindkét oldalon monitorozható az agyi erek áramlási sebességváltozása. Az említett stimulusokra jelentkező agyi erekben mérhető áramlási sebességváltozás időbeli lefolyása az úgynevezett cerebrovascularis reaktivitás. A fenti ingerek hatására egészséges személyben az arteriolák

tágulnak, a vascularis resistentia csökken, s ennek következtében az agyi vérátáramlás és következményesen az intracranialis nagyarteriákban az áramlási sebesség nő. A cerebrovascularis reaktivitás (CR) kiszámítására a következő képlet használható:

$$CR=100 (v1-v0)/v0,$$

ahol v_0 a nyugalmi áramlási sebesség, v_1 a stimuláció (lélegzet visszatartás, CO_2 , acetazolamid) alkalmazása utáni áramlási sebesség. A reaktivitás azt mutatja meg, hogy az adott stimulus milyen mértékű (hány százalékos) áramlásváltozást idézett elő az adott artéria területében a mérési időpontban.

A cerebrovascularis rezervkapacitás (CRC) nem más, mint a cerebrovascularis reaktivitás maximális értéke:

$$CRC=100 (vmax-v0)/v0,$$

ahol v_0 a nyugalmi áramlási sebesség, v_{max} a stimuláció hatására kialakuló maximális áramlási sebesség.

Az apnoe teszt során szokás az apnoe időtartamára standardizált értéket is megadni:

$$CRC (apnoe)= [100 (v1-v0)/v0]/t,$$

ahol v_0 a nyugalmi áramlási sebesség, v_1 a lélegzet-visszatartás alatt mért maximális áramlási sebesség, t a lélegzet-visszatartás időtartama.

A normális mértékű CRC 30% fölött van. Ennél kisebb sebességnövekedés csökkent, a 10% alatti változás kimerült CRC-t jelez. Ez arra utal, hogy vagy gátolt az adott ér ellátási területében a resistentia erek dilatációja, vagy már a stimulus alkalmazása előtt kitágultak a resistentia erek, s ezért a további vasodilatatív inger már nem, vagy csak csökkent mértékű vasodilatációt tud előidézni. Ennek jó példája az a súlyos carotis stenosisban szenvedő beteg esete, akiben a súlyos arteria carotis interna stenosis miatt a csökkent perfúziós nyomás hatására tágulnak az arteriolák, s így egy további vasodilatatív inger már csak mérsékelt vasodilatációt tud létrehozni a resistentia erekben, vagyis csökkent lesz a cerebrovascularis rezervkapacitás. Ez azt jelzi, hogy a beteg a csökkent perfúziós nyomás esetén életbe lépő kompenzatórikus lehetőségeket már, legalábbis részben, kihasználta, s egy további perfúziós nyomáscsökkenés esetén fokozott lesz a kritikus perfúzió csökkenés és így a stroke rizikója (Silvestrini és mtsai., 2000).

Fokozott intracranialis nyomás mérésekor a pulsatilitási index (PI) jól követi az intracranialis nyomás változását. Az intracranialis nyomás növekedése esetén a diastolés sebesség gyorsabban csökken, mint a systolés, ami a PI markáns növekedését eredményezi (Nair, 2016).

A TCD agyhalál megállapításában is kiegészítő módszer lehet, ha ugyanis 30 perc különbséggel végzett két TCD vizsgálat során nem találunk megfelelő agyi keringést olyan helyen és szögben vizsgálva, ahol korábban észlelhető volt, írásos leletbe foglalva megfelel az agyhalál egyik képzőeszközös bizonyítására. Ilyen esetekben vagy nem találunk áramlást, vagy az extrém módon megnőtt vasculáris resistenciára utaló systolés tüskét, illetve ingáramlást észlelünk (Li Y és mtsai., 2016).

A neurovascularis kapcsolat vizsgálata során az alkalmazott stimulustól és így az aktivált területtől függően az artéria cerebri media vagy az artéria cerebri posterior véráramlási sebességét mérhetjük. Tanulmányainkban a vizuális aktiváció hatására az artéria cerebri posteriorban folyó vér áramlási sebesség változását vizsgáltuk. A vizuális stimuláció (olvasás) hatására a látókéreg aktiválódik, így a neuronális aktiváció következményeként az aktivált területet ellátó resistencia erek dilatálnak, mely az adott területet ellátó intracranialis artériában az áramlási sebesség növekedéséhez vezet. Ez az áramlási sebességváltozás jól detektálható transcranialis Dopplerrel. Az 1990-es évektől képzőeszköz vizsgálatokkal több munkacsoport is igazolta, hogy Braille olvasás, valamint nem-Braille tapintáson alapuló megkülönböztetési feladatok során vakokban a normális körülmények között a látási inger feldolgozásának szolgálatában álló agykérgi területek aktiválódnak (Uhl és mtsai., 1993; Sadato és mtsai., 1996; Sadato és mtsai., 1998; Büchel és mtsai., 1998; Burton és mtsai., 2002). Míg a vizuális inger (fényinger, nyomtatott szöveg olvasása, sakktábla stimuláció) kiváltotta abszolút vagy relatív áramlásnövekedés mértékéről és dinamikájáról a látók occipitalis kérgében vagy az azt ellátó arteria cerebri posteriorban számos közlés van, hasonló leírások alig találhatók Braille olvasás során vak személyekben.

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

1.5. ARTERIA CEREBRI POSTERIOR ANATÓMIÁJA

A neurovascularis kapcsolat vizsgálatát célzó humán tanulmányok többsége a vizuális stimuláció hatására a látókéregben jelentkező BOLD szignál változást követik fMRI vizsgálattal, vagy a látókérget ellátó arteria cerebri posteriorban a vizuális ingerre bekövetkező áramlási sebességváltozást mérik TCD vizsgálattal. Tekintve, hogy a látókérget csak az arteria cerebri posterior látja el, s az arteria cerebri posterior legfontosabb feladata a látókéreg vérellátásának a biztosítása, a vizuális stimuláció ideális modellje a neurovascularis kapcsolat tanulmányozásának. Az arteria cerebri posterior arteria communicans posterior előtti szakaszát P1, az arteria communicans posterior utáni szakaszát P2 szegmensnek nevezzük. Mivel a neurovascularis kapcsolat vizsgálatát célzó tanulmányunkban az arteria cerebri posterior P2-es szegmensét vizsgáljuk, ennek áramlását az arteria communicans posterior átmérője és áramlása érdemben nem befolyásolja.

A két artéria cerebri posterior az artéria basilaris terminális bifurcációjánál ered, de a populáció mintegy 5-25%-ában az egyik vagy mindkét artéria cerebri posterior az artéria carotis internából veszi kezdetét. Az arteria cerebri posterior a temporalis lebeny mediális felszínén haladva oszlik terminális corticalis ágaira.

A négy fő corticalis ág közül az első az arteria temporalis anterior, ami a temporalis lebeny alsó részét látja el. Az arteria temporalis posterior, amely laterálisabban ered és fut le a gyrus hippocampus mentén, ellátja a hippocampust és a temporalis lebeny alsó mediális részét. Az arteria parietooccipitalis ágai a parietalis és occipitalis lebenyek mediális alsó részét látják el. Az arteria calcarina az esetek döntő többségében az artéria cerebri posterior ambiens segmentjéből ered és a fissura calcarinában fut hátrafelé (Krayenbühl és Yasargil, 1985).

2. CÉLKITŰZÉSEK

2.1. MOTIVÁCIÓ. CÉLKITŰZÉSEINK TUDOMÁNYOS HÁTTERE

Vizsgálataink célja az agyi vérátáramlás különböző hatásokra bekövetkező változásainak tanulmányozása volt transcranialis Doppler (TCD) módszerrel. Az agyi keringés szabályozásában mind az agyi vérátáramlás állandóságát biztosító autoregulatio, mind a neuronális aktiváció hatására kialakuló lokális vérátáramlás fokozódását biztosító neurovascularis kapcsolat kulcsszerepet játszik, melyek humán vizsgálatára a TCD kiválóan alkalmas. Munkámban a módszer két alkalmazási területét mutatom be.

2.1.1. A neurovascularis kapcsolat vizsgálata - Olvasás indukálta occipitalis kérgi aktiváció hatására kialakuló áramlási válasz az arteria cerebri posteriorban látókban és vakokban

Az utóbbi három évtizedben jelentős erőfeszítések történtek a vakok occipitalis kérgi funkciójának megismerésére. Funkcionális MRI és PET vizsgálatok igazolták a látókéreg aktivációját vak személyekben Braille-olvasás során (Gizewski és mtsai., 2003; Sadato és mtsai., 1996; Burton és mtsai., 2002; Sadato és mtsai., 1998; Büchel és mtsai., 1998), valamint különböző tapintáson alapuló megkülönböztetési feladatok végzésekor (Sadato és mtsai., 2002; Sadato és mtsai., 2004; Wanet-Delfaque és mtsai., 1988; Uhl és mtsai., 1993; Burton és mtsai., 2006). Ezek a kísérletek bebizonyították, hogy vakokban a normális körülmények között a látási inger feldolgozásának szolgálatában álló agykérgi területek aktiválódnak somatosensoros stimulus hatására is, mint például a Braille-olvasás vagy más tapintáson alapuló megkülönböztetési feladatok elvégzésekor. Mi több, a tapintáson alapuló megkülönböztetési feladatok végzése során vakokban a látókéreg kifejezettebb aktivációja volt kimutatható a látó személyekhez képest (Sadato és mtsai., 1996; Sadato és mtsai., 1998; Sadato és mtsai., 2002; Sadato és mtsai., 2004; Wanet-Defalque és mtsai., 1988; Uhl és mtsai., 1993; Burton és mtsai., 2006).

Jóllehet a megfelelő aktiválási módszer vak személyek esetében a Braille-szöveg olvasása, látó személyek esetében pedig a nyomtatott szöveg olvasása, ismereteink szerint csak egy tanulmány (Büchel és mtsai., 1998) hasonlította össze az adekvát olvasási módszerek hatásait a látókéreg aktivációjára vak és látó csoportokban. A legtöbb tanulmány csak a tapintáson alapuló megkülönböztetési feladatoknak a látókéreg aktivációjára kifejtett

hatását vizsgálta vakokban és látókban. Míg a vizuális inger (fénystimulus, nyomtatott szöveg olvasása, sakktabla stimuláció) kiváltotta a cerebri posteriorban mérhető abszolút vagy relatív áramlásnövekedés mértékéről számos közlés található a tudományos irodalomban (Sturzenegger és mtsai., 1996; Talagala és Noll, 1998; Kim és mtsai., 1999; Ito és mtsai., 2001; Wiedensohler és mtsai., 2004; Rosengarten és mtsai., 2006; Gu és mtsai., 2006; Olah és mtsai., 2008; Lin és mtsai., 2009; Boms és mtsai., 2010; Lin és mtsai., 2010; Lin és mtsai., 2011; Moradi és Buxton, 2013; Szabo és mtsai., 2014), addig a vak személyek Braille-olvasása során az occipitalis kéregben, vagy az a. cerebri posteriorban mérhető áramlásváltozásról csak kevés hasonló leírás áll rendelkezésre (Sadato és mtsai., 1996; Sadato és mtsai., 1998). Ennek háttérében az áll, hogy vakokban a tapintási inger által aktivált régiók abszolút vagy relatív áramlásváltozása helyett a PET és fMRI tanulmányokban statisztikai parametrikus térképeken igazolták az aktiváció szignifikáns voltát (Gizewski és mtsai., 2003; Burton és mtsai., 2002; Büchel és mtsai., 1998). Ez ugyan megfelelő statisztikai módszer, de nem szolgáltat információt az aktiváció eredményeképpen létrejött áramlásnövekedés dinamikájáról és mértékéről. Megjegyzendő továbbá, hogy a korábbi PET és fMRI tanulmányokban a Braille-olvasásnak az occipitalis kéreg aktivációjára kifejtett hatását a szabad, folyamatos olvasástól eltérő módszerekkel, mint például szavak megkülönböztetése (Sadato és mtsai., 1996; Sadato és mtsai., 1998), betűk megkülönböztetése (Büchel és mtsai., 1998), igeépzés (Burton és mtsai., 2002), vizsgálták.

A rendelkezésre álló adatok alapján míg Sadato és mtsai. vak személyekben a látókéreg mintegy 8-10%-os áramlásnövekedését mutatták ki Braille-olvasás során (szavak/lexikális karakterek megkülönböztetése volt a feladat) (Sadato és mtsai., 1996; Sadato és mtsai., 1998), addig a vizuális ingerlés kiváltotta áramlásváltozás mértéke – a vizuális ingerlés módszereitől és a vizsgálati technikáktól függően – 15-68% között volt látó alanyokban (Sturzenegger és mtsai., 1996; Talagala és Noll, 1998; Kim és mtsai., 1999; Ito és mtsai., 2001; Wiedensohler és mtsai., 2004; Rosengarten és mtsai., 2006; Gu és mtsai., 2006; Olah és mtsai., 2008; Lin és mtsai., 2009; Boms és mtsai., 2010; Lin és mtsai., 2010; Lin és mtsai., 2011; Moradi és Buxton, 2013; Szabo és mtsai., 2014).

Célunk az olvasás által aktivált occipitalis kéregben bekövetkező áramlásváltozás vizsgálata volt vak és látó személyekben. Mivel az occipitalis régió vérellátását az arteria cerebri posterior (PCA) biztosítja, az áramlási sebesség változásait a PCA-ban mértük Braille-olvasás során vakokban, és nyomtatott szöveg olvasása során látókban. Az áramlási sebesség változását transcranialis Dopplerrel tanulmányoztuk, ami az occipitalis kéreg aktivációja által kiváltott PCA áramlásnövekedés vizsgálatának egyik elfogadott módszere

(Rosengarten és mtsai., 2001). Bár a TCD térbeli felbontása szegényes, kiváló időbeli felbontása és könnyű alkalmazhatósága az eddig közölt vizsgálatoktól eltérően lehetőséget biztosított az adekvát és folyamatos olvasási módszerek közvetlen összehasonlítására a vak és látó csoportokban, s emellett nemcsak a PCA-ban mérhető áramlási sebességváltozás mértékének, de a dinamikájának meghatározására is alkalmat adott.

Jelen tanulmányban azt vizsgáltuk, hogy 1) vakokban Braille-olvasás során észlelhető-e TCD-vel a PCA-ban szignifikáns áramlásnövekedés, 2) milyen a PCA-ban mérhető áramlásváltozás mértéke látókban nyomtatott szöveg olvasásakor és vakokban Braille-olvasás során, és 3) látókban a nyomtatott szöveg olvasásakor mérhető PCA áramlásváltozásáért milyen mértékben felelős az olvasáshoz szükséges fénystimulus és maga a betű- és szófelismerés, vagyis a szorosabb értelemben vett olvasás önmagában. Hogy megválaszoljuk ezeket a kérdéseket, két kísérleti protokollt alkalmaztunk mind a látó, mind a vak csoportban, melyek lehetővé tették, hogy külön vizsgáljuk a „fénystimulus + nyomtatott szöveg olvasása” és a „csak olvasás” (vagyis a betű-és szófelismerés) hatását látó, illetve a „kéz/ujjmozgás + Braille-olvasás” és a „csak Braille-olvasás” (vagyis a betű-és szófelismerés) hatását vak alanyokban.

2.1.2. Az akut alkoholfogyasztás hatása a cerebrális hemodinamikai változásokra egészséges személyekben orthostaticus stressz (HUT teszt) során

Egészséges egyéneknél az artériás vérnyomás felállást követően észlelhető csökkenése néhány másodpercen belül kompenzálódik, melynek eredményeként az artériás középnyomás értékek hasonlóak lesznek álló és fekvő helyzetben. Álló helyzetben a vénás visszaáramlás csökken és ez a verőterefogat csökkenéséhez vezet. Ahhoz, hogy a vérnyomás ennek ellenére változatlan maradjon, a felállás során a cardiovascularis rendszerben több kompenzatorikus folyamat történik. Ezek egyike a baroreceptor reflex gyors aktivációja, mely a szimpatikus aktivitás növekedésén keresztül kompenzatorikus tachycardiát eredményez és növeli a szimpatikus vasomotor tónust és ezáltal a szisztémás vascularis resistenciát (Smith és Ebert, 1990; Ishibashi és mtsai., 2005; Cooke és mtsai., 2009). Ha ezek a kompenzatorikus mechanizmusok nem megfelelően szabályozottak, orthostaticus hypotensio jelentkezhet és ennek következményeként csökkent agyi perfúzió. Számos olyan állapot ismert, mely befolyásolja a fent említett, a függőleges helyzetben a normális szisztémás vérnyomás fenntartásáért felelős, finoman szabályozott fiziológiai reflex mechanizmusokat. Az alkoholfogyasztás az egyik ismert kiváltó oka az orthostaticus

dysfuncióknak, s ezáltal a neurocardiogen syncopenak (Narkiewicz és mtsai., 2000; Tateoka és mtsai., 2007; Takahashi és mtsai., 2008; Carter és mtsai., 2011). Japán kutatók (Tateoka és mtsai., 2007; Takahashi és mtsai., 2008) alkoholfogyasztás utáni ismeretlen eredetű syncope vizsgálatok kimutatták, hogy míg a dönthető asztal vizsgálat (head-up tilt test, HUT) során kialakított függőleges helyzet önmagában nem idéz elő syncope-ot, addig alkoholfogyasztást követően a betegek 44-75%-ánál jelentkezett agyi hypoperfusio, s ezáltal syncope.

Az akut alkoholfogyasztásnak ezt a hatását az izmokra ható szimpatikus idegi aktivitás gyengülésének (Carter és mtsai., 2011), a szisztémás vasoconstrictio csökkenésének (Narkiewicz és mtsai., 2000), valamint a vasoconstrictor eicosanoidoknak az alkoholbevitelt követően gyorsan csökkenő szintjének lehet tulajdonítani (Barden és mtsai., 2013). Az alkoholhoz köthető ezen változások, akár a szimpatikus aktivitás csökkenése, akár a vasoconstrictor vegyületek alacsonyabb szintje váltja is ki azokat, hozzájárulhatnak a hypotensióhoz, illetve a nem megfelelő vérnyomás változáshoz orthostaticus terhelés során. Bár az orthostaticus toleranciát nemcsak a szisztémás, hanem az agyi hemodinamikai változások is befolyásolhatják, egy tanulmány sem tűzte ki célul, hogy specifikusan megvizsgálja az etanol akut hatását a HUT teszt által indukált agyi vasoreaktivitásra egészséges személyekben. Megjegyzendő, hogy az akut alkoholfogyasztás orthostaticus toleranciát befolyásoló hatásán túl a közelmúltban megállapították, hogy az alkohol a bevitelt követően már egy órával növeli a stroke kockázatát (Mostofsky és mtsai., 2016). Ezekre tekintettel, az alkoholnak az agyi hemodinamikára gyakorolt akut hatásainak vizsgálata nem csupán az orthostaticus dysfunctio, hanem a cerebrovascularis betegségek pathomechanismusa szempontjából is fontos lehet.

Tanulmányunkban az alkohol akut hatását vizsgáltuk a HUT teszt által kiváltott szisztémás és agyi hemodinamikai változásokra egészséges önkéntesekben. A vérnyomás és a szívfrekvencia mellett az arteria cerebri media (MCA) áramlási sebességét, valamint az MCA szintjére korrigált vérnyomásból és az MCA áramlási sebesség értékeiből számított cerebrovascularis resistenciát is monitoroztuk fekvő és függőleges helyzetben, alkoholfogyasztás előtt és után. A head-up tilt teszt során bekövetkező vérnyomás és agyi vérátáramlási sebesség változásából az agyi autoregulatio meglétére is lehet következtetni: ha az orthostaticus stressz során a perfúziós nyomás csökkenése ellenére nem változik az agyi vérátáramlás, az megtartott autoregulatiót jelez, míg ha a perfúziós nyomás csökkenését hasonló mértékű agyi véráramláscsökkenés kíséri, az a kompenzatorikus cerebrális vasodilatatio hiányára, vagyis károsodott agyi autoregulációra utal.

Tanulmányunkban arra kerestünk választ, hogy 1) az alkohol befolyásolja-e a

szívfrekvencia és a vérnyomás változását, valamint az agyi erekben mérhető áramlásváltozást orthostaticus stressz során, illetve 2) hatással van-e az agyi autoregulációra.

2.2. MEGVÁLASZOLANDÓ KÉRDÉSEK

TCD vizsgálatainkban a megválaszolandó kérdések tehát a következők voltak:

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

3. VIZSGÁLATI SZEMÉLYEK ÉS MÓDSZEREK

3.1. A NEUROVASCULARIS KAPCSOLAT VIZSGÁLATA - OLVASÁS INDUKÁLTA OCCIPITALIS KÉRGI AKTIVÁCIÓ HATÁSÁRA KIALAKULÓ ÁRAMLÁSI VÁLASZ AZ ARTERIA CEREBRI POSTERIORBAN LÁTÓKBAN ÉS VAKOKBAN

3.1.1. Személyek

Tizenegy egészséges congenitalis vagy korai vak felnőttet (8 férfi, 3 nő, átlagéletkor: 23 ± 5 év) és tíz korban és nemben megegyező egészséges látó személyt (7 férfi, 3 nő, átlagéletkor: 22 ± 4 év) vontunk be a tanulmányba, melyet a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottsága és az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezett. Minden résztvevő részletes tájékoztatást követően a vizsgálathoz írásbeli beleegyezését adta. A cerebrovascularis rizikófaktorok, mint a dohányzás, magas vérnyomás, elhízás, cukorbetegség és hyperlipidaemia (teljes koleszterin szint, LDL-C, HDL-C, triglycerid), valamint a migrén, coronaria vagy perifériás artéria megbetegedés kizárási kritériumként szerepeltek. A vizsgálati alanyok gyógyszert rendszeresen nem szedtek. A tanulmány protokollja részletes neurológiai vizsgálatot, arteria carotis és arteria vertebralis duplex vizsgálatot, transcranialis Dopplert és transcranialis duplex vizsgálatot, és rutin klinikai laboratóriumi tesztek (ionok, urea, kreatinin, glukóz, májenzimek, kreatin-kináz, haemostasis teszt, szérum lipidek és gyulladásos markerek, kapilláris vérgázok és pH) foglalt magában. A vérvétel éhgyomorra történt reggel 8 és 10 óra között a vizsgálat napján.

A vak személyek korai vakok voltak, akik vakon születtek, vagy látásukat 5 éves koruk előtt elvesztették, vakságuk hátterében perifériás laesio állt (szembetegség/látóideg megbetegedés), de egyéb neurológiai kórjelük nem volt. A vakságot koraszülési retinopathia (8/11), congenitalis glaucoma (2/11) és elsődleges retina degeneráció (1/11) okozta. Egy vizsgálati alany kivételével a vizsgálatba bevont vakok mindannyian jobb kezesek voltak, bár 11-ből 8 személy mindkét kezét használta a Braille-olvasáshoz (a jobb mutatóujjakkal követték a sort és a bal mutatóujjakkal ismerték fel a Braille-jeleket). Egyik vak személynél sem volt fénylátás és a VEP vizsgálat sem jelzett detektálható szignált fényingerlés hatására. Minden vak résztvevő 6-8 éves kora között kezdte a Braille-olvasást és naponta legalább egy órát olvasott Braille írást. A látó személyek esetén az ép látást neurológiai és szemészeti vizsgálat igazolta, továbbá normális VEP paramétereik voltak. Minden látó jobb kezes volt.

A neurológiai, szemészeti, carotis és arteria vertebralis duplex, valamint transcranialis

duplex képalkotó vizsgálat mellett minden résztvevőnél funkcionális TCD (fTCD) és vizuális kiváltott válasz (VEP) vizsgálat történt.

3.1.2. Funkcionális TCD és VEP vizsgálatok

A fTCD teszt reggel, csendes, 22-23°C hőmérsékletű vizsgálati helyiségben, kényelmes ülő helyzetben történt. Minden résztvevő egy éjszakán át tartózkodott a koffeinfogyasztástól. A TCD vizsgálatokat mindig ugyanaz a két vizsgáló végezte.

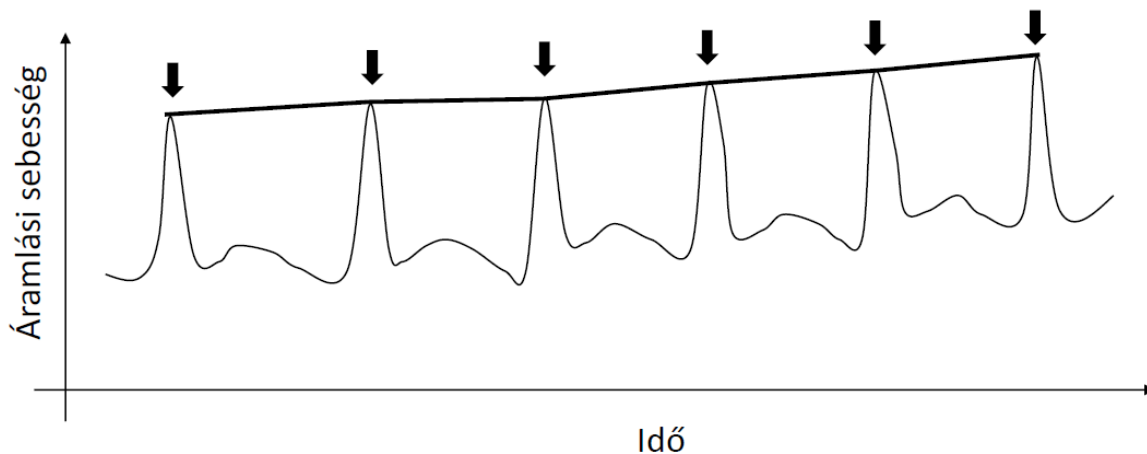
A vizsgálat során két rögzíthető, 2 MHz-es szondát helyeztünk egy egyedileg állítható fejpánt segítségével mindkét oldalon a temporális csontablak fölé. Minden esetben a PCA P2 szegmensét vizsgáltuk a temporális ablakon keresztül 58-60 mm mélységben.

Az erek megtalálásához és azonosításához a Fujioka és Donville által közölt módszert követtük (Fujioka és Donville, 1992) Mivel vakokban a szemzárás-szemnyitás teszt nem segített annak ellenőrzésében, hogy valóban a PCA-t vizsgáljuk-e, a PCA pozícióját és a mélységét transcranialis színekódolt duplex ultrahanggal ellenőriztük a fTCD vizsgálat előtt. A csúcs-szisztolés, átlag-, és végdiasztolés véráramlási sebességet Multidop T2 Doppler eszközzel rögzítettük (DWL, Überlingen, Germany). Az analízis során a Doppler artefactumok által legkevésbé befolyásolt csúcs-szisztolés sebességindexet használtuk (Rosengarten és mtsai., 2001a). A csúcs-szisztolés sebességindex használatának másik indoka az volt, hogy ez az áramlási paraméter tükrözi a leginkább valóságban a dinamikus áramlásszabályozást (Rosengarten és Kaps, 2002).

Stimulusként egy emocionálisan semleges, könnyen olvasható szöveget olvastattunk a résztvevőkkel. Ezt az olvasási tesztet látókban már korábban sakktábla mintaváltással összehasonlították és validálták (Rosengarten és mtsai., 2001b). A stimulációs protokoll 10 ciklusból állt, s minden egyes ciklust egy 20 másodperes kontroll fázisra és egy 40 másodperes stimulációs fázisra osztottunk fel. A kontroll fázis alatt az önkéntesek vagy nyugalomban voltak és semmit sem csináltak („Nyugalom”), vagy nem lexikális karaktereket (NLC) „olvastak” (a látók nem lexikális karaktereket néztek, a vakok nem lexikális karakterek Braille jeleit tapintották). A stimulációs fázisban a látók nyomtatott szöveget, míg a vak résztvevők Braille-szöveget olvastak. A nyomtatott és Braille-szövegek tartalmilag azonosak voltak.

A mintavételezés 10 ms-onként történt. Ennek során az analízishez használt beat-to-beat csúcs-szisztolés értékeket egy program (Vascochecker software; DWL, Sipplingen, Germany) egy idő-áramlási sebesség grafikonon virtuálisan összekötötte, s ezen a folytonos

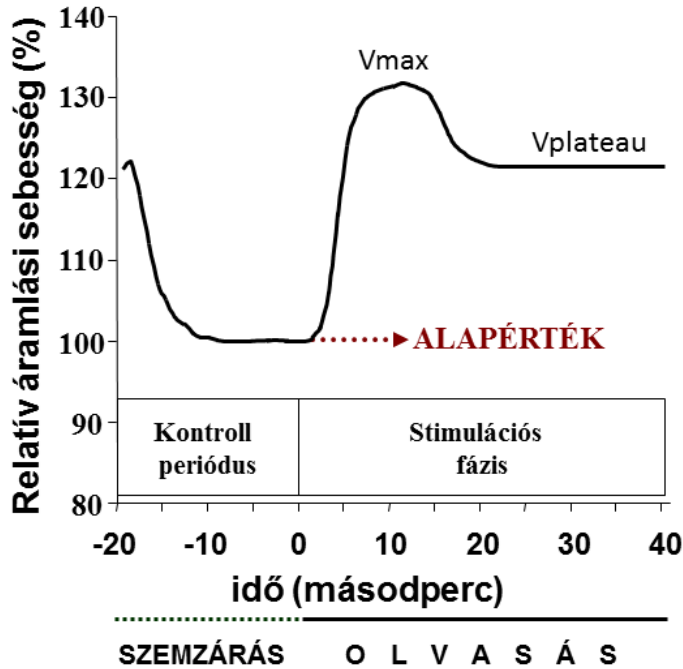
vonalon megjelenő értékeket rögzítette 10 ms-onként (**6. ábra**, vastag, fekete vonal). Az így kalkulált adatokat használtuk a 10 ciklus megfelelő időszakaiban mért áramlási sebességértékek átlagolásához.



6. ábra. A mintavételezés 10 ms-onként történt. Ennek során az analízishez használt beat-to-beat csúcs-szisztolés értékeket egy program egy idő-áramlási sebesség grafikonon virtuálisan összekötötte (vastag, fekete vonal), s ezen a folytonos vonalon megjelenő értékeket rögzítettük 10 ms-onként. Az így kalkulált adatokat használtuk a 10 ciklus megfelelő időszakaiban mért áramlási sebességértékek átlagolásához.

Hogy biztosítsuk az insonatio szögétől való függetlenséget és lehetővé tegyük a résztvevők és a különböző csoportok közötti összehasonlítást, az abszolút áramlási sebességértékeket relatív sebességekbe transzformáltuk a kiindulási értékekhez viszonyítva. A kiindulási értéket (V_0) a kontroll fázis utolsó 5 másodpercében mért véráramlási sebességek átlaga jelentette, melyet 100%-nak tekintettünk, s az aktuális relatív sebességértékeket ennek az alapértéknek a százalékában fejeztük ki. Meghatároztuk a maximális relatív áramlási sebességváltozást is, melyhez a stimulációs fázis során mért legnagyobb relatív áramlási sebességértékeket (V_{max}) vettük alapul minden önkéntes esetében (**7. ábra**).

A PCA áramlási sebességváltozásainak detektálását követően a TCD szondák pozícióját megváltoztattuk, hogy az a. cerebri media (MCA) áramlási paramétereit tudjuk vizsgálni (Fujioka és mtsa., 1992), és ugyanazokat a kísérleti protokollokat ismételtük meg, mint a PCA áramlási sebesség mérésénél. Az MCA áramlási sebességváltozások mérésére azért volt szükség, hogy a nem specifikus hatások (pl. vérnyomásváltozásból adódó változás) mértékét becsülni tudjuk.



7. ábra. A neurovascularis kapcsolat vizsgálata látókban. A stimulációs protokoll 10 ciklusból áll, s minden egyes ciklust egy 20 másodperes kontroll fázisra és egy 40 másodperes stimulációs fázisra osztunk. Az ábrán 1 ciklus eredménye látható. Látó személyekben a szemek zárásakor (kontroll periódus) a látókéreg deaktiválódik, s ennek hatására az arteria cerebri posteriorban mérhető áramlási sebesség csökken, majd egy alapszinten stabilizálódik (alapérték). Szemnyitás és olvasás alatt (stimulációs fázis) az áramlási sebesség emelkedik, maximumát elérve (V_{max}) enyhén csökken, majd egy a maximálisnál alacsonyabb, de az alapértéknél magasabb szinten stabilizálódik ($V_{plateau}$).

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

3.1.3. Kísérleti elrendezés

Ami a különböző kísérleti elrendezések elnevezését illeti (**8. ábra**), azok két részből álltak. A / jel előtti első rész mutatta a résztvevők csoportját („Látó” vagy „Vak”), a / jel utáni rész a kísérleti elrendezésre utalt. Ebben a részben az első szó („Nyugalom” vagy „NLC”) a résztvevők aktivitására utalt a 20 másodpercig tartó kontroll periódusban, míg a második szó a 40 másodperc időtartamú stimulációs periódus aktivitására vonatkozott (mindig „Olvasás”). Két kísérleti protokollt használtunk mind a látó, mind a vak csoportban (**8. ábra**). A két kísérleti protokoll egyikében (Látó/Nyugalom-Olvasás protokoll) a látó alanyokat arra kértük a kontroll fázis alatt, hogy csukják be a szemüket 20 másodpercre és közben ne csináljanak semmit, és ne gondoljanak semmire (kontroll periódus-Nyugalom). Ezután a 20 másodperces periódus után kinyitották a szemüket, és egy emocionálisan semleges szöveget kellett

csendben olvasniuk 40 másodpercig (stimulációs periódus-Olvadás). A másik kísérleti elrendezésben (Látó/NLC-Olvadás protokoll) a látó résztvevőket arra kértük, hogy nem-lexikális karaktereket (NLC) „olvassanak” (nézzenek). A nem lexikális karakterek pontok, vesszők, pontosvesszők, kettőspontok és kötőjelek kombinációját (pl.:...,-.:,-:....) tartalmazták. A nem lexikális karakterek „olvasása” 20 másodpercig tartott (kontroll periódus-NLC), melyet követően egy emocionálisan semleges szöveget kellett csendben olvasniuk 40 másodpercig (Stimulációs fázis-Olvadás).

Látó/Nyugalom-Olvadás	Nyugalom	Nyomatott szöveg olvasása
Látó/NLC-Olvadás	NLC	Nyomatott szöveg olvasása
Vak/Nyugalom-Olvadás	Nyugalom	Braille szöveg olvasása
Vak/NLC-Olvadás	NLC	Braille szöveg olvasása
Kontroll		Stimulációs
fázis		fázis
20s		40s
1 ciklus		
10 alkalommal ismételve, majd átlagolva		

8. ábra. Kísérleti elrendezés. Mindkét csoportban két kísérleti protokollt alkalmaztunk. Az egyik protokollban (Látó/Nyugalom-Olvadás; Vak/Nyugalom-Olvadás) a kontroll fázisban („Nyugalom” fázis) a résztvevők csukott szemmel ültek, nem csináltak semmit, és nem gondoltak semmire. A „Nyugalom” fázist követően a résztvevőket megkértük, hogy csendben olvassanak. Ebben a stimulációs fázisban a látó személyek nyomtatott szöveget, míg a vak személyek Braille-írást olvastak. A másik kísérleti protokollban (Látó/NLC-Olvadás; Vak/NLC-Olvadás) a látó és a vak résztvevők nem lexikális karaktereket (NLC) „olvastak” a kontroll fázisban: a látó személyek nyomtatott karaktereket néztek, míg a vak személyek nem lexikális karakterek Braille-jeleit tapintották. A kontroll periódus után a látó és a vak személyeket megkértük, hogy olvassanak nyomtatott, illetve Braille-szöveget. A kontroll és a stimulációs fázisok időtartama 20, illetve 40 másodperc volt. Ezt az egy perces ciklust 10 alkalommal ismételtük, majd a kapott áramlási paramétereket átlagoltuk.

A vak önkéntesek vizsgálatakor arra kértük a vizsgálati személyeket, hogy tartsák csukva a szemüket a kísérlet teljes hossza alatt. A vak résztvevőket a két kísérleti protokoll

egyikében (Vak/Nyugalom-Olvásás protokoll) a 20 másodperces kontroll periódus során arra kértük, hogy csukott szemmel üljenek és ne csináljanak semmit, ne gondoljanak semmire (Nyugalom). A kontroll periódust követően a 40 másodpercig tartó stimulációs fázis során egy emocionálisan semleges Braille-szöveget (tartalmilag ugyanazt, mint a látó alanyok) olvastak csendben (Braille olvasás). A másik protokollban (Vak/NLC-Olvásás protokoll) a vakokat a kontroll periódus alatt megkértük, hogy nem-lexikális Braille karakterjeleket (NLC) „olvassanak” (tapintsanak), melyek pontok, vesszők, pontosvesszők, kettőspontok és kötőjelek kombinációját tartalmazták (pl.:...,-.:,-:.....). A 20 másodpercig tartó NLC fázist követően a 40 másodperces stimulációs fázis során egy emocionálisan semleges Braille-szöveget olvastak csendben (Braille olvasás). A kontroll és a stimulációs fázisok közötti váltást mindig hangjelzéssel jeleztük.

Az önkéntesek felében a „Nyugalom-Olvásás” protokoll volt az első, melyet az „NLC-Olvásás” protokoll követett, míg a többi résztvevő esetében a két kísérleti elrendezést fordított sorrendben alkalmaztuk. A „Nyugalom-Olvásás” protokoll (amikor a résztvevők a kontroll fázisban csukott szemmel ültek és nem csináltak semmit) stimulációs periódusában a látó személyek nyomtatott szöveget olvastak, miközben fény stimulus is érte őket (fénystimulus + nyomtatott szöveg olvasása), míg a vak személyek Braille írást olvastak és szükségszerűen mozgatták a kezüket és mutatóujjukat, hogy kövessék és tapintsák a Braille-jeleket (kéz/ujjmozgás + Braille-olvasás). Ez azt jelenti, hogy a stimulációs fázisban a betűk felismerése és a jelentéstartalommal bíró szöveg megértése mellett más ingerek is érték őket: a látó személyeket fény, a vak személyeket a kéz és a mutatóujj mozgása. A „Nyugalom-Olvásás” protokollal ellentétben az „NLC-Olvásás” elrendezésben a látó alanyok nem-lexikális karaktereket néztek, míg a vak résztvevők nem-lexikális Braille-jeleket követtek és tapintottak a kontroll periódusban („NLC” fázis). Így csak a betűk felismerése/megkülönböztetése és a jelentéstartalommal bíró szöveg megértése volt az új inger a stimulációs fázis során az „NLC-Olvásás” kísérleti elrendezésben („csak nyomtatott szöveg olvasása” látó, és „csak Braille írás olvasása” vak alanyok esetén). Ennek a két protokollnak a használata lehetővé tette számunkra, hogy külön-külön meghatározzuk a „fénystimulus + nyomtatott szöveg olvasás” és a „kéz/ujjmozgás + Braille-olvasás” kombinált hatását látó és vak személyekben („Nyugalom-Olvásás” protokoll), valamint a „csak nyomtatott szöveg olvasás” (vagyis a betű- és szófelismerés) hatását látó, és a „csak Braille-olvasás” (vagyis a betű- és szófelismerés) hatását vak önkéntesekben („NLC-Olvásás” protokoll).

3.1.4. Statisztikai analízis

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

Ismételt méréses variancia-analízist (ANOVA) alkalmaztunk, hogy összehasonlítsuk az agyi véráramlási sebességek abszolút és relatív változásait a stimulációs fázisban a vak és a látó csoport, valamint a különböző kísérleti elrendezések között. Az ismételt méréses variancia-analízis eredményeit a csoport-főhatás (group main effect) és a változások csoportonkénti időbeli lefolyása (group with time-of-measurement interaction) adta. A csoport-főhatás azt mutatta meg, hogy a 40 másodperces aktív (olvasási) periódusra átlagolva volt-e szignifikáns különbség az áramlási sebességekben a vak és a látó csoport, vagy a különböző kísérleti elrendezések között. Az áramlási sebességváltozások csoportonkénti időbeli lefolyása azt mutatta meg, hogy az áramlási sebesség változásai időben különböztek-e az egyes csoportokban, illetve az egyes kísérleti protokollokban. A szignifikáns csoportonkénti időbeli változás arra utalt, hogy az áramlási sebességváltozások időbeli lefolyása különbözött az egyes csoportokban (az időbeli lefolyást mutató grafikon alakja eltért egymástól), míg a nem szignifikáns csoportonkénti időbeli változás azt jelezte, hogy az áramlási sebességváltozások hasonlóak voltak (az időbeli lefolyást mutató grafikonok alakja hasonlított, a grafikonok közel parallel lefutást mutattak).

A vak és a látó csoport közötti eltérések elemzése variancia-analízissel (ANOVA) és Scheffe post-hoc teszttel történt: a teszt használatával hasonlítottuk össze a kor, szívfrekvencia, vérnyomás, kapilláris vérgázok és pH értékeket, csakúgy, mint a kiindulási abszolút és a maximális relatív áramlási sebességeket. Az azonos csoportból származó adatok közötti különbségeket kétmintás t-próbával vizsgáltuk. Ezt a statisztikai módszert akkor alkalmaztuk, ha az ugyanazon önkéntesek csoportjából nyert értékeket a kísérlet különböző időpontjaiban (pl. kontroll fázis vs. stimulációs fázis), vagy a különböző kísérleti protokollok során (pl. „Nyugalom-Olvasás” vs. „NLC-Olvasás” protokollok) hasonlítottuk össze. A $p < 0.05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

3.2. AZ AKUT ALKOHOLFOGYASZTÁS HATÁSA A CEREBRÁLIS HEMODINAMIKAI VÁLTOZÁSOKRA EGÉSZSÉGES SZEMÉLYEKBEN ORTHOSTATICUS STRESSZ (HUT TESZT) SORÁN

3.2.1. Személyek

Húsz egészséges, fiatal egyetemi hallgatót (11 férfi, 9 nő, átlagéletkor: 23 ± 2 év, testtömeg index: $23,3 \pm 3,5$ kg/m²) vontunk be a vizsgálatba, melyet a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottsága engedélyezett. Az önkénteseket részletesen tájékoztattuk a kísérleti eljárásokról és a vizsgálat lehetséges kockázatairól, és minden önkéntes tájékoztatást követően írásban beleegyezését adta a vizsgálat elvégzéséhez. A vizsgálati alanyok csak alkalmoszerűen fogyasztottak alkoholt, a rendszeres alkoholfogyasztás kizáró tényező volt. A vizsgálatban résztvevők a vizsgálat előtt legalább 24 órával nem ittak alkoholt. Az önkéntesek kórtörténetében nem szerepelt syncope vagy légúti megbetegedés. A résztvevőket cerebrovascularis rizikófaktorok szempontjából szűrtük: a dohányzás, magas vérnyomás, elhízás, cukorbetegség, hyperlipidaemia (teljes koleszterin szint, LDL-C, HDL-C, triglycerid), coronaria vagy perifériás artériás megbetegedések kizáró kritériumként szerepeltek. A vizsgálatba bevont személyek gyógyszert rendszeresen nem szedtek. A protokoll teljes neurológiai vizsgálatot, arteria carotis és arteria vertebralis duplex ultrahang vizsgálatot, transcranialis Dopplert és rutin klinikai laboratóriumi tesztet (szérumionok, vér urea nitrogén, kreatinin, éhgyomorri cukor, májenzimek, kreatin-kináz, hemostasis vizsgálatok, szérum lipidek és gyulladási markerek, kapilláris vérgázok és pH) foglalt magában. A vérvétel éhgyomorra történt a vizsgálat napján reggel 8 és 10 óra között. Az önkénteseket arra kértük, hogy a vizsgálat napján tartózkodjanak a megerőltető testmozgástól, ne fogyasszanak kávét, vagy egyéb koffeintartalmú italt a kísérleti tesztelés előtti 12 órában, valamint ne étkezzenek a kísérletet megelőző 6 órán belül. A vizsgálati helyiség hőmérséklete 22-23°C volt.

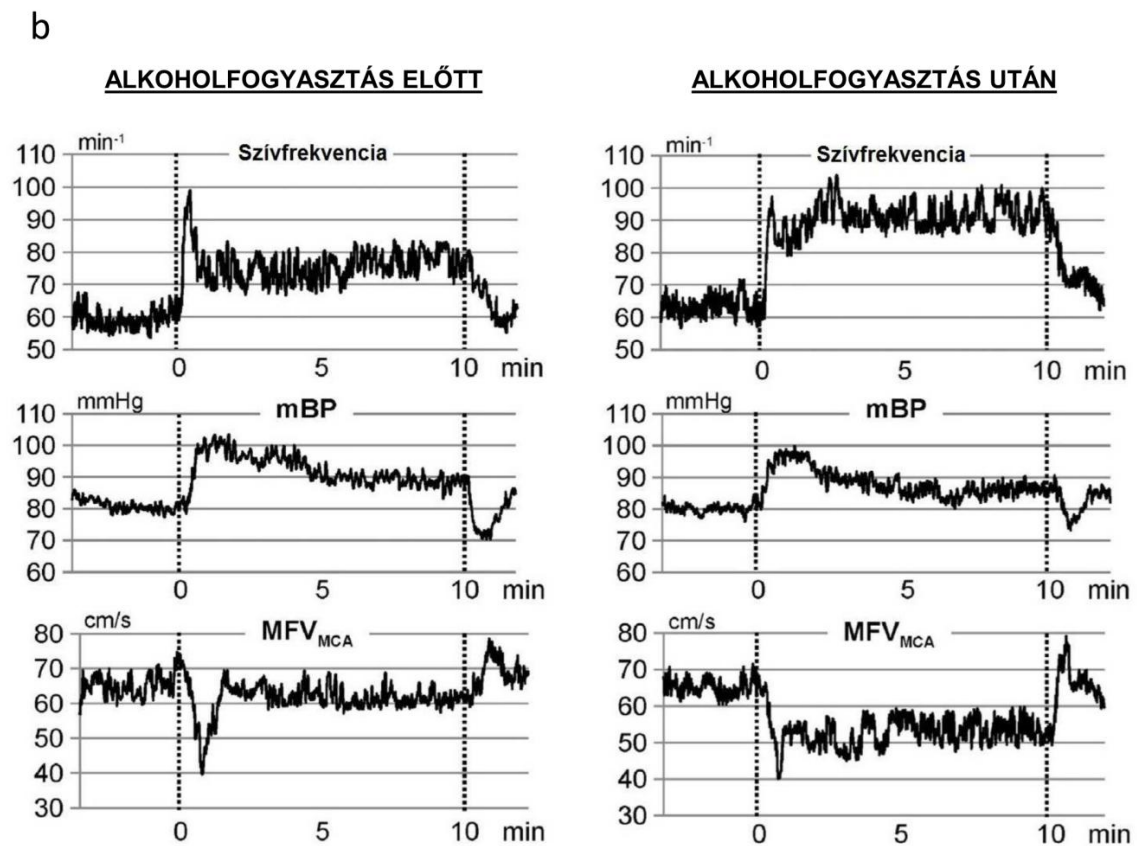
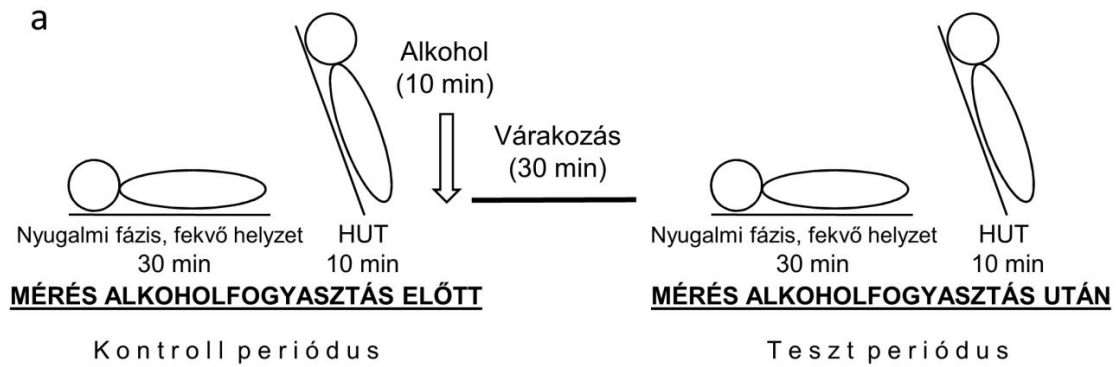
A résztvevők a nap ugyanazon szakában (16 és 19 óra között) head-up-tilt (HUT) teszten estek át. A vizsgálat során nem-invazív módon folyamatosan monitoroztuk a hemodinamikai paramétereket, mint a szívfrekvenciát (HR), systolés vérnyomást (sBP), diastolés vérnyomást (dBP) és az artériás középnyomást (mBP). A fenti hemodinamikai paraméterek folyamatos követéséhez Task-Force Monitort (CN Systems Medizintechnik GmbH, Graz, Ausztria) használtunk, amely elektrokardiográfot, illetve oscillometriára és folyamatos vérnyomásmérésre alkalmas készüléket foglal magában. Az arteria cerebri

mediában (MCA) folyó vér átlagos áramlási sebességét (MFV) a Task-Force Monitorhoz csatlakoztatott transcranialis Doppler segítségével (Multidop T2, DWL, Überlingen, Németország) folyamatosan rögzítettük mindkét oldalon. Az MCA-kban folyó vér áramlási paramétereinek detektálására mindkét temporalis csontablak fölé egy 2 MHz-es TCD monitorozó szondát rögzítettünk egy állítható fejpánt segítségével. Az erek megtalálásához és azonosításához Fujioka és Donville transtemporalis megközelítésének leírását követtük (Fujioka és Donville, 1992), az áramlási értékeket 50 mm mélyen vizsgáltuk.

A fentieken túl meghatároztuk a cerebrovascularis resistencia indexet (CVRi), melyet az MCA szintjére számított arteriás középnyomás (mBPMCA) és az átlagos áramlási sebesség (MFVMCA) hányadosaként kaptunk: $CVRi = mBPMCA / MFVMCA$ (Aaslid és mtsai., 1989; Tiecks és mtsai., 1995; Jacob és mtsai., 1999; Hughson és mtsai., 2001). Ahhoz, hogy a HUT fázis során az MCA szintjében mérhető arteriás középnyomást megkapjuk, a közel függőleges helyzetbe állított önkéntesekben a szív magasságában mért mBP érték korrekciójára volt szükség. Ennek az az oka, hogy álló helyzetben a szív magasságában mért szisztémás arteriás középnyomás a hidrosztatikai nyomásnak köszönhetően nagyobb, mint a magasabban lévő, MCA szintjében detektálható nyomás (Ishibashi és mtsai., 2005). A számítás során tekintetbe vettük a szív és a temporalis csontablak (MCA szint) közötti távolság függőleges összetevőjét, és az MCA szintjében a hidrosztatikai nyomásból adódó csökkenés mértékét Hgmm-ben fejeztük ki. Miután az önkénteseket a HUT fázisban 70°-os szögben állítottuk, a következő egyenletet alkalmaztuk: $q_{vér} \cdot g \cdot h_1 \cdot \sin 70^\circ = q_{Hg} \cdot g \cdot h_2$, ahol $q_{vér}$ és q_{Hg} a vér és a higany sűrűsége, g a gravitációs állandó, h_1 a szív és a temporalis csontablak (TCD szonda) közötti távolság és h_2 azon higanyoszlop magassága, ami ellensúlyozza a $h_1 \cdot \sin 70^\circ$ véroszlop magasságát. Az MCA szintjében mérhető nyomást úgy kaptuk, hogy a szisztémás arteriás középnyomásból levontuk a h_2 értéket.

3.2.2. Kísérleti protokoll

Először minden önkéntes hanyatt feküdt egy elektromos meghajtású, lábtartóval felszerelt dönthető asztalon. Ezt követően a szükséges mérőeszközöket (3 elvezetéses EKG, vérnyomásmérő, TCD szondák) a résztvevőkre rögzítettük. A kísérleti protokoll (9.a ábra) egy 30 perces nyugalmi fázist (az önkéntesek hanyatt feküdtek) és egy 10 perces HUT fázist (a résztvevőket 70 fokos szögben felállítottuk) foglalt magában a kontroll periódusban (alkoholfogyasztás előtt) és a teszt periódusban (alkoholfogyasztás után) egyaránt. A vizsgálat alatt a résztvevőket egy biztonsági öv segítségével a dönthető asztalhoz rögzítettük.



9. ábra. Kísérleti protokoll. a: A kísérleti protokoll egy 30 perces hanyatt fekvő nyugalmi, és egy 10 perces HUT fázist tartalmazott mind a kontroll periódusban, alkoholfogyasztás előtt, mind a teszt periódusban, alkoholfogyasztás után. A kontroll méréseket követően az önkéntesek 10 perc alatt előre kiszámított mennyiségű alkoholt fogyasztottak. A 10 perces ivási periódus során és további 30 percig a résztvevők ültek, ezután újra elhelyezkedtek a dönthető asztalon hanyatt fekvő helyzetben, és ugyanazt a protokollt hajtottuk végre, mint alkoholfogyasztás előtt.

b: A szívfrekvencia, a szisztémás artériás középnyomás (mBP) és a bal oldali MCA átlagos áramlási sebessége (MFV_{MCA}) HUT teszt során ugyanazon önkéntes esetében alkoholbevitel előtt és után. A függőleges pontozott vonalak mutatják a 70 fokos döntés és a hanyatt fekvő helyzetbe történő visszafektetés időpontját. Az ábra azt mutatja, hogy alkoholfogyasztás követően a HUT teszt alatt a szívfrekvencia kifejezettebb növekedése ellenére kevésbé nőtt az artériás középnyomás és szignifikánsabb csökkenés jelentkezett az MCA áramlási sebességben, mint a kontroll periódusban, alkoholfogyasztás előtt.

A kontroll periódust követően az önkénteseket arra kértük, hogy a kimért alkohol mennyiséget (vodka, 37,5% alkoholtartalom) 10 perc alatt fogyasszák el. A résztvevők a vodkát cukor-, koffein- és szénsavmentes itallal hígíthatták legfeljebb 200 ml térfogatig. A teljes folyadékbevitel minden egyes résztvevő esetében 200 ml volt. Célunk az enyhe-közepes ittasságnak a hemodinamikai paraméterekre gyakorolt hatásainak vizsgálata volt, így az elérni kívánt véralkohol szint 100 mg/dl ($1 \text{ g/l} = 0,1 \text{ g/dl}$, vagyis 1,0‰) volt. Annak érdekében, hogy ezt a koncentrációt minél kisebb szórással érhessük el, a következő formulát használtuk a szükséges, grammban kifejezett alkoholmennyiség kiszámításához: $BAC \cdot BW \cdot WF$, ahol BAC jelenti az elérni kívánt véralkohol koncentrációt ‰-ben vagy g/l-ben kifejezve, a BW a testsúly kg-ban, és a WF a Widmark-faktor, mely férfiak esetén 0,68, nők esetében 0,55 (Widmark, 1932).

A 10 perces ivási periódus alatt és további 30 percig az önkéntesek ültek, majd ismét elhelyezkedtek a dönthető asztalon hanyatt fekvő helyzetben, és ugyanazt a protokollt hajtottuk végre, mint alkoholfogyasztás előtt: 30 perc hanyatt fekvő helyzetet követően 10 perces HUT tesztet végeztünk. Mindez azt jelenti, hogy 1 óra telt el az alkoholbevitel befejezése és a közel függőleges pozícióba döntés kezdete között.

Az alkoholfogyasztást követő periódusban végzett 10 perces HUT teszt után vért vettünk a véralkohol koncentráció és a vérgáz értékek meghatározása céljából. Az alkohol csak enyhe fokú intoxikációt okozott; minden önkéntes képes volt járni a vizsgálat befejezését követően, bár részletes vizsgálattal enyhe koordinációs zavarok kimutathatók voltak. Egy önkéntes sem mutatott pre-syncope jeleket (hányinger, izzadás, homályos vagy csőlátás, végtagi vagy általános gyengeség) a HUT fázis során sem alkoholfogyasztás előtt, sem azután.

A vizsgálat alatt folyamatosan rögzítettük a szívfrekvenciát, a vérnyomásértékeket és az áramlási sebességet mindkét MCA-ban. A beat-to-beat adatokat külön átlagoltuk a hanyatt fekvő helyzetet jelentő nyugalmi fázis utolsó 5 percében (kiindulási érték) és a HUT fázis utolsó 9 percében mind a kontroll periódusban, alkoholfogyasztás előtt, mind a teszt periódusban, alkoholfogyasztás után. A HUT fázis első percéből származó adatokat nem használtuk fel az értékeléshez, mert a fiziológiai változók a közel függőleges helyzet felvételét követő első percben instabilak voltak. A **9.b ábra** mutatja a szívfrekvencia, a szisztémás artériás középnyomás és a bal MCA-ban mért átlagos áramlási sebesség változásait a HUT teszt során ugyanabban az önkéntesben alkoholfogyasztás előtt és után.

3.2.3. Statisztikai analízis

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

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

4. EREDMÉNYEK

4.1. A NEUROVASCULARIS KAPCSOLAT VIZSGÁLATA - OLVASÁS INDUKÁLTA OCCIPITALIS KÉRGI AKTIVÁCIÓ HATÁSÁRA KIALAKULÓ ÁRAMLÁSI VÁLASZ AZ ARTERIA CEREBRI POSTERIORBAN LÁTÓKBAN ÉS VAKOKBAN

Vizsgálatunkban arra kerestünk választ, hogy TCD-vel kimutatható-e a vakokban Braille írás olvasásakor áramlási sebességváltozás a PCA-ban, és ha igen, akkor milyen ennek a változásnak a mértéke és dinamikája a látókban mért értékekhez képest.

A látó és a vak csoportban az életkor, a férfiak és nők aránya, a vérnyomás, a pulzusszám és a vérgáz értékek hasonlóak voltak (**1. táblázat**). Mindkét csoportban és kísérleti protokollban a PCA áramlási sebesség a stimulációs időszak kezdetekor rövid latenciával növekedett, majd a maximumát elérve csökkent, s egy, a kiindulási értéknél magasabb szinten stabilizálódott.

1. táblázat

A látó és a vak önkéntesek jellemzői

Jellemzők	Látók	Vakok
Kor (évek)	22 ± 4	23 ± 5
Férfi/nő arány	7/3	8/3
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	114 ± 8	116 ± 9
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	76 ± 5	74 ± 6
Szívfrekvencia (1/min)	74 ± 5	75 ± 6
O ₂ szaturáció (%)	97 ± 2	98 ± 2
Kapilláris pO ₂ (Hgmm)	69 ± 3	70 ± 2
Kapilláris pCO ₂ (Hgmm)	36 ± 2	35 ± 3
Kapilláris pH	7,42 ± 0,03	7,43 ± 0,03

4.1.1. Az abszolút áramlási sebesség kiindulási értékei

A kiindulási csúcs-szisztolés áramlási sebesség a PCA-ban a kontroll fázis utolsó 5 másodpercében mérve lényegesen alacsonyabb volt a vak, mint a látó csoportban. Ez a különbség a két csoport között megfigyelhető volt a „Nyugalom” („Nyugalom-Olvadás” protokoll) és az „NLC” („NLC-Olvadás” protokoll) fázisban egyaránt (**2. táblázat; 10.A és 10.B ábra**). A látó csoporton belül (**10.C ábra**) magasabb kiindulási áramlási sebesség ($p < 0,001$) volt mérhető az „NLC” fázisban (a résztvevők szemei nyitva voltak és nem lexikális karaktereket „olvastak”), mint a „Nyugalom” időszakban (az alanyok szemei csukva

voltak). A vak csoportban (**10.D ábra**) a kiindulási áramlási sebességek a PCA-ban az „NLC” (a résztvevők nem lexikális karakterek Braille jeleit tapintották) és a „Nyugalom” fázis (a résztvevők ültek és nem csináltak semmit) során hasonlóak voltak ($p = 0,7851$).

2. táblázat

Kiindulási csúcs-szisztolés áramlási sebességértékek vak és látó személyekben a különböző kísérleti elrendezések kontroll fázisának (Nyugalom és NLC fázis) utolsó 5 másodpercében

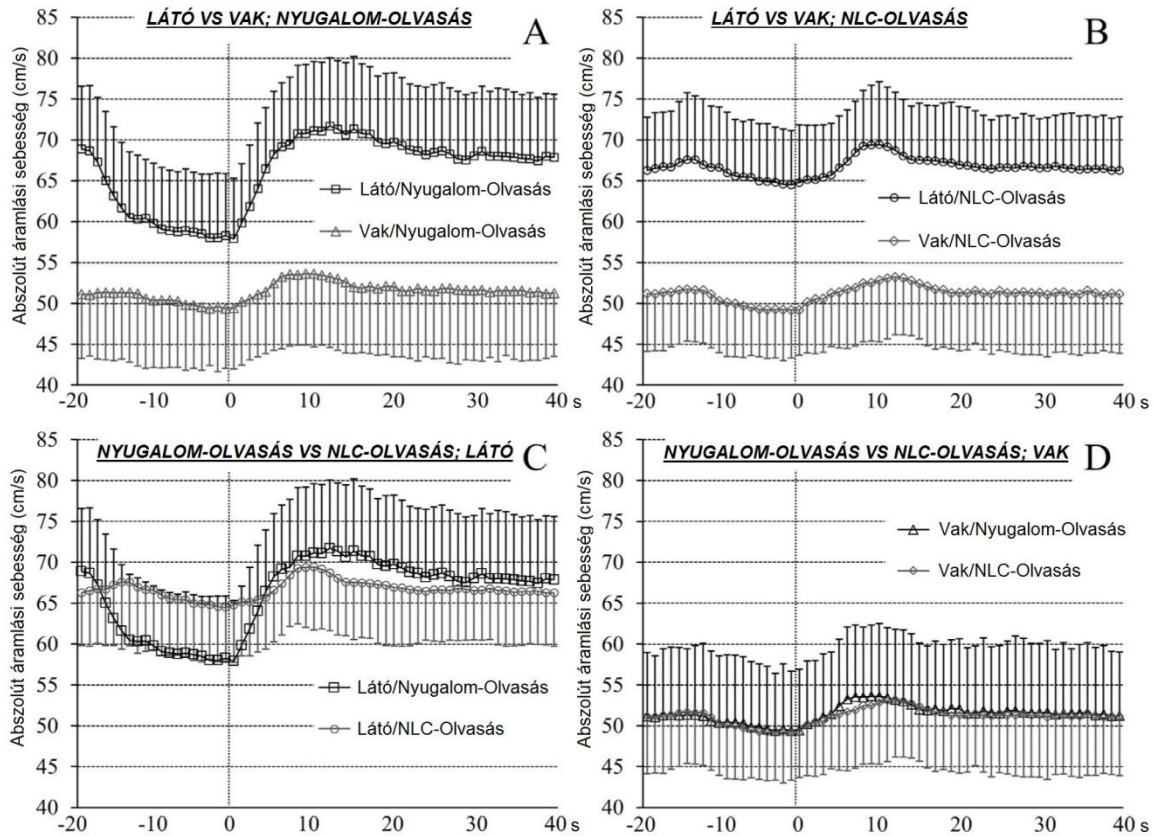
Fázis	Áramlási sebesség látó személyekben	Áramlási sebesség vak személyekben	
Nyugalom	$59,2 \pm 7,7$ cm/s	$48,5 \pm 7,9$ cm/s	$p < 0,01^a$
NLC	$64,8 \pm 6,5$ cm/s	$49,6 \pm 6,6$ cm/s	$p < 0,01^a$
	$p < 0,001^b$	$p = 0,7851^b$	

^a A látó és a vak személyek adatainak összehasonlítása varianciaanalízissel

^b A Nyugalom és az NLC fázis adatainak összehasonlítása egy csoporton belül kétmintás t-próbával

4.1.2. Abszolút áramlási sebességváltozások olvasás során

A stimulációs fázisban az olvasás az abszolút áramlási sebesség szignifikáns növekedését eredményezte mindkét csoportban és mindkét kísérleti protokollban. Ez azt jelenti, hogy a vakok és látók esetében is, mind a „Nyugalom-Olvasás”, mind az „NLC-Olvasás” protokollban az olvasás során az áramlási sebesség szignifikánsan magasabb volt ($p < 0,001$) mint a kiindulási áramlási sebesség a „Nyugalom” vagy az „NLC” szakaszban (**10. ábra**). Az ismételt méréses variancia-analízis mindkét kísérleti elrendezésben („Nyugalom-Olvasás” és „NLC-Olvasás” protokollok) szignifikáns csoport-főhatást (látó vs. vak, $p < 0,001$) igazolt, vagyis az áramlási sebesség a stimulációs fázis során a látókban szignifikánsan magasabb volt, mint a vakokban (**10.A és 10.B ábra**). A csoportonkénti időbeli változás szignifikánsan különbözött a „Nyugalom-Olvasás” protokoll során (**10.A ábra**, $p < 0,001$), jelezve, hogy az áramlási sebességváltozások mintázata a stimulációs fázisban különbözött a látó és a vak önkéntesek között. Ezzel szemben az „NLC-Olvasás” kísérleti elrendezésben nem találtunk szignifikáns eltérést a csoportonkénti időbeli változás tekintetében (**10.B ábra**, $p = 0,9925$), vagyis a csúcs-szisztolés áramlási görbék lefutása (azaz a grafikon alakja) a 40 másodperces stimulációs periódus alatt hasonló volt a látó és a vak csoportban.



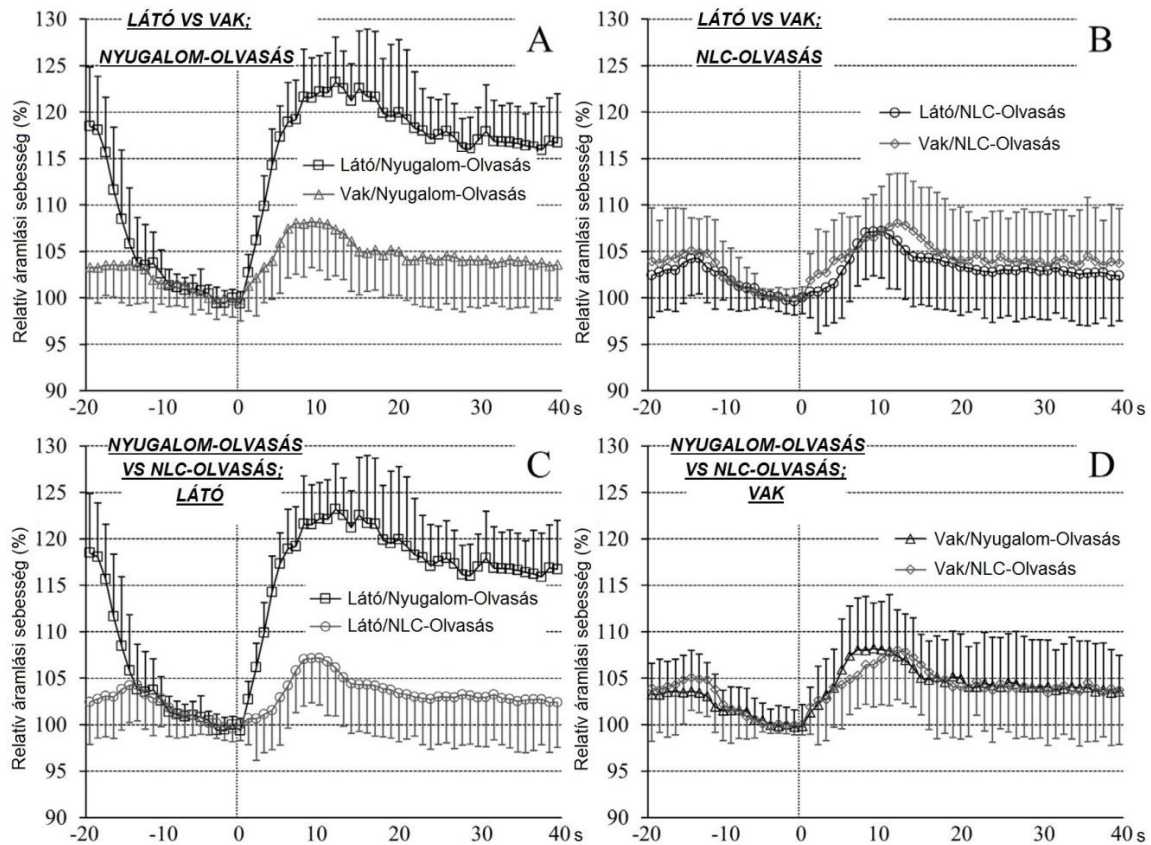
10. ábra. A „Nyugalom-Olvásás” és az „NLC-Olvásás” protokollok során mért abszolút áramlási sebességváltozások a látó és a vak résztvevőkben. Az A és a B ábra ugyanazokat az adatokat tartalmazza, mint a C és a D ábra, csak különböző összehasonlításban. Az A és a B ábra a látó és a vak csoport adatainak összehasonlítását mutatja külön a „Nyugalom-Olvásás” (A) és az „NLC-Olvásás” (B) protokollban, míg a C és a D ábra az áramlási sebességértékeket szemlélteti a „Nyugalom-Olvásás” és az „NLC-Olvásás” protokoll során külön a látó (C) és a vak (D) csoportban. A függőleges szaggatott vonal a kontroll fázis végét és a stimulációs fázis kezdetét jelöli. Az A és a B ábra a látó személyek esetén magasabb abszolút áramlási sebességértékeket jelez a vak személyekhez képest mind a kontroll, mind a stimulációs fázisban. A különböző protokollok összehasonlítása a látó (C) és a vak (D) csoportokban azt szemlélteti, hogy bár a kiindulási áramlási sebesség magasabb volt a látó résztvevőkben az „NLC” fázis során, mint a „Nyugalom” fázisban (C), a stimulációs fázis során már nem volt különbség a két protokoll alatt mért áramlási sebességértékekben. Vak személyekben (D) az abszolút áramlási sebességértékek nem különböztek a „Nyugalom-Olvásás” és az „NLC-Olvásás” protokollban sem a kontroll, sem a stimulációs fázisban. A szórás (SD) jelző vonalak a látó csoportban (A és B ábra) és a „Nyugalom-Olvásás” fázisban (C és D ábra) felfelé irányulnak, míg a vak csoportban (A és B ábra) és az „NLC-Olvásás” fázisban (C és D ábra) lefelé. Az összehasonlíthatóság miatt ugyanazt a beosztást használtuk minden grafikonon.

A látó csoporton belüli (10.C ábra) áramlási sebességváltozások összehasonlítása a két kísérleti elrendezésben (Látó/Nyugalom-Olvásás vs. Látó/NLC-Olvásás) azt mutatta, hogy az áramlási sebességértékek a stimulációs fázisban hasonlóak voltak (nem szignifikáns csoport-főhatás, $p = 0,649$), míg az áramlási sebességváltozások mintázata különbözött

(csoportonkénti időbeli változás, $p < 0,001$). A vak résztvevőkben (**10.D ábra**) sem a csoportfőhatás ($p = 0,896$), sem a csoportonkénti időbeli változás ($p = 0,788$) nem mutatott szignifikáns különbséget a két kísérleti elrendezésben, azt sugallva, hogy sem a sebességértékek, sem az áramlási sebesség görbék mintázata nem különbözött a két protokoll stimulációs fázisa során (Vak/Nyugalom-Olvásás vs. Vak/NLC-Olvásás).

4.1.3. Relatív áramlási sebességváltozások olvasás során

Annak érdekében, hogy összehasonlíthassuk az olvasás hatását a különböző csoportok és kísérleti elrendezések között, az abszolút áramlási sebességértékeket a megfelelő kiindulási értékekhez (a megfelelő kontroll fázis utolsó 5 másodpercében átlagolt sebességértékekhez) viszonyítottuk és a mindenkori sebességértékeket a kiindulási áramlási sebességek százalékos értékében fejeztük ki (**11. ábra**). A kiindulási adatokkal összehasonlítva a kétmintás t-próba szignifikánsan magasabb relatív áramlási sebességértékeket igazolt ($p < 0,001$) a stimulációs fázis során mindkét csoportban és mindkét kísérleti protokollban. Az ismételt méréses variancia-analízis szignifikáns csoport-főhatást (látó vs. vak, $p < 0,001$) igazolt és szignifikáns eltérés volt a csoportonkénti időbeli változás tekintetében is ($p < 0,001$) a látó és a vak csoport között a „Nyugalom-Olvásás” protokoll során (**11.A ábra**). Ez azt jelenti, hogy ebben a kísérleti elrendezésben („Nyugalom-Olvásás” protokoll) nemcsak az abszolút, hanem a relatív áramlási sebességértékek, valamint a relatív áramlási sebességváltozások mintázata is különbözött a látó és a vak személyekben. Ezzel ellentétben, a másik kísérleti elrendezésben („NLC-Olvásás” protokoll) az ismételt méréses variancia-analízis nem jelzett szignifikáns különbséget sem a csoport-főhatásban (látó vs. vak, $p = 0,449$), sem a csoportonkénti időbeli változás tekintetében ($p = 0,993$) a vak és a látó önkéntesek között (**11.B ábra**). Ez arra utal, hogy az „NLC” fázis során mért kiindulási áramlási sebességre normalizált relatív áramlási sebességértékek hasonlóak voltak a vak és a látó csoportban szövegolvasás során, illetve az „NLC-Olvásás” kísérleti szakaszban a relatív áramlási sebességértékeken túl a relatív áramlási sebesség görbék lefutása is hasonló volt a két csoportban. Adataink azt jelzik, hogy míg a fénystimulus + olvasás látókban nagyobb áramlási sebességváltozást okozott, mint a kéz/ujjmozgás + Braille olvasás vakokban (Nyugalom-Olvásás protokoll), addig önmagában az olvasás (betű- és szófelismerés) hatására létrejövő sebességváltozás mértéke (NLC-Olvásás protokoll) nem tért el a két csoportban.



11. ábra. A „Nyugalom-Olvásás” és az „NLC-Olvásás” protokollok alatt mért relatív áramlási sebességváltozások a látó és a vak résztvevőkben. Az A és a B ábra ugyanazokat az adatokat tartalmazza, mint a C és a D ábra, csak különböző összehasonlításban. Az A és a B ábra a látó és a vak csoport adatainak összehasonlítását mutatja külön a „Nyugalom-Olvásás” (A) és az „NLC-Olvásás” (B) protokoll során, míg a C és a D ábra a relatív áramlási sebességváltozást szemlélteti a „Nyugalom-Olvásás” és az „NLC-Olvásás” protokoll alatt külön a látó (C) és a vak (D) csoportban. A függőleges szaggatott vonal a kontroll fázis végét és a stimulációs fázis kezdetét jelöli. Az A ábra magasabb relatív áramlási sebességértékeket jelez a látó személyekben (nyomtatott szöveg olvasása), mint a vak személyekben (Braille-olvasás) a „Nyugalom-Olvásás” protokoll során, vagyis amikor a relatív áramlási sebességeket a „Nyugalom” fázis alapértékeire normalizáltuk. Ugyanakkor nem találtunk szignifikáns különbséget a látó és a vak csoport között az „NLC-Olvásás” protokoll során, amikor a relatív értékeket a stimulációs fázisban (olvasás) az „NLC” fázis alapértékeihez (B) viszonyítottuk. A látó személyekben (C) a relatív sebesség nagyobb volt a stimulációs fázis során abban az esetben, amikor azokat a „Nyugalom” fázis értékeire normalizáltuk, mint amikor az „NLC” fázis adataihoz viszonyítottuk. Ezzel szemben, a vak személyekben (D) a relatív változások hasonlóak voltak a két kísérleti elrendezés stimulációs fázisában. A szórás (SD) vonalai a látó csoportban az A ábrán, a vak csoportban a B ábrán, és a „Nyugalom-Olvásás” fázisban (C és D ábra) felfelé irányulnak, míg a vak csoportban az A ábrán, a látó csoportban a B ábrán, és az „NLC-Olvásás” fázisban (C és D ábra) lefelé. Az összehasonlíthatóság miatt ugyanazt a beosztást használtuk minden grafikonon.

A látó csoporton belül a stimulációs fázisban mért (11.C ábra) relatív áramlási sebességértékek a két kísérleti elrendezésben (Látó/Nyugalom-Olvásás vs. Látó/NLC-

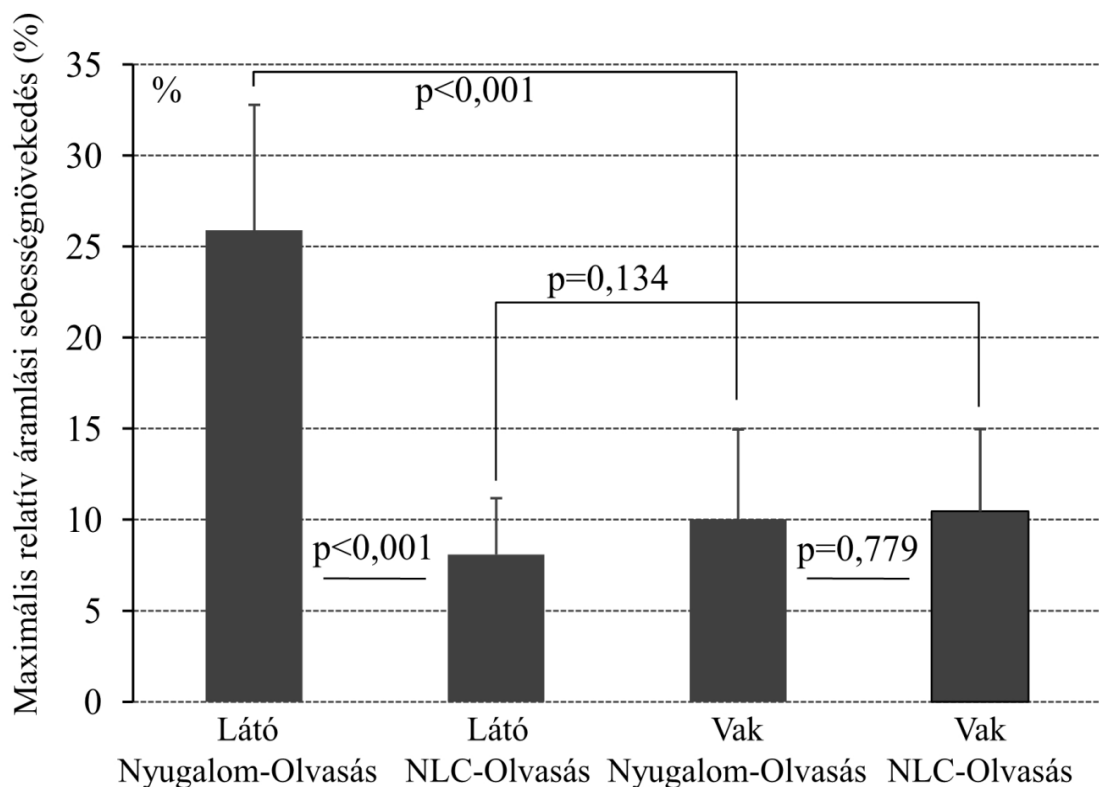
Olvasás) szignifikánsan különböztek (szignifikáns csoport-főhatás; „Nyugalom-Olvasás” vs. „NLC-Olvasás”; $p < 0,001$), és a két kísérleti elrendezés során mért relatív sebességértékek időbeli változása is szignifikánsan eltért ($p < 0,001$). Ezzel ellentétben, vakokban (**11.D ábra**) a két kísérleti protokoll (Vak/Nyugalom-Olvasás vs. Vak/NLC-Olvasás) stimulációs fázisában kapott eredményei között sem a csoport-főhatásban („Nyugalom-Olvasás” vs. „NLC-Olvasás”; $p = 0,889$), sem a relatív sebességértékek időbeli változásában ($p = 0,718$) nem találtunk szignifikáns különbséget. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy míg látókban a relatív áramlási sebességértékek és az áramlási sebesség görbék mintázata a szövegolvasás során szignifikánsan különbözött a két kísérleti elrendezés között (Látó/Nyugalom-Olvasás vs. Látó/NLC-Olvasás), addig ezek az értékek a vakokban a Vak/Nyugalom-Olvasás vs. Vak/NLC-Olvasás protokollok során mérve hasonlóak voltak. Adataink arra utalnak, hogy míg látókban a fénystimulus jelentős hatást gyakorolt a PCA-ban mérhető áramlási sebességváltozásra, addig vakokban azt a kéz/ujjmozgás számottevően nem befolyásolta.

4.1.4. Maximális relatív áramlási sebességváltozások olvasás során

A maximális relatív áramlási sebességváltozás meghatározásához a 40 másodpercig tartó stimulációs fázis során előforduló legmagasabb értéket vettük alapul minden önkéntesnél mindkét protokollban. A relatív áramlási sebesség maximális növekedése a „Nyugalom” fázishoz viszonyítva a látó csoportban (Látó/Nyugalom-Olvasás) szignifikánsan nagyobb volt, mint amit a Látó/NLC-Olvasás protokoll során mértünk látó vagy a Vak/Nyugalom-Olvasás protokoll során vak személyekben (**12. ábra**). Ezzel szemben vakokban a két kísérleti elrendezés során mért relatív áramlási sebességértékek maximális növekedésében nem volt szignifikáns eltérés, és az „NLC-Olvasás” protokoll alatt a vakokban és a látókban mért maximális relatív sebességváltozás is hasonló volt. Bár az olvasás által kiváltott MCA áramlási sebességváltozásokat részleteiben nem tüntettük fel, a relatív áramlási sebességek maximális növekedései az MCA-ban mind a vak, mind a látó alanyokban ($3,3\% \pm 1,4\%$, illetve $3,6\% \pm 1,5\%$) szignifikánsan alacsonyabbak voltak ($p < 0,01$), mint a PCA-ban.

4.1.5. VEP

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



12. ábra. Az olvasás indukálta maximális relatív áramlási sebességnövekedés a látó és a vak csoportban a két kísérleti elrendezés során. A látó személyekben a nyomtatott szöveg olvasása által okozott maximális relatív áramlásnövekedés a „Nyugalom” fázishoz viszonyítva (25,9%) szignifikánsan nagyobb volt, mint az „NLC” fázishoz viszonyított érték (8,1%). A vak személyek esetében a „Nyugalom” (10,0%) és az „NLC” (10,4%) fázishoz viszonyított maximális relatív áramlási sebességnövekedés hasonló volt. A fénystimulus + olvasás látó személyekben (Látó/Nyugalom-Olvasás) hozzávetőlegesen háromszor nagyobb áramlásnövekedést okozott, mint önmagában az olvasás (Látó/NLC-Olvasás). Ezek az adatok azt mutatják, hogy önmagában az olvasás a PCA áramlásnövekedésének csupán egyharmadért volt felelős a látó személyekben, míg a további áramlásváltozást a fénystimulus okozta. Míg a fénystimulus + olvasás látókban lényegesen nagyobb sebességnövekedést okozott, mint a kéz/ujjmozgás + Braille olvasás vakokban (Nyugalom-Olvasás protokoll), addig önmagában az olvasás (NLC-Olvasás protokoll) hasonló áramlási sebességnövekedést eredményezett a két csoportban. A látó és a vak személyek adatainak összehasonlításához variancia-analízist alkalmaztunk, míg egy csoporton belül a „Nyugalom-Olvasás” és az „NLC-Olvasás” protokollok során nyert adatok összehasonlítását kétmintás t-próbával végeztük.

4.2. AZ AKUT ALKOHOLFOGYASZTÁS HATÁSA A CEREBRÁLIS HEMODINAMIKAI VÁLTOZÁSOKRA EGÉSZSÉGES SZEMÉLYEKBEN ORTHOSTATICUS STRESSZ (HUT TESZT) SORÁN

Egészséges személyekben azt vizsgáltuk, hogy az akut alkoholbevétel hogyan befolyásolja az orthostaticus stressz hatására a hemodinamikai paraméterekben (vérnyomás, szívfrekvencia, agyi véráramlási sebesség az MCA-ban, s a cerebrovascularis resistentia) bekövetkező változásokat.

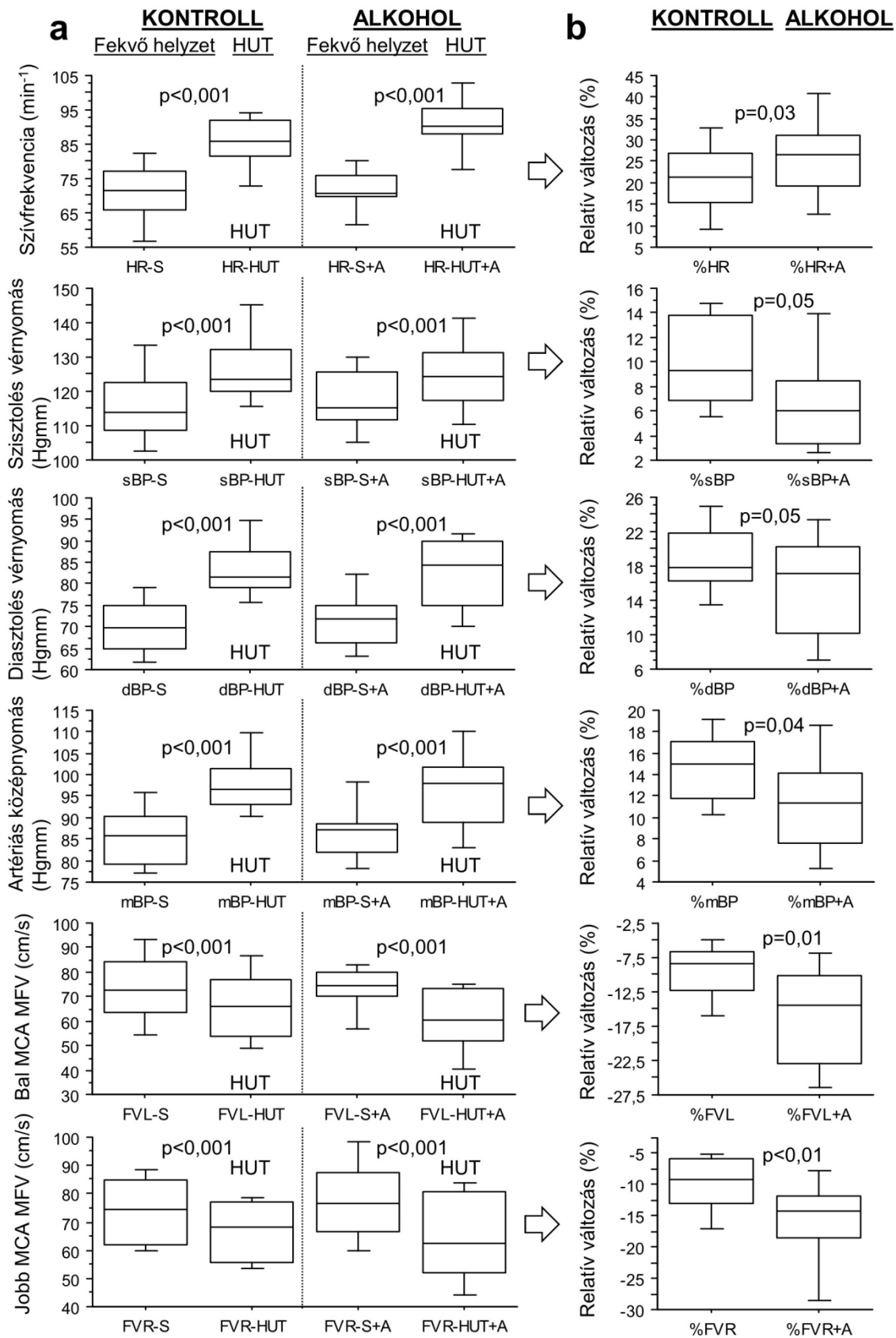
Az alkoholfogyasztás $0,91 \pm 0,11\%$ alkoholkoncentrációt eredményezett az alkoholos ital elfogyasztása után 70 perccel.

Nem találtunk szignifikáns eltérést a nyugalomban, fekvő helyzetben mért hemodinamikai paraméterek (szívfrekvencia /HR/, systolés vérnyomás /sBP/, diastolés vérnyomás /dBP/, arteriás középnyomás /mBP/, a bal és jobb MCA-ban mért átlagsebesség) alkoholfogyasztás előtti és utáni értékeiben (**13. ábra**).

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

Az orthostaticus stressz szignifikáns növekedést eredményezett a szívfrekvenciában, a systolés, diastolés vérnyomásban és az arteriás középnyomásban alkoholfogyasztás előtt és után egyaránt, miközben az agyi véráramlási átlagsebesség szignifikánsan csökkent mindkét MCA-ban (**13.a ábra**).

A HUT teszt által indukált relatív változások elemzése (**13.b ábra**) azt igazolta, hogy a szívfrekvencia növekedése szignifikánsan nagyobb volt az alkohol hatása alatt, mint az alkoholfogyasztás előtt. Alkoholfogyasztást követően a szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek növekedése a HUT fázisban kevésbé volt kifejezett ($p=0.05$), míg az arteriás középnyomás emelkedése szignifikánsan kisebb volt, mint az alkoholbevétel előtti kontroll periódusban. Mind alkoholfogyasztás előtt, mind azt követően, a függőleges helyzetben tapasztalt szisztémás arteriás középnyomás (mBP) növekedése ellenére az MCA áramlási sebességértékek (MFVMCA) szignifikánsan csökkentek mindkét MCA-ban a fekvő állapothoz képest. Az MFVMCA-nak ez a csökkenése szignifikánsan nagyobb mértékű volt mindkét MCA-ban alkoholfogyasztás után, mint előtte (**9.b ábra, 13.b ábra**).



13. ábra. Hemodinamikai paraméterek a kísérlet különböző fázisaiban. Az a) ábrán a szívfrekvencia (HR), a szisztolés (sBP), a diasztolés (dBP) és az artériás középnyomás (mBP)

abszolút értékeit, valamint a bal és a jobb MCA-ban mért átlagos áramlási sebességértékeket (FVL és FVR) tüntettük fel hanyatt fekvő pozícióban (S) és a HUT fázisban (HUT), alkoholbevétel előtt (Kontroll) és után (Alkohol; + A). Megfigyelhető, hogy a szívfrekvencia és a vérnyomás szignifikánsan növekedett, míg az MCA-ban mért áramlási sebesség szignifikánsan csökkent a HUT fázisban a hanyatt fekvő pozícióban mért alapértékekhez viszonyítva mind alkoholfogyasztás előtt mind utána. A **b)** ábrán a HUT teszt által indukált relatív változások láthatók a hanyatt fekvő pozícióban mért értékek százalékában (%) kifejezve. A felállítás hatására jelentkező relatív változások elemzése a szívfrekvencia szignifikánsan nagyobb mértékű emelkedését, az artériás középnyomás kevésbé jelentős növekedését és az MCA-ban mért átlagos áramlási sebességértékek szignifikánsan nagyobb mérvű csökkenését igazolta alkohol hatása alatt.

4.2.2. A vérnyomás a szív és az a. cerebri media szintjében

Mivel a HUT fázisban a közel függőleges helyzetben álló személyekben a szív és az agy közötti vertikális távolság számottevő, az MCA szintjében a vérnyomás a csökkent hidrosztatikai nyomás miatt alacsonyabb, mint a szív magasságában. Ezt figyelembe véve, bár a szív magasságában mért szisztémás artériás középnyomás (mBP) a HUT pozícióban szignifikánsan nőtt, az MCA szintjére korrigált vérnyomásértékek (mBPMCA) mégis szignifikánsan alacsonyabbak voltak a vertikális pozícióban, mint a vízszintes helyzetben (**3. táblázat**).

3. táblázat

A szisztémás artériás középnyomás (mBP) és az MCA-k szintjére korrigált artériás középnyomás (mBP_{MCA}) fekvő helyzetben és HUT pozícióban alkoholfogyasztás előtt és után

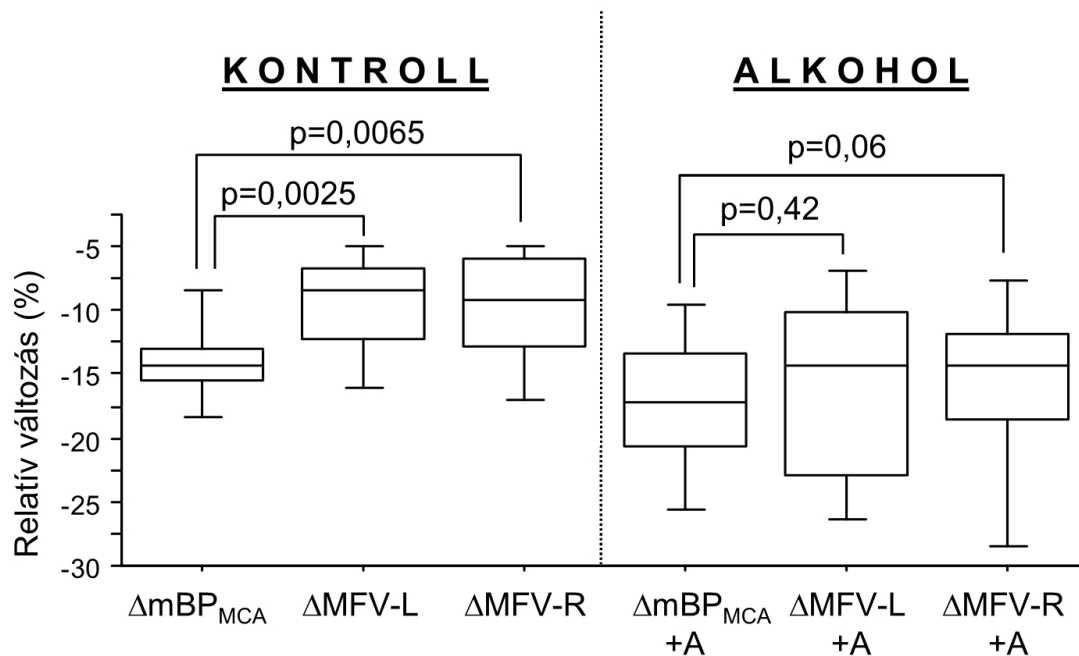
Alkoholfogyasztás előtt	Fekvő helyzet	HUT	HUT teszt által indukált változás
mBP (Hgmm)	85 (72;102)	97 (83;115)	15% (6%;23%)
mBP _{MCA} (Hgmm)	85 (72;102)	73 (60;92)	-14% (-23%;-6%)
Alkoholfogyasztás után	Fekvő helyzet	HUT	HUT teszt által indukált változás
mBP (Hgmm)	87 (73;103)	98 (81;115)	11% (2%;28%) ^a
mBP _{MCA} (Hgmm)	87 (73;103)	72 (56;90)	-17% (-30%;2%) ^a

^a A HUT teszt szignifikánsan kisebb növekedést indukált az mBP-ben ($p < 0,05$) és szignifikánsan nagyobb relatív csökkenést az mBP_{MCA}-ban ($p < 0,05$) alkoholbevétel követően, összehasonlítva a megfelelő relatív változásokkal a kontroll periódusban alkoholfogyasztás előtt. Az értékek: median (min;max).

Az alkoholfogyasztás előtti kontroll időszakhoz képest az alkoholbevétel követően a felállítás hatására jelentkező relatív mBP növekedés kisebb (11% vs. 15%; $p < 0,05$), míg a relatív mBPMCA csökkenés kifejezettebb (-17% vs. -14%; $p < 0,05$) volt (**3. táblázat**).

4.2.3. Az mBPMCA és MFVMCA értékek HUT teszt által kiváltott relatív változásainak összehasonlítása az alkoholbevitel előtti kontroll és az alkoholfogyasztás utáni teszt periódusban

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



14. ábra. Az MCA-k szintjére korrigált artériás középnyomás (mBP_{MCA}) és a bal és a jobb oldali MCA-ban mért átlagos áramlási sebességértékek (MFV-L és MFV-R) HUT teszt által kiváltott relatív változásainak összehasonlítása a kontroll és az alkoholfogyasztást követő periódusban. A kontroll periódusban az MFV relatív csökkenése ($\Delta MFV-L$ és $\Delta MFV-R$) szignifikánsan kisebb volt, mint az $mBPMCA$ csökkenése ($\Delta mBPMCA$), ami működő autoregulációra utalt. Ezzel ellentétben, alkoholfogyasztás után az MFV ($\Delta MFV-L + A$ és $\Delta MFV-R + A$) és az $mBPMCA$ ($\Delta mBPMCA + A$) relatív csökkenése nem különbözött szignifikánsan. Ez azt jelzi, hogy a cerebrális autoregulatio alkohol hatása alatt nem volt elég hatékony ahhoz, hogy kompenzálja az $mBPMCA$ csökkenését, ami az MFV hasonló mértékű csökkenéséhez vezetett (+ A: alkoholfogyasztás utáni periódust jelzi).

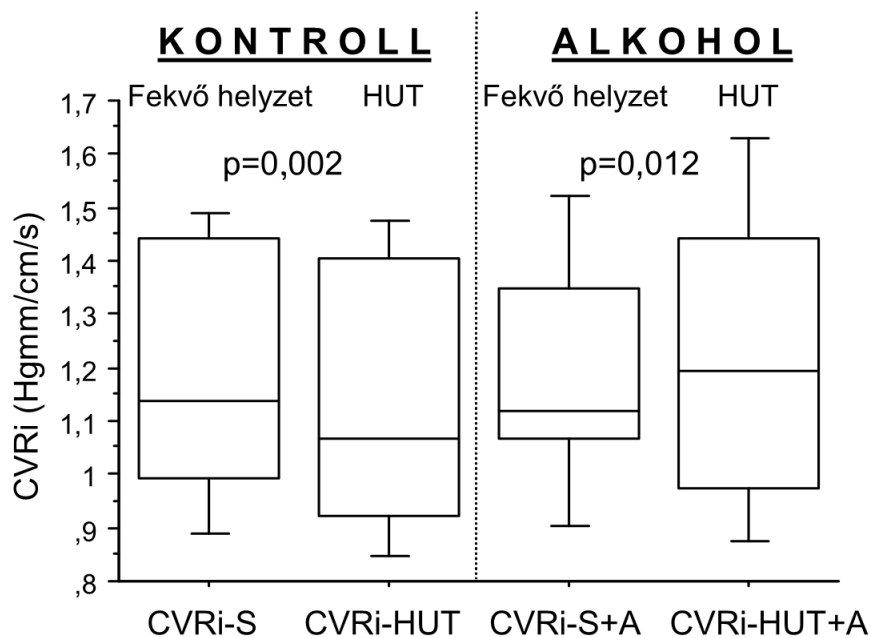
4.2.4. Az alkohol hatása a cerebrovascularis resistencia index HUT teszt által okozott változására

A cerebrovascularis resistencia index (CVRI) meghatározása céljából az MCA insonatio

szintjére korrigált artériás középnyomás értékeket (mBPMCA) elosztottuk az MCA-kban mért átlagos áramlási sebességértékekkel (MFVMCA), vagyis

$$\text{CVRI} = \text{mBPMCA} / \text{MFVMCA}.$$

Míg a számított cerebrovasculáris resistencia index az alkoholfogyasztás előtti kontroll szakaszban csökkent a felállítást követően (15. ábra), addig hasonló változás nem volt kimutatható alkoholbevétel követően. Pont ellenkezőleg, az alkoholbevétel követően a cerebrovasculáris resistencia index szignifikánsan nőtt a HUT fázisban a fekvő helyzethez képest.



15. ábra. A számított cerebrovasculáris resistencia index (CVRI) hanyatt fekvő helyzetben (S) és a HUT fázisban (HUT), alkoholfogyasztás előtt (Kontroll) és után (Alkohol; + A). Alkoholfogyasztás előtt a cerebrovasculáris resistencia index csökkent függőleges helyzetben a vízszintes állapothoz képest, ami a resistencia erek tágulására utal. Ezzel ellentétben, alkohol hatása alatt a cerebrovasculáris resistencia index növekedett a HUT fázisban, ami károsodott cerebrális vasodilatációt jelez.

5. MEGBESZÉLÉS

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

Eredményeink azt jelezték, hogy a Braille olvasás vakokban és a szorosabb értelemben vett olvasás („csak olvasás”: betű- és szófelismerés) látókban hasonló mértékű és dinamikájú áramlási választ vált ki a PCA-ban, mely a betű- és szófelismerés hasonló occipitalis kérgi mechanizmusára utalhat. Megállapítottuk továbbá, hogy látókban az olvasás során az olvasáshoz alkalmazott fénystimulus kétszer nagyobb áramlásváltozást indukál, mint a betű- és szófelismerés, vagyis látókban az olvasás kiváltotta PCA áramlásváltozás 2/3-át a fénystimulus okozza és csak 1/3-át a betű-és szófelismerés. Az orthostaticus stressz kiváltotta cerebrális hemodinamikai vizsgálatok eredményei arra mutattak rá, hogy az alkoholfogyasztás a felállás következtében csökkent cerebrális perfúziós nyomás kompenzációjaként normálisan jelentkező cerebrális vasodilatációt, vagyis az autoregulációt gátolja.

5.1. A NEUROVASCULARIS KAPCSOLAT VIZSGÁLATA - OLVASÁS INDUKÁLTA OCCIPITALIS KÉRGI AKTIVÁCIÓ HATÁSÁRA KIALAKULÓ ÁRAMLÁSI VÁLASZ AZ ARTERIA CEREBRI POSTERIORBAN LÁTÓKBAN ÉS VAKOKBAN

A látókéregben fiziológiás körülmények között vizuális stimulus hatására kialakuló neurovascularis kapcsolatot látó és vak önkéntesekben tanulmányoztuk. Eredményeink megerősítették, azt a korábbi fMRI és PET tanulmányokból ismert ténytet, hogy a látókéreg aktivációja nemcsak látókban és nemcsak vizuális inger hatására jön létre, de vakokban megfelelő szenzoros stimulus (Braille olvasás) esetén is kimutatható. Tanulmányunkban két

különböző kísérleti protokollt használtunk mind a látó, mind a vak résztvevőkben, mely lehetővé tette, hogy külön megvizsgáljuk a betű- és szófelismerés, vagyis a szorosán értelmezett olvasás (NLC-Olvasás protokoll) és a komplex olvasás, vagyis a fényinger + betű- és szófelismerés (Nyugalom-Olvasás protokoll) hatását a PCA áramlási sebességváltozásra látókban, illetve külön meghatározzuk a betű- és szófelismerés (NLC-Olvasás protokoll) és a kéz/ujjmozgás + betű- és szófelismerés (Nyugalom-Olvasás protokoll) hatását vakokban. Eredményeink azt igazolták, hogy amikor a „Nyugalom” fázisban mért PCA áramlási sebességhez viszonyítottuk az olvasáskor mért áramlási sebességet, vagyis amikor látókban a fényinger + betű- és szófelismerés, vakokban pedig a kéz/ujjmozgás + betű- és szófelismerés hatását vizsgáltuk, az olvasás a látó személyekben szignifikánsan nagyobb áramlási sebességnövekedést indukált ($25.9 \pm 6.9\%$) a PCA-ban, mint a Braille-olvasás a korai vak önkéntesekben ($10.0 \pm 5.0\%$). Ezzel szemben, amikor a látó és a korai vak alanyokban az „NLC” fázisban detektált PCA áramlási sebességet tekintettük alapértéknek, vagyis amikor a stimulációs fázisban csak a betű- és szófelismerés volt az új inger, akkor a PCA-ban mérhető áramlási sebességváltozás hasonló volt a látó ($8.1 \pm 3.5\%$) és a Braille-írást olvasó vak személyekben ($10.5 \pm 4.5\%$). Ezek az eredmények azt mutatják, hogy míg olvasáskor önmagában a betű- és szófelismerés mintegy 8-10%-os áramlási sebességnövekedést okoz az occipitalis kérget ellátó artériában mind a korai vak, mind a látó önkéntesekben, addig a fényinger + betű- és szófelismerés együtt kb. háromszor akkora, vagyis kb. 26% áramlásnövekedést indukál a PCA-ban a látó csoportban. Eredményeink tehát azt sugallják, hogy látókban, az olvasás hatására a PCA-ban bekövetkező áramlásnövekedés kétharmad részét az olvasáshoz szükséges fénystimulus okozza, míg a betű- és szófelismerésnek, vagyis a szorosán értelmezett olvasásnak csak az áramlásváltozás egyharmada köszönhető. Mivel vakokban a fénystimulus nem befolyásolja az áramlásnövekedést a PCA-ban, ebben a csoportban önmagában a betű- és szófelismerés a felelős a PCA-ban létrejött áramlásváltozásért. Tekintve, hogy a vakokban mind a betűfelismerés, mind a kéz/ujjmozgás + betűfelismerés hasonló aktivációt okozott, kijelenthető, hogy a Braille írás olvasásához szükséges kéz/ujjmozgás nem volt hatással a látókérget ellátó PCA áramlásra. Az a tény, hogy önmagában a betű- és szófelismerés mindkét csoportban hasonló mértékű és dinamikájú áramlásváltozást indukált a PCA-ban azt jelzi, hogy látókban a vizuális és vakokban a tapintási stimulus alapján történő betű- és szófelismerés önmagában hasonló occipitalis kérgi aktivációt eredményezett. Ez alapján hasonló mechanizmus tételvezhető fel a betű- és szófelismerés háttérében vakokban Braille írás és látókban nyomtatott szöveg olvasása során.

5.1.1. A TCD előnyei és hátrányai a neuronális aktiváció által indukált áramlási válasz vizsgálatban – tanulmányunk korlátai

Ugyanabban a személyben az agy fő artériáiban létrejött véráramlási sebességváltozások arányosnak tekinthetők az adott arteria által ellátott terület vérátáramlás változásával, feltéve, hogy az insonált arteria átmérője nem változik a vasoactiv stimulusra adott válasz során (Rasulo és mtsai., 2008). Vasoreaktivitást vizsgáló tanulmányok szerint a vasodilatator anyagok nem okoztak szignifikáns változást a fő intracranialis artériák átmérőjében (Giller és mtsai., 1993; Schreiber és mtsai., 2000), így jó okunk van feltételezni, hogy kísérletünkben a PCA-ban mért áramlási sebességváltozások jól tükrözik az ezen artéria ellátási területében bekövetkezett áramlásváltozásokat. Bár a TCD szegényes térbeli felbontással rendelkezik, de mivel az elsődleges és másodlagos látókérget csaknem kizárólag a PCA látja el, az ezen arteriában létrejövő véráramlási sebességváltozás jól korrelál a PCA által ellátott régió vérátáramlásának változásával. A szegényes térbeli felbontás ellenére a TCD kiváló időbeli felbontással bír, lehetővé téve az áramlási paraméterek beat-to-beat mérését és ezáltal az áramlásváltozás mértékének és dinamikájának meghatározását.

Az esetleges aspecifikus hatások (vérnyomásváltozás, szívfrekvenciaváltozás) megítélése céljából az olvasás hatására a PCA-ban bekövetkező áramlási sebességváltozás mérése után az áramlási sebességet az MCA-ban is monitoroztuk, miközben ugyanazokat a kísérleti elrendezéseket használtuk, mint a PCA paraméterek mérése során. Amennyiben aspecifikus hatások okozták volna az olvasás során a PCA áramlási sebesség változását, akkor hasonló változást kellett volna látnunk az MCA paraméterek vizsgálatakor is. Mivel azonban a relatív áramlási sebesség maximális változása az MCA-ban mind a vak, mind a látó alanyokban ($3.3\% \pm 1.4\%$, illetve $3.6\% \pm 1.5\%$) lényegesen alacsonyabb volt ($p < 0.01$), mint amit önmagában a betű- és szófelismerés okozott a PCA-ban ($10.5 \pm 4.5\%$ vakokban és $8.1 \pm 3.5\%$ látókban), kijelenthetjük, hogy a betű- és szófelismerés és nem a szisztémás hemodinamikai paraméterek változása okozta az áramlási sebességváltozást a látókérget ellátó arteriában.

5.1.2. Abszolút áramlási sebességértékek

Az abszolút áramlási sebesség tekintetében két kérdésre kerestünk választ: vizsgáltuk, hogy a kiindulási áramlási sebességértékek ugyanabban a csoportban különböző kísérleti feltételek mellett („Nyugalom” fázis vs. „NLC” fázis) hogyan viszonyulnak egymáshoz, illetve az

azonos kísérleti elrendezések esetén a kiindulási értékek a különböző csoportokban (látó vs. vak) különböznek-e.

Kiindulási áramlási értékek ugyanazon csoportban különböző vizsgálati feltételek mellett

A kiindulási áramlási sebesség alacsonyabb volt a látókban, amikor szemüket csukva tartották („Nyugalom” fázis), mint amikor a szemük nyitva volt és nem lexikális karaktereket néztek („NLC” fázis). Ez az eredmény nem volt meglepő, hiszen a fényingernek a PCA áramlását növelő hatása régóta ismert. Vak alanyokban azonban a kiindulási áramlási sebességek egyformák voltak mindkét vizsgálati feltétel mellett, vagyis amikor a résztvevők nem csináltak semmit („Nyugalom fázis”), és amikor mozgatták a kezüket, illetve mutatójukat NLC tapintása közben („NLC” fázis). Ez utóbbi eredmény azt jelezte, hogy a kéz és a mutatóujj mozgása, valamint az NLC tapintása nem befolyásolta a PCA áramlását.

A kiindulási áramlási sebességértékek a különböző csoportokban (látók vs. vakok)

Érdekes módon szignifikánsan alacsonyabb kiindulási áramlási sebesség volt mérhető vak önkéntesekben a látókhoz viszonyítva. Mivel azok a paraméterek, amelyek befolyásolják a véráramlás és a véráramlási sebesség közötti kapcsolatot (artériák átmérője, vér viszkozitás, az arteriolák rezisztenciája, valamint perfúziós nyomás), egyénileg változnak, a különböző alanyok ugyanazon artériáiban mért abszolút áramlási sebességek nem arányosak az adott agyi arteria által ellátott terület vérátáramlásával. Adataink alapján azonban a vérnyomásértékek nem különböztek a vak és a látó csoportokban, s bár a viszkozitást nem mértük, szignifikáns különbség ebben a paraméterben sem valószínű. Egy esetlegesen nagyobb PCA átmérő magyarázhatná az alacsonyabb áramlási sebességet a vak vizsgálati alanyokban, de ez szintén valószínűtlen. Összegzésként megjegyzendő, hogy bár az alacsonyabb abszolút áramlási sebességek a vak egyének PCA-jában nem szükségszerűen jelentenek alacsonyabb agyi véráramlást a PCA ellátási területében a látókhoz képest, az ilyen szignifikáns és konzekvens különbség mégis azt valószínűsíti, hogy a kisebb PCA áramlási sebesség háttérében alacsonyabb PCA véráramlás állhat a vak személyekben a látókhoz képest.

A fenti megfigyelésünket magyarázhatják azok az állatkísérletes hisztológiai/mikroszkópos tanulmányok (Bourgeois és Rakic, 1996; Dehay és mtsai., 1989), melyek az elsődleges látókéreg területének (Brodmann 17 area) kifejezett csökkenéséről tesznek említést miután a perifériális inputot prenatalis enucleatio által gátolták. Ugyancsak az alacsonyabb occipitalis vérátáramlást magyarázhatja korai vakokban az a PET tanulmány,

melyben (Büchel és mtsai., 1998) veleszületett vak személyekben Braille-olvasás vizsgálata során nem találtak aktivációt az elsődleges látókéregben, de szignifikáns aktivációt mutattak ki a Brodmann 17 areában nyomtatott vagy Braille-szöveg olvasásakor látó és késői vak személyekben. Ezek az eredmények magyarázhatják, miért volt a korai vakokat vizsgáló tanulmányunkban a PCA áramlási sebesség kisebb, mint a látókban. Ugyanakkor, ellentétben a TCD adatainkkal, PET tanulmányokban (De Volder és mtsai., 1997; Mishina és mtsai., 2003) magasabb nyugalmi relatív CBF (viszonyítva a teljes agyi CBF-hoz) értéket találtak vakok occipitalis kérgének néhány területén, összehasonlítva a látó személyek occipitalis kérgének relatív CBF értékével. Meg kell azonban említeni, hogy a relatív adatokkal ellentétben az abszolút CBF értékek magasabbak voltak az összes kérgi területben – beleértve a látókérget is – a látó alanyokban, összevetve a vak alanyokkal (De Volder és mtsai., 1997). A fenti ellentmondó adatokat további vizsgálatokkal, nevezetesen a nyugalmi, látókéregben mért CBF értékek meghatározásával lehetne tisztázni.

5.1.3. Olvasás által indukált PCA áramlásváltozás

Az olvasás, mint komplex feladat két részre osztható. Egyrészt a nyomtatott szöveg olvasásához szükségszerűen fénystimulus is társul a látó személyekben, illetve vakokban a kéz/ujjmozgás és tapintás elengedhetetlen feltétele a Braille-olvasásnak, másrészt az olvasó személy felismeri és megkülönbözteti a különböző betűket és szavakat és megérti a szöveg tartalmát. Ahhoz, hogy ezeket a feladatokat elkülönítsük, két kísérleti elrendezést használtunk mind a látó, mind a vak önkéntesek vizsgálatakor. A „Nyugalom-Olvasás” protokoll során a látó személyeknek a fénystimulus + betű- és szófelismerés, a vak személyeknek a kéz/ujjmozgás + betű- és szófelismerés volt az új feladat a stimulációs fázis során a nyugalmi fázishoz viszonyítva. Ezzel szemben az „NLC-Olvasás” kísérleti elrendezésben mindkét csoportban csak a betű- és szófelismerés volt az új inger a stimulációs periódus során az NLC fázishoz képest. Ezen protokollok használata lehetővé tette számunkra, hogy külön vizsgálhassuk a „fény stimulus + nyomtatott szöveg olvasása” és a „csak nyomtatott szöveg olvasása” (betű- és szófelismerés) hatását látó, valamint a „kéz/ujjmozgás + Braille-olvasás” és a „csak Braille-olvasás” (betű- és szófelismerés) hatását vak alanyokban. Adataink azt mutatták, hogy látókban a betű- és szófelismerés önmagában mintegy 8%-kal növelte az áramlást a PCA-ban („NLC-Olvasás” protokoll), míg a komplex fény + olvasás stimulus („Nyugalom-Olvasás” protokoll) közel 26%-os áramlásváltozást eredményezett. Ezek az adatok azt jelzik, hogy a nyomtatott szöveg olvasása során az áramlásnövekedés legalább

kétharmadáért a fény stimulus felelős látókban és a PCA áramlásnövekedésnek csak egyharmada vezethető vissza önmagában a betű- és szófelismerés hatására. Érdekes módon, ez azt is jelenti, hogy az egyszerű fénystimulus sokkal erőteljesebb aktivációt okoz az occipitalis kéregben, mint a bonyolultabb betű- és szófelismerés fénystimulus nélkül.

Vakokban a PCA áramlásváltozása hozzávetőlegesen 10% volt mindkét protokoll során. Látó személyekben hasonló áramlásnövekedés volt észlelhető, amikor csak a betű- és szófelismerés, vagyis a szorosán értelmezett olvasás hatását értékeltük. Ezek az adatok arra engednek következtetni, hogy a betű- és szófelismerés indukálta occipitalis kérgi aktiváció hatására kialakuló áramlási válasz intenzitása hasonló a vak és a látó alanyokban. A két csoport között a „Nyugalom-Olvasás protokoll” során tapasztalt különbségnek az az oka, hogy a fénystimulus hiányzott a vak személyekben.

Adatainkkal egybehangzóan tudományos beszámolók szerint a vizuális inger 15-65%-os relatív áramlásnövekedést okoz látó alanyokban (Sturzenegger és mtsai., 1996; Talagala és Noll, 1998; Kim és mtsai., 1999; Ito és mtsai., 2001; Wiedensohler és mtsai., 2004; Rosengarten és mtsai., 2006.; Gu és mtsai., 2006; Olah és mtsai., 2008; Lin és mtsai., 2009; Boms és mtsai., 2010; Lin és mtsai., 2010; Lin és mtsai., 2011; Moradi és Buxton, 2013; Szabo és mtsai., 2014) a kísérleti protokolloktól (a vizuális stimuláció frekvenciája, a vizuális minta összetettsége és kontrasztja, valamint a stimuláció folyamatos vagy intermittáló jellege) és a vizsgálati módszerektől függően (PET, funkcionális MRI, funkcionális TCD). Ugyanakkor sajnálatosan kevés cikk érhető el a tudományos irodalomban a vak személyek occipitalis kérgében illetve a PCA-ban létrejött, Braille-olvasás által kiváltott abszolút vagy relatív áramlásnövekedés intenzitásáról. PET használatával (Sadato és mtsai., 1998) Braille-olvasás során 7%, 10,3% és 8,8% relatív áramlásnövekedést találtak a Brodmann 17, 18 és 19-es areában. Míg a mi tanulmányunkban a résztvevők folyamatosan olvastak, addig Sadato vizsgálatában a vak személyeknek szavakat és lexikális karaktereket kellett megkülönböztetniük olvasási feladatként. A kísérleti elrendezés és a vizsgálati módszerek különbözőségei ellenére (PET vs. TCD), a PET-tel mért áramlásnövekedés hasonló volt a mi TCD-vel mért adatainkhoz.

5.1.4. Következtetés

TCD tanulmányunk megerősítette, hogy a Braille-olvasás aktiválta az occipitalis kérget vak résztvevőkben, áramlási sebességnövekedést eredményezve a PCA-ban. Az önmagában a betű- és szófelismerés által okozott áramlásváltozás intenzitása és dinamikája a PCA-ban

hasonló volt vak és látó alanyokban Braille-olvasás illetve nyomtatott szöveg olvasása során, mely azt jelzi, hogy az occipitalis kérgi aktiváció mértéke közel azonos volt vak és látó egyéneknél. A két különböző kísérleti elrendezés használatával ki tudtuk mutatni, hogy látókban az olvasás, mint komplex stimulus által kiváltott PCA áramlásnövekedésének mintegy kétharmada a fénystimulusnak volt köszönhető, és a változásnak csak egyharmadát okozta önmagában a betű- és szófelismerés, vagyis a szorosán értelmezett olvasás.

5.2. AZ AKUT ALKOHOLFOGYASZTÁS HATÁSA A CEREBRÁLIS HEMODINAMIKAI VÁLTOZÁSOKRA EGÉSZSÉGES SZEMÉLYEKBEN ORTHOSTATICUS STRESSZ (HUT TESZT) SORÁN

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

Eredményeink bizonyították, hogy az enyhe, illetve középsúlyos ittasságot okozó alkoholfogyasztás nem befolyásolja érdemben a fekvő vizsgált alapvető hemodinamikai paramétereket a nyugalmi fázisban, ugyanakkor módosítja az orthostaticus stressz által indukált hemodinamikai válaszokat. Az alkohol hatása alatt végzett HUT teszt során szignifikánsan nagyobb mértékben nőtt a szívfrekvencia, mint az alkoholfogyasztás előtt, azonban ennek ellenére kevésbé emelkedett a szisztémás artériás középnyomás és kifejezettebb volt az MCA szintjére korrigált vérnyomás (mBPMCA) és az MCA-ban mért áramlási sebesség (MFVMCA) csökkenése. A vizsgálat három fő új eredménye a következőképp foglalható össze: 1) Az MFVMCA csökkenése a HUT teszt okozta orthostaticus stressz során jelentősebb volt az alkohol hatása alatt, mint a kontroll periódusban. 2) Alkoholbevitel előtt a HUT teszt indukálta MFVMCA relatív csökkenése szignifikánsan kisebb volt, mint az mBPMCA relatív csökkenése, ugyanakkor ezeknek a változásoknak a mértéke hasonló volt alkoholfogyasztás után. 3) Míg a számított cerebrovascularis resistencia index a kontroll periódus HUT fázisában csökkent, addig alkoholfogyasztás után a HUT teszt során növekedést mutatott.

Ezek az eredmények a kontroll periódus HUT fázisában az autoregulatio működését jelzik, mely a felállás miatt kialakult alacsonyabb mBPMCA értéken a cerebrális vasodilatatio által mérsékli az MCA áramlási sebességének a csökkenését. Ugyanakkor,

alkoholfogyasztás után az mBPMCA és az MFVMCA értékek orthostaticus stressz során megfigyelt hasonló mértékű csökkenése és a számított cerebrovascularis resistencia index csökkenésének a hiánya arra utal, hogy az alkohol a csökkent mBPMCA értéken az agyi resistencia erek kompenzatorikus vasodilatációját gátolta, vagyis károsította az agyi autoregulációt. Eredményeink azt jelzik, hogy az akut alkoholfogyasztás nem csupán a hypotensiv hatása által fokozhatja a csökkent orthostaticus tolerancia (és így a syncope), valamint a stroke rizikóját, hanem az agyi véráramlás szabályozásának befolyásolása, károsítása révén is.

5.2.1. Vizsgálatunk korlátai

Eredményeink értékelése előtt szükséges tisztázni a vizsgálat néhány módszertani aspektusát. Tanulmányunkban a kontroll és az alkoholfogyasztás utáni mérésekre ugyanazon a napon került sor, s a kontroll és a teszt kísérletek kezdete között eltelt időköz körülbelül 100 perc volt (10 perc HUT fázis a kontroll szakaszban, 10 perc alkoholfogyasztási fázis és 60 perc várakozás). Ezzel szemben, néhány vizsgálatban (Narkiewicz és mtsai., 2000; Grassi és mtsai., 1989) az alkoholfogyasztás előtti és utáni kísérleteket különböző napokon végezték el annak érdekében, hogy placebo-kontrollált vizsgálatot végezhesse és elkerüljék a folyadék-bevitelbeli különbséget. Ez utóbbi kísérleti elrendezés ugyanis lehetővé tette, hogy a kontroll vizsgálatok során ugyanannyi placebót kapjanak a vizsgálati egyének, mint a teszt kísérlet alatt elfogyasztandó alkohol térfogata. Mindezen előnyök ellenére, a kísérlet tervezése során mi mégis az ugyanazon a napon történő, egymás utáni mérés mellett döntöttünk. Ennek egyik fő oka az volt, hogy nem akartuk megváltoztatni az ultrahang szondák elhelyezkedését a két állapot között, márpedig a különböző napokon végzett mérések esetén a fejpántot és így a mérőszondákat is el kellett volna távolítanunk az első kísérlet után. Döntésünkben szerepet kapott az a tény is, hogy a fiziológiai változók, ezen belül a test hidratáltsága különböző napokon eltérő lehet, és a bevitt placebo és alkohol azonos térfogata ellenére az intravascularis volumen még az alkohol vizelethajtó hatása miatt is változhat. Természetesen figyelemmel voltunk arra, hogy elkerüljük a jelentős folyadékbevitelt az alkoholfogyasztás során, ezért az önkéntesek által elfogyasztható, alkoholt tartalmazó folyadék térfogatát 200 ml-ben korlátoztuk.

Munkánk másik korlátját az jelentette, hogy az MCA-ban mért áramlási sebesség változásaiból következtettünk az MCA ellátási területében bekövetkező regionális agyi vérátáramlás változásaira, mely feltételezi, hogy az MCA átmérője állandó marad az agyi

keringést befolyásoló vasoactiv stimulus (jelen esetben alkohol) hatására (Rasulo és mtsai., 2008). Mint ahogyan a vasoreaktivitással kapcsolatos tanulmányok rámutattak, az eddig vizsgált vasoactiv stimulusok nem okoztak szignifikáns változást a fő intracranialis artériák átmérőjében (Sorteberg, 1992; Schreiber és mtsai., 2000), vagyis az MCA-ban mért áramlási sebességváltozások valóban az artéria ellátási területében bekövetkező áramlásváltozásokat tükrözik.

5.2.2. A HUT teszt hatása a hemodinamikai paraméterekre

Miután a dönthető asztalt álló helyzetbe hoztuk, mind alkoholfogyasztás előtt, mind utána magasabb szívfrekvencia, systolés, diastolés és arteriás középnyomás értékeket találtunk, összehasonlítva a hanyatt fekvő helyzetben mért értékekkel. Megfigyeléseink összhangban vannak korábbi tanulmányok eredményeivel, melyek az orthostaticus stressz során kompenzatórikus tachycardiát (Ishibashi és mtsai., 2005; Maule és mtsai., 1993; Krakow és mtsai., 2000; Zaidi és mtsai., 2000; Hilz és mtsai., 2002; O'Leary és mtsai., 2007; Shaw és mtsai., 2014; Yang és mtsai., 2015) és változatlan vagy emelkedett vérnyomás értékeket jeleztek a HUT fázisban, a nyugalmi, fekvő állapothoz képest (Ishibashi és mtsai., 2005; Maule és mtsai., 1993; Krakow és mtsai., 2000; Zaidi és mtsai., 2000; Hilz és mtsai., 2002; O'Leary és mtsai., 2007; Porta és mtsai., 2011). Az alapvető hemodinamikai paramétereknek ezek a változásai ismert válaszok az orthostaticus reakcióra, melynek során a vértérfogat eloszlása és a test különböző részein mérhető nyomásértékek alapvetően megváltoznak. A dönthető asztal dőlésszögétől függően a vérnyomás a test alsóbb részeiben emelkedik, miközben a test felsőbb részeiben csökken. Ennek kompenzálására felálláskor/felállításkor, elsősorban a baroreceptor reflexnek köszönhetően, számos változás jelentkezik a cardiovascularis rendszerben, beleértve a tachycardiát és az emelkedett szimpatikus vasomotor tónust. Ezek a reflex-mechanizmusok teszik lehetővé a szisztémás vérnyomás, és így az agyi perfúzió fenntartását.

5.2.3. Az alkohol hatásai a HUT teszt által kiváltott hemodinamikai változásokra

Az alkoholnak az alapvető hemodinamikai paraméterekre gyakorolt akut hatásait tekintve a tudományos eredmények meglehetősen heterogének. Az alkoholfogyasztás utáni órákban korábbi tanulmányok jelentettek megnövekedett (Grassi és mtsai., 1989; Ireland és mtsai., 1984; Rush és mtsai., 1989) vagy változatlan (Maule és mtsai., 1993) szívfrekvenciát, és megnövekedett (Grassi és mtsai., 1989; Ireland és mtsai., 1984; Morvai és mtsai., 1988),

csökkent (Barden és mtsai., 2013; Rush és mtsai., 1989) vagy változatlan (Maule és mtsai., 1993) vérnyomásértékeket. A fekvő helyzetben mért adataink azt mutatták, hogy az alacsony vagy közepes szintű véralkohol koncentráció nem volt lényeges hatással a nyugalmi szívfrekvenciára vagy vérnyomásértékekre.

Az alkohol HUT teszt által kiváltott hemodinamikai változásokra gyakorolt hatásait széleskörűen vizsgálták különböző betegségekben, mint pl. syncope-ban (Takahashi és mtsai., 2008), post-alkoholos syncope-ban (Tateoka és mtsai., 2007), „tiszta autonóm zavar”-ban, multisystemás atrophában (Chaudhuri és mtsai., 1994), posturalis tachycardia szindrómában (Del Pozzi és mtsai., 2014), orthostaticus intoleranciában (Lin és mtsai., 2011), sclerosis multiplexben (Gonul és mtsai., 2008; Mezei és mtsai., 2013), krónikus fáradtság szindrómában (Razumovsky és mtsai., 2003), familiáris dysautonomiában (Hilz és mtsai., 2002) és Parkinson-kórban (Niehaus és mtsai., 2002). Ugyanakkor meglehetősen kevés közlés érhető el az etanolnak a hemodinamikai változásokra gyakorolt hatásairól orthostaticus terhelés során egészséges egyéneknél (Narkiewicz és mtsai., 2000; Carter és mtsai., 2011; Maule és mtsai., 1993). Ráadásul, legjobb tudomásunk szerint az egészséges személyekben végzett tanulmányok egyike sem célozta az akut alkoholfogyasztásnak a HUT teszt által kiváltott agyi hemodinamikai változásokra gyakorolt hatásainak specifikus vizsgálatát. A fentebb említett tanulmányokból és más vizsgálatok kontroll alanyaiból származó adatok (Narkiewicz és mtsai., 2000; Carter és mtsai., 2011; Maule és mtsai., 1993) összehasonlítása és értékelése meglehetősen nehéz, mert eltérő módszereket (HUT teszt, vagy alsó testfelre kifejtett negatív nyomás teszt) alkalmaztak (Maule és mtsai., 1993; Narkiewicz és mtsai., 2000; Carter és mtsai., 2011), és még ha HUT tesztet végeztek is, a döntés szöge, az alkoholkoncentráció, illetőleg a HUT fázis időtartama különböző volt.

Az irodalomban elérhető eredményeket összegezve elmondható, hogy az alkohol az erek vasodilatációját okozta a mesenterialis artériák ellátási területében (Maule és mtsai., 1993), megváltoztatta az izmok szimpatikus idegi szabályozását (Carter és mtsai., 2011) és csökkentette az alkari vascularis resistenciát (Narkiewicz és mtsai., 2000). Ezek az alkohol okozta változások, akár direkt vasodilatatio, akár a szisztémás vasoconstrictio gátlása révén, fokozták a hypotensiv hatást vagy a vérnyomás kevésbé jelentős növekedését eredményezték orthostaticus stressz során. Továbbá, az alkoholfogyasztást követő első órákban a vasoconstrictor eicosanoidok koncentrációjának csökkenését írták le, mely szintén hozzájárulhatott az etanol hypotensiv hatásához a HUT teszt során (Barden és mtsai., 2013). Eredményeink egybehangzanak ezekkel a megfigyelésekkel: azt találtuk, hogy a szívfrekvencia HUT fázisban történő szignifikánsan nagyobb mérvű növekedése ellenére a

vérnyomás növekedése kevésbé volt jelentős alkohol hatása alatt, mint a kontroll periódusban, ami a baroreceptorok által közvetített vasomotor reflex károsodását jelezte alkoholbevitt követően.

Annak érdekében, hogy megfelelően értelmezhesük a vérnyomás és az áramlási sebesség változásait a HUT teszt során, ki kellett számítanunk az MCA szintjére korrigált vérnyomásértéket (mBPMCA) a HUT pozícióban. Ennek az az oka, hogy a szív és az agy közötti vertikális távolság és így a hidrosztatikai nyomásváltozás következtében a vérnyomásértékek az insonatio szintjében (mBPMCA) szükségszerűen alacsonyabbak függőleges helyzetben, mint hanyatt fekvő állapotban. Bár a szisztémás artériás középnyomás mind az alkoholfogyasztás előtt, mind azt követően növekedett az orthostaticus stressz alatt, a hidrosztatikai hatás figyelembe vételével meghatározott MCA szintjére korrigált vérnyomás (mBPMCA) szignifikánsan alacsonyabb volt a HUT pozícióban, mint a vízszintes helyzetben (3. táblázat). Az mBPMCA kiszámítása és az MFVMCA mérése lehetővé tette, hogy meghatározzuk a számított cerebrovascularis resistencia indexet, amit a tudományos irodalomban agyi autoregulációs indexeként is használnak (Edwards és mtsai., 2002).

5.2.4. Az alkohol hatása az agyi véráramlás és a cerebrovascularis resistencia változásaira HUT teszt során

Azokkal a közlésekkel szemben, melyek az agyi véráramlás növekedését írták le alacsony dózisú alkohol hatására (Sano és mtsai., 1993; Schwartz és mtsai., 1993; Tolentino és mtsai., 2011), tanulmányunkban nem találtunk szignifikáns eltérést a kiindulási, vízszintes helyzetben mért MCA véráramlási sebességben alkoholbevitt előtt és után. A dönthető asztal álló helyzetbe emelését követően az MCA áramlási sebesség csökkent a HUT teszt során alkoholfogyasztás előtt és után egyaránt. Eredményeinkhez hasonlóan mások szintén alacsonyabb MCA áramlási sebességértékeket találtak függőleges helyzetben a fekvő állapotban mért kiindulási értékekhez képest egészséges személyekben (Krakow és mtsai., 2000; Hilz és mtsai., 2002; Gonul és mtsai., 2008; Carey és mtsai., 2003). Adataink azt mutatták, hogy az MFVMCA értékek csökkenése jelentősebb volt alkohol hatása alatt, mint alkoholbevitt előtt. Ezt a különbséget a számított cerebrovascularis resistencia index magyarázhatja, ami csökkent a kontroll periódusban, az alkoholfogyasztás előtt végzett HUT teszt során, de alkoholfogyasztást követően hasonló változás nem volt. A cerebrovascularis resistencia megfelelő csökkenésének hiánya alkohol hatása alatt arra utalt, hogy az alkohol gátolta az orthostaticus terhelés során szignifikánsan csökkent mBPMCA értéken egyébként

fiziológiásan jelentkező kompenzatorikus cerebralis vasodilatációt. Az agyi resistentiaerek kompenzatorikus vasodilatációjának az elmaradása miatt az mBPMCA csökkenéssel gyakorlatilag párhuzamosan, a nyomáscsökkenést mintegy passzíve követve csökkent az agyi véráramlás és így az agyi véráramlási sebesség a fő intracranialis artériákban. Ezzel szemben, alkoholfogyasztás előtt a cerebrovascularis resistentia index csökkent, mely az agyi resistentia erek dilatációját jelezte, s ez a kompenzatorikus vasodilatatio tompította az mBPMCA csökkenés mellett jelentkező áramlási sebességcsökkenést a kontroll periódusban.

Az mBPMCA és az MFVMCA értékek HUT teszt által kiváltott relatív változásainak összehasonlítása a kontroll és a teszt periódusokban az alkohol agyi keringésre gyakorolt potenciális hatásait illetően további új ismeretekre világított rá (**14. ábra**). A kontroll periódusban az MFVMCA értéknek az mBPMCA csökkenéséhez képest szignifikánsan kisebb relatív csökkenése működő autoregulációra utalt, mely mérsékelte az áramlási sebesség csökkenését alacsonyabb mBPMCA szinteken. Ezzel ellentétben az MFVMCA és az mBPMCA alkohol hatása alatti hasonló relatív csökkenése azt jelezte, hogy az agyi autoregulatio nem volt eléggé hatékony ahhoz, hogy kompenzálja az mBPMCA esését, ezért az MFVMCA csökkenése passzív módon követte a vérnyomás (mBPMCA) változását. Ezek az eredmények – a cerebrovascularis resistentia index adataival együtt, ami a kontroll periódussal ellentétben az alkoholfogyasztás után nem csökkent a HUT fázis során (**15. ábra**) – azt a feltevést támogatják, hogy alacsonyabb vérnyomásértékeken az alkohol gátolja a resistentiaerek megfelelő vasodilatációját, vagyis károsítja az agyi autoregulációt.

Bár egyik egészséges önkéntesnek sem volt syncope-ja a 10 perces HUT fázis során, eredményeink mégis arra utalnak, hogy az alkohol nem csupán hypotensív hatása, hanem az agyi véráramlás szabályozásának megváltoztatása által is hozzájárulhat az orthostaticus tolerancia károsodásához (Tateoka és mtsai., 2007; Takahashi és mtsai., 2008). Ráadásul, a vasomotor reflex és az agyi autoregulatio akut alkoholfogyasztás okozta károsodása, melyet vizsgálatunkban már az alkoholfogyasztás után 1 órával kimutattunk, nem csupán orthostaticus intoleranciával társulhat, de fokozhatja a stroke kockázatát is. Az akut alkoholfogyasztásnak ez utóbbi káros hatása a közelmúltban vált ismertté: 23 tanulmány szisztematikus áttekintésével és dózis-válasz meta-analízisével, csaknem 30 000 résztvevő adata alapján azt találták, hogy közvetlenül az alkoholfogyasztás után a stroke kockázata körülbelül kétszeresre nő (Mostofsky és mtsai., 2016).

5.2.5. Következtetés

Tanulmányunk igazolta, hogy a szívfrekvencia szignifikánsan nagyobb mértékű növekedése ellenére az mBPMCA és az MFVMCA értékek csökkenése orthostaticus stressz során jelentősebb volt alkoholfogyasztás után, mint a kontroll periódusban. Ráadásul, míg alkoholfogyasztás előtt az MFVMCA relatív csökkenése szignifikánsan kisebb volt, mint az MCA szintjére korrigált mBPMCA relatív csökkenése a HUT teszt során, ezeknek a változásoknak a mértéke nagyon hasonló volt az alkoholbevitelt követő periódusban. Az MCA szintjére korrigált vérnyomás csökkenésével párhuzamosan csökkenő MCA áramlási sebesség és a cerebrovascularis resistencia index növekedése a teszt periódusban azt jelzik, hogy alacsonyabb mBPMCA értéken az alkohol gátolja az agyi resistenciaerek kompenzatorikus vasodilatációját, vagyis károsítja az agyi autoregulációt. Az akut alkoholfogyasztásnak ezek a károsító hatásai, beleértve a vasomotor reflex és az agyi véráramlás szabályozásának a károsodását, hozzájárulhatnak az orthostaticus tolerancia csökkenéséhez és a stroke kockázatának növekedéséhez.

6. ÖSSZEFOGLALÁS - ÚJ EREDMÉNYEK, MEGÁLLAPÍTÁSOK

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

SUMMARY - NEW RESULTS

1. Using two different experimental protocols, our data proved that **the measure and dynamics of flow velocity changes in the posterior cerebral arteries were similar when the effect of letter and word recognition (reading alone) was studied in blind and sighted subjects**. These results suggested that **letter and word recognition (reading alone) based on visual stimulus in sighted and tactile stimulus in blind people (Braille reading) caused similar occipital cortex activation**.
2. Using two different experimental protocols, our results indicated that **two-thirds of the flow increase in the posterior cerebral arteries evoked by reading in sighted subjects was due to the simple light stimulus and only one-third of flow response was caused by the much more complicated letter and word recognition**.
3. Investigating the acute effects of alcohol, our study showed that the **flow velocity decrease in the MCA, evoked by orthostatic stress, was more prominent after alcohol intake than in the control period**.
4. In contrast with the control period, **the cerebrovascular resistance index increased during the HUT phase in the post-alcohol period**. This finding suggested that **lower blood pressure at the level of MCA during the head-up-tilt test resulted in compensatory cerebral vasodilation in the control period, but lack of dilation of cerebral resistance vessels was observed after alcohol intake**.
5. While the relative decrease in MCA flow velocity was significantly smaller than the relative reduction of adjusted blood pressure at the level of MCA during the HUT test before alcohol ingestion, the measure of these changes was very similar in the post-alcohol period. Due to the **lack of compensatory cerebral vasodilation during the orthostatic stress after alcohol consumption, the flow decrease in the MCA followed passively the blood pressure reduction calculated at the level of MCA after alcohol intake**. It means that **cerebral blood flow failed to be compensated at lower blood pressure values under the effect of alcohol, indicating disturbance of cerebral autoregulation**. The impaired cerebral autoregulation caused by acute alcohol consumption may increase the risk of alcohol-related syncope and stroke.

7. IRODALOMJEGYZÉK

7.1. HIVATKOZOTT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

1. Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke*. 1989;20:45-52.
2. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg*. 1982;6:769-774.
3. Aaslid R. *Transcranial Doppler Sonography*. Springer-Verlag, Wien-New York, 1986.
4. 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;31:2195-2202.
5. Baumgartner RW. Handbook on Neurovascular Ultrasound. *Front Neurol Neurosci*. 2006;21:1-10.
6. Bellapart J, Fraser JF. Transcranial Doppler assessment of cerebral autoregulation. *Ultrasound Med Biol*. 2009;35:883-893.
7. Bennett T, Gardiner SM (Eds.). *Nervous Control of Blood Vessels*. Harwood Academic Publishers, 1996.
8. Berényi Ervin. MR képkötés. Debreceni Egyetem, 2011. www.tankonyvtar.hu
9. Boms N, Yonai Y, Molnar S, Rosengarten B, Bornstein NM, Csiba L et al. Effect of smoking cessation on visually evoked cerebral blood flow response in healthy volunteers. *J Vasc Res*. 2010;47:214-220.
10. Bourgeois JP, Rakic P. Synaptogenesis in the occipital cortex of macaque monkey devoid of retinal input from early embryonic stages. *Eur J Neurosci*. 1996;8:942-950.
11. Brauer P, Kochs E, Werner C, Bloom M, Policare R, Pentheny S et al. Correlation of transcranial Doppler sonography mean flow velocity with cerebral blood flow in patients with intracranial pathology. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1998;10:80-85.
12. Burton H, McLaren DG, Sinclair LJ. Reading embossed capital letters: an fMRI study in blind and sighted individuals. *Hum Brain Mapp*. 2006;27:325-339.
13. Burton H, Snyder AZ, Conturo TE, Akbudak E, Ollinger JM, Raichle ME. Adaptive changes in early and late blind: an fMRI study of Braille reading. *J Neurophysiol*. 2002;87:589-607.
14. Büchel C, Price C, Frackowiak RS, Friston K. Different activation patterns in the visual cortex of late and congenitally blind subjects. *Brain*. 1998;121:409-419.
15. Cameron OG, Modell JG, Hariharan M. Caffeine and human cerebral blood flow: a positron emission tomography study. *Life Sci*. 1990;47(13):1141-1146.

16. Carey BJ, Panerai RB, Potter JF. Effect of aging on dynamic cerebral autoregulation during head-up tilt. *Stroke*. 2003;34:1871-1875.
17. 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:E771-E778.
18. Chang J, Fedinec AL, Kuntamallappanavar G, Leffler CW, Bukiya AN, Dopico AM. Endothelial Nitric Oxide Mediates Caffeine Antagonism of Alcohol-Induced Cerebral Artery Constriction. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;356(1):106-115.
19. Chaudhuri KR, Maule S, Thomaides T, Pavitt D, Mathias CJ. Alcohol ingestion lowers supine blood pressure, causes splanchnic vasodilatation and worsens postural hypotension in primary autonomic failure. *J Neurol*. 1994;241:145-152.
20. Cooke WH, Rickards CA, Ryan KL, Kuusela TA, Convertino VA. Muscle sympathetic nerve activity during intense lower body negative pressure to presyncope in humans. *J Physiol*. 2009;587:4987-4999.
21. Couturier EG, Laman DM, van Duijn MA, van Duijn H. Influence of caffeine and caffeine withdrawal on headache and cerebral blood flow velocities. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000;147(4):371-377.
22. Czernin J, Phelps ME. Positron emission tomography scanning: current and future applications. *Annu Rev Med*. 2002;53:89-112.
23. Datz FL, Patch GG, Arias JM, Morton KA. *Nuclear Medicine: A teaching profile*. Mosby Yearbook, St. Louis, 1992.
24. De Volder AG, Bol A, Blin J, Robert A, Arno P, Grandin C et al. Brain energy metabolism in early blind subjects: neural activity in the visual cortex. *Brain Res*. 1997;750:235-244.
25. Dehay C, Horsburgh G, Berland M, Killackey H, Kennedy H. Maturation and connectivity of the visual cortex in monkey is altered by prenatal removal of retinal input. *Nature*. 1989;337:265-267.
26. Del Pozzi AT, Schwartz CE, Tewari D, Medow MS, Stewart JM. Reduced cerebral blood flow with orthostasis precedes hypocapnic hyperpnea, sympathetic activation, and postural tachycardia syndrome. *Hypertension*. 2014;63:1302-1308.
27. Durazzo TC, Meyerhoff DJ, Murray DE. Comparison of Regional Brain Perfusion Levels in Chronically Smoking and Non-Smoking Adults. *Stroke*. 1985;16(5):814-817.
28. Edvinsson L, Krause DN (Eds.). *Cerebral Blood Flow and Metabolism*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2002.
29. Edvinsson L, MacKenzie ET, McCulloch H (Eds.). *Cerebral Blood Flow and Metabolism*. Raven Press, New York, 1993.
30. Edwards MR, Shoemaker JK, Hughson RL. Dynamic modulation of cerebrovascular

resistance as an index of autoregulation under tilt and controlled PET (CO (2)). *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002;283:653-662.

31. Figley CR, Stroman PW. The role(s) of astrocytes and astrocyte activity in neurometabolism, neurovascular coupling, and the production of functional neuroimaging signals. *Dev Cogn Neurosci.* 2011;1(3):199-216.
32. Filosa JA, Blanco VM. Neurovascular coupling in the mammalian brain. *Exp Physiol.* 2007; 92:641-646.
33. Filosa JA, Morrison HW, Iddings JA, Du W, Kim KJ. Beyond neurovascular coupling, role of astrocytes in the regulation of vascular tone. *Neuroscience.* 2016;323:96-109.
34. Fujioka KA, Donville CM. Anatomy and freehand examination techniques. In: Newell DW, Aaslid R (Eds.). *Transcranial Doppler.* Raven, New York, 1992, 9-31.
35. Fukuda M, Poplawsky AJ, Kim SG. Submillimeter-resolution fMRI: Toward understanding local neural processing. *Prog Brain Res.* 2016;225:123-152.
36. Fukuuchi Y, Tomita M, Koto A-. (Eds.). *Ishemic Blood Flow in the Brain.* Springer, Berlin, 2001.
37. Gagnon L, Yiicel MA, Dehaes M, Cooper RJ, Perdue KL, Selb J et al. Quantification of the cortical contribution to the NIRS signal over the motor cortex using concurrent NIRS-fMRI measurements. *Neuroimage.* 2012;59:3933-3940.
38. George MS. *Neuroactivation and Neuroimaging with SPECT.* Springer-Verlag, New York, 1991.
39. 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;32:737-741.
40. Gizewski ER, Gasser T, A. de Greiff, Boehm A, Forsting M. Cross-modal plasticity for sensory and motor activation patterns in blind subjects. *NeuroImage.* 2003;19:968-975.
41. Gonul M, Asil T, Balci K, Celilk Y, Turgut N, Uzunca I. Changing cerebral blood flow velocity detected by transcranial Doppler ultrasound during head up tilt in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2008;15:725-729.
42. 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.* 1989;7:20-21.
43. Gu H, Lu H, Ye FQ, Stein EA, Yang Y. Noninvasive quantification of cerebral blood volume in humans during functional activation. *NeuroImage.* 2006;30:377-387.
44. Hilz MJ, Axelrod FB, Haertl U, Brown CM, Stemper B. Transcranial Doppler sonography during head up tilt suggests preserved central sympathetic activation in familial dysautonomia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72:657-660.

45. Holman BL, Devous MD. Functional brain SPECT: the emergence of a powerful clinical method. *J Nucl Med.* 1992;33:1888-1904.
46. Hoshi Y. Functional near-infrared spectroscopy: current status and future prospects. *J Biomed Opt.* 2007;12:62-106.
47. Howarth C. The contribution of astrocytes to the regulation of cerebral blood flow. *Front Neurosci.* 2014;8:103.
48. Hughson RL, Edwards MR, O'Leary DD, Shoemaker JK. Critical analysis of cerebrovascular autoregulation during repeated head-up tilt. *Stroke.* 2001;32:2403-2408.
49. Ireland MA, Vandongen R, Davidson L, Beilin LJ, Rouse IL. Acute effects of moderate alcohol consumption on blood pressure and plasma catecholamines. *Clin Sci.* 1984;66:643-648.
50. Ishibashi K, Maeda T, Higuchi S, Yasukouchi A. Error and individual difference in cardiovascular responses to orthostatic stress in humans. *J Physiol Anthropol Appl Hum Sci.* 2005;24:339-343.
51. Ito H, Takahashi K, Hatazawa J, Kim SG, Kanno I. Changes in human regional cerebral blood flow and cerebral blood volume during visual stimulation measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001;21:608-612.
52. Jacob G, Atkinson D, Jordan J, Shannon JR, Furlan R, Black BK, Robertson D. Effects of standing on cerebrovascular resistance in patients with idiopathic orthostatic intolerance. *Am J Med.* 1999;106:59-64.
53. Jakovcevic D, Harder DR. Role of astrocytes in matching blood flow to neuronal activity. *Trends Cardiovasc Med.* 2007;17(6):183-190.
54. Kennedy DO, Haskell CF. Cerebral blood flow and behavioural effects of caffeine in habitual and non-habitual consumers of caffeine: a near infrared spectroscopy study. *NeuroImage.* 2011;57(3):809-816.
55. Kim SG, Rostrup E, Larsson HB, Ogawa S, Paulson OB. Determination of relative CMRO₂ from CBF and BOLD changes: significant increase of oxygen consumption rate during visual stimulation. *Magn Reson Med.* 1999;41:1152-1161.
56. Krakow K, Ries S, Daffertshofer M, Hennerici M. Simultaneous assessment of brain tissue oxygenation and cerebral perfusion during orthostatic stress. *Eur Neurol.* 2000;43:39-46.
57. Krayenbühl H, Yasargil MG. Cerebral arteries – Radioanatomy. In: Vinken PJ, Bruyn GW (Eds.). *Handbook of Clinical Neurology.* North Holland Publishing Co, Amsterdam, 1985, 72.
58. Li Y, Liu S, Xun F, Liu Z, Huang X. Use of Transcranial Doppler Ultrasound for Diagnosis of Brain Death in Patients with Severe Cerebral Injury. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research.* 2016;22:1910-1915.

59. Lin AL, Fox PT, Hardies J, Duong TQ, Gao JH. Nonlinear coupling between cerebral blood flow, oxygen consumption, and ATP production in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci. U. S. A.* 2010;107:8446-8451.
60. Lin AL, Fox PT, Yang Y, Lu H, Tan LH, Gao JH. Time-dependent correlation of cerebral blood flow with oxygen metabolism in activated human visual cortex as measured by fMRI. *NeuroImage.* 2009;44:16-22.
61. Lin AL, Lu H, Fox PT, Duong TQ. Cerebral blood volume measurements – Gd-DTPA vs. VASO – and their relationship with cerebral blood flow in activated human visual cortex. *Open Neuroimag J.* 2011;5:90-95.
62. Lin YJ, Po HL, Hsu HY, Chung CP, Sheng WY, Hu HH. Transcranial Doppler studies on cerebral autoregulation suggest prolonged cerebral vasoconstriction in a subgroup of patients with orthostatic intolerance. *Ultrasound Med Biol.* 2011;37:1554-1560.
63. Lindegaard KF, Bakke SJ, Grolimund P, Aaslid R, Huber P, Nornes H. Assessment of intracranial hemodynamics in carotid artery disease by transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg.* 1985;63:890-898.
64. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiological Reviews.* 1999;79(4):1431-1568.
65. Mathew RJ, Wilson WH. Substance abuse and cerebral blood flow. *Am J Psychiatry.* 1991;148(3):292-305.
66. Maule S, Chaudhuri KR, Thomaidis T, Pavitt D, McCleery J, Mathias CJ. Effects of oral alcohol on superior mesenteric artery blood flow in normal man, horizontal and tilted. *Clin Sci (Lond).* 1993;84:419-425.
67. Mezei Z, Olah L, Kardos L, Kovacs RK, Csiba L, Csepany T. Cerebrovascular hemodynamic changes in multiple sclerosis patients during head-up tilt table test: effect of high-dose intravenous steroid treatment. *J Neurol.* 2013;260:2335-2342.
68. Mishina M, Senda M, Kiyosawa M, Ishiwata K, De Volder AG, Nakano H et al. Increased regional cerebral blood flow but normal distribution of GABA-A receptor in the visual cortex of subjects with early-onset blindness. *NeuroImage.* 2003;19:125-131.
69. Moradi F, Buxton RB. Adaptation of cerebral oxygen metabolism and blood flow and modulation of neurovascular coupling with prolonged stimulation in human visual cortex. *NeuroImage.* 2013;82:182-189.
70. Morvai V, Nadhazi Z, Molnar GY, Ungvary GY, Folly G. Acute effects of low doses of alcohol on the cardiovascular system in young men. *Acta Med Hung.* 1988;45:339-348.
71. Mostofsky E, Chahal HS, Mukamal KJ, Rimm EB, Mittleman MA. Alcohol and immediate risk of cardiovascular events: a systematic review and dose-response metaanalysis. *Circulation.* 2016;133:979-987.

72. Muñoz MF, Puebla M, Figueroa XF. Control of the neurovascular coupling by nitric oxide-dependent regulation of astrocytic Ca(2+) signaling. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:59.
73. Nair S. Clinical review of non-invasive intracranial pressure measurement in medical cases. *Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care.* 2016;3:9-14.
74. Narkiewicz K, Cooley RL, Somers VK. Alcohol potentiates orthostatic hypotension: implications for alcohol-related syncope. *Circulation.* 2000;101:398-402.
75. Newell D, Aaslid R. *Transcranial Doppler.* Raven, New York, 1992.
76. Niehaus L, Bockeler GC, Kupsch A, Meyer BU. Normal cerebral hemodynamic response to orthostasis in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2002;8:255-259.
77. Nuriya M, Hirase H. Involvement of astrocytes in neurovascular communication. *Prog Brain Res.* 2016; 225:41-62.
78. Olah L, Raiter Y, Candale C, Molnar S, Rosengarten B, Bornstein NM et al. Vasoreactivity in smoking and non-smoking young adults, measured by functional transcranial Doppler. *Nicotine and Tobacco Research.* 2008;10:353-358.
79. Olah L, Raiter Y, Candale C, Molnar S, Rosengarten B, Bornstein NM, Csiba L. Visually evoked cerebral vasomotor response in smoking and nonsmoking young adults, investigated by functional transcranial Doppler. *Psychopharmacology (Berl).* 2010;208(4):575-584.
80. O'Leary DD, Hughson RL, Shoemaker JK, Greaves DK, Watenpaugh DE, Macias BR, Hargens AR. Heterogeneity of responses to orthostatic stress in homozygous twins. *J Appl Physiol.* 2007;102:249-254.
81. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebr Brain Metab Rev* 2. 1990;161-92.
82. Porta A, Catai AM, Takahashi AC, Magagnin V, Bassani T, Tobaldini E, van de Borne P, Montano N. Causal relationships between heart period and systolic arterial pressure during graded head-up tilt. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011;300:378-386.
83. Purkayastha S, Sorond F. Transcranial Doppler ultrasound: technique and application. *Semin Neurol.* 2012;32(4):411-420.
84. Ragab S, Lunt M, Birch A, Thomas P, Jenkinson DF. Caffeine reduces cerebral blood flow in patients recovering from an ischaemic stroke. *Age Ageing.* 2004;33(3):299-303.
85. Rasulo FA, De Peri E, Lavinio A. Transcranial Doppler ultrasonography in intensive care. *Eur J Anaesthesiol.* 2008;42:167-173.
86. Razumovsky AY, DeBusk K, Calkins H, Snader S, Lucas KE, Vyas P, Hanley DF, Rowe PC. Cerebral and systemic hemodynamics changes during upright tilt in chronic

- fatigue syndrome. *J Neuroimaging*. 2003;13:57-67.
87. Rosenegger DG, Gordon GR. A slow or modulatory role of astrocytes in neurovascular coupling. *Microcirculation*. 2015;22(3):197-203.
 88. Rosengarten B, Aldinger C, Kaufmann A, Kaps M. Comparison of visually evoked peak systolic and end diastolic blood flow velocity using a control system approach. *Ultrasound Med Biol*. 2001;27:1499-1503.
 89. 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;27:631-635.
 90. Rosengarten B, Kaps M. Peak systolic velocity Doppler index reflects most appropriately the dynamic time course of intact cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13:230-234.
 91. 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;32:1171-1180.
 92. Rosengarten B, Osthaus S, Kaps M. Overshoot and undershoot: control system analysis of haemodynamics in a functional transcranial Doppler test. *Cerebrovasc Dis*. 2002;14:148-152.
 93. Rosengarten B, Spiller A, Aldinger C, Kaps M. Control system analysis of visually evoked blood flow regulation in humans under normocapnia and hypercapnia. *Eur J Ultrasound*. 2003;16:169-175.
 94. Rush CR, Higgins ST, Hughes JR, Bickel WK, Wiegner MS. Acute behavioral and cardiac effects of alcohol and caffeine, alone and in combination, in humans. *Behav Pharmacol*. 1989;4:562-572.
 95. Ryan US, Rubanyi GM (Eds.). *Endothelial Regulation of the Vascular Tone*. Marcel Dekker Inc., New York, 1992.
 96. Sadato N, Okada T, Honda M, Yonekura Y. Critical period for cross-modal plasticity in blind humans: a functional MRI study. *NeuroImage*. 2002;16:389-400.
 97. Sadato N, Okada T, Kubota K, Yonekura Y. Tactile discrimination activates the visual cortex of the recently blind naive to Braille: a functional magnetic resonance imaging study in humans. *Neurosci Lett*. 2004;359:49-52.
 98. Sadato N, Pascual-Leone A, Grafman J, Deiber MP, Ibanez V, Hallett M. Neural networks for Braille reading by the blind. *Brain*. 1998;121:1213-1229.
 99. Sadato N, Pascual-Leone A, Grafman J, Ibanez V, Deiber MP, Dold G et al. Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature*. 1996;380:526-528.
 100. Sano M, Wendt PE, Wirsén A, Stenberg G, Risberg J, Ingvar DH. Acute effects of alcohol on regional cerebral blood flow in man. *J Stud Alcohol*. 1993;54:369-376.

- 101.Sasaki H, Hirasawa A, Washio T, Ogoh S. Acute effect of coffee drinking on dynamic cerebral autoregulation. *Eur J Appl Physiol.* 2016;116(5):879-884.
- 102.Schreiber SJ, Gottschalk S, Weih M, Villringer A, Valdueza JM. Assessment of blood flow velocity and diameter of the middle cerebral artery during the acetazolamide provocation test by use of transcranial Doppler sonography and MR imaging. *AJNR.* 2000;21:1207-1211.
- 103.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.
- 104.Settakis G, Lengyel A, Molnar C, Bereczki D, Csiba L, Fulesdi B. Transcranial Doppler study of the cerebral hemodynamic changes during breath-holding and hyperventilation tests. *J Neuroimaging.* 2002;12:252-258.
- 105.Settakis G, Molnar C, Kerenyi L, Kollar 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;10:609-620.
- 106.Shaw BH, Loughin TM, Mackey DC, Robinovitch SN, Claydon VE. The effect of orthostatic stress type on cardiovascular control. *Blood Press Monit.* 2014;19:327-338.
- 107.Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F, Troisi E, Caltagirone C. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA.* 2000;283:2122-2127.
- 108.Smith JJ, Ebert TJ. General response to orthostatic stress. In: Smith JJ (Eds.). *Circulatory Response to the Upright Posture.* CRC Press, Boca Raton, Florida, 1990, 1-46.
- 109.Sorteberg W. Cerebral artery blood velocity and cerebral blood flow. In: Newell DW, Aaslid R (Eds.). *Transcranial Doppler,* Raven, New York, 1992, 57-66.
- 110.Strangman G, Boas DA, Sutton JP. Non-invasive neuroimaging using near-infrared light. *Biol Psychiatry.* 2002;52:679-693.
- 111.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.
- 112.Szabo K, Rosengarten B, Juhasz T, Lako E, Csiba L, Olah L. Effect of non-steroid anti-inflammatory drugs on neurovascular coupling in humans. *J Neurol Sci.* 2014;336:227-231.
- 113.Takahashi N, Imai S, Saito F, Suzuki K, Tanaka H, Kushiro T, Yagi H, Hirayama A. Alcohol produces imbalance of adrenal and neuronal sympathetic activity in patients with alcohol-induced neurocardiogenic syncope. *Circ J.* 2008;72:979-985.
- 114.Talagala SL, Noll DC. Functional MRI using steady-state arterial water labeling. *Magn Reson Med.* 1998;39:179-183.

115. Tateoka K, Iwasaki YK, Ono T, Kobayashi Y, Katoh T, Takano T. A new alcohol provocation head up tilt protocol in the patients with alcohol-related syncope. *Europace*. 2007;9:220-224.
116. Thomas, DJ et al. Effect of haematocrit on cerebral blood flow in man. *Lancet II*. 1997;941.
117. Tiecks FP, Lam AM, Aaslid R, Newell DW. Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements. *Stroke*. 1995;26:1014-1019.
118. Tolentino NJ, Wierenga CE, Hall S, Tapert SF, Paulus MP, Liu TT, Smith TL, Schuckit MA. Alcohol effects on cerebral blood flow in subjects with low and high responses to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011;35:1034-1040.
119. Tomita M, Kanno I, Hamel E (Eds.). *Brain Activation and CBF Control*. Elsevier, Amsterdam, 2002.
120. Topcuoglu MA. Transcranial Doppler ultrasound in neurovascular diseases: diagnostic and therapeutic aspects. *J Neurochem*. 2012;123(2):39-51.
121. Uhl F, Franzen P, Podreka I, Steiner M, Deecke L. Increased regional cerebral blood flow in inferior occipital cortex and cerebellum of early blind humans. *Neurosci Lett*. 1993;150:162-164.
122. Vidyasagar R, Greyling A, Draijer R, Corfield DR, Parkes LM. The effect of black tea and caffeine on regional cerebral blood flow measured with arterial spin labeling. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(6):963-968.
123. Villringer A. Understanding functional neuroimaging methods based on neurovascular coupling. *Magn Reson Imaging*. 2006;24(4):495-505.
124. Wanet-Defalque MC, Veraart C, De Voider A, Metz R, Michel C, Doods G et al. High metabolic activity in the visual cortex of early blind human subjects. *Brain Res*. 1988;446:369-373.
125. Widmark EMP. *Die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwendbarkeit der gerichtsmedizinischen Alkoholbestimmung*. Urban und Schwarzenberg, Berlin, 1932:1-140.
126. Wiedensohler R, Kuchta J, Aschoff A, Harders A, Klug N. Visually evoked changes of blood flow velocity and pulsatility index in the posterior cerebral arteries: a transcranial Doppler study. *Zentralbl Neurochir*. 2004;65:13-17.
127. Wienhard K. Measurement of glucose consumption using [18F] fluorodeoxyglucose. *Methods*. 2000;27:218-225.
128. Wolf ME. Functional TCD: regulation of cerebral hemodynamics – cerebral autoregulation, vasomotor reactivity, and neurovascular coupling. *Front Neurol Neurosci*. 2015;36:40-56.
129. Wu WC, Lien SH, Chang JH, Yang SC. Caffeine alters resting-state functional connectivity measured by blood oxygenation level-dependent MRI. *NMR Biomed*.

2014;27(4):444-452.

130. Yang C, Gao Y, Greaves DK, Villar R, Beltrame T, Fraser KS, Hughson RL. Priorhead-down tilt does not impair the cerebrovascular response to head-up tilt. *J Appl Physiol*. 2015;118:1356-1363.
131. Zaidi A, Benitez D, Gaydecki PA, Vohra A, Fitzpatrick AP. Haemodynamic effects of increasing angle of head up tilt. *Heart*. 2000;83:181-184.
132. Zhang Q, Strangman GE, Ganis G. Adaptive filtering to reduce global interference in non-invasive NIRS measures of brain activation: how well and when does it work? *NeuroImage*. 2009;45:788-794.

7.2. AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁBAN SZÜLETETT SAJÁT KÖZLEMÉNYEK KENÉZY KÖNYVTÁR ÁLTAL HITELESÍTETT JEGYZÉKE



DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR



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

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

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

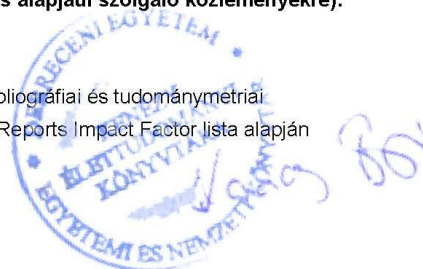
1. **Viski, S.**, Orgovan, D., Szabó, K. J., Rosengarten, B., Csiba, L., Oláh, L.: Effect of reading on blood flow changes in the posterior cerebral artery in early blind and sighted people: a transcranial Doppler study.
J. Neurol. Sci. 363, 132-139, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2016.02.050>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

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 4,252

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

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

Debrecen, 2017.01.03.



8. TÁRGYSZAVAK

Agyi vérkeringés, Agyi véráramlás szabályozása, Neurovaszkuláris kapcsolat, Autoreguatio, Transzkraniális Doppler, Alkohol, Orthostaticus stress

KEYWORDS

Cerebral circulation, Regulation of cerebral blood flow, Neurovascular coupling, Autoregulation, Transcranial Doppler, Alcohol, Orthostatic stress

9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

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

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

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

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

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

10. FÜGGELÉK

A függelék az értekezés alapjául szolgáló in extenso közlemények különlenyomatait tartalmazza.