

# **Élvezeti szerek pszichoaktív hatásának komplex pszichofiziológiai vizsgálata (T048338)**

## **Kutatási beszámoló (zárójelentés)**

**Általános megjegyzés:** a pályázatban - annak beadásakor - alkohol, nikotin, és koffein hatásának elemzését tűztük ki célul. Az eredeti költségvetésben megfogalmazott keretösszegnél a pályázat kevesebb anyagi támogatást kapott, melynek megfelelően nem végeztünk koffeinre vonatkozó vizsgálatokat. Annak oka, hogy a koffeint hagytuk el a 3 élvezeti szer közül, az volt, hogy egészségügyi hatásait, következményeit tekintve a koffein nevezhető a legkevésbé veszélyeztető szernek.

### **1. Háttér, a téma fontossága**

Mind az alkohol, mind pedig a nikotin közismert hatásokkal bír, igen sokak által használt élvezeti szerek. Nagy dózisú és hosszantartó használatuk következményei is általánosan ismertek. A krónikus alkoholizmus tipikus esetben már a középkorú személyen is súlyos egészségügyi problémákat, állásbizonytalanságot/állásvesztést, valamint a családi és szociális kötelékek szétforgácsolódását okozza. A nikotin inkább a későbbi életkorban okoz legtöbbször gyógyíthatatlan betegségeket. Mindezek közvetlen és közvetett költsége az államháztartást igen nagy mértékben sújtja. A fenti összefüggések ellenére – és alátámasztva azt, hogy e szerek is beillenek a kábítószeres csoportjába – a következményektől való elrettentés nem használ a leszokás esélyeit tekintve. Sajnálatos módon Magyarországon nem csökken pl. a dohányzás, sőt elsősorban a fiatalok körében növekvés tapasztalható.

### **2. Célkitűzés, általános hipotézisek**

A pályázatban megfogalmazott vizsgálatok célja – ellentétben a vonatkozó elemzések döntő többségével – nem a fentiek során is említett nagy dózisú, krónikus használat következményeinek vizsgálata. Célunk a kis, egyszeri adagok következményeinek elemzése volt, mert feltételeztük, hogy már ezen „szociális” dózisoknak is van olyan hatása, mely magyarázza elterjedt használatukat. Feltételeztük, hogy megfelelő helyzetekben megfelelő módszerek használatával ezek a hatások kimutathatók lesznek.

### **3. Módszerek**

#### **3.1. Elektrofiziológiai eljárások**

Az elektrofiziológiai módszerek pótolhatatlan eszközök részint az idegrendszeri folyamatok (állapotok) és - egyedülállóan gyors időbeli felbontóképességüknek megfelelően - azok változásainak vizsgálatában. Alkalmaztuk mind a háttér EEG, mind pedig az ingerekkel kiváltott potenciálok elemzését (33 csatorna, NuAmp erősítő rendszer). Vizsgáltuk ezen felül a szív működését (EKG) és a galvános bőrellenállás (GSR; UFI Bioderm Model 2701) változásait is.

Az alábbiak során általános megjegyzéseket teszünk az alkalmazott módszerekre vonatkozólag.

**3.1.1 A „nyugalmi” EEG elemzésének hagyományos módszere a frekvencia spektrum elemzés.** Mind az alkohol, mind a nikotin hatására vonatkozólag számos adat ismert. Ezek részletes ismertetése nem e beszámoló célja; általánosságban megállapítható, hogy azon túl, hogy az alkohol vigilancia csökkentő, a nikotin pedig fokozza az éberséget ennek megfelelő EEG-hatásokkal, az adatok döntő többsége nagy dózisok hatására vonatkozik

Módszertani bázisunk azonban jóval szélesebb a spektrális elemzésnél. Ennek alapja az az 1980-as évektől származó, kezdetben a matematikában és a fizika egyes területein kidolgozott módszerekre támaszkodó felismerés, hogy a morfológiai-funkcionális szempontból hallatlanul összetett idegrendszer vizsgálatára ennek megfelelő, többek között a nemlineáris folyamatokat is tekintetben vevő módszerek alkalmazása szükséges. Ezért a konvencionális módszereket ún. nemlineáris komplexitás-elemzésekkel egészítettük ki, melyeket Magyarországon egyedülálló módon, az MTA Pszichológiai Kutatóintézetének Pszichofiziológiai Osztályán amerikai és holland együttműködés keretében 15 éve használunk. Ezek viszonylag új eljárások, és a nemlineáris dinamikus rendszerek matematikai elmélet-rendszerén (népszerű nevén a káosz-elméleten) alapszanak. E szerint a szabálytalan idősorok (pl. EEG) mögött nem feltétlenül sztochasztikus, hanem nemlineáris, ám determinisztikus folyamatok állnak. Ezek a módszerek, melyek az idegrendszer funkcionális állapotát az említett más megközelítésben vizsgálják, értékes kiegészítései a klasszikus EEG-feldolgozásnak, és jó eredménnyel használhatók mind az egészséges, mind a kóros idegrendszeri működések vizsgálatában. Az újabb terminológia szerint a fenti különböző módszerekkel számított adatok EEG-komplexitás-mérésként értékelhetők.

Az új, nemlineáris és lineáris EEG-komplexitás mérésre alkalmas eljárások az idegrendszeri szinkronizáció mértékéről nyújtanak kvantitatív információt, mely az utóbbi mintegy két évtized során nyert adatok alapján jó korrelációba hozható egyes kognitív folyamatok (pl. gamma sáv: percepció; theta sáv: munkamemória, stb.) téri-idői jellemzőivel. Éppen ezért játszanak e módszerek kitüntetetten fontos szerepet olyan állapotok elemzésében, melyek a kognitív funkciók változásával járnak együtt, mint pl. szerhatások esetében.

Az új módszerek közül az *Omega-komplexitás (OM)* és a *szinkronizációs valószínűség (SL)* kapott kitüntetett szerepet. Az OM téri principális komponens elemzésként fogható fel. Az SL segítségével adott EEG csatornának az összes többivel szemben számított (lineáris és nemlineáris) szinkronizációja mérhető.

**3.1.2. A kiváltott potenciálok** vizsgálatakor az átlagolás után alkalmaztuk a megfelelő komponensek (pl. P3) amplitúdó-, és latenciaelemzését. A területi eloszlást térképelemzéssel analizáltuk. Ugyanezen elvek mentén vizsgáltuk a várakozási negativitással együttjáró lassú potenciál (CNV) változásait is.

**3.1.3. Az EKG és GSR elemzés** célja a „befektetett kognitív erőfeszítéssel” korreláló vegetatív idegrendszeri változások mérése volt. Ismeretes, hogy a GSR a szimpatikus idegrendszeri aktivációtól függ, míg az EKG változásaiban mind a szimpatikus, mind a paraszimpatikus tónus változásai tükröződnek. Ezen adatok birtokában az EEG-változások értelmezési lehetőségeinek bővülését vártuk.

### 3.2. Magatartási mutatók

Függően az alkalmazott helyzettől, vizsgáltuk a hibák, tévesztések számát, a reakcióidőt.

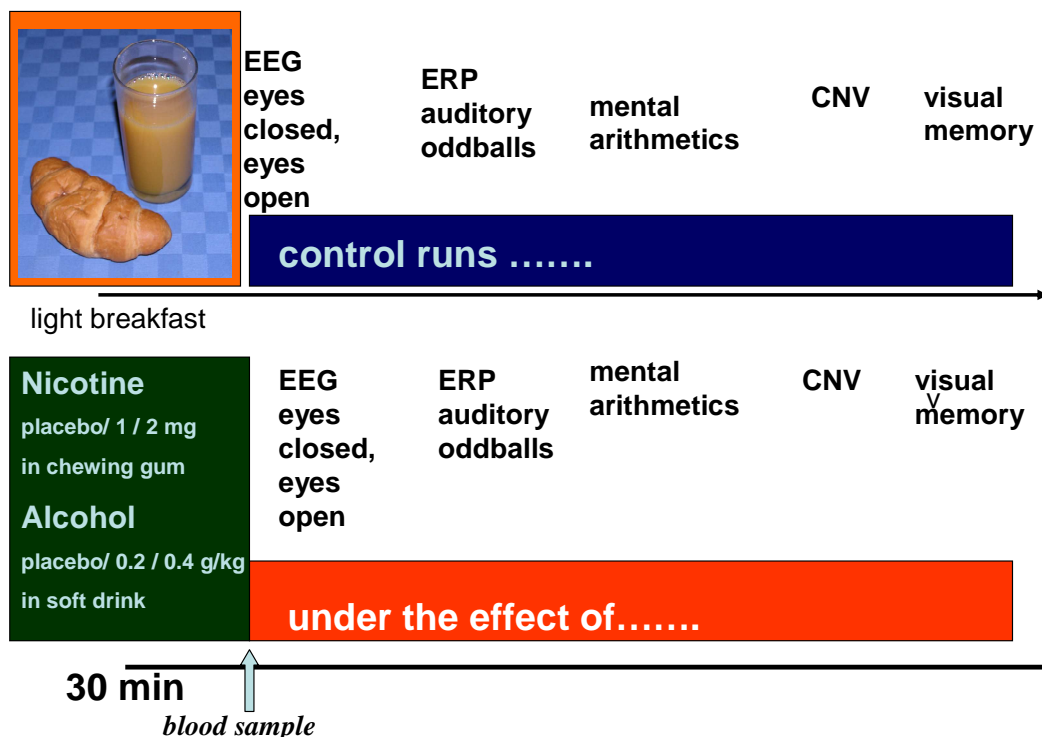
### 3.3. Személyiség-tesztek

A *NEO-PI-R* Form, S kérdőívvel mért big five személyiségvonások, valamint a Cloninger-féle temperamentum és karakterdimenziók mérését végeztük el azzal az elsődleges céllal, hogy kiszűrjük a kísérletekben résztvevők közül az esetlegesen kóros személyiségvonásokkal bíró személyeket. Ez a felmérés a későbbiek során önálló irányúvá változott, melynek során összefüggéseket kerestünk a nyugalmi EEG spektrális jellemzői és a mért vonások között.

**3.4. Az adatfeldolgozás során a hagyományos EEG-, és kiváltott potenciál (KP)-értékelését a Neuroscan és a Brain Vision adatfeldolgozó programcsomaggal végezzük.** MATLAB program segítségével elemezzük a szívritmus változásainak megfelelő integrált jelet, illetve a GBR változásait. A hatásokat többváltozós statisztikai próbákkal (ANOVA, stb.) értékeljük.

**3.5. A kísérleti elrendezés általános sémája** az 1. ábrán látható. A személyek (30 személy az „alkohol-”, 30 személy a „nikotin-csoportban”) 8 órás éhezési periódus (melynek során tartózkodtak gyógyszerbeviteltől, dohányzástól, alkoholos italoktól) után reggel 9-kor a laboratóriumban könnyű reggelit kaptak. Ezt követően történt a szermentes kontroll adatok felvétele (alap-EEG, a P3-komponensek és a felkészülési negativitás vizsgálatára alkalmas helyzetekben kiváltott potenciálok rögzítése, számolási és vizuális memória feladat végzése). Ezt az alkoholos üdítő ital (placebo, 0,2 g/kg, 0,4 g/kg) elfogyasztása, nikotin esetében nikotinos ráógumi (placebo, 1 mg, 2 mg) alkalmazása követte. 30 perc elteltével ujjbegyből vérmintát vettünk az alkohol, ill. nikotin vérkoncentrációjának ellenőrzésére. (A vérkoncentrációk meghatározása a Semmelweis Egyetem Törvényszéki Orvosi Intézetének Toxikológiai Laboratóriumában történt, Dr. Róna Kálmán irányításával.) Ezt követően történt az előbbi elektrofiziológiai adatok ismételt felvétele.

## OVERALL DESIGN



1. ábra

**3.6. A kísérleti helyzetek** részletes ismertetésétől eltekintünk: rövid összefoglalásukat az alábbiakban adjuk. A *nyugalmi EEG* elvezetése 2-3 perces szakaszokban csukott ill. nyitott szem állapotokban történt. Az *akusztikus kiváltott potenciálok* (EKP-ok) elvezetések sorozatban adott hangingereket (1/s, 1000 Hz) hallottak a személyek, melyeket 12 %-os (P3b komponens) gyakorisággal eltérő (2000 Hz) hangok, illetve 8 %-os valószínűséggel váratlan, furcsa (üvegtörés, kulcszörgés, stb.) hangok (P3a EKP komponens) szakítottak meg. A *várakozási negativitás* (CNV) kiváltásakor hangpárokat hallottak a személyek, melyek közül a második frekvenciája egyezett (60%), vagy különbözött (40%) egymástól. A különbözőség esetén ezt gombnyomással kellett jelezni.

A számolási feladatban egy kétjegyű szám bemutatását követően egyidejűleg négy egyjegyű szám bemutatása következett, melyek a személy összeadott, és megfelelő módon jelezte, hogy az eredmény kisebb, vagy nagyobb a korábban látott számnál. A vizuális memória feladatban 12 kép 30 s-ig tartó egyidejű bemutatását követően kellett ezekre 30 s-ig emlékezni, majd felsorolni az egyes képeket. Mindezek során folyamatos EEG-elvezetés történt.

#### **4. Eredmények a nikotin hatására vonatkozólag**

**4.1.** A vérkoncentrációkat tekintve a következő értékek voltak megfigyelhetők: placebo: 135,65 ng/ml; kis adag: 237,66 ng/ml; nagy adag: 256,28 ng/ml. A hibázások száma dóziszfüggően csökkent: legtöbb placebo-helyzetben, legkevesebb a nagy adag esetében volt.

#### **4.2. Háttér-EEG**

A nikotin dóziszfüggő módon, de nem szignifikáns mértékben csökkentette a hátsó területen elvezetett EEG alpha1 sávjának teljesítményét. A hatás az elülső területeken nem volt észlelhető. Az SL a delta sávban szignifikáns mértékben csökkent, az OM pedig nőtt nikotin hatására. A váratlan ingerek által kiváltott P3a EKP komponens latenciáját a nikotin csökkentette, amplitúdójára nem volt hatással. Nem jelentős mértékben a nagy adag nikotin megváltoztatta a P3a összetevő skalpeloszlását. Nem tapasztaltunk szignifikáns hatást sem a P3b komponens, sem az EKP-ok más komponenseinek vonatkozásában sem. A vizuális memória feladatban egyedül az alpha2 tartományban, és csak az OM-re számolt EEG-komplexitást tekintve tapasztaltunk helyzet-dózis interakciót: nagy adag nikotin csökkentette a feladatvégzéssel összefüggő komplexitás-növekedést.

#### **4.3. A nikotin hatásra vonatkozó eredmények értelmezése**

A vérkoncentrációk tükrözték a keringésben bejutott nikotin mennyiségét, noha nem volt szignifikáns eltérés a kis és nagy adagok között. A háttér-EEG-re gyakorolt változás alátámasztja a nikotin éberségfokozó hatását, bár az alkalmazott dózisokban (mely egy, ill. két cigarettának felel meg) ez nem érte el a szignifikáns szintet. A vigilancia szintet befolyásoló hatás mentén értelmezhető a delta sávban tapasztalt komplexitás-változás is. A P3a komponens latenciacsökkenése arra utal, hogy nikotin hatása alatt a váratlan ingerek feldolgozása hatékonyabban, gyorsabban zajlik. A vizuális memóriahelyzetben tapasztalt, csak az EEG-komplexitást tekintve megfigyelhető dózis-helyzet interakció részint igazolja a komplexitás érzékenységet az ilyen természetű folyamatok elemzésében, másrészt aláhúzza az alpha2 sáv jelentőségét a vizsgált memóriaműködés szempontjából, mely utóbbira csak szórványos adatok találhatók a vonatkozó irodalomban.

#### **5. Eredmények az alkohol hatására vonatkozólag**

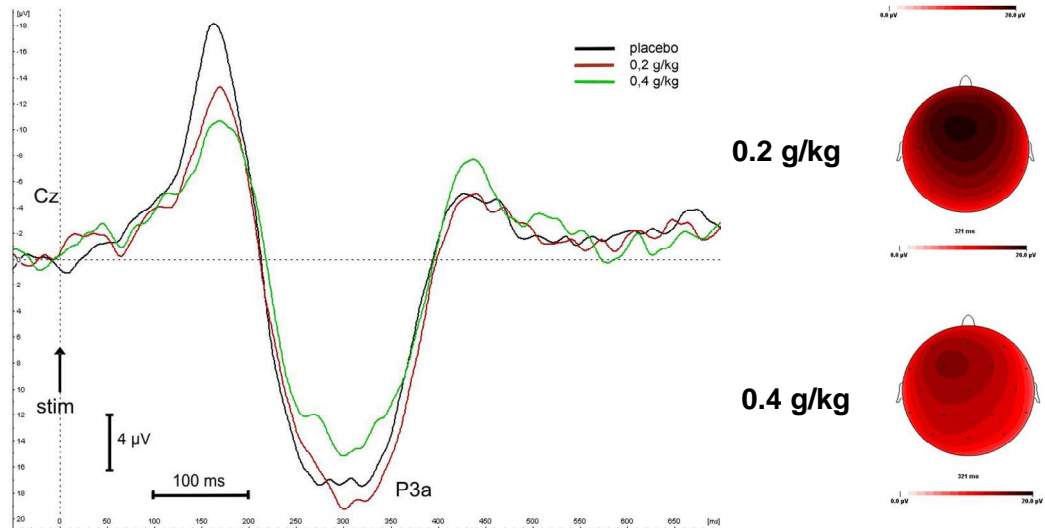
**5.1.** A vér alkohol koncentrációk az elvárásnak megfelelően alakultak: placebo-helyzetben nem volt mérhető, az érték kis dózis esetében 0,15 g/l, nagy dózis esetében 0,29 g/l volt. A nyugalmi EEG-ben az alpha1 teljesítmény növekedését, valamint a beta2 sávra számolt OM csökkenését, a delta sávban SL növekedést tapasztaltunk.

**5.2.** A kiváltott potenciálok közül a váratlan, furcsa, újszerű ingerekkel kiváltott P3a komponens, valamint az N1 hullám amplitúdójának csökkenését figyeltük meg alkohol hatására (2. ábra).

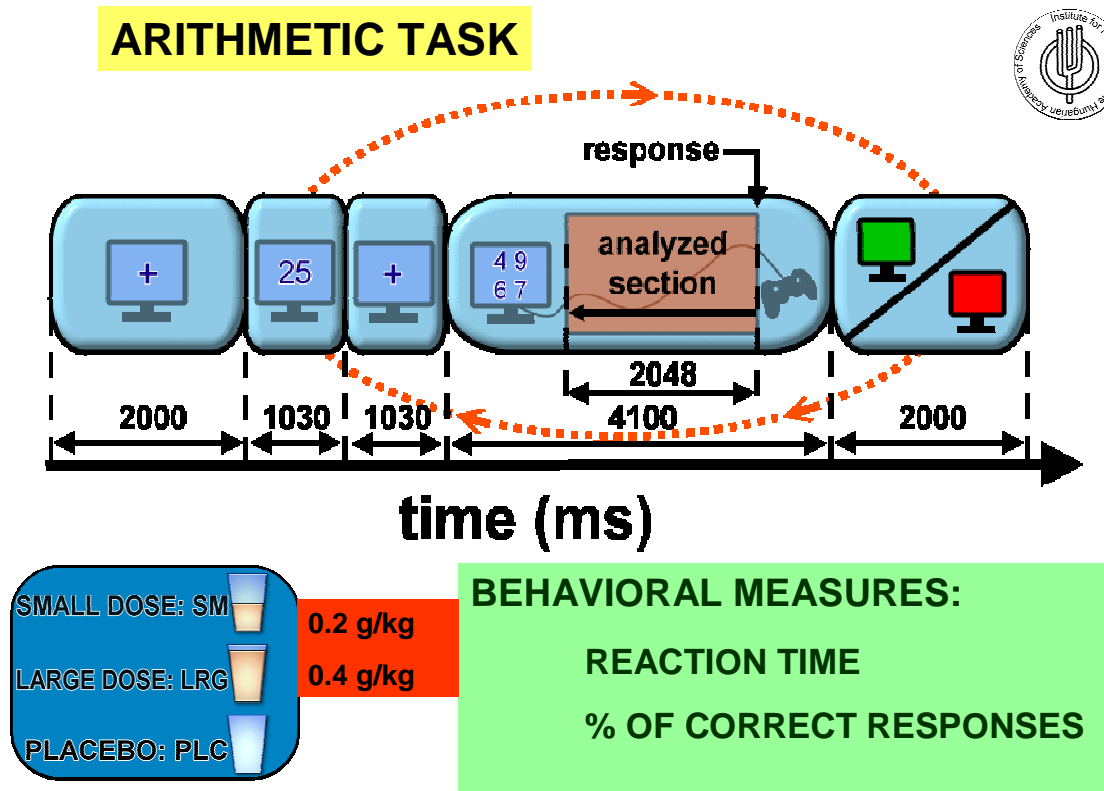
## EFFECT OF ALCOHOL ON ERPs

### ERPs EVOKED BY NOVEL STIMULI

STANDARD: 1000 Hz  
NOVEL STIMULI (8%)

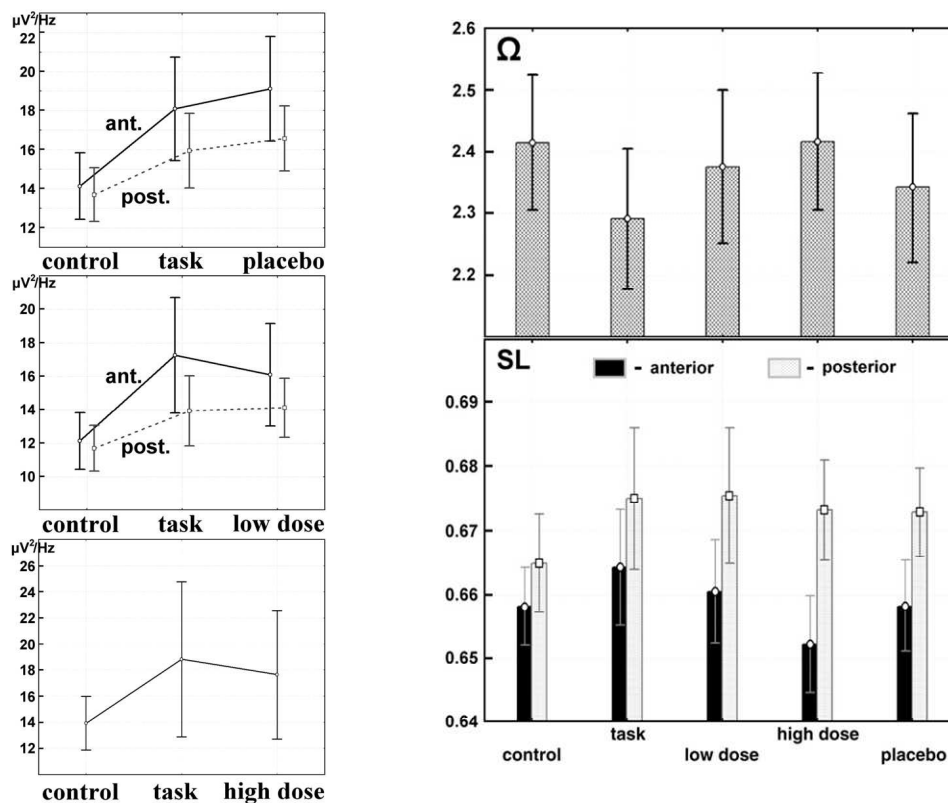


2. ábra



3. ábra

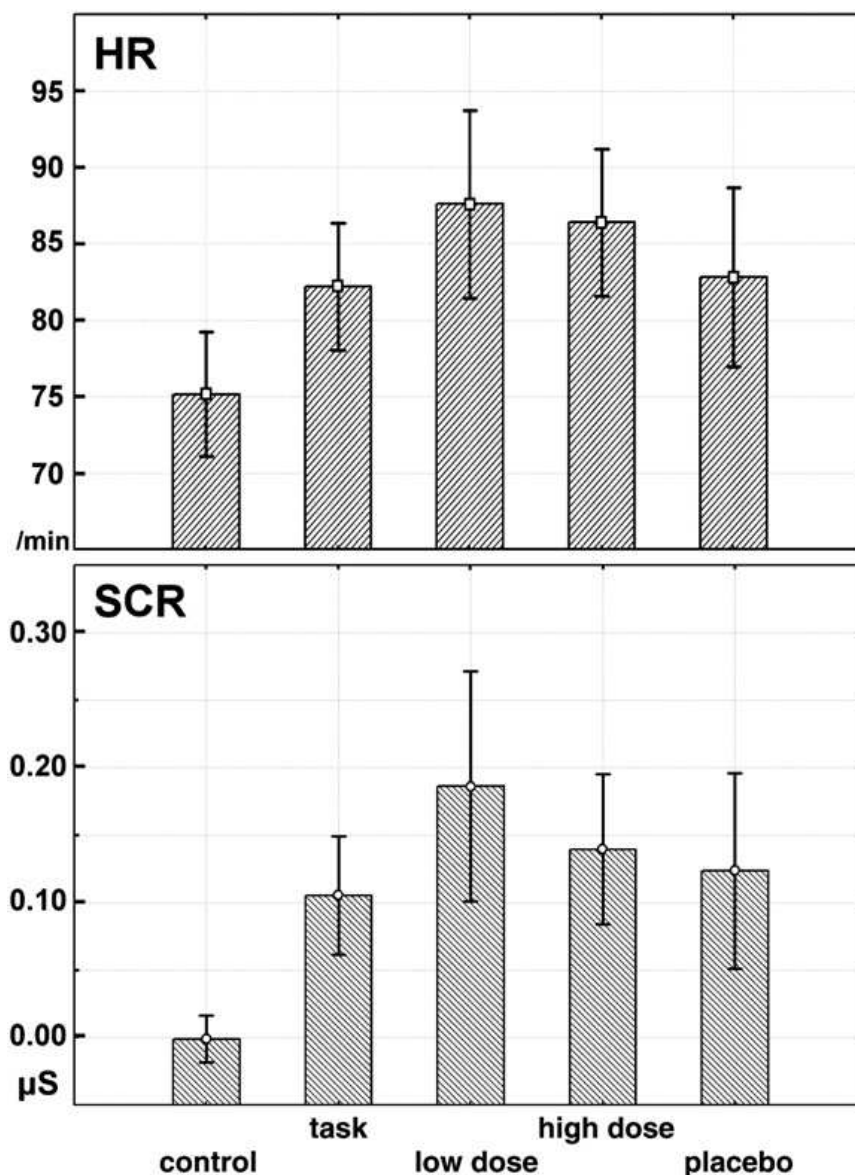
**5.3.A számolási feladatban** a vizsgált személy jelzését megelőző 2048 ms-os szakaszt elemeztük (3. ábra). A frekvencia-spektrumok tekintetében külön figyelmet fordítottunk az irodalmi adatok alapján kulcsfontosságú theta sávra. Terület-helyzet interakciót találtunk: a feladat hatására elsősorban frontálisan növekvő theta teljesítmény alkohol hatására (nem szignifikáns mértékben) csökkent (4. ábra, bal oldal). A feladat hatására csökkenő OM és növekvő SL volt megfigyelhető. Elsősorban az OM-t tekintve volt feltűnő, hogy a placebo-val ellentétben - az alkohol dóziszfüggő mértékben ellensúlyozta a feladat hatását (4. ábra, jobb oldal).



4. ábra

**5.4.** A vegetatív idegrendszeri változók vonatkozásában a szívritmus növekedése volt megfigyelhető a feladatvégzés során, mely emelkedést az alkohol tovább fokozott, legnagyobb mértékben a kis dózis eredményeként. A GSR változása ezzel nagymértékben egyezett; feladatvégzés alatt nőtt, melyet az alkohol fokozott, legkifejezettebben a kisebb dózis hatása alatt (5. ábra). A helyes válaszok arányát és a reakcióidőt az alkohol nem befolyásolta szignifikáns mértékben.





5. ábra

### 5.5. Az alkohol hatásával kapcsolatos eredmények értékelése

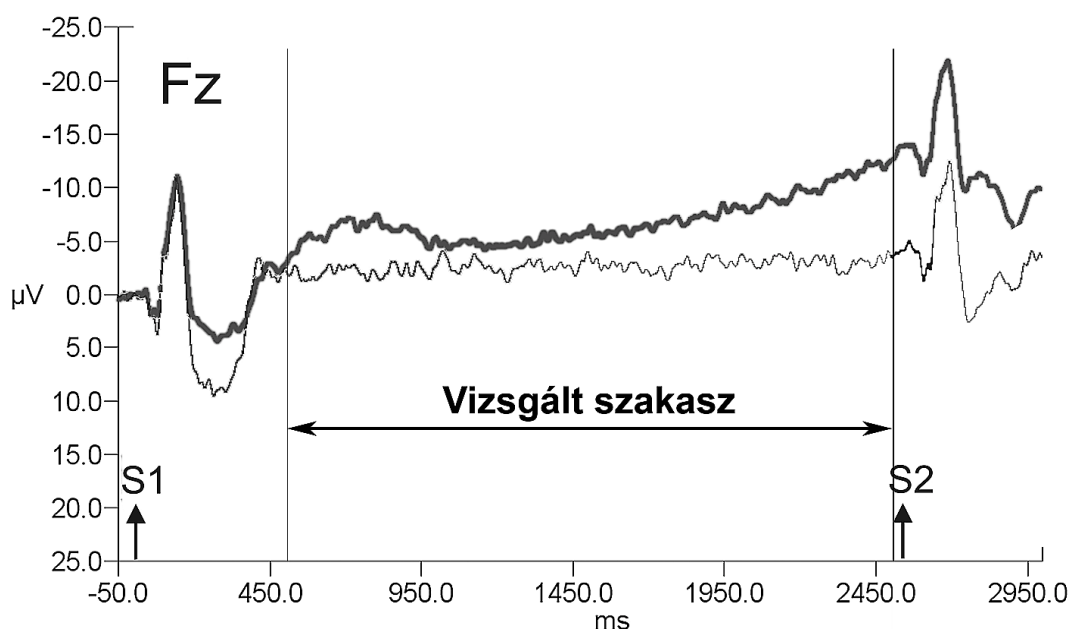
A nyugalmi EEG-re gyakorolt hatás enyhe szedatív befolyást igazol. A kiváltott potenciálokot tekintve megfigyeléseink azt igazolják, hogy a váratlan ingerekkel kiváltott P3a EKP komponens amplitúdójával mérhető, a helyzet feloldására fordítható kapacitás alkohol hatására csökken, mely hatás a figyelmi folyamatokra jellemző N1 hullámon is jól látható. A számolási helyzetben tapasztalt theta sáv változások igazolják az alkohol dóziszfüggő hatását a feladatvégzéssel kapcsolatos, feltehetőleg a munkamemória-teljesítménnyel összefüggő jelenségre. Statisztikai értelemben azonban – noha tendenciáját tekintve a feladatvégzés hatásával ellenétes volt - az alkohol hatása, szemben magával a feladatvégzéssel, nem volt szignifikáns mértékű. Az EKG-, és GSR-változások alapján valószínűsíthető, hogy a kis adag alkohol hatására megfigyelt kiugró értékek

aktivációs hatásnak felelnek meg. Ez összeegyeztethető a kis dózisu alkohol hatására vonatkozó kapcsolatos irodalmi adatokkal és megfigyelésekkel.

## 6. A felkészülési-várakozási negativitás elemzésére vonatkozó eredmények

**6.1.** Ebben a helyzetben a jelentés megírásának időpontjáig az élvezeti szerek hatása előtti adatok elemzését végeztük el a korábban ismertetett módszerekkel.

A jelenséget szokványos CNV-paradigmában elemeztük, amikor is a figyelmeztető (S1), és az imperatív (S2) inger közötti negatív potenciál-eltolódás jól megfigyelhető (6. ábra, vastag vonal). Amennyiben kellő idő telik el az S1 és S2 ingerek között, elkülöníthető a CNV két alkotórésze: ezek közül a „korai” valószínűleg frontális eredetű és az S1 által kiváltott orientációval kapcsolatos, a „késői” összetevő az imperatív ingerre irányuló várakozással, a végrehajtandó motoros válasszal függ össze.

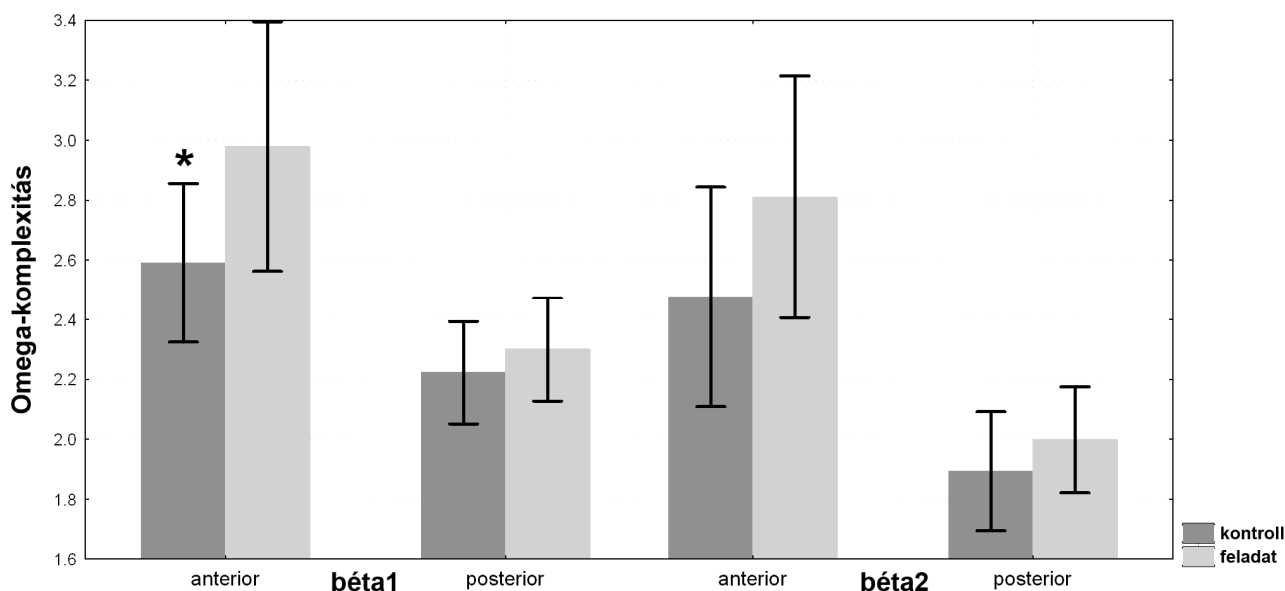


6. ábra

Noha a CNV használataszéles körben elterjedt, keletkezési mechanizmusai, különös tekintettel a kapcsolódó oszcillatorikus agyi tevékenység jellegzetességeire meglehetősen tisztázatlanok. Tekintettel arra, hogy a CNV feladat végzéssel, „kognitív erőfeszítéssel” kapcsolatos jelenség, feltételezhető, hogy kialakulása alatt – függően a megkívánt teljesítménytől – frekvencia-, és terület-specifikus EEG-változások következnek be.

Feladathelyzetben a theta sáv teljesítménye magasabb volt a feladat során, mint a kontroll helyzetben, de ez csak az első, korai szakaszban volt látható, centroparietális dominanciával. Feltűnő mértékben nőtt az alpha1 sáv teljesítménye feladatvégzés alatt. Az Omega komplexitás a feladat során minden frekvencia sávban nőtt. Ez a növekedés beta1 és a beta2 sávokban volt szignifikáns. Helyzet x eloszlás interakciót találtunk a

beta1 sávban és tendencia szinten a beta2 sávban. Mindkét frekvencia sávban a feladathoz kapcsolódó magasabb Omega komplexitás az elülső területek felett hangsúlyosabb volt, mint a hátsó régiók felett (7. ábra).



7. ábra

## 6.2 . A CNV-eredmények értékelése

A feladathelyzetben tapasztalt alpha-növekedés „top-down” regulációs mechanizmus megnyilvánulása lehet, melynek a válasz megvalósításában játszik szerepet. A CNV korai szakaszában látható megnövekedett theta aktivitás tükrözheti a megnövekedett munkamemória terhelést, és esetleg az orientációs reakciót. A frontálisan megnövekedő, magas frekvenciákban megnyilvánuló OM e terület specifikus szerepére utal a CNV-genezisben.

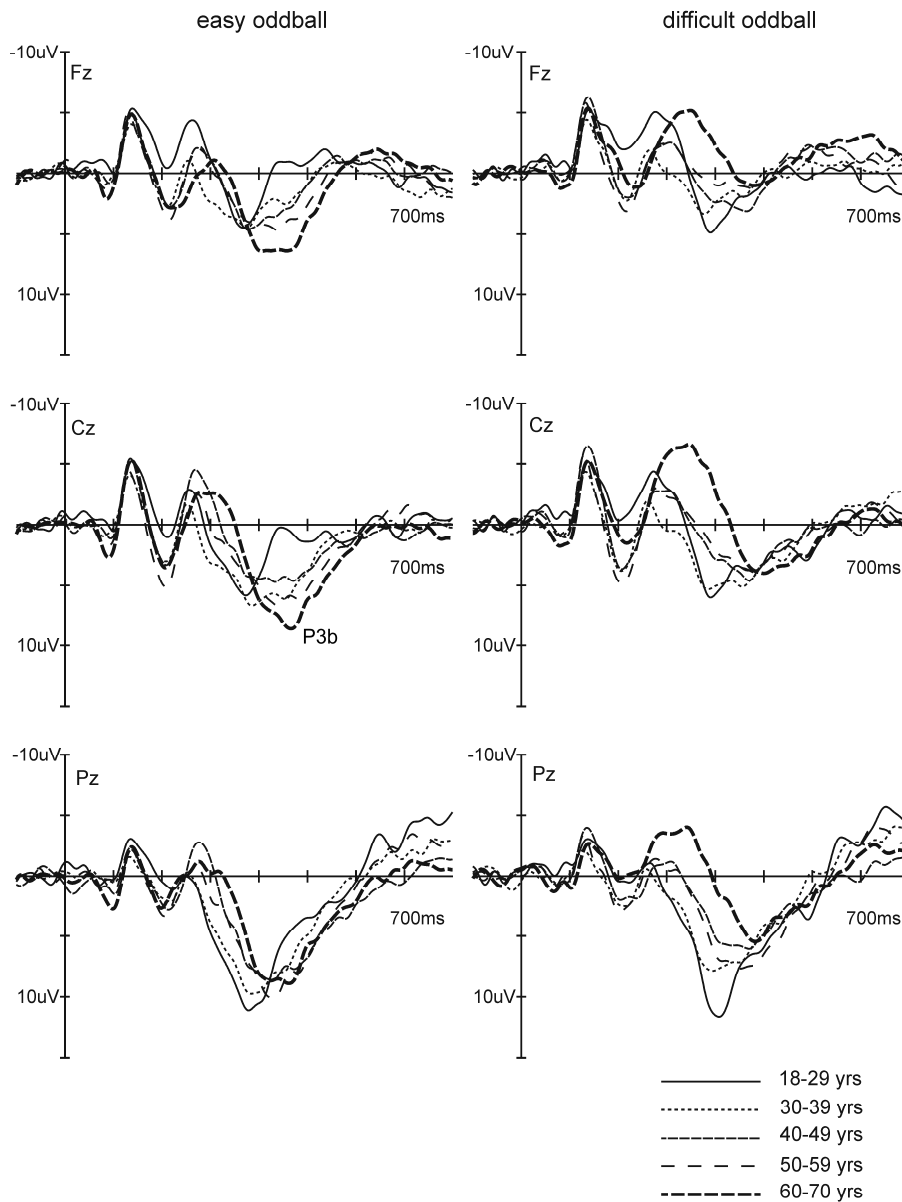
## 7. A feladat nehézségével kapcsolatos életkorfüggő EKP megfigyelések

**7.1.** Ezek a vizsgálatok nem közvetlenül kapcsolódtak az élvezeti szerek hatására vonatkozó kísérletsorozatunkhoz. A kapott adatok, megfigyelések viszont 1) a később tervezett kísérleti helyzetek miatt több tanulsággal szolgáltak, 2) indirekt módon felhasználhatók voltak elsősorban az alkohol hatásának értelmezéséhez, mert a frontális régiók – melyeknek feltételezhető a fokozott érzékenysége az alkoholra - működésének jellegzetes változásaival összefüggésbe hozhatók.

A kísérletek célja annak vizsgálata volt, hogy az akusztikus diszkriminációs feladat nehézségének az idői viszonyok manipulálása révén megvalósított fokozása miként befolyásolja az információfeldolgozás jellegzetességeit jól tükröző EKP komponenseket.

Megállapítottuk, hogy az életkorral az EKP komponensek közül az N2b és a P3b latenciája nőtt, az amplitúdókban nem találtunk különbséget. A P3b latenciájának változását befolyásolta a feladat nehézsége is: míg a könnyebb helyzetben lineárisan nőtt

az életkorral, a nehezebb feladatban négyzetes összefüggéssel volt leírható – az idősebbeknél gyorsuló ütemű volt a latencianövekedés (8. ábra).



8. ábra

### 7.2. Az életkorfüggő EKP-változások értelmezése

Eredményeink alapján arra következtethetünk, hogy míg a szenzoros-perceptuális rendszerek korai folyamatai viszonylag érintetlenek maradnak, a kognitív működésekhez kapcsolódó későbbi folyamatok nagyobb mértékben változnak meg az öregedés során. A különbségeket okozó számos tényező közül fontosnak tűnik a feladat nehézsége. Kevésbé

összetett helyzetekben az öregedés hatásai észrevétlenek maradhatnak, míg komplexebb feladatokban hatványozottan jelentkezhetnek. Mindez a frontális lebeny kitüntetett érintettségére utalhat a fenti folyamatokban.

## **8. A személyiségvonások, temperamentumdimenziók és az EEG spektrális jellemzői közötti összefüggés**

**8.1.** E kérdés elemzését – melyet korábban nem terveztünk - a kísérleti személyek vonatkozó adatainak összegyűjtése és elemzése tette lehetővé. Indokolja ezt a tevékenységet, hogy bár szórványos publikációk mind a hazai, mind a nemzetközi irodalomban előfordultak, az általunk vizsgált populáció nagysága ritkaság az elektrofiziológiai módszereket alkalmazók körében.

A *NEO-PI-R* Form, S kérdőívvel mért big five személyiségvonások, a Cloninger-féle temperamentum és karakterdimenziók, valamint az agy nyugalmi elektromos tevékenységének spektrális jellemzői közötti kapcsolatot vizsgálva megállapítottuk, hogy az *extroverzió* az alpha-1, a *barátságosság* a beta-1, theta és alpha-1, a *nyitottság* pedig az alpha-1 és beta-1 frekvencia teljesítményekkel mutatott összefüggést. Az *önirányítottság* és *együtműködési készség* az alpha-2 frekvencia teljesítménnyel korrelált.

## **8.2. A karaktervonások és EEG-spektrumok összefüggésének értékelése**

Noha egyes frekvenciasávokban találtunk korrelációkat, adataink nem támasztják alá a Cloninger-féle elméletből származtatható előfeltevést, amennyiben nem a temperamentum dimenziók, hanem a karakterdimenziók vonatkozásában találtunk korrelációkat az agyi elektromos tevékenység egyes mutatóival.

Ebben a témakörben írt tanulmányunk (Nagy H., Czigler B., Kovács Zs., Gaál Zs. A., Molnár M.: Spektrális EEG-mutatók és személyiségjellemzők korrelációs elemzése) megjelenés alatt áll a *Pszichológia* c. folyóiratban.