

Uniwersytet Jagielloński  
Collegium Medicum  
Wydział Lekarski

Marcin Tutaj

**Wpływ bodźców emocjonalnych na czynność  
sercowo-naczyniowego układu autonomicznego  
u chorych z uszkodzeniem kory mózgowej przedczołowej**

*Praca doktorska*

Promotor: prof. dr hab. med. Andrzej Szczudlik

Kraków 2005

## SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW.....	5
1. WSTĘP .....	6
1.1. Określenie.....	6
1.2. Rola kory mózgowej przedczołowej w procesach emocjonalnych.....	6
1.3. Wpływ kory mózgowej przedczołowej na aktywność układu autonomicznego.....	11
1.4. Lateralizacja półkulowa procesów emocjonalnych i czynności układu autonomicznego.....	13
1.5. Metody oceny czynności sercowo-naczyniowego układu autonomicznego .....	15
1.5.1. Analiza zmienności sygnałów biologicznych w domenie czasowej i częstotliwościowej.....	15
1.5.2. Ocena czułości odruchu z baroreceptorów .....	16
1.5.3. Zastosowanie krzyżowej analizy spektralnej do oceny czułości odruchu z baroreceptorów .....	19
2. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY .....	21
3. MATERIAŁ I METODY .....	23
3.1. Materiał.....	23
3.2. Plan badania.....	25
3.3. Metody.....	25
3.4. Ocena podstawowej czynności sercowo-naczyniowego układu autonomicznego..	26
3.4.1. Analiza zmienności odstępów R-R w spoczynku.....	26
3.4.2. Analiza zmienności odstępów R-R w czasie pogłębionych oddechów.....	28
3.4.3. Analiza zmienności odstępów R-R w odpowiedzi na próbę Valsalvy .....	29
3.4.4. Analiza zmienności odstępów R-R i ciśnienia tętniczego krwi podczas czynnej pionizacji .....	30
3.5. Wizualna stymulacja emocjonalna .....	33
3.5.1. Prezentacja wizualnych bodźców emocjonalnych – stymulacja krótkotrwała.....	34
3.5.2. Prezentacja wizualnych bodźców emocjonalnych – stymulacja przedłużona.....	35
3.6. Monitorowane parametry. ....	36
3.7. Rejestracja i analiza danych .....	37
3.7.1. Analiza w domenie czasowej .....	37

3.7.2. Analiza w domenie częstotliwościowej i ocena czułości odruchu z baroreceptorów .....	38
3.8. Opracowanie statystyczne wyników .....	41
4. WYNIKI .....	43
4.1. Opis populacji badanej .....	43
4.2. Warunki spoczynkowe .....	45
4.3. Podstawowe testy czynności sercowo-naczyniowego układu autonomicznego .....	45
4.4. Stymulacja wizualnymi bodźcami emocjonalnymi .....	51
4.4.1. Wpływ stymulacji wizualnymi bodźcami o charakterze obojętnym na natężenie odczuć emocjonalnych .....	51
4.4.2. Bezpośredni wpływ stymulacji wizualnymi bodźcami o charakterze obojętnym na czynność sercowo-naczyniowego układu autonomicznego .....	51
4.4.3. Wpływ stymulacji wizualnymi bodźcami emocjonalnymi o wartości pozytywnej na natężenie odczuć emocjonalnych .....	53
4.4.4. Bezpośredni wpływ stymulacji wizualnymi bodźcami emocjonalnymi o wartości pozytywnej na czynność sercowo-naczyniowego układu autonomicznego .....	53
4.4.5. Wpływ stymulacji bodźcami emocjonalnymi o wartości negatywnej na natężenie odczuć emocjonalnych .....	54
4.4.6. Bezpośredni wpływ stymulacji wizualnymi bodźcami emocjonalnymi o wartości negatywnej na czynność sercowo-naczyniowego układu autonomicznego .....	57
4.4.7. Wpływ stymulacji wizualnymi bodźcami emocjonalnymi o wartości pozytywnej i negatywnej na modulację współczulną i przywspółczulną czynności sercowo-naczyniowego układu autonomicznego oraz na czułość odruchu z baroreceptorów .....	62
5. OMÓWIENIE .....	75
5.1. Spoczynkowa czynność sercowo-naczyniowego układu autonomicznego .....	75
5.2. Czynność sercowo-naczyniowego układu autonomicznego w odpowiedzi na standardowe próby prowokacyjne .....	76
5.3. Wpływ bodźców emocjonalnych o wartości pozytywnej na czynność sercowo-naczyniowego układu autonomicznego u osób zdrowych .....	77
5.4. Wpływ bodźców emocjonalnych o wartości pozytywnej na czynność sercowo-naczyniowego układu autonomicznego u chorych z uszkodzeniami kory mózgowej przedczołowej .....	79

5.5.	Wpływ bodźców emocjonalnych o wartości negatywnej na czynność sercowo-naczyniowego układu autonomicznego u osób zdrowych .....	86
5.6.	Wpływ bodźców emocjonalnych o wartości negatywnej na czynność sercowo-naczyniowego układu autonomicznego u chorych z uszkodzeniami kory mózgowej przedczołowej.....	88
5.7.	Porównanie czynności sercowo-naczyniowego układu autonomicznego podczas przyjemnych i nieprzyjemnych stanów emocjonalnych.....	90
6.	WNIOSKI .....	93
7.	PIŚMIENNICTWO .....	95
	STRESZCZENIE.....	115
	SUMMARY.....	118

## WYKAZ SKRÓTÓW

SKRÓT	NAZWA ANGIELSKA	NAZWA POLSKA
VMPFC	ventromedial prefrontal cortex	brzuszo-przyśrodkowa część kory mózgowej przedczołowej
VMPFC-L	-	grupa chorych z lewostronnym uszkodzeniem VMPFC
VMPFC-P	-	grupa chorych z prawostronnym uszkodzeniem VMPFC
HR	heart rate	akcja serca, częstość rytmu serca
RRI	R-R interval	długość odstępu R-R
BP	arterial blood pressure	ciśnienie tętnicze krwi
SBP	systolic blood pressure	skurczowe ciśnienie tętnicze krwi
DBP	diastolic blood pressure	rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi
MBP	mean arterial blood pressure	średnie ciśnienie tętnicze krwi
BRS	baroreflex sensitivity	czułość odruchu z baroreceptorów
LF	low frequency	niskie częstotliwości
HF	high frequency	wysokie częstotliwości
LF <sub>RRI</sub> , LF <sub>SBP</sub> ...	LF spectral power of RRI, SBP...	moc widma RRI, SBP... itd. w paśmie LF
HF <sub>RRI</sub>	HF spectral power of RRI	moc widma RRI w paśmie HF
LF <sub>nuRRI</sub>	normalised units LF spectral power of RRI	znormalizowana moc widma RRI w paśmie LF
HF <sub>nuRRI</sub>	normalised units HF spectral power of RRI	znormalizowana moc widma RRI w paśmie HF
TV	tidal volume	objętość oddechowa
Resp	respiration rate	częstość oddechów
ETCO <sub>2</sub>	end-tidal carbon dioxide	końcowo-wydechowy poziom dwutlenku węgla w wydychanym powietrzu
SatO <sub>2</sub>	oxygen saturation	wysycenie hemoglobiny tlenem
RMSSD	root mean squared successive differences	pierwiastek kwadratowy z wartości średniej z kwadratów różnic pomiędzy kolejnymi RRI
VR	Valsalva ratio	współczynnik Valsalvy
E/I	E/I ratio	współczynnik E/I
E-I	E-I difference	współczynnik E-I
SD	standard deviation	odchylenie standardowe
SE	standard error of the mean	błąd standardowy średniej

## **1. WSTĘP**

### **1.1. Określenie**

Korą mózgową przedczołową (ang. *prefrontal cortex*) określa się okolice kory mózgowej płatów czołowych położone do przodu od pierwszorzędowej kory ruchowej i kory przedruchowej. U człowieka, stanowi ona 1/4 do 1/3 całkowitej powierzchni kory mózgowej (1;2). W obrębie kory przedczołowej można wyróżnić trzy podstawowe części: część grzbietowo-boczną (ang.: *dorsolateral prefrontal cortex*), część przyśrodkową (ang.: *medial prefrontal cortex*) oraz korę oczodołową (ang.: *orbitofrontal cortex*), obejmującą brzuszną powierzchnię kory przedczołowej. Przyśrodkowa kora mózgową przedczołowa i kora oczodołowa są ściśle powiązane anatomicznie i czynnościowo; mają liczne połączenia z innymi okolicami kojarzeniowymi kory mózgowej oraz z ciałem migdałowatym i innymi strukturami układu limbicznego. Podobne są również kliniczne następstwa uszkodzeń tych struktur. Dlatego oba regiony są przez większość badaczy rozpatrywane jako funkcjonalna całość i opisywane jako brzuszno-przyśrodkowa kora mózgową przedczołowa (ang.: *ventromedial prefrontal cortex, VMPFC*) (2). Obejmuje ona pola 10, 11, 12, 13, 24, 25, 47 wg klasyfikacji Brodmann'a (3;4).

Dotychczasowe badania wskazują na rolę kory przedczołowej w integracji i przetwarzaniu eksteroceptywnej i interoceptywnej informacji sensorycznej (4) oraz jej nadrzędną rolę w procesach emocjonalnych, behawioralnych i poznawczych (5-7). Wiadomo również, że reakcje emocjonalne związane są ściśle ze zmianami aktywności układu autonomicznego (6;8-10). Wykazano także, że stymulacja lub uszkodzenie brzuszno-przyśrodkowej kory przedczołowej powodują zmiany czynności układu autonomicznego (11;12).

### **1.2. Rola kory mózgowej przedczołowej w procesach emocjonalnych**

Już Karol Darwin zauważył, że zdolność organizmu do jak najszybszej identyfikacji w środowisku informacji zawierających pozytywne lub negatywne treści emocjonalne jest niezbędna do przetrwania i stworzenia jak najlepszych warunków życia (13). Cele te mogą być osiągnięte poprzez wzbudzanie odpowiednich stanów

emocjonalnych umożliwiających stosunkowo szybki wybór adekwatnych do sytuacji zachowań (13). Emocje są więc niezwykle ważnym elementem wpływającym na zachowanie homeostazy ustroju. Natura emocji, procesy związane z percepcją i ekspresją emocjonalną oraz mechanizmy świadomej i nieświadomej kontroli procesów emocjonalnych są jednak nadal w znacznym stopniu nieznane (3). Obecnie przyjmuje się, że na emocje składają się różne procesy zachodzące w organizmie w odpowiedzi na bodźce o charakterze afektywnym. Procesy te obejmują identyfikację bodźca, ocenę jego wartości (pozytywny lub negatywny) i znaczenia emocjonalnego, a następnie wytworzenie specyficznego, złożonego stanu emocjonalnego. Stan ten obejmuje zmiany somatyczne (mimika, gestykulacja, wokalizacje), trzewne (np. zmiany akcji serca, ciśnienia tętniczego krwi, potliwości), dokrewne (np. zmiany w wydzielaniu hormonów przysadki, rdzenia i kory nadnerczy), którym towarzyszą subiektywne odczucia emocjonalne mogące z kolei wpływać modulująco na powyższe procesy (3;14;15).

Liczne badania u ludzi i zwierząt wykonane na przestrzeni wielu lat pozwoliły zidentyfikować wiele struktur ośrodkowego układu nerwowego zaangażowanych zarówno w procesy analizy pozytywnych i negatywnych bodźców emocjonalnych, jak i powstawanie stanów emocjonalnych. Spośród nich, kora wyspy oraz ciało migdałowe pełnią niezwykle istotną rolę w ocenie rodzaju i natężenia bodźców emocjonalnych (16-21) oraz w rozpoznawaniu i analizie emocji wyrażanych przez inne osoby poprzez wyraz twarzy, modulację głosu, zachowanie (22-24). Struktury te, zwłaszcza ciało migdałowe (3;25;26) biorą również udział, wraz z częścią afektywną kory przedniego zakrętu obręczy (27-29), prążkowiec (3;30-33), podwzgórzem (3;34;35), istotą szarą okołowodociągową (3;35) oraz brzuszno-przyśrodkową częścią kory mózgowej przedczołowej (14;36-40) w generowaniu stanów emocjonalnych. Szczególne znaczenie w tym procesie ma ciało migdałowe i brzuszna, afektywna część przedniego zakrętu obręczy, które warunkują powstawanie zmian somatycznych i behawioralnych oraz aktywacji układu autonomicznego współczulnego towarzyszące pobudzeniu emocjonalnemu (3;11;25;27;41-45).

Rola kory przedczołowej w powstawaniu stanów afektywnych jest dość złożona i w znacznej mierze nieznana. W procesy te zaangażowana jest jej część brzuszno-przyśrodkowa, do której zmian aktywności dochodzi pod wpływem pozytywnych i negatywnych bodźców emocjonalnych (38;46). Bierze ona istotny udział w integracji informacji sensorycznej, procesów emocjonalnych i behawioralnych (5), przez co ma

nadrzędne znaczenie w regulacji reakcji emocjonalnych i zachowania w odpowiedzi na bodźce zewnętrzne. Jest to możliwe dzięki licznym połączeniom struktur tej okolicy kory przedczołowej z ośrodkami czuciowymi czucia somatycznego i trzewnego, innymi okolicami kojarzeniowymi kory mózgowej, ciałem migdałowatym, korą przedniego zakrętu obręczy, hipokampem, wzgórzem, podwzgórzem oraz pniem mózgu (3;4;47-49), co wydaje się potwierdzać jej niezwykle istotną rolę w procesach pobudzenia emocjonalnego i motywacji. Wykazano, że już na poziomie generowania stanu emocjonalnego, VMPFC wywiera modulujący wpływ na somatyczne, wegetatywne, a także hormonalne zmiany będące przejawami emocji (3;50). Uszkodzenie VMPFC prowadzi zaś do zachowań przebiegających z nadmierną impulsywnością i odhamowaniem (14). Ponadto, VMPFC bierze udział w powstawaniu i regulacji stanów emocjonalnych związanych z odczuwaniem i reakcją na bodźce zapachowe i smakowe, a także dotykowe (51-54). Jednak, wydaje się, że najważniejszą funkcją, jaką spełnia VMPFC jest reprezentacja informacji o wartości różnego rodzaju bodźców pod kątem ich zdolności aktywacji układu nagrody, przez co VMPFC w znacznej mierze steruje zachowaniem (3;39;40). U człowieka, VMPFC pełni szczególną rolę w regulacji procesów behawioralnych, gdyż umożliwia ocenę bodźców nie tylko w odniesieniu do możliwych bezpośrednich korzyści, ale zawiera także informację o następstwach takich zachowań, które mogą przynieść korzyści odległe w czasie (14).

Świadoma analiza możliwych wyborów zachowań w odpowiedzi na dany bodziec zależy od czynności grzbietowo-bocznej kory mózgowej przedczołowej i jest dość skomplikowana, gdyż musi uwzględniać wiele różnych czynników jednocześnie i z reguły wymaga znacznej, nieraz długotrwałej aktywności poznawczej i koncentracji uwagi (14). Niezwykle interesujący jest natomiast fakt, że w świetle przeprowadzonych przez grupę Antonio Damasio w ostatnich latach badań, znacznie ważniejszym i w większości przypadków decydującym czynnikiem wpływającym na proces podejmowania decyzji i ostateczny wybór zachowania jest zależna od VMPFC aktywacja stanów emocjonalnych (pozytywnych lub negatywnych) (14;55-57). Podejmowanie decyzji korzystnych nie zależy zatem jedynie od procesów logicznego rozumowania, zależnego od grzbietowo-bocznej kory przedczołowej, ale jest też ściśle związane z kontekstem emocjonalnym (przyjemnym lub nieprzyjemnym) sprzężonym z danym wyborem. Wpływa to na szybki wybór właściwego zachowania prowadzącego do korzystnych następstw w przyszłości (14;56-58).



Sformułowanie powyższych wniosków stało się możliwe dzięki wnikliwej analizie klinicznej chorych z uszkodzeniami brzuszno-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej, zapoczątkowanej przez klasyczną już obserwację zaburzeń afektywnych i upośledzenia procesów podejmowania decyzji, opisanych w 1848 roku u Phineas'a Gage'a (14;59), bardzo zdolnego i sumiennego pracownika kolei w Stanach Zjednoczonych, którego błyskotliwa kariera zawodowa została przerwana poważnym urazem czaszkowo-mózgowym, kiedy to wskutek wybuchu żelazny pręt przebił mu lewy oczodół i przednią część mózgowca. Uraz ten nie spowodował następstw w postaci upośledzenia funkcji motorycznych ani ewidentnych zaburzeń funkcji poznawczych (14;59). Jednak Gage stał się od tego czasu osobą nieodpowiedzialną, impulsywną, niestabilną emocjonalnie, skłoną do nałogów i hazardu, niezdolną do odpowiedniej koncentracji na powierzonych pracach i finalizowaniu ich, wobec czego, pomimo uprzednich sukcesów zawodowych i uznania, wkrótce stracił pracę i nie był zdolny podjąć jakiegokolwiek innej, a także utracił zdolność nawiązywania i utrzymywania kontaktów społecznych (14;59). Rekonstrukcja uszkodzeń jego mózgu przeprowadzona z użyciem technik komputerowych ponad sto lat później przez Hannę i Antonio Damasio oraz ich współpracowników na podstawie zachowanej czaszki pacjenta oraz fragmentu pręta, który spowodował uraz (zarówno czaszka, jak i pręt znajdują się obecnie w Warren Medical Museum przy Harvard Medical School), wykazała, że u Phineas'a Gage'a doszło do obustronnego uszkodzenia brzuszno-przyśrodkowych okolic kory mózgowej przedczołowej (14;36). Obserwacja kliniczna współczesnych pacjentów z uszkodzeniami VMPFC, przeprowadzona przez Damasio i współpracowników, wykazała obecność u nich podobnych cech i zachowań. Chorzy ci nie byli w stanie podejmować korzystnych dla siebie decyzji, zwłaszcza, jeśli wymagało to rezygnacji z niektórych chwilowych zysków. W sprawach finansowych i zawodowych oraz w relacjach osobistych nie wykazywali się odpowiednim, adekwatnym do sytuacji zaangażowaniem i konsekwencją w działaniu oraz byli „nieczuli” na przyszłe możliwe konsekwencje swoich decyzji (14;56;57;60). Działo się tak pomimo tego, że nie stwierdzano u nich istotnych zaburzeń funkcji poznawczych, zdolności rozumowania, planowania ani pogorszenia sprawności intelektualnej ocenianej na podstawie standardowych testów neuropsychologicznych (14;56;57;60). Dla określenia zespołu powyższych zaburzeń, Damasio wprowadził termin „socjopatii nabytej” (14).

Antonio Damasio i kierowana przez niego grupa badaczy podkreślała szczególne znaczenie emocji w podejmowaniu decyzji i stworzyła hipotezę markera somatycznego. Jest to rodzaj systemu neuroanatomicznego i neurofizjologicznego umożliwiającego

aktywację, często w sposób nieświadomiony, tzw. sygnałów markerowych mogących wpływać na stosunkowo szybki wybór reakcji behawioralnej w odpowiedzi na dany bodziec (14;57;58). Sygnały te, reprezentujące wartość analizowanego bodźca pod kątem aktywacji układu nagrody lub kary, zależą od zachowanej integralności VMPFC (57). Mają one swoje źródło głównie w procesach emocjonalnych i mogą obejmować zmiany somatyczne i autonomiczne (61) związane ze stanami emocjonalnymi indukowanymi podczas analizy możliwych konsekwencji danego wyboru zachowania w procesie podejmowania decyzji (55;61).

Słuszność hipotezy markera somatycznego udało się w znacznej mierze potwierdzić przy użyciu opracowanego w Uniwersytecie Iowa przez Antoine Bechara tzw. testu hazardowego (Iowa Gambling Task) (55) symulującego rzeczywiste sytuacje, w których w zależności od wyboru strategii działania można osiągnąć zyski lub ponieść straty; w tym przypadku są to symulowane wygrane lub przegrane pieniężne. Badana osoba ma za zadanie wybieranie kolejno kart spośród czterech talii aż do czasu, gdy badający zakończy grę. Wybranie karty może oznaczać wypłacenie badanemu pewnej sumy pieniędzy lub też badany musi zapłacić "karę". Badany ma za zadanie zdobycie jak największej sumy pieniędzy nie wiedząc jednocześnie, po ilu próbach gra się kończy. Dwie spośród talii (talie A i B) zawierają karty z wysokimi wygranymi, ale jednocześnie zawierają karty oznaczające duże przegrane. Dobieranie kolejnych kart z tych talii daje w ostatecznym efekcie straty. Dwie pozostałe talie (C i D) zawierają karty, które dają mniejsze wygrane, ale też rzadziej pojawiają się karty oznaczające przegraną. Wybór kart z talii C i D daje w efekcie stopniowo zwiększający się zysk. Dobieranie kart z talii A i B stanowi model zachowań nastawionych na natychmiastowe korzyści i tym samym szybkie wzbudzenie przyjemnych stanów emocjonalnych. Natomiast dobieranie kart z talii C i D odpowiada zachowaniom mającym na celu osiągnięcie zysku w dalszej perspektywie z równoczesną rezygnacją z szybkich, ale obarczonych dużym ryzykiem wygranych (55;57).

Osoby zdrowe oraz pacjenci z uszkodzeniami mózgu w innej niż kora przedczołowa lokalizacji w krótkim czasie obierają strategię wyciągania kart z talii C i D. W odróżnieniu od tych grup, pacjenci z uszkodzeniem VMPFC, zwłaszcza z uszkodzeniem prawostronnym, wybierali karty głównie z talii A i B pomimo ponoszonych strat (55). Warunki testu są przy tym tak dobrane, że badani muszą polegać raczej na mniej lub bardziej uświadomionym „wycuciu”, intuicji (nabywanych w trakcie testu), które z talii są ryzykowne, a które dają zysk. Pod tym względem, test hazardowy

przypomina realne sytuacje życiowe, np. związane z decyzjami finansowymi, a także relacjami osobistymi i życiem społecznym, kiedy to – podobnie jak w teście – dokładna kalkulacja i analiza przyszłych rezultatów nie jest możliwa, a wybór postępowania musi opierać się na przybliżeniach. Wyniki testu hazardowego u pacjentów z uszkodzeniem VMPFC wydają się dobrze oddawać ich zachowanie w życiu codziennym i rzucają więcej światła na mechanizmy leżące u podstawy występujących u nich zaburzeń o charakterze socjopatii nabytej. Dzieje się tak prawdopodobnie dlatego, że sprzężenie zawartej w markerze somatycznym informacji o możliwych następstwach reakcji behawioralnych z odpowiadającym im ładunkiem emocjonalnym jest zaburzone. Chorzy nie są w stanie w pełni (upośledzony jest czynnik emocjonalny) odnieść swoich decyzji do podobnych sytuacji z przeszłości i wybrać adekwatnych zachowań (14;57).

Wyniki cytowanych badań potwierdzają, że brzuszno-przyśrodkowa kora mózgowa przedczołowa jest integralnym składnikiem systemu związanego z markerem somatycznym i jest niezbędna do oceny bodźców i zdarzeń w kontekście emocjonalnym (14).

### **1.3. Wpływ kory mózgowej przedczołowej na aktywność układu autonomicznego**

Zmiany aktywności układu autonomicznego, jako integralny element różnych stanów emocjonalnych, opisywane były od dawna i są ciągle przedmiotem licznych badań (6;8-10;14;62;63). Już w XIX wieku William James (9), a potem Walter Cannon (8) zwracali uwagę na znaczenie zmian wegetatywnych towarzyszących emocjom, a James nawet negował możliwość istnienia jakichkolwiek stanów emocjonalnych, którym nie towarzyszyłyby objawy somatyczne, np. zmiany mimiki, oraz autonomiczne, takie jak wzrost akcji serca (ang.: *heart rate, HR*), przyspieszenie oddechu, zmiany motoryki jelit. Badacze ci zwrócili również jako pierwsi uwagę na możliwość wpływu zachodzących w obrębie ciała efektów pobudzenia układu wegetatywnego na procesy zachodzące podczas stanów emocjonalnych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Zarówno pozytywne jak i negatywne emocje są związane z szeregiem reakcji układu autonomicznego, w tym zmianami przewodnictwa skórniego, częstości rytmu serca, ciśnienia tętniczego krwi (ang.: *blood pressure, BP*), czy oddychania (6;8;9;14;62-66). Przyjemne i nieprzyjemne stany emocjonalne mogą wiązać się niekiedy z podobnymi zmianami w obrębie sercowo-naczyniowego autonomicznego układu nerwowego, np.

zarówno lęk, czy agresja, jak i wesołość mogą zwiększać częstość rytmu serca i ciśnienie tętnicze krwi. Uważa się, że stopień pobudzenia układu wegetatywnego współczulnego lub przywspółczulnego zależy od stopnia natężenia stanu emocjonalnego, który może wahać się od odprężenia, uspokojenia do znacznego podniecenia, pobudzenia (63-68). W mniejszym stopniu, na aktywację układu autonomicznego może wpływać rodzaj emocji (67;68).

Jak dotąd, rola VMPFC w modulowaniu czynności sercowo-naczyniowego układu nerwowego jest w znacznym stopniu nieznana i została udokumentowana głównie w stosunkowo nielicznych badaniach u zwierząt? U gryzoni wykazano, że stymulacja przyśrodkowej części kory przedczołowej wywołuje znaczne obniżenie akcji serca i ciśnienia tętniczego krwi, spadek naczyniowego oporu obwodowego i wzrost przepływu krwi w krążeniu trzewnym oraz nasilone zmiany w zakresie oddychania i motoryki przewodu pokarmowego (12;69-71), podczas gdy uszkodzenie VMPFC zaburza czynność sercowo-naczyniowego układu autonomicznego w czasie reakcji emocjonalnych (11), powoduje obniżenie czułości odruchu z baroreceptorów (ang.: *baroreflex sensitivity*, *BRS*) (72), lecz nie wpływa na spoczynkowe wartości akcji serca i ciśnienia tętniczego krwi (72). Owens i wsp. wykazali ponadto, że mechanizm reakcji kardio- i wazodepresyjnej związanej z czynnością VMPFC u szczurów polega m.in. na zwiększeniu czułości odruchu z baroreceptorów i jego aktywacji poprzez pobudzający wpływ VMPFC na jądro pasma samotnego i obniżenie napięcia sercowo-naczyniowego układu współczulnego poprzez hamujący wpływ VMPFC na okolicę brzuszno-boczną dogłową rdzenia przedłużonego (69;70). Wykazano również hamujący wpływ kory przedczołowej na czynność układu współczulnego i zachowania związane z reakcjami obronnymi wywołanymi przez stymulację ciała migdałowatego (50)

U ludzi, dane dotyczące czynności układu autonomicznego podczas stanów emocjonalnych w przypadku uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego, a zwłaszcza VMPFC, są bardzo nieliczne. Wykazano m.in. osłabienie skórnej odpowiedzi współczulnej (reakcji elektrodermalnej) spoczynkowej i w odpowiedzi na stymulację elektryczną u chorych z uszkodzeniem prawej półkuli mózgu oraz w odpowiedzi na wizualną stymulację emocjonalną u chorych z uszkodzeniem prawej półkuli mózgu w porównaniu z chorymi z uszkodzeniem lewej półkuli mózgu i osobami zdrowymi (73;74). Jak wspomniano w poprzednim rozdziale, VMPFC odgrywa niezwykle istotną rolę w aktywacji stanów emocjonalnych związanych z podejmowaniem decyzji (14;55), a jej uszkodzenie powoduje znaczne zaburzenia tych procesów, co potwierdzono w warunkach

laboratoryjnych w teście hazardowym (55). Dalsze badania chorych z uszkodzeniami VMPFC z użyciem tego testu i rejestracją zmian oporności skóry ujawniły kolejne interesujące dane. Okazało się, że osoby zdrowe w miarę trwania testu zaczęły wykazywać obecność skórnej odpowiedzi współczulnej pojawiającej się przed wybieraniem kart z talii A i B (przynoszących straty), będącej wyrazem pobudzenia emocjonalnego związanego z niepewnością i oczekiwaniem na rezultat dokonanego wyboru. W przeciwieństwie do osób zdrowych, a nawet chorych z uszkodzeniami ośrodkowego układu nerwowego o innej niż VMPFC lokalizacji, pacjenci z uszkodzeniami brzuszo-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej nie wykazywali żadnych zmian oporności skóry przed dobieraniem kart z tych talii, choć skórna odpowiedź współczulna występowała u nich np. w odpowiedzi na przyjemne emocje, które pojawiały się po wybraniu karty oznaczającej finansową nagrodę (14;61).

Dotychczas nie przeprowadzono natomiast badań nad czynnością sercowo-naczyniowego układu autonomicznego u chorych z uszkodzeniem brzuszo-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej.

#### **1.4. Lateralizacja półkulowa procesów emocjonalnych i czynności układu autonomicznego**

Przyjęła się hipoteza przypisująca prawej półkuli mózgu główną rolę w percepcji i ekspresji emocji (66;75). Szereg wyników badań wskazuje z kolei, że prawa półkula mózgu kontroluje głównie emocje negatywne (nieprzyjemne), podczas gdy lewa półkula mózgu jest zaangażowana w percepcję i ekspresję emocji o charakterze pozytywnym (przyjemnym) (76;77). Dlatego też niektórzy badacze popierają hipotezę, że lateralizacja półkulowa procesów emocjonalnych zależy od tzw. wartości lub znaku emocji, (ang.: *valence*), czyli od tego, czy dany stan emocjonalny jest przyjemny (emocje pozytywne, emocje o znaku dodatnim), czy nieprzyjemny (emocje negatywne, emocje o znaku ujemnym) (76;77). Wprawdzie w świetle nowszych badań, w tym neuroobrazowych, trudno dalece uogólniać wnioski o lateralizacji półkulowej procesów emocjonalnych, ponieważ każdy stan emocjonalny obustronnie aktywuje liczne struktury ośrodkowego układu nerwowego (42;46;78-81), niemniej jednak w praktyce klinicznej często obserwuje się powyższe zależności.

Podobnie, badania przeprowadzone u pacjentów z uszkodzeniami ośrodkowego układu nerwowego wykazały, że prawa półkula mózgu jest bardziej zaangażowana w procesy regulacji odpowiedzi układu autonomicznego na bodźce emocjonalne (66;73). Z kolei badania z zastosowaniem procedury podawania amobarbitalu do tętnic szyjnych (test Wada) wykazały asymetrię półkulową w zakresie regulacji napięcia sercowo-naczyniowego układu autonomicznego (82;83). Stwierdzono, że prawa półkula mózgu związana jest z aktywacją układu współczulnego, co wyraża się wzrostem ciśnienia tętniczego krwi i zwiększeniem oscylacji BP i odstępów R-R (ang.: *R-R interval*, *R-R*) w zakresie niskich częstotliwości (0.03-0.14 Hz) oraz że czynność prawej półkuli mózgu wpływa na obniżenie czułości odruchu z baroreceptorów (82).

Szczególnie interesujące pod względem lateralizacji półkulowej zarówno procesów emocjonalnych jak i czynności autonomicznego układu nerwowego są wyniki ostatnich badań Tranel i wsp. (84) u chorych z izolowanymi, jednostronnymi uszkodzeniami VMPFC wykorzystujące test hazardowy z rejestracją skórnej odpowiedzi współczulnej. Wykazały one, że to głównie chorzy z prawostronnym uszkodzeniem brzuszno-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej ujawniają znaczne zaburzenia emocjonalne w procesie wyboru reakcji behawioralnych, oceniane w teście hazardowym, oraz, że chorzy z uszkodzeniem VMPFC po stronie prawej nie wykazują przy tym zmian przewodnictwa skórnych charakterystycznych dla stanu emocjonalnego bezpośrednio poprzedzającego podjęcie decyzji i wybór zachowania (84). Skórna odpowiedź współczulna pojawiała się natomiast u chorych z uszkodzeniem lewostronnym, których wyniki testu hazardowego znajdowały się w dolnej granicy normy (84).

W kontekście aktualnych koncepcji przetwarzania emocjonalnego i danych z badań nad autonomicznymi komponentami emocji, nadal nie jest jasna rola i udział poszczególnych struktur korowych i podkorowych lewej i prawej półkuli mózgu w generowaniu stanów emocjonalnych i związanych z nimi reakcji autonomicznych. W szczególności, brak jest danych dotyczących reaktywności sercowo-naczyniowego układu wegetatywnego na bodźce emocjonalne u chorych z uszkodzeniem kory przedczołowej.

## 1.5. Metody oceny czynności sercowo-naczyniowego układu autonomicznego

### 1.5.1. Analiza zmienności sygnałów biologicznych w domenie czasowej i częstotliwościowej

Zarówno w czasie spoczynku, jak i różnych form codziennej aktywności (np. zmiany pozycji ciała, wysiłek fizyczny, wysiłek umysłowy, reakcje na bodźce emocjonalne), mamy do czynienia ze zmiennością parametrów czynności sercowo-naczyniowego układu autonomicznego, takich jak częstość rytmu serca, ciśnienie tętnicze krwi, objętość oddechowca i częstość oddechów, przepływ mózgowy krwi (85-88). Zmiany aktywności układu wegetatywnego można oceniać na podstawie zmian wartości tych parametrów w odpowiedzi na pewne standardowe manewry prowokacyjne, np. pogłębione oddechy z częstością 6 na minutę, próbę Valsalvy, test pionizacji czynnej (wstawanie z pozycji leżącej) lub biernej (na stole pionizacyjnym) (85;87;89;90).

Ciągła (ang. *beat-to-beat*) rejestracja sygnałów biologicznych (np. odstępów R-R, ciśnienia tętniczego krwi) w dłuższych, kilkuminutowych przedziałach czasowych, pozwala na analizę zmienności tych sygnałów, np. poprzez oznaczenie wartości średnich, odchylenia standardowego, współczynnika wariacji (analiza w domenie czasowej, ang. *time domain*) (85;91).

Analiza w domenie częstotliwościowej, czyli analiza widmowa, umożliwia dokładniejszą ocenę zmienności sygnałów biologicznych. Na podstawie tej analizy, wykorzystującej algorytm szybkiej transformacji Fourier'a (ang. *fast Fourier transform*) lub algorytm autoregresji (ang. *autoregressive analysis*) (91;92), zidentyfikowane zostają piki oscylacji w zakresie niskich (ang. *low frequency, LF*) i wysokich (ang. *high frequency, HF*) częstotliwości w zakresach odpowiednio 0,03-0,15 Hz i 0,15-0,4 Hz. Algorytm autoregresji, w przeciwieństwie do szybkiej transformacji Fourier'a, pozwala na odpowiednią identyfikację częstotliwości i mocy widm oscylacji danego sygnału na podstawie stosunkowo niewielkiej ilości danych, wymagając krótszego okresu ich rejestracji; konieczne jest jednak zachowanie stacjonarności sygnału (92).

Przyjmuje się, że oscylacje wielkości odstępów R-R (ang.: *R-R interval, RRI*) w zakresie niskich częstotliwości są odzwierciedleniem modulacji zarówno współczulnego jak i przywspółczulnego układu nerwowego (86;88;93;94), natomiast oscylacje w zakresie niskich częstotliwości ciśnienia tętniczego krwi zależne są głównie od modulacji

współczulnego układu nerwowego (95;96). Oscylacje sygnału akcji serca w paśmie wysokich częstotliwości związane są głównie z niemiarowością zatokową i odzwierciedlają modulację przywspółczulnego układu nerwowego (88;93;94;96), podczas gdy oscylacje wysokich częstotliwości sygnału ciśnienia tętniczego krwi są mechanicznymi konsekwencjami ruchów oddechowych klatki piersiowej powodującymi fluktuacje powrotu żylnego i objętości wyrzutowej serca (95;96).

Niektórzy autorzy uważają stosunek mocy widm w zakresie pasm LF do HF jako odpowiedni wskaźnik równowagi współczulno-przywspółczulnej. Stany fizjologiczne przebiegające z wzmożonym napięciem układu współczulnego charakteryzują się przesunięciem oscylacji sygnału RRI w kierunku niskich częstotliwości, co wyraża się wzrostem wartości ilorazu LF/HF, natomiast wzrost aktywności wagalnej ma efekt odwrotny (97;98)

### **1.5.2. Ocena czułości odruchu z baroreceptorów**

Odruch z baroreceptorów jest głównym mechanizmem zaangażowanym w krótkoczasową regulację ciśnienia tętniczego krwi. Aferentne włókna dla tego odruchu przewodzą impulsy z baroreceptorów, zlokalizowanych głównie w przydanie zatoki tętnicy szyjnej i aorty, drogą nerwu językowo-gardłowego i nerwu błędnego do jądra pasma samotnego (99-101). Odruch z baroreceptorów jest modulowany przez szereg struktur ośrodkowego układu nerwowego: okolica brzuszno-boczna dogłowowa i doogonowa, jądro grzbietowe nerwu błędnego, istota szara okołowodociągowa, jądro nadwzrokowe i okołokomorowe, ciało migdałowate (99). Włókna eferentne współczulne biorą początek w brzuszno-bocznej dogłowej okolicy rdzenia przedłużonego i pośredniczą w przewodzeniu impulsów do serca i naczyń krwionośnych, podczas gdy eferentne włókna przywspółczulne z jądra dwuznacznego trafiają jedynie do serca (99;102). Wzrost ciśnienia tętniczego krwi powoduje wzrost napięcia ścian naczyń, pobudzenie baroreceptorów i wzrost częstotliwości wyładowań we włóknach aferentnych, co powoduje zwykle uruchomienie dwóch gałęzi odruchu – sercowej i naczyniowej. Dochodzi do natychmiastowego wzrostu aktywności wagalnej i – nieco wolniejszego – spadku napięcia układu współczulnego, co prowadzi do szybkiej redukcji akcji serca, a następnie wazodylatacji na obwodzie. Zapewnia to szybką i sprawną, ciągłą regulację BP



i HR. Zależna od odruchu z baroreceptorów współczulna regulacja obwodowego oporu naczyniowego, zwłaszcza w odpowiedzi na spadek ciśnienia tętniczego krwi, odbywa się nieco wolniej, a jej efekty widoczne są z pewnym opóźnieniem (91;103;104).

Ponieważ odruch z baroreceptorów ma szczególnie doniosłe znaczenie w regulacji napięcia sercowo-naczyniowego układu autonomicznego, ocena jego czynności jest niezwykle istotna dla identyfikacji pacjentów z zaburzeniami czynności układu vegetatywnego. Istnieje kilka inwazyjnych i nieinwazyjnych metod oceny czynności tego odruchu, w tym ocena czułości odruchu z baroreceptorów. Większość z nich opiera się na indukcji zmian ciśnienia tętniczego krwi i obserwacji wywołanych zmian częstości rytmu serca (lub odstępów R-R), przy czym niektóre z metod umożliwiają również ocenę naczyniowej gałęzi odruchu.

Smyth i wsp. wprowadzili metodę farmakologiczną, zwaną “metodą Oksfordzką” (105). Zmiany ciśnienia tętniczego krwi są wywoływane przez iniekcje fenylefryny celem zwiększenia BP i wywołania odruchowej bradykardii. Miarą BRS jest nachylenie krzywej zależności pomiędzy mierzonym w sposób ciągły skurczowym ciśnieniem tętniczym krwi, a wielkością odstępów R-R (105). Modyfikacje tej metody pozwalają na ocenę odpowiedzi odruchu z baroreceptorów na następujące po sobie podawane środki presyjne i wazodepresyjne (nitroprusydek sodu), co umożliwia ocenę BRS w szerokim zakresie ciśnień (91;106). Zaletą metody Oksfordzkiej jest brak konieczności współpracy pacjenta oraz fakt, że bodźcem dla odruchu jest bodziec fizjologiczny (zmiany BP), natomiast wadą inwazyjność metody (91).

Jedną z nieinwazyjnych metod oceny czynności odruchu z baroreceptorów jest użycie specjalnej komory szyjnej (ang.: *neck chamber*), opracowanej przez Ernstiga i Parry’ego w 1957 roku i zmodyfikowanej przez Eckberga i wsp. (107;108), a ostatnio przez Bernardi’ego i wsp. (92;109). Wykorzystuje się w tym przypadku wypompowywanie pewnej ilości powietrza z nad szyi pacjenta, do której ściśle przylega komora szyjna, co powoduje powstanie ujemnego ciśnienia w stosunku do ciśnienia atmosferycznego (zwykle -10 do -60 mmHg) i powoduje mechaniczne odkształcenie ścian zatok tętnic szyjnych i pobudzenie baroreceptorów. Standardowo ocenia się zmiany RRI podczas stymulacji w porównaniu z okresami spoczynku pomiędzy powtarzаныmi kilkakrotnie stymulacjami, a miarą BRS jest nachylenie krzywej zależności pomiędzy stymulacjami z różnym podciśnieniem a odpowiedziami RRI (107;110). Ogromną zaletą tej metody jest

możliwość oceny również zmian BP w odpowiedzi na stymulację baroreceptorów, zwłaszcza przy możliwości nieinwazyjnej rejestracji BP w sposób ciągły. Ponadto, metoda ta umożliwia badanie wpływu zarówno zwiększenia, jak i zmniejszenia pobudzenia baroreceptorów bez stosowania środków farmakologicznych.

Szczególną modyfikacją tej metody jest opracowane przez Luciano Bernardi'ego (92;109) regulowane, sinusoidalne zmniejszanie ciśnienia w komorze szyjnej (ang.: *sinusoidal neck suction*) w zakresie od 0 do -30 mmHg. Zastosowanie analizy widmowej do oceny fluktuacji RRI i BP wywołanych tą metodą umożliwia dokładną ocenę zmian napięcia zarówno współczulnego, jak i przywspółczulnego układu autonomicznego. Stymulacja z częstotliwością 12/min (0,2 Hz) i analiza spektralna sygnału RRI dla częstotliwości 0,2 Hz pozwala w sposób izolowany ocenić czynność kardiowagalną, ponieważ szybka stymulacja 0,2 Hz jest transmitowana jedynie na zmiany wartości RRI (92;94;96;109). Natomiast stymulacja z częstotliwością 6/min (0,1 Hz) pozwala na ocenę zarówno układu współczulnego jak i przywspółczulnego przy analizie RRI oraz izolowaną ocenę napięcia układu współczulnego na podstawie analizy widmowej zmienności ciśnienia tętniczego krwi, ponieważ wolniejsza stymulacja, 0,1 Hz, jest przenoszona zarówno na oscylacje RRI, jak i BP (92-96;109), przy czym zmienność BP w tym zakresie częstotliwości zależy jedynie od układu współczulnego (92;95;96;109). Dla odróżnienia w analizie widmowej poszczególnych pików zależnych od stymulacji 0,1 Hz i 0,2 Hz od pików zależnych od niemiaryowości oddechowej, badanemu poleca się oddychać z częstością 15/min (0,25 Hz) (92;109).

Powyższe metody testowania odruchu z baroreceptorów wymagają użycia bodźca, który zaburza podstawową czynność układu autonomicznego, nie pozwalając np. na ocenę spoczynkowych, podstawowych wartości BRS. Użycie takich metod do badania czynności odruchu z baroreceptorów podczas różnego rodzaju aktywności, np. pionizacji czy wysiłku fizycznego, również jest utrudnione. Dlatego, starano się opracować metody analizy spoczynkowej czynności odruchu z baroreceptorów. Do metod tego rodzaju należy analiza spektralna, wykorzystywana do oceny spontanicznej aktywności odruchu z baroreceptorów, polegająca na analizie zależności pomiędzy oscylacjami skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, a wywoływanymi przez nie oscylacjami odstępów R-R. Wykorzystuje się tu tzw. krzyżową analizę spektralną, a miarą czułości odruchu z baroreceptorów jest tzw. wzmocnienie (ang.: *gain*) lub tzw. indeks  $\alpha$ , parametry obliczane na podstawie zależności pomiędzy modulacją sygnału skurczowego ciśnienia

tętniczego krwi a modulacją RRI w paśmie niskich częstotliwości (111-113). Metoda ta nie wymaga współpracy pacjenta i dodatkowo umożliwia analizę BRS praktycznie w dowolnych warunkach i dowolnym protokole badawczym, nawet przy zaangażowaniu badanego w inne procedury, takie jak wykonywanie różnych manewrów prowokacyjnych, czy wysiłku fizycznego (111-114).

### **1.5.3. Zastosowanie krzyżowej analizy spektralnej do oceny czułości odruchu z baroreceptorów**

Fakt oscylacji dwóch sygnałów wokół tej samej częstotliwości sugeruje, że mogą one podlegać tym samym mechanizmom regulacyjnym. Niemniej jednak, fluktuacje te mogą mieć tę samą częstotliwość nie będąc sprzężone tym samym mechanizmem kontrolnym (92). Oscylacje skurczowego ciśnienia krwi (ang. *systolic blood pressure, SBP*) i RRI w tej samej częstotliwości mogłyby świadczyć o wzajemnej zależności tych sygnałów, wynikającej z zależnych od odruchu z baroreceptorów zmian akcji serca w odpowiedzi na zmiany ciśnienia krwi. Aby zweryfikować, czy istnieje taka zależność, przeprowadzana jest krzyżowa analiza spektralna (ang. *cross-spectral analysis* lub *transfer function analysis*) pomiędzy sygnałem wejścia, czyli oscylacjami SBP, a sygnałem wyjścia, czyli oscylacjami RRI w danym paśmie częstotliwości lub dla danego pików częstotliwości (92;95;115). Krzyżowa analiza spektralna umożliwia porównanie dwóch sygnałów poprzez oznaczenie koherencji i przesunięcia fazowego pomiędzy ich oscylacjami. Określenie, czy oscylacje obu sygnałów zależą od siebie oraz jakościowa i ilościowa ocena wzajemnego ich wpływu jest możliwa w przypadku, gdy koherencja pomiędzy tymi sygnałami jest odpowiednio wysoka. Koherencja może przyjmować wartości od 0 (brak zależności) do 1 (maksymalna zależność). Przyjmuje się, że jeżeli koherencja przekracza wartość 0.5, to wskazuje to na istnienie stabilnej zależności fazowej pomiędzy oscylacjami danych sygnałów w danej częstotliwości, czyli że sygnały te są sprzężone, przy czym oscylacje sygnału wejścia (SBP) poprzedzają oscylacje sygnału wyjścia (RRI) o wartość kąta przesunięcia fazowego (ang. *phase shift*), wyrażanego w stopniach lub radianach (92;95;115). Przy odpowiedniej koherencji (>0.5), można ilościowo ocenić wpływ jednego sygnału na drugi oznaczając wzmocnienie pomiędzy oscylacjami SBP, a oscylacjami RRI (ang. *cross-spectral gain*) przy zastosowaniu szybkiej transformacji Fouriera w analizie spektralnej lub oznaczając tzw. indeks  $\alpha$  (ang.:  *$\alpha$ -index*)

w przypadku, gdy w analizie widmowej zastosowano algorytm autoregresji (116). Wielkości te są miarą czułości odruchu z baroreceptorów (92;111), tj. określają, jak zmiany skurczowego ciśnienia tętniczego krwi wpływają na zmienność długości odstępów R-R (92;95;111;115).

Zastosowanie krzyżowej analizy spektralnej i określenie czułości odruchu z baroreceptorów umożliwia znacznie dokładniejszą analizę zmienności i wzajemnych zależności ciśnienia tętniczego krwi i częstości rytmu serca, co pozwala na wykrycie nawet subtelnych zmian w modulacji sercowo-naczyniowego układu autonomicznego w odpowiedzi na różne bodźce (91;92;95;111;114).

## 2. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY

Przy projektowaniu badania wzięto pod uwagę następujące założenia:

- I. Emocje są ściśle związane z aktywacją autonomicznego układu nerwowego (6;8;9;117).
- II. Brzuszo-przyśrodkowa kora mózgowa przedczołowa (VMPFC) pełni nadrzędną rolę w przetwarzaniu informacji i kontroli reakcji emocjonalnych, a jej uszkodzenie powoduje znaczne zmiany behawioralne i emocjonalne u ludzi i zwierząt (4-7;14). Rola ta jest możliwa ze względu na liczne wzajemne połączenia ze strukturami ośrodkowego układu nerwowego biorącymi udział w regulacji zarówno reakcji emocjonalnych i zachowania, jak i czynności układu autonomicznego (3;4;49).
- III. Uszkodzenie lub stymulacja brzuszo-przyśrodkowej części kory przedczołowej wpływa na czynność układu autonomicznego, w tym układu sercowo-naczyniowego i na regulację odruchu z baroreceptorów (11;12;61;69-72;84).
- IV. Wizualna stymulacja emocjonalna przy użyciu standardowych obrazów jest dobrą i powtarzalną metodą wywoływania stanów emocjonalnych zarówno u osób zdrowych jak i u chorych z uszkodzeniami ośrodkowego układu nerwowego (66;75;118).
- V. Analiza zmienności sygnałów biologicznych w domenie czasowej i częstotliwościowej jest wiarygodną i stosunkowo dokładną metodą oceny czynności sercowo-naczyniowego układu autonomicznego (85;91).
- VI. Nie jest jasne, jaką rolę odgrywa kora przedczołowa w regulacji pobudliwości układu autonomicznego u ludzi, zwłaszcza w kontekście reakcji emocjonalnych. Jak dotąd, nie oceniano zmian czynności sercowo-naczyniowego układu wegetatywnego w odpowiedzi na bodźce emocjonalne u chorych z uszkodzeniami brzuszo-przyśrodkowej części kory mózgowej przedczołowej.

W oparciu o przedstawione założenia ustalono następujące cele pracy:

- I. Ocena wpływu wizualnej stymulacji emocjonalnej na modulację współczulną i przywspółczulną czynności sercowo-naczyniowego układu wegetatywnego u osób zdrowych.
- II. Ocena czynności sercowo-naczyniowego układu autonomicznego u chorych z uszkodzeniem brzuszno-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej w warunkach spoczynkowych i podczas standardowych prób prowokacyjnych, takich jak czynna pionizacja, pogłębione oddechy, próba Valsalvy.
- III. Ocena wpływu wizualnej stymulacji emocjonalnej na modulację współczulną i przywspółczulną czynności sercowo-naczyniowego układu autonomicznego u chorych z uszkodzeniem brzuszno-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej w zależności od wartości (znaku) emocji i lokalizacji (strony) uszkodzenia.
- IV. Ocena dynamicznej zależności oscylacji akcji serca (długości odstępów R-R) od oscylacji ciśnienia tętniczego krwi podczas przyjemnych i nieprzyjemnych stanów emocjonalnych na podstawie oznaczenia czułości odruchu z baroreceptorów z wykorzystaniem krzyżowej analizy spektralnej u osób zdrowych i u chorych z uszkodzeniami brzuszno-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej.

### 3. MATERIAŁ I METODY

#### 3.1. Materiał

Rozprawa została przygotowana w oparciu o badanie przeprowadzone w Klinice Neurologii Uniwersytetu Nowojorskiego (550 First Avenue NBV 7W11, New York, NY 10016, USA) i zatwierdzone przez lokalną Komisję Bioetyczną (Institutional Research Board, New York University School of Medicine). Analiza danych została przeprowadzona w Pracowni Chorób Układu Autonomicznego przy Klinice Neurologii Uniwersytetu Nowojorskiego i w Pracowni Zaburzeń Funkcji Autonomicznych przy Klinice Neurologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Do badania włączono 13 chorych (6 kobiet, 7 mężczyzn) w wieku  $47,8 \pm 11,3$  lat (średnia  $\pm$  odchylenie standardowe) z uszkodzeniem brzuszno-przyśrodkowej części kory mózgowej przedczołowej oraz 13 zdrowych ochotników (7 kobiet, 6 mężczyzn) w wieku  $44,7 \pm 11,6$  lat. Wśród chorych włączonych do badania, sześciu (3 kobiety, 3 mężczyzn; wiek:  $54,0 \pm 7,2$  lat) miało uszkodzenie lewostronne (VMPFC-L), natomiast siedmiu chorych (3 kobiety, 4 mężczyzn; wiek:  $43,3 \pm 11,6$  lat) miało uszkodzenie zlokalizowane po stronie prawej (VMPFC-P). Przyczynami uszkodzeń VMPFC u chorych były urazy głowy (3 pacjentów), przebyty udar niedokrwienny (1 pacjent), zabiegi neurochirurgiczne w tej lokalizacji z powodu padaczki o niejasnej etiologii, odpornej na leczenie farmakologiczne – jako pierwotna przyczyna uszkodzenia VMPFC (2 pacjentów), oponiaki (2 pacjentów), malformacje tętniczo-żylnie (3 pacjentów), ropnie (2 pacjentów). Ponadto, dziewięciu spośród tych pacjentów przeszło dodatkowo zabiegi neurochirurgiczne z powodu opisanych uszkodzeń w obrębie brzuszno-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej. U wszystkich pacjentów występowały uprzednio napady padaczkowe częściowe złożone, a u części chorych również napady uogólnione toniczno-kloniczne lub częściowe proste. Natomiast, były one skutecznie kontrolowane u wszystkich chorych standardowym leczeniem farmakologicznym w stabilnych dawkach, przy czym w okresie 6 miesięcy poprzedzających niniejsze badanie, napady padaczkowe nie wystąpiły u żadnego z chorych. Ponadto, warunkiem włączenia uczestników do badania był wiek poniżej 65 lat ze względu na związane z wiekiem fizjologiczne zmiany czynności układu autonomicznego prowadzące do istotnego stopniowego pogorszenia parametrów zmienności akcji serca i ciśnienia tętniczego krwi, co mogłoby znacznie utrudnić

obiektywną ocenę modulacji współczulnej i przywspółczulnej sercowo-naczyniowego układu wegetatywnego (119-121).

Z badania wyłączone osoby z chorobami mogącymi w jakikolwiek sposób wpływać na czynność układu sercowo-naczyniowego lub układu nerwowego, takimi jak nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, zaburzenia rytmu serca, cukrzyca, niewydolność nerek, niewydolność wątroby, nadczynność i niedoczynność tarczycy, choroby nowotworowe (inne niż oponiak), infekcje (inne niż ropień okolicy VMPFC), otyłość (indeks masy ciała  $\geq 30 \text{ kg m}^{-2}$ ). Obecność tych chorób ustalano na podstawie wywiadu, ogólnego badania lekarskiego, wyników uprzednio lub aktualnie wykonanych badań, takich jak standardowe 12-odporowadzeniowe badanie elektrokardiograficzne (EKG), kilkakrotny pomiar ciśnienia tętniczego krwi, badanie echokardiograficzne, 24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie EKG, badanie rentgenowskie klatki piersiowej, kilkakrotnie wykonane badania laboratoryjne: morfologia krwi z obrazem odsetkowym krwinek białych, poziom elektrolitów, glukozy na czczo, enzymów wątrobowych, mocznika i kreatyniny, hormonów tarczycy oraz na podstawie dokumentacji medycznej Kliniki Neurologii Uniwersytetu Nowojorskiego i dostępnej dokumentacji z pobytów w innych placówkach medycznych i leczenia ambulatoryjnego.

Wykluczono osoby z chorobami ośrodkowego układu nerwowego innymi niż związane bezpośrednio z obecnością uszkodzenia VMPFC (np. choroby zwyrodnieniowe, naczyniowe, demielinizacyjne) oraz chorobami obwodowego układu nerwowego (neuropatie, np. związane z chorobami metabolicznymi, niewydolnością nerek, zapalne, idiopatyczne). Ponadto, do badania nie zostali zakwalifikowani chorzy z zaburzeniami o charakterze psychiatrycznym ani osoby z otępieniem o jakiegokolwiek etiologii. Obecność tych chorób ustalano na podstawie wywiadu od uczestnika i od jego rodziny, szczegółowego badania neurologicznego oraz na podstawie wyników wykonanego wcześniej badania neuropsychologicznego. Wszyscy chorzy mieli wykonane badania neuroobrazowe: tomografię komputerową i tomografię rezonansu magnetycznego.

Kryteria wykluczenia obejmowały również obecność ciąży i przyjmowanie jakiegokolwiek leków mogących wpływać na czynność sercowo-naczyniowego układu nerwowego, np. leków antyarytmicznych, przeciwnadciśnieniowych, przeciwdepresyjnych, neuroleptyków itp.

Co najmniej 18 godzin przed badaniem, uczestnicy nie spożywali napojów zawierających kofeinę lub alkohol oraz zostali poproszeni o niespożywanie większych posiłków w dniu badania przed jego wykonaniem. Procedury wchodzące w skład badania



wykonywane były o podobnej porze, w godzinach przedpołudniowych. Każdemu uczestnikowi został szczegółowo przedstawiony cel i metodyka badania. Każdy uczestnik, zgodnie z Deklaracją Helsińską, wyraził pisemną zgodę na udział w badaniu.

### **3.2. Plan badania**

Wszystkie badane osoby, zarówno zdrowe jak i chore, miały wykonane następujące procedury badawcze:

- I. Rejestracja spoczynkowej czynności sercowo-naczyniowego układu vegetatywnego oraz badanie podstawowej odruchowej czynności sercowo-naczyniowego układu vegetatywnego w odpowiedzi na standardowe próby prowokacyjne (pionizacja czynna, pogłębione oddechy z częstością 6 cykli/minutę, próba Valsalvy). Procedura ta pozwoliła na ocenę czynności podstawowych odruchów układu autonomicznego, które zależą głównie od prawidłowej czynności ośrodków autonomicznych w obrębie pnia mózgu i integralności aferentnych i eferentnych dróg odruchowych.
- II. Badanie czynności sercowo-naczyniowego układu vegetatywnego w czasie wizualnej stymulacji emocjonalnej. Procedura ta, przy znanych wynikach podstawowych testów autonomicznych, pozwoliła ocenić funkcje vegetatywne na poziomie układu limbicznego oraz określić wpływ kory przedczołowej na modulację współczulną i przywspółczulną czynności sercowo-naczyniowego układu vegetatywnego.

### **3.3. Metody**

#### **Procedury badania**

Wszystkie procedury związane z oceną czynności sercowo-naczyniowego układu vegetatywnego wykonywane były w wyciszonym pomieszczeniu, w stałej, automatycznie regulowanej temperaturze ok. 24°C i stabilnej wilgotności powietrza. Bezpośrednio przed rozpoczęciem badań, uczestnicy wypełniali kwestionariusz samooceny Spielberga (ang.:

*State and Trait Anxiety Inventory, STAI*) (122;123) oceniający poziom lęku jako stanu w danej chwili (część  $X_1$ ) i jako cechy (część  $X_2$ ). Oceny tej dokonano ze względu na możliwy wpływ lęku na efekty stymulacji emocjonalnej i parametry oceny sercowo-naczyniowego układu autonomicznego (124-126). Następnie, uczestnikom polecono usiąść w specjalnym fotelu i zaznajomiono ich z ogólnym planem badania. Celem uzyskania stabilizacji pobudliwości układu wegetatywnego, okres spoczynkowy przed rozpoczęciem badania trwał około 40 minut. W tym czasie podłączano i kalibrowano użytą w badaniu aparaturę.

Procedury wykonywane w czasie sesji badawczej podzielone były na dwie części. Pierwsza obejmowała ocenę czynności sercowo-naczyniowego układu wegetatywnego w warunkach podstawowych – w spoczynku i w odpowiedzi na standardowe próby prowokacyjne: pogłębione oddechy, próbę Valsalvy oraz czynną pionizację. Miała ona na celu ocenę funkcji podstawowych odruchów układu autonomicznego, które zależą przede wszystkim od prawidłowej czynności ośrodków autonomicznych znajdujących się obrębie pnia mózgu i integralności aferentnych i eferentnych dróg odruchowych (99;101). Ponadto, wykonanie standardowych testów autonomicznych posłużyło określeniu, czy istnieją różnice w podstawowej czynności sercowo-naczyniowego układu wegetatywnego pomiędzy osobami zdrowymi, grupą chorych z uszkodzeniami lewostronnymi a chorymi z prawostronnymi uszkodzeniami brzuszno-przyśrodkowej części kory mózgowej przedczołowej.

Druga część badania obejmowała ocenę zmian czynności układu autonomicznego w odpowiedzi na wizualną stymulację emocjonalną z użyciem standardowych obrazów.

### **3.4. Ocena podstawowej czynności sercowo-naczyniowego układu autonomicznego**

#### **3.4.1. Analiza zmienności odstępów R-R w spoczynku**

Zmienność akcji serca w warunkach spoczynkowych można określić obliczając szereg parametrów w domenie czasowej na podstawie długości odstępów R-R w elektrokardiogramie (85;91;101;127). Preferowana jest analiza odstępów R-R w stosunku do analizy częstości rytmu serca, ponieważ długość odstępu R-R wyrażana w [ms] zawiera więcej informacji i jest dokładniejsza w porównaniu z HR wyrażanym w uderzeniach na minutę (85;91).

Jako miarę zmienności RRI, a tym samym akcji serca w domenie czasowej, uważa się kilka zdefiniowanych matematycznie parametrów (85;91;127-129). Odchylenie standardowe (ang. *standard deviation, SD*) odstępów R-R jest jednym z najprostszych z nich (91). Jednak SD zależy od akcji serca danej osoby (85), a jego wartość może znacznie zmieniać się nawet przy wystąpieniu pojedynczych skurczów dodatkowych (85;128) i zależy również od długości analizowanego zapisu (85). Zastosowanie współczynnika wariancji (CoV), obliczanego jako stosunek wartości SD do średniej wartości RRI (85;129), pozwala na ocenę zmienności, która jest niezależna od częstości rytmu serca (91). Zarówno SD, jak i CoV są uważane za mierniki zmienności zależnej zarówno od układu współczulnego jak i przywspółczulnego (91;130). Kolejnym parametrem analizy w domenie czasowej jest współczynnik obliczany jako pierwiastek kwadratowy z wartości średniej z podniesionych do potęgi drugiej różnic pomiędzy kolejnymi odstępami R-R w zapisie (ang.: *root mean squared successive differences, RMSSD*). Na wartość tego współczynnika nie wpływają znacząco ani spoczynkowa akcja serca, ani trend jej zmian w obrębie analizowanego odcinka czasu (85;91;130). RMSSD, jako parametr zależny od zachodzących szybko w czasie zmian RRI (różnice pomiędzy kolejnymi odstępami R-R) jest miarą głównie wagalnej kontroli częstości rytmu serca, gdyż to układ przywspółczulny, w przeciwieństwie do współczulnego, ma możliwość stosunkowo szybkiej reakcji i wywoływania natychmiastowych zmian akcji serca w odpowiedzi na zmieniające się warunki, a jego aktywność oscyluje z większą częstotliwością niż oscylacje zależne od modulacji współczulnej (91;101).

Stwierdzono, że parametry analizy w domenie czasowej korelują z parametrami analizy w domenie częstotliwościowej, tj. analizy widmowej (130). RMSSD koreluje z wartościami mocy widma RRI w zakresie wysokich częstotliwości, będących podobnie jak RMSSD wskaźnikiem napięcia układu przywspółczulnego, podczas gdy SD koreluje z wartościami mocy widma obliczonego dla całego zakresu częstotliwości (ang.: *total power*), zależnego zarówno od układu współczulnego, jak i przywspółczulnego (85). Zależności te zachodzą jednak głównie w przypadku analizy dłuższych zapisów (np. monitorowanie 24-h EKG) oraz w przypadku krótszych, np. kilkuminutowych segmentów czasowych, przy stabilnym sygnale rejestrowanym w warunkach spoczynkowych (85;130).

Celem oceny zmienności RRI w spoczynku (ang.: *heart rate variability, HRV*), prowadzono ciągły zapis odstępów R-R w pozycji siedzącej przez okres 5 minut. Następnie obliczono średnią wartość RRI, ich odchylenie standardowe (RRI-SD) oraz

RMSSD (85;101;131). Parametry te zostały porównane pomiędzy grupami pacjentów a grupą kontrolną.

### **3.4.2. Analiza zmienności odstępów R-R w czasie pogłębionych oddechów**

Test pogłębionych oddechów jest jednym z najczęściej stosowanych testów do oceny funkcji sercowo-naczyniowego układu wegetatywnego. Ocena zmienności RRI opiera się o zjawisko niemiarywości zatokowej związanej z oddychaniem, kiedy to akcja serca wzrasta w czasie wdechu, a maleje w czasie wydechu (91;101). Wykazano, że zakres zmian RRI zależy od częstości i głębokości oddechów i jest największy dla rytmu 5-6 oddechów na minutę (132-134). Mechanizm niemiarywości oddechowej obejmuje kilka czynników. Ośrodek oddechowy mostu może bezpośrednio hamować aktywność ośrodka sercowo-hamującego w rdzeniu przedłużonym w czasie wdechu, co powoduje przyspieszenie akcji serca (135). Receptory oskrzeli i ściany klatki piersiowej reagujące na mechaniczne rozciąganie modulują RRI na drodze odruchowej poprzez nerw błędny i jądro pasma samotnego. Ich pobudzenie jest największe na szczycie głębokiego wdechu i prowadzi następnie do spadku akcji serca w czasie wydechu (95;136). Mechaniczne efekty ruchów oddechowych powodują fluktuacje powrotu żylnego, objętości wyrzutowej i ciśnienia tętniczego krwi (96;137;138), co jest przyczyną zmian RRI związanych z odruchem Bainbridge'a i odruchem z baroreceptorów (91). Ponadto, oddychanie i zmiany poziomu dwutlenku węgla wpływają na częstość rytmu serca poprzez odruch z chemoreceptorów i modulację odruchu z baroreceptorów. Czułość odruchu z baroreceptorów jest największa pod koniec wdechu i na początku wydechu, a najmniejsza pod koniec wydechu i na początku wdechu (139).

Uważa się, że zmienność RRI w czasie pogłębionych oddechów jest parametrem przywspółczulnej kontroli czynności serca, choć zmienność ta pozostaje również pod kontrolą układu współczulnego, gdyż oscylacje ruchów oddechowych i związane z nimi oscylacje ciśnienia tętniczego krwi i pobudzenia baroreceptorów zachodzą z częstotliwością 0.1 Hz (6 cykli/minutę), tj. mieszczą się w zakresie pasma niskich częstotliwości (137;140;141).

W czasie testu pogłębionych oddechów uczestnicy byli proszeni o wykonywanie głębokich oddechów z częstotliwością 6 cykli na minutę (5 sekund – wdech, 5 sekund - wydech), tj. 0.1 Hz, przez okres 2 minut. Przed właściwym badaniem, uczestnicy zostali

dokładnie poinstruowani i wykonali krótki test próbny. Rytm oddychania był podawany przy użyciu wskaźników wizualnych i werbalnych. Obliczony został iloraz i różnica pomiędzy największą i najmniejszą wartością RRI, a następnie średnia obu tych wartości z 5 spośród 12 zarejestrowanych cykli oddechowych, w których stwierdzano największą odpowiedź RRI (101). Uzyskane w ten sposób współczynniki E/I (ang. *E/I ratio*) oraz E-I (ang. *E-I difference*) zostały porównane pomiędzy grupami pacjentów i grupą kontrolną oraz odniesione do odpowiednich, zależnych od wieku, wartości normatywnych (101;142;143).

### **3.4.3. Analiza zmienności odstępów R-R w odpowiedzi na próbę Valsalvy**

Badanie zmian akcji serca w czasie próby Valsalvy umożliwia ocenę odruchowej reakcji kardiowagalnej na aktywację baroreceptorów. Badanemu poleca się dmuchać przez kilkanaście sekund przez ustnik połączony z manometrem i utrzymywać w górnych drogach oddechowych ciśnienie około 40 mmHg (91). Wzrost ciśnienia intratorakalnego w czasie tej próby powoduje szereg zmian hemodynamicznych. Można wyróżnić 4 fazy tych zmian. W czasie fazy I, podczas pierwszych sekund wydechu, dochodzi do chwilowego uciśnięcia aorty wywołanego przez stosunkowo nagły wzrost ciśnienia intratorakalnego, co na drodze mechanicznej powoduje krótkotrwały wzrost BP i odruchowy spadek częstości rytmu serca. Faza II obejmuje okres utrzymującego się podwyższonego ciśnienia intratorakalnego, którego następstwem jest spadek powrotu żylnego, a przez to objętości wyrzutowej. Powoduje to spadek BP i odruchowy, spowodowany odbarczeniem baroreceptorów, wzrost akcji serca oraz aktywację układu współczulnego, co prowadzi do dalszego wzrostu częstości rytmu serca i wzrostu całkowitego oporu obwodowego (91;99). Wzrost oporu obwodowego przyczynia się do stopniowego wzrostu BP pod koniec fazy II. Faza III, trwająca 1-2 sekundy, to chwilowy, niewielki spadek BP zależny od czynników mechanicznych związanych ze spadkiem ciśnienia w śródpiersiu tuż po zakończeniu próby. W związku z normalizacją ciśnienia intratorakalnego, w fazie IV zwiększa się powrót żylny i wzrasta objętość wyrzutowa (91;99). Ponieważ na początku fazy IV akcja serca jest znacznie wyższa niż przed próbą, pojemność minutowa również wzrasta, co – wraz ze zwiększonym całkowitym oporem obwodowym – przyczynia się do znacznego chwilowego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi do wartości wyższych niż przed próbą (tzw. nadstrzał). Indukuje to odruchową

bradykardię, zależną od aktywacji układu przywspółczulnego. Jej wielkość jest miarą czynności odruchu z baroreceptorów i wagalnej kontroli czynności serca (91;101). Ponadto, próbę Valsalvy wykorzystuje się niekiedy do oceny czynności układu współczulnego, analizując zmiany BP w końcowym okresie fazy II i wielkość nadstrzału w fazie IV (91).

W czasie testu uczestnicy badania byli proszeni o dmuchanie do ustnika połączonego z manometrem i utrzymanie ciśnienia ok. 40 mmHg przez 15 sekund. Skala manometru i aktualne ciśnienie były widoczne dla badanych, dzięki czemu mogli oni kontrolować siłę wydechu przez cały czas trwania testu. Dla zapewnienia wiarygodności pomiarów, badanie wykonano u każdego z uczestników dwukrotnie (91;101). Przed właściwym badaniem, uczestnicy zostali dokładnie poinstruowani i wykonali krótki test próbny. Zmiany akcji serca w teście Valsalvy oceniono ilościowo obliczając współczynnik Valsalvy (ang.: *Valsalva ratio*, *VR*). Wyraża on iloraz najdłuższego odstępu R-R zarejestrowanego w ciągu pierwszych 20 sekund fazy IV (po obniżeniu ciśnienia w śródpiersiu do wartości sprzed próby) do najkrótszego zarejestrowanego RRI w fazie II testu (99;101;144). Do analizy wzięto średnią wartość VR z dwóch pomiarów (101;145), którą porównano pomiędzy grupami pacjentów a grupą kontrolną oraz odniesiono do odpowiednich wartości normatywnych dla danego wieku uczestnika (101).

#### **3.4.4. Analiza zmienności odstępów R-R i ciśnienia tętniczego krwi podczas czynnej pionizacji**

Zmienność RRI i BP można oceniać podczas pionizacji czynnej lub pionizacji biernej (na stole pionizacyjnym). Przyjęcie pozycji pionowej wiąże się ze zmianą rozkładu siły grawitacji działającej na krew znajdującą się w naczyniach. Ułożenie ciała w przybliżeniu zgodne z kierunkiem działania siły grawitacji powoduje przemieszczenie istotnej objętości krwi (300-900 ml) do naczyń kończyn dolnych (91;146) i krążenia trzewnego (101;147-152). W czasie pionizacji czynnej, aktywacja mięśni szkieletowych indukuje wzrost przepływu krwi w tych mięśniach poprzez spadek oporu naczyniowego, co przyczynia się do dodatkowego przesunięcia objętości krwi do kończyn dolnych oraz do spadku całkowitego oporu obwodowego. Powoduje to chwilowy, dodatkowy spadek BP, charakterystyczny dla pionizacji czynnej, nie obserwowany natomiast w przypadku pionizacji biernej (153). Ponadto, przesunięcie krwi do kończyn dolnych wiąże się ze

wzrostem ciśnienia hydrostatycznego w żyłach stóp do około 90 mmHg (91), co powiększa gradient ciśnień pomiędzy przestrzenią wewnątrz i zewnątrznaczyniową i powoduje zwiększone przesiękanie płynu do przestrzeni pozanaczyniowej (147;154).

Adaptacja układu sercowo-naczyniowego do opisanych zmian odbywa się już w pierwszych sekundach pionizacji. Aktywacja mięśni kończyn dolnych oraz ścian jamy brzusznej w czasie czynnej pionizacji powoduje ucisk naczyń żylnych i przesunięcie krwi z żył w kierunku serca (mechanizm pompy mięśniowej), do pewnego stopnia również ucisk naczyń tętniczych oporowych, a także przyczynia się do wzrostu ciśnienia w jamie brzusznej (91;153). Wynikiem tych zmian jest wzrost powrotu żylnego, objętości wyrzutowej, a następnie pojemności minutowej. Spadek BP podczas pionizacji jest związany z osłabieniem pobudzenia baroreceptorów (odbarczeniem baroreceptorów) i wywołuje zmiany odruchowe o charakterze presyjnym. Dochodzi do obniżenia napięcia układu przywspółczulnego, co w ciągu kilku sekund prowadzi do wzrostu akcji serca, dalszego wzrostu objętości minutowej i normalizacji, a nawet chwilowego nadstrzału ciśnienia tętniczego krwi w ciągu następnych sekund (146;153). W ciągu kolejnych kilkunastu sekund dochodzi do wzrostu napięcia wolniej aktywowanego układu współczulnego (99;101), co przejawia się głównie wzrostem całkowitego oporu obwodowego i prowadzi do dalszego stopniowego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi. Ciśnienie tętnicze i częstość rytmu serca stabilizują się po około 30 sekundach od pionizacji (153). Kolejne kilka minut pionizacji to dalsza faza stabilizacji zależna od sercowo-naczyniowego układu wegetatywnego, głównie współczulnego. Obserwuje się umiarkowany wzrost ciśnienia tętniczego rozkurczowego i akcji serca.

W miarę upływu czasu zwiększa się jednak objętość płynu przenikającego do przestrzeni okołonaczyniowej wskutek opisanych powyżej hydrostatycznych zmian ciśnienia w kończynach dolnych. Zjawisko to jest bardziej nasilone w czasie pionizacji biernej, kiedy to, ze względu na ułożenie osoby badanej na stole pionizacyjnym i mniejszy niż w czasie czynnej pionizacji kąt nachylenia w stosunku do podłoża (60-70°), aktywacja mięśni kończyn dolnych, a tym samym mechanizm pompy mięśniowej, ograniczone są do minimum. Poza aktywacją układu współczulnego zależną od odruchu z baroreceptorów, dwa inne ważne mechanizmy przyczyniają się do utrzymania prawidłowego BP i redukcji przesunięcia płynów do przestrzeni pozanaczyniowej. Z jednej strony, wzrost ciśnienia w żyłach kończyn dolnych aktywuje lokalny odruch włókienkowy żylny-tętniczkowy (ang.: *venoarteriolar reflex*, *VAR*) prowadząc do skurczu tętniczek, a tym samym do wzrostu oporu obwodowego i spadku napływu krwi do kończyn dolnych (153;155).

Ocenia się, że odruch żylny-tętniczkowy może zwiększyć opór obwodowy w czasie pionizacji nawet o 40% (153;155). Drugi z mechanizmów wiąże się ze zwiększeniem napięcia mięśniówki ścian naczyń powodowanym wzrostem ciśnienia żylnego w kończynach dolnych, co indukuje skurcz zależny od mechanizmów miogennych (91;147). Odruch żylny-tętniczkowy oraz reakcja miogenna mięśniówki naczyń żylnych przyczyniają się w efekcie do obniżenia ciśnienia hydrostatycznego w żyłach kończyn dolnych i zmniejszenia utraty płynu do przestrzeni zewnątrznaczyniowej, a sam skurcz naczyń żylnych przyczynia się dodatkowo do zwiększenia powrotu żylnego (91;153;155). Faza stabilizacji aktywności układu autonomicznego zachodząca po ok. 30 sekundzie od momentu pionizacji przebiega podobnie w przypadku pionizacji czynnej i biernej (91).

Od ok. 5 minuty od chwili pionizacji i podczas przedłużonego przebywania w pozycji stojącej lub podczas przedłużonej pionizacji na stole pionizacyjnym utrzymuje się nieco wzmożone napięcie układu współczulnego, lecz nie dochodzi do większych wahań BP ani częstości rytmu serca. W regulacji ciśnienia tętniczego krwi zaczynają natomiast odgrywać rolę dodatkowo mechanizmy humoralne – dochodzi do aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz wzrostu poziomu amin katecholowych w osoczu (91;101).

Celem oceny podstawowej odpowiedzi sercowo-naczyniowego układu vegetatywnego współczulnego i przywspółczulnego na pionizację, wykonuje się krótkie (ok. 5 minut) testy pionizacji, ponieważ dłuższa pionizacja wiąże się z wpływem dodatkowych czynników na BP i RRI i jednoznaczna ocena czynności układu autonomicznego na podstawie tych wartości i parametrów ich zmienności byłaby utrudniona (153). Taka długość testu, zarówno pionizacji czynnej jak i biernej, wystarcza również do oceny wydolności mechanizmów vegetatywnych, odpowiedzialnych za utrzymanie prawidłowego ciśnienia tętniczego krwi i akcji serca w pozycji pionowej i pozwala na diagnostykę ewentualnej obecności niedociśnienia ortostatycznego. Wstawanie z pozycji leżącej, w przeciwieństwie do testu pochyleniowego na stole pionizacyjnym, odbywa się w stosunkowo krótkim czasie i jest związane z gwałtowniejszymi i większymi zmianami ciśnienia tętniczego krwi oraz częstości rytmu serca w ciągu pierwszych sekund. Dlatego test pionizacji czynnej lepiej nadaje się do oceny nawet niewielkiego stopnia zaburzeń czynności układu autonomicznego, zwłaszcza przywspółczulnego, które mogą ujawniać się w początkowej fazie pionizacji (91).

Ewing i wsp. wykazali, że maksymalny wzrost akcji serca bezpośrednio po wstaniu występuje po kilkunastu sekundach, około 15 cyklu serca, a odruchowe, zależne od



odruchu z baroreceptorów, zwolnienie akcji serca wywołane normalizacją lub nadstrzałem BP, jest największe ok. 30 cyklu serca. Celem ilościowej oceny odpowiedzi akcji serca na pionizację czynną, Ewing i wsp. wprowadzili współczynnik 30:15 (90;131;144;146), który oblicza się jako iloraz najdłuższego odstępu R-R około 30 cyklu serca od chwili pionizacji do najkrótszego odstępu R-R ok. 15 cyklu serca od momentu przyjęcia przez badanego pozycji stojącej (90;131;144;146). Jest on przede wszystkim miarą czynności kardiowagalnej (146;153;156).

Zmiany ciśnienia tętniczego krwi w czasie pionizacji zależą głównie od wzrostu oporu obwodowego i są miarą czynności sercowo-naczyniowego układu współczulnego (91). W czasie testu oceniano różnicę pomiędzy wartościami najniższego zarejestrowanego skurczowego i rozkurczowego (ang.: *diastolic blood pressure, DBP*) ciśnienia tętniczego krwi w czasie pierwszych 3 minut pionizacji, a średnimi wartościami SBP i DBP zarejestrowanymi w spoczynku przed pionizacją. Wartości te ( $\Delta$ SBP,  $\Delta$ DBP) zostały porównane pomiędzy grupami uczestników badania. Według kryteriów Consensus Committee of American Autonomic Society and American Academy of Neurology z 1996 roku, za nadmierny spadek ciśnienia tętniczego krwi – niedociśnienie ortostatyczne – uznaje się spadek skurczowego ciśnienia tętniczego o co najmniej 20 mmHg lub spadek ciśnienia tętniczego rozkurczowego o co najmniej 10 mmHg w ciągu pierwszych 3 minut od chwili pionizacji (97).

### **3.5. Wizualna stymulacja emocjonalna**

Pierwsza część tego etapu badania miała na celu ocenę, jakie zmiany w czynności układu sercowo-naczyniowego mają miejsce w pierwszych chwilach od zadziałania bodźca emocjonalnego, tj. bezpośrednio po wzbudzeniu stanu emocjonalnego. W tym celu zastosowano wizualną stymulację emocjonalną z użyciem standardowych obrazów w formie przeźroczy prezentowanych przez stosunkowo krótki, 20-sekundowy okres. W drugiej części badania oceniano wpływ stymulacji emocjonalnej na modulację napięcia sympatycznego i parasympatycznego sercowo-naczyniowego układu autonomicznego. Wymagało to, ze względu na użycie metod analizy spektralnej, zastosowania dłuższego, 2-minutowego okresu stymulacji.

Wizualna stymulacja emocjonalna pozwala na wywołanie spontanicznej ekspresji emocji zarówno u osób zdrowych, jak i osób z uszkodzeniami różnych struktur ośrodkowego układu nerwowego (75). Technika ta, o dobrze potwierdzonej skuteczności i powtarzalności (66;75;118), polega na prezentacji przeźroczy ze zdjęciami przedstawiającymi sceny o pewnym ładunku emocjonalnym, przyjemnym, nieprzyjemnym lub neutralnym. Obrazy takie mogą indukować np. smutek, radość, odrazę, a także przedstawiać treści obojętne. Skuteczność i powtarzalność zestawów takich przeźroczy w wywoływaniu poszczególnych stanów emocjonalnych, ocenianych m.in. na podstawie doznań subiektywnych, zmian ekspresji twarzy, czy prozodii, została potwierdzona w licznych badaniach na przestrzeni wielu lat (66;75;118;157-159). Wykazano również wpływ wizualnej stymulacji emocjonalnej na częstość rytmu serca i aktywność elektrodemalną, towarzyszące indukowanym emocjom (66).

### **3.5.1. Prezentacja wizualnych bodźców emocjonalnych – stymulacja krótkotrwała**

Obrazy w formie przeźroczy zaprojektowane do wywoływania stanów emocjonalnych o różnej wartości (przyjemne, nieprzyjemne) oraz obrazy o treści neutralnej były prezentowane ochotnikom przy użyciu projektora przeźroczy (SONY Caramate) na ekranie znajdującym się na wprost osób badanych w odległości ok. 3 metrów (75;157;158). Dwa obrazy o wartości pozytywnej (o treści przyjemnej mającej wywołać odczucie szczęścia, radości: śmiejąca się grupa dzieci; matka z dzieckiem na pikniku na łące), dwa o wartości negatywnej (o treści nieprzyjemnej mającej wywołać uczucie smutku: głodujące dziecko; sceneria wojny – płacząca matka trzymająca ranne dziecko na rękach) oraz dwa obrazy neutralne (dwa różne fragmenty krajobrazu), w losowo dobranej kolejności, były prezentowane każdemu z ochotników przez okres 20 sekund każdy (75;157;158). Prezentacja obrazów neutralnych została zastosowana celem odróżnienia rzeczywistej reakcji emocjonalnej (w tym reakcji układu autonomicznego) na treść przeźrocza o wartości przyjemnej bądź nieprzyjemnej od reakcji na sam fakt wyświetlenia przeźrocza o pewnej treści (reakcja orientacji, analiza treści obrazu) (75;157;158). Zestaw tych slajdów był wykorzystywany w uprzednio opublikowanych badaniach (75;118;157). Po prezentacji każdego obrazu, ochotnicy byli proszeni o krótkie opisanie swojej reakcji emocjonalnej, skategoryzowanie swoich odczuć jako "przyjemne", "obojętne" lub "nieprzyjemne" oraz określenie ich natężenia w 7-punktowej skali Likerta (1 – "niezwykle nieprzyjemne", 2 – "umiarkowanie nieprzyjemne", 3 – "trochę nieprzyjemne";

4 – "obojętne"; 5 – "trochę przyjemne", 6 – "umiarkowanie przyjemne", 7 – "niezwykle przyjemne"). Pomiedzy cyklami prezentacji kolejnych obrazów zostały zachowane 1-minutowe odstępy czasowe. U każdego z uczestników, natężenie odczuć emocjonalnych mierzone w skali Likerta zostało uśrednione dla obrazów każdego rodzaju. Zmienne zarejestrowane podczas stymulacji obrazami o treści przyjemnej, której efekty zostały określone przez uczestników jako obojętne lub nieprzyjemne (tj. wynik  $\leq 4$  w skali Likerta), nie zostały włączone do analizy. Analogicznie, zmienne zarejestrowane podczas stymulacji obrazami mającymi indukować odczuwanie smutku, której efekty zostały określone przez uczestników jako obojętne lub przyjemne (tj. wynik  $\geq 4$  w skali Likerta), również nie zostały włączone do analizy.

### **3.5.2. Prezentacja wizualnych bodźców emocjonalnych – stymulacja przedłużona**

Celem oceny współczulnej i przywspółczulnej modulacji układu wegetatywnego, uczestnikom badania prezentowano dodatkowo 2 obrazy, jeden o wartości pozytywnej (radość: dziecko zbierające kwiaty) i jeden o wartości negatywnej (smutek: płaczące, wyniszczone dziecko opierające się o łaskę), przez 2 minuty każdy. Procedura ta miała na celu wywołanie dłużej trwającego stanu emocjonalnego i umożliwienie zastosowania metod analizy spektralnej celem dokładniejszej oceny zmian czynności układu autonomicznego w czasie trwania stanów emocjonalnych u osób zdrowych i u chorych. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami (85), długość segmentu zapisu poddanego analizie widmowej metodą autoregresji powinna być co najmniej kilkakrotnie dłuższa od długości fali odpowiadającej dolnej granicy analizowanego przedziału widma (85). Dlatego też, do oceny zmienności sygnałów biologicznych w przedziale zarówno wysokich jak i niskich częstotliwości przy użyciu metody autoregresji potrzebny jest zapis co najmniej 1.5-minutowy (dolna granica zakresu LF: 0.04 Hz = 2.4 cykli/min.). Segment zapisu nie powinien być przy tym zbyt długi ze względu na konieczność zachowania stacjonarności rejestrowanych sygnałów (85;92). Z tego względu oraz biorąc pod uwagę charakter i technikę stymulacji z użyciem zdjęć o określonym ładunku emocjonalnym, zastosowano 2-minutowy okres prezentacji slajdów. Pomiedzy prezentacjami kolejnych obrazów zostały zachowane 3-minutowe odstępy czasowe. Podobnie jak w przypadku krótkotrwałej stymulacji emocjonalnej, po wyświetleniu każdego z przeźroczy, ochotnicy zostali poproszeni o krótkie opisanie swojej reakcji emocjonalnej, skategoryzowanie swoich odczuć jako "przyjemne", "obojętne" lub "nieprzyjemne" oraz określenie ich natężenia

w 7-punktowej skali Likerta. Przypadki, w których efekt stymulacji obrazem o treści przyjemnej został określony jako obojętny lub nieprzyjemny (tj. wynik  $\leq 4$  w skali Likerta), nie zostały włączone do analizy. Analogicznie, przypadki, kiedy efekt stymulacji obrazem mającym indukować odczuwanie smutku został określony jako obojętny lub przyjemny (tj. wynik  $\geq 4$  w skali Likerta), również nie zostały włączone do analizy.

### 3.6. Monitorowane parametry

W czasie spoczynku, prób prowokacyjnych i wizualnej stymulacji emocjonalnej rejestrowano w sposób ciągły następujące parametry: odstępy R-R i częstość rytmu serca na podstawie zapisu elektrokardiograficznego 3-odprowadzeniowego, rejestrowanego z powierzchni klatki piersiowej poprzez 5 standardowych elektrod powierzchniowych, przy użyciu aparatu EKG zintegrowanego z kardiomonitorem (Colin Pilot<sup>®</sup>, San Antonio, TX, USA); skurczowe (SBP), rozkurczowe (DBP) i średnie (*ang.: mean blood pressure, MBP*) ciśnienie tętnicze krwi mierzone na lewej tętnicy promieniowej w okolicy nadgarstka, ułożonego na poziomie serca za pomocą specjalnego stabilizatora; pomiaru dokonywano metodą nieinwazyjnej tonometrii aplanacyjnej przy użyciu aparatu zintegrowanego z kardiomonitorem (Colin Pilot<sup>®</sup>, San Antonio, TX, USA); wyposażonego w czujnik składający się z 32 równo rozmieszczonych elementów piezoelektrycznych, które przeliczają zmiany napięcia ściany tętnicy promieniowej w miejscu pomiaru na ciśnienie tętnicze krwi według wcześniejszej kalibracji ze standardowym pomiarem sfigmomanometrycznym na tętnicy ramiennej, która odbywa się zarówno na początku badania, jak i w określonych interwałach czasowych w jego trakcie zapewniając wiarygodne wartości pomiarowe (160;161); częstość oddechów oraz objętość oddechowa (*ang. tidal volume, TV*) rejestrowane z wykorzystaniem metody pletyzmografii indukcyjnej (Respirace<sup>™</sup> Calibrator<sup>®</sup>, Ambulatory Monitoring, Ardsley, NY, USA) polegającej na rejestracji zmian objętości klatki piersiowej za pomocą elastycznych pasów (piersiowego oraz brzuszego) i przeliczeniu tych wartości na objętość oddechową po wcześniejszej kalibracji; końcowo-wydechowy poziom dwutlenku węgla w wydychanym powietrzu (*ang.: end-tidal carbon dioxide, ETCO<sub>2</sub>*) monitorowany przez cewnik donosowy z zastosowaniem urządzenia wykorzystującego metodę spektrometrii masowej, zintegrowanego z kardiomonitorem (Colin Pilot<sup>®</sup>, San Antonio, TX, USA); wysycenie

hemoglobiny tlenem we krwi obwodowej (saturacja, SatO<sub>2</sub>) mierzone za pomocą pulsoksymetru zintegrowanego z kardiomonitorem (Colin Pilot<sup>®</sup>, San Antonio, TX, USA) wykorzystującego zmiany charakterystyki absorpcji światła przez hemoglobinę utlenowaną i nieutlenowaną.

### **3.7. Rejestracja i analiza danych**

Zarejestrowane sygnały analogowe zostały przetworzone na sygnały cyfrowe z częstotliwością próbkowania 300 Hz i zapisane w pamięci komputera (Macintosh PowerBook, Apple Inc., USA). Następnie, przy użyciu odpowiedniego programu komputerowego, w zapisie EKG zostały zidentyfikowane zespoły QRS. W dalszej kolejności utworzone zostały szeregi czasowe (ang. *time series*) dla odstępów R-R, sygnałów ciśnienia tętniczego krwi (skurczowego, rozkurczowego i średniego), oddychania, ETCO<sub>2</sub> i SatO<sub>2</sub> stanowiące podstawę dla dalszej analizy w domenach czasowej i częstotliwościowej (92).

#### **3.7.1. Analiza w domenie czasowej**

Analiza w domenie czasowej obejmowała obliczenie wartości średnich zarejestrowanych sygnałów biologicznych oraz ocenę ich zmienności na podstawie opisanych powyżej współczynników w warunkach spoczynkowych oraz w odpowiedzi na standardowe manewry prowokacyjne (testy: pogłębionych oddechów z częstotliwością 6 cykli/minutę, Valsalvy, czynnej pionizacji). Wartości te zostały porównane pomiędzy chorymi z uszkodzeniem lewostronnym VMPFC, uszkodzeniem prawostronnym VMPFC i osobami zdrowymi.

Następnie, obliczono wartości średnie dla poszczególnych sygnałów zarejestrowanych podczas 20-sekundowej i 2-minutowej prezentacji obrazów oraz podczas odpowiednich okresów spoczynkowych poprzedzających stymulację emocjonalną.

Celem oceny bezpośrednich efektów stymulacji emocjonalnej w obrębie każdej z grup badanych, odpowiedzi układu sercowo-naczyniowego na 20-sekundową prezentację obrazów porównano do 20-sekundowego okresu spoczynkowego bezpośrednio

poprzedzającego prezentację danego przeźrocza. Ponadto, oznaczono zmiany (różnice) wartości rejestrowanych parametrów obliczając różnicę pomiędzy wartościami rejestrowanymi podczas stymulacji a wartościami spoczynkowymi. Nie oznaczano przy tym zmian względnych (procentowych – wyrażających zmiany wartości parametrów jako procent wartości spoczynkowej), ponieważ nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w wartościach spoczynkowych żadnego z parametrów pomiędzy badanymi grupami. Zmiany wyrażające efekty stymulacji przy użyciu obrazów o treści naładowanej emocjonalnie obliczono zatem według wzoru:

$$\Delta X = X_s - X_0$$

gdzie:

$\Delta X$  – zmiana wartości danego sygnału (np. RRI, SBP itd.) w czasie stymulacji danym obrazem w porównaniu z wartością spoczynkową,

$X_s$  – średnia wartość danego sygnału w czasie stymulacji,

$X_0$  – średnia wartość danego sygnału przed stymulacją.

Wartości spoczynkowe poprzedzające wyświetlenie każdego z obrazów o treści przyjemnej, wartości parametrów zarejestrowanych podczas obu tych stymulacji oraz zmiany (różnice) wartości rejestrowanych parametrów pomiędzy stymulacjami o treści przyjemnej a bezpośrednio poprzedzającymi je okresami spoczynkowymi, zostały uśrednione u każdego z uczestników badania. Podobna procedura została zastosowana w przypadku obrazów o treści nieprzyjemnej i obrazów neutralnych (66;162). Zmiany wartości parametrów wywołane stymulacją emocjonalną każdego rodzaju zostały porównane pomiędzy grupą chorych z uszkodzeniami VMPFC po stronie lewej, grupą chorych z uszkodzeniami VMPFC po stronie prawej a grupą kontrolną.

### **3.7.2. Analiza w domenie częstotliwościowej i ocena czułości odruchu z baroreceptorów**

Analizie w domenie częstotliwościowej został poddany 5-minutowy spoczynkowy zapis podstawowy zarejestrowany na samym początku badania, który użyto również do

opisanej wcześniej analizy spoczynkowej zmienności RRI w domenie czasowej, oraz trzy 2-minutowe fragmenty szeregów czasowych uzyskanych podczas procedury przedłużonej stymulacji emocjonalnej: spoczynkowy oraz zarejestrowane podczas prezentacji obrazu o treści przyjemnej (radość) i o treści nieprzyjemnej (smutek). Oscylacje skurczowego, rozkurczowego i średniego ciśnienia tętniczego krwi oraz odstępów R-R zostały oznaczone w zapisach zarejestrowanych w spoczynku i podczas obu rodzajów stymulacji emocjonalnej na podstawie analizy spektralnej wykorzystującej algorytm autoregresji (91;92). Na podstawie tej analizy, zidentyfikowane zostały piki oscylacji w zakresie niskich i wysokich częstotliwości w zakresach odpowiednio 0,04-0,14 Hz i 0,15-0,5 Hz dla RRI i w zakresie niskich częstotliwości dla BP. Wartości mocy widma oscylacji sygnałów ciśnienia tętniczego krwi i odstępów R-R dla tych częstotliwości pozwoliły na ocenę poziomu modulacji współczulnej i przywspółczulnej sercowo-naczyniowego układu wegetatywnego (85;88;91;92;94;163-165).

Ponieważ zmiany aktywności układu wegetatywnego mogą być związane ze zmianami wielkości oscylacji RRI w obrębie całego zakresu widma, tj. powodować zmiany wartości całkowitej mocy widma, przeto zmiany wartości  $LF_{RRI}$  i  $HF_{RRI}$  mogą wynikać nie tyle ze zmian napięcia układu współczulnego i/lub przywspółczulnego, co z samego faktu zmniejszenia się lub zwiększenia całkowitej mocy widma (85;91). Celem zminimalizowania wpływu całkowitej mocy widma na ocenę czynności układu wegetatywnego i analizę równowagi pomiędzy sercowo-naczyniowym układem wegetatywnym współczulnym i przywspółczulnym, obliczono również znormalizowane wartości mocy widm RRI dla przedziałów LF i HF jako procentowy udział  $LF_{RRI}$  i  $HF_{RRI}$  w całkowitej mocy widma będącej sumą mocy widm dla zakresu obejmującego LF i HF, czyli od 0,04 do 0,5 Hz (85;91;166). Fizjologiczne znaczenie komponentów zmienności RRI w zakresie bardzo niskich i ultra-niskich częstotliwości (ang.: *very low frequency*, *VLF* i *ultra-low frequency*, *ULF*), mieszczących się w zakresach 0,003-0,04 Hz (*VLF*) i poniżej 0,003 Hz (*ULF*) jest niejasne, a ponadto ich wiarygodne oszacowanie i ocena w stosunkowo krótkich zapisach wykonanych w niniejszej pracy byłyby niemożliwe (85). Dlatego nie przeprowadzono analizy oscylacji rejestrowanych sygnałów w tych przedziałach i nie wzięto ich pod uwagę przy obliczeniach całkowitej mocy widma.

Krzyżowa analiza spektralna i oznaczenie indeksu  $\alpha$ , jako metoda oceny BRS nie wymaga zaangażowania i współpracy badanego oraz umożliwia analizę odruchu

z baroreceptorów w różnych warunkach eksperymentalnych, takich jak zmiany pozycji ciała, wysiłek fizyczny czy wykonywanie innych procedur (111-114). Dlatego, w niniejszej pracy użyto tej właśnie metody celem wyznaczenia czułości odruchu z baroreceptorów podczas przyjemnych i nieprzyjemnych stanów emocjonalnych indukowanych u uczestników badania przez przedłużoną prezentację odpowiednich obrazów.

Krzyżowa analiza spektralna i określenie koherencji zostało przeprowadzone dla pary sygnałów SBP i RRI. Przy koherencji przekraczającej wartość 0,5, obliczona została czułość odruchu z baroreceptorów (BRS) według wzoru (91;92;111;163;165):

$$BRS = indeks \alpha = \sqrt{\frac{LF_{RRI}}{LF_{SBP}}}$$

gdzie:

BRS – czułość odruchu z baroreceptorów (indeks  $\alpha$ ), określana jako wzmocnienie pomiędzy oscylacjami SBP, a oscylacjami RRI w paśmie niskich częstotliwości. Jednostką BRS jest: [ms mmHg<sup>-1</sup>].

LF<sub>RRI</sub> – wartość mocy widma sygnału RRI (sygnał wyjścia) w zakresie niskich częstotliwości (ang. *low frequency power*), wyrażana w [ms<sup>2</sup>].

LF<sub>SBP</sub> – wartość mocy widma sygnału SBP (sygnał wejścia) w zakresie niskich częstotliwości, wyrażana w [mmHg<sup>2</sup>].

Efekty przedłużonej stymulacji emocjonalnej indukującej radość i smutek mogą utrzymywać się różnie długo; podobnie, czas powrotu czynności układu autonomicznego do stanu wyjściowego po ustaniu działania bodźców emocjonalnych może być różny w przypadku przyjemnych i nieprzyjemnych stanów emocjonalnych (68;167). W związku z tym, wartości parametrów modulacji sercowo-naczyniowego układu autonomicznego, a także wartości średnie rejestrowanych sygnałów, ocenianych podczas prezentacji obrazu zawierającego treść o wartości pozytywnej i obrazu o treści negatywnej, zostały porównane do wartości spoczynkowych ocenionych dla jednego, 2-minutowego, najbardziej stacjonarnego fragmentu zapisu podstawowego zarejestrowanego przed wyświetleniem obu slajdów. Podobnie obliczona została zmiana (różnica) wartości poszczególnych zmiennych w czasie każdego rodzaju stymulacji w odniesieniu do



wartości spoczynkowych zarejestrowanych przed przedłużoną prezentacją obrazów (wg podanego powyżej wzoru). Zapisy spoczynkowe i efekty stymulacji emocjonalnej (obliczone zmiany, czyli różnice wartości parametrów) zostały następnie porównane pomiędzy grupą kontrolną a grupami pacjentów z lewostronnym i prawostronnym uszkodzeniem brzuszo-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej.

### **3.8. Opracowanie statystyczne wyników**

Opisane w badaniu zmienne zostały przedstawione, jeśli nie zaznaczono inaczej, jako wartość średniej arytmetycznej  $\pm$  błąd standardowy średniej (ang. *standard error of the mean, SE*).

Ze względu na małą liczebność uczestników w obu podgrupach chorych, związaną z niewielką częstością występowania izolowanych jednostronnych uszkodzeń brzuszo-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej, ocena normalności rozkładu zmiennych na podstawie odpowiednich testów (np. Kolmogorowa-Smirnowa) w populacji, z której pochodziły próby nie daje jednoznacznych wyników (168;169). Wiadomo jednak, że parametry takie jak długość odstępów R-R (i akcja serca) czy ciśnienie tętnicze krwi mają w populacji rozkład normalny (168). Ponieważ wybór pomiędzy testami parametrycznymi a nieparametrycznymi zależy od rodzaju rozkładu danych w populacji, z której pochodzi badana próba (168;169), w niniejszej pracy, do oceny zmian czynności układu autonomicznego zastosowano testy parametryczne. Znany jest również fakt, że wartości mocy widm takich sygnałów jak RRI i BP przyjmują często układ skośny (92;170), co miało także miejsce w przypadku danych zebranych w niniejszej pracy. Dlatego, celem uzyskania rozkładu zbliżonego do normalnego, moce widm RRI, SBP, DBP i MBP przekształcono logarytmicznie obliczając logarytm naturalny z tych wartości, a następnie użyto testów parametrycznych do oceny zmian w zakresie tych parametrów (92;168-170).

Celem oceny bezpośredniego, krótkotrwałego wpływu stymulacji emocjonalnej o charakterze pozytywnym, negatywnym i obojętnym na czynność sercowo-naczyniowego układu autonomicznego w grupie osób zdrowych oraz grupach chorych z lewostronnym i chorych z prawostronnym uszkodzeniem brzuszo-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej, porównano uśrednione wartości zmiennych zarejestrowanych podczas 20-sekundowych prezentacji dwóch obrazów każdego rodzaju do uśrednionych wartości

tych zmiennych zarejestrowanych podczas odpowiednich, poprzedzających te prezentacje okresów spoczynkowych używając testu t-Studenta dla zmiennych zależnych.

Wpływ przedłużonego oddziaływania pozytywnych i negatywnych bodźców emocjonalnych na modulację współczulną i przywspółczulną czynności sercowo-naczyniowego układu autonomicznego w badanych grupach został oceniony na podstawie analizy trzech faz eksperymentu obejmujących następujące 2-minutowe okresy: spoczynkowy, stymulacja emocjonalna o charakterze przyjemnym, stymulacja emocjonalna o charakterze nieprzyjemnym. Istotność różnic pomiędzy tymi okresami w obrębie badanych grup badano przy pomocy jednoczynnikowej analizy wariancji dla pomiarów powtarzanych (ang.: *repeated measures analysis of variance, RM-ANOVA*) z zastosowaniem testu Tukey'a w analizie post-hoc w przypadkach stwierdzenia poziomu istotności statystycznej  $p < 0,05$  na podstawie RM-ANOVA.

Porównania zmian w zakresie zarejestrowanych parametrów w odpowiedzi na poszczególne rodzaje stymulacji (tj. różnic pomiędzy wartościami średnimi podczas stymulacji i w spoczynku) pomiędzy trzema badanymi grupami osób dokonano stosując jednoczynnikową analizę wariancji dla zmiennych niezależnych (ang.: *one-way analysis of variance, ANOVA*) z wykorzystaniem testu Tukey'a w analizie post-hoc w przypadkach stwierdzenia poziomu istotności statystycznej  $p < 0,05$  na podstawie ANOVA.

Ponieważ skala Likerta jest skalą nieciągłą, a wyniki ocen w tej skali przyjmują jedynie wartości całkowite w przedziale od 1 do 7, do porównania natężenia odczuć emocjonalnych pomiędzy badanymi grupami użyto nieparametrycznego odpowiednika jednoczynnikowej analizy wariancji (ANOVA rang Kruskala-Wallisa) z użyciem testu Dunn'a w analizie post-hoc, jeśli wynik analizy Kruskala-Wallisa wskazywał na obecność istotnych różnic pomiędzy grupami. Tę samą analizę zastosowano do porównania pomiędzy grupami wyników kwestionariusza Spielbergera.

Poziom  $p < 0,05$  został przyjęty jako istotny statystycznie. Obliczenia przeprowadzono przy użyciu skomputeryzowanego pakietu statystycznego GraphPad Prism 4<sup>®</sup> (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA).

## 4. WYNIKI

### 4.1. Opis populacji badanej

Charakterystykę obu badanych grup chorych pod względem wieku, płci oraz etiologii uszkodzenia brzuszo-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej przedstawiono w Tabeli 1. Jak wspomniano, u żadnego z chorych nie wystąpił jakikolwiek napad padaczkowy przez co najmniej pół roku przed wykonanymi badaniami opisanymi w niniejszej pracy. Badane podgrupy chorych nie różniły się pod względem rodzaju uszkodzeń VMPFC ani rodzaju napadów padaczkowych.

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy średnią wieku osób zdrowych, chorych z lewostronnym, a chorych z prawostronnym uszkodzeniem brzuszo-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej. Trzy badane grupy nie różniły się również między sobą pod względem płci (Tabela 1).

Poziom lęku oceniany jako cecha przy użyciu kwestionariusza Spielberga był nieco wyższy u chorych z uszkodzeniem VMPFC po stronie prawej niż u osób zdrowych i chorych z lewostronnym uszkodzeniem VMPFC (osoby zdrowe:  $36,6 \pm 1,7$ ; VMPFC-L:  $36,2 \pm 3,6$ ; VMPFC-P:  $45,9 \pm 3,0$ ; ANOVA rang Kruskala-Wallisa:  $p=0,049$ , testy Dunn'a:  $p>0,05$ ). Natomiast poziom lęku jako stanu emocjonalnego bezpośrednio przed rozpoczęciem procedur badawczych był podobny we wszystkich badanych grupach (osoby zdrowe:  $32,5 \pm 2,1$ ; VMPFC-L:  $34,8 \pm 2,4$ ; VMPFC-P:  $35,4 \pm 3,43$ ; ANOVA rang Kruskala-Wallisa:  $p=0,84$ ).

Tabela 1. Charakterystyka poszczególnych chorych z lewostronnym (L) i prawostronnym (P) uszkodzeniem brzuszno-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej.

Lp.	Wiek (lata)	Płeć	Strona uszkodzenia	Przyczyna uszkodzenia
1	48	M	L	Malformacja tętniczo-żylna
2	55	K	L	Malformacja tętniczo-żylna
3	47	K	L	Zabieg neurochirurgiczny z powodu lekoopornej padaczki
4	64	K	L	Oponiak
5	61	M	L	Ropień mózgu
6	46	M	L	Uraz czaszkowo-mózgowy
7	48	M	P	Uraz czaszkowo-mózgowy
8	52	K	P	Malformacja tętniczo-żylna
9	31	K	P	Ropień mózgu
10	49	K	P	Zabieg neurochirurgiczny z powodu lekoopornej padaczki
11	25	M	P	Uraz czaszkowo-mózgowy
12	40	M	P	Udar niedokrwienny
13	55	M	P	Oponiak

## **4.2. Warunki spoczynkowe**

Spoczynkowe wartości średnie długości odstępów R-R, skurczowego, rozkurczowego i średniego ciśnienia tętniczego krwi, wartości średnie parametrów zmienności tych sygnałów w domenie częstotliwościowej oraz średnie wartości czułości odruchu z baroreceptorów uzyskane w poszczególnych grupach uczestników badania są przedstawione w Tabelach 2 – 4. Wartości koherencji pomiędzy oscylacjami pary sygnałów SBP i RRI w zakresie LF uzyskane w krzyżowej analizie spektralnej były większe niż 0,5 u wszystkich uczestników badania, co pozwoliło na oznaczenie BRS u każdej z badanych osób.

W warunkach spoczynkowych, wartości średnie żadnej z opisanych zmiennych nie różniły się istotnie pomiędzy osobami zdrowymi, chorymi z lewostronnym i chorymi z prawostronnym uszkodzeniem brzuszno-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej (ANOVA:  $p > 0,05$  dla wszystkich zmiennych).

## **4.3. Podstawowe testy czynności sercowo-naczyniowego układu autonomicznego**

Wyniki zastosowanych w niniejszym badaniu standardowych testów prowokacyjnych oceniających czynność odruchową sercowo-naczyniowego układu vegetatywnego są przedstawione w Tabelach 5 – 8. Wyniki tych testów znajdowały się w granicach normy dla danego wieku u wszystkich uczestników badania. Ponadto, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w średnich wartościach parametrów ocenianych w wykonanych testach pomiędzy osobami zdrowymi, chorymi z lewostronnym i chorymi z prawostronnym uszkodzeniem brzuszno-przyśrodkowej części kory mózgowej przedczołowej (ANOVA:  $p > 0,05$  dla wszystkich zmiennych).

Tabela 2. Wartości średnie długości odstępów R-R i parametrów oddechowych oraz parametry analizy widmowej zmienności RRI obliczone u osób zdrowych, u pacjentów z lewostronnym i u pacjentów z prawostronnym uszkodzeniem brzuszno-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej dla 5-minutowego segmentu czasowego zarejestrowanego w warunkach spoczynkowych.

	KONTROLA	VMPFC – L	VMPFC – P	ANOVA
RRI [ms]	863,2 ± 27,8	856,4 ± 47,8	963,0 ± 19,1	n.s.
ln LF <sub>RRI</sub> [ln ms <sup>2</sup> ]	5,9 ± 0,3	5,7 ± 0,8	6,6 ± 0,3	n.s.
ln HF <sub>RRI</sub> [ln ms <sup>2</sup> ]	5,1 ± 0,3	4,6 ± 0,7	6,0 ± 0,5	n.s.
LFnu <sub>RRI</sub> [%]	65,4 ± 6,6	71,6 ± 8,0	58,8 ± 10,4	n.s.
HFnu <sub>RRI</sub> [%]	34,6 ± 6,6	28,4 ± 8,0	41,2 ± 10,4	n.s.
LF <sub>RRI</sub> /HF <sub>RRI</sub> [1]	5,6 ± 2,6	4,8 ± 1,8	6,0 ± 4,4	n.s.
Resp [min <sup>-1</sup> ]	14,8 ± 0,5	12,1 ± 1,5	14,2 ± 0,9	n.s.
TV [ml]	346,0 ± 90,3	342,8 ± 96,6	359,0 ± 102,6	n.s.
ETCO <sub>2</sub> [mmHg]	35,3 ± 1,6	34,2 ± 8,5	37,3 ± 1,3	n.s.
SatO <sub>2</sub> [%]	98,3 ± 0,7	97,6 ± 1,2	99,8 ± 0,6	n.s.

n.s. – różnice nieistotne statystycznie (jednoczynnikowa analiza wariancji dla zmiennych niezależnych, ANOVA); VMPFC–L / VMPFC–P – chorzy z lewostronnym (L) / prawostronnym (P) uszkodzeniem brzuszno-przyśrodkowej części kory mózgowej przedczołowej; RRI – długość odstępu R-R [ms]; ln LF<sub>RRI</sub>, ln HF<sub>RRI</sub> – moce widm sygnału RRI w paśmie niskich (LF) i wysokich (HF) częstotliwości po przekształceniu logarytmicznym – wyrażone jako logarytm naturalny (ln) wartości mocy RRI oznaczonej w analizie autoregresji [ln ms<sup>2</sup>]; LFnu<sub>RRI</sub>, HFnu<sub>RRI</sub> – moce widm RRI w paśmie LF i HF, znormalizowane względem wartości całkowitej mocy widma RRI dla całego zakresu częstotliwości (LF<sub>RRI</sub> + HF<sub>RRI</sub>) [%]; LF<sub>RRI</sub>/HF<sub>RRI</sub> – stosunek mocy widma RRI w paśmie LF do mocy widma RRI w paśmie HF [1]; Resp – częstość oddechów [min<sup>-1</sup>]; TV – objętość oddechowa [ml]; ETCO<sub>2</sub> – końcowo-wydechowe stężenie dwutlenku węgla w powietrzu wydychanym [mmHg]; SatO<sub>2</sub> – wysycenie hemoglobiny tlenem [%]

Tabela 3. Wartości średnie oraz parametry analizy widmowej zmienności ciśnienia tętniczego krwi obliczone u osób w grupie kontrolnej, u pacjentów z lewostronnym i u pacjentów z prawostronnym uszkodzeniem brzuszno-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej dla 5-minutowego segmentu czasowego zarejestrowanego w warunkach spoczynkowych.

	KONTROLA	VMPFC – L	VMPFC – P	ANOVA
SBP [mmHg]	111,8 ± 4,8	117,3 ± 3,1	115,8 ± 7,9	n.s.
ln LF <sub>SBP</sub> [ln mmHg <sup>2</sup> ]	1,4 ± 0,5	1,6 ± 0,5	1,6 ± 0,4	n.s.
DBP [mmHg]	62,9 ± 3,8	68,4 ± 4,9	66,4 ± 4,8	n.s.
ln LF <sub>DBP</sub> [ln mmHg <sup>2</sup> ]	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,2	1,3 ± 0,5	n.s.
MBP [mmHg]	80,5 ± 4,0	85,1 ± 4,0	84,0 ± 5,6	n.s.
ln LF <sub>MBP</sub> [ln mmHg <sup>2</sup> ]	1,5 ± 0,4	1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,5	n.s.

n.s. – różnice nieistotne statystycznie (jednoczynnikowa analiza wariancji dla zmiennych niezależnych, ANOVA); VMPFC–L / VMPFC–P – chorzy z lewostronnym (L) / prawostronnym (P) uszkodzeniem brzuszno-przyśrodkowej części kory mózgowej przedczołowej; SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze krwi [mmHg]; ln LF<sub>SBP</sub> – moc widma sygnału SBP w paśmie niskich częstotliwości po przekształceniu logarytmicznym – wyrażona jako logarytm naturalny (ln) wartości mocy SBP oznaczonej w analizie autoregresji [ln mmHg<sup>2</sup>]; DBP - rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi [mmHg]; ln LF<sub>DBP</sub> – moc widma sygnału DBP w paśmie niskich częstotliwości po przekształceniu logarytmicznym – wyrażona jako logarytm naturalny (ln) wartości mocy DBP oznaczonej w analizie autoregresji [ln mmHg<sup>2</sup>]; MBP – średnie ciśnienie tętnicze krwi [mmHg]; ln LF<sub>MBP</sub> – moc widma sygnału MBP w paśmie niskich częstotliwości po przekształceniu logarytmicznym – wyrażona jako logarytm naturalny (ln) wartości mocy MBP oznaczonej w analizie autoregresji [ln mmHg<sup>2</sup>]

Tabela 4. Wartości średnie mocy widm sygnałów RRI i SBP oraz czułości odruchu z baroreceptorów, wyrażonej jako indeks  $\alpha$ , u osób w grupie kontrolnej, u pacjentów z lewostronnym i u pacjentów z prawostronnym uszkodzeniem brzuszno-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej dla 5-minutowego segmentu czasowego zarejestrowanego w warunkach spoczynkowych.

	KONTROLA	VMPFC – L	VMPFC – P	ANOVA
$LF_{RRI}^{\dagger}$ [ $ms^2$ ]	759,7 ± 192,4	1084 ± 648,8	825,9 ± 243,8	-
$LF_{SBP}^{\dagger}$ [ $mmHg^2$ ]	11,56 ± 5,8	8,42 ± 2,6	7,47 ± 3,1	-
BRS [ $ms\ mmHg^{-1}$ ]	10,3 ± 2,2	10,1 ± 2,3	11,2 ± 2,2	n.s.

n.s. – różnice nieistotne statystycznie (jednoczynnikowa analiza wariancji dla zmiennych niezależnych, ANOVA);  $\dagger$  – analiza statystyczna dla tych parametrów została wykonana po przekształceniu logarytmicznym danych i jest przedstawiona w oddzielnych tabelach; VMPFC–L / VMPFC–P – chorzy z lewostronnym (L) / prawostronnym (P) uszkodzeniem brzuszno-przyśrodkowej części kory mózgowej przedczołowej;  $LF_{RRI}$  – moc widma sygnału RRI w paśmie niskich częstotliwości [ $ms^2$ ];  $LF_{SBP}$  – moc widma sygnału SBP w paśmie niskich częstotliwości [ $mmHg^2$ ]; BRS – czułość odruchu z baroreceptorów wyrażona jako indeks  $\alpha$  – pierwiastek kwadratowy z ilorazu  $LF_{RRI}$  i  $LF_{SBP}$  [ $ms\ mmHg^{-1}$ ]



Tabela 5. Parametry zmienności długości odstępów R-R w domenie czasowej w warunkach spoczynkowych.

	KONTROLA	VMPFC – L	VMPFC – P	ANOVA
RRI [ms]	861,9 ± 31,0	854,3 ± 48,9	972,9 ± 4,9	n.s.
RRI-SD [ms]	34,0 ± 4,8	35,3 ± 10,5	46,9 ± 5,4	n.s.
RMSSD [ms]	26,3 ± 5,4	25,9 ± 9,5	36,1 ± 10,7	n.s.

n.s. – różnice nieistotne statystycznie (jednoczynnikowa analiza wariancji dla zmiennych niezależnych, ANOVA); VMPFC–L / VMPFC–P – chorzy z lewostronnym (L) / prawostronnym (P) uszkodzeniem brzusznoprzyśrodkowej części kory mózgowej przedczołowej; RRI – długość odstępu R-R [ms]; RRI-SD – odchylenie standardowe od wartości średnich RRI [ms]; RMSSD – pierwiastek kwadratowy z wartości średniej z podniesionych do potęgi drugiej różnic pomiędzy kolejnymi RRI [ms]

Tabela 6. Parametry zmienności długości odstępów R-R w domenie czasowej podczas pogłębianego oddychania z częstością 6 cykli na minutę.

	KONTROLA	VMPCFC – L	VMPCFC – P	ANOVA
E/I [1]	1,35 ± 0,06	1,26 ± 0,05	1,29 ± 0,06	n.s.
E–I [ms]	362,7 ± 53,2	296,1 ± 69,1	288,2 ± 47,9	n.s.

n.s. – różnice nieistotne statystycznie (jednoczynnikowa analiza wariancji dla zmiennych niezależnych, ANOVA); VMPFC–L / VMPFC–P – chorzy z lewostronnym (L) / prawostronnym (P) uszkodzeniem brzusznoprzyśrodkowej części kory mózgowej przedczołowej; E/I – iloraz największej i najmniejszej wartości RRI podczas cyklu oddechowego, uśredniony z 5 cykli oddechowych o największej różnicy w RRI pomiędzy fazami wdechu i wydechu [1]; E–I – różnica największej i najmniejszej wartości RRI podczas cyklu oddechowego, uśredniona z 5 cykli oddechowych o największej różnicy w RRI pomiędzy fazami wdechu i wydechu [ms]

Tabela 7. Zmienność długości odstępów R-R w domenie czasowej podczas próby Valsalvy.

	KONTROLA	VMPFC – L	VMPFC – P	ANOVA
VR [1]	1,63 ± 0,08	1,98 ± 0,27	1,61 ± 0,16	n.s.

n.s. – różnice nieistotne statystycznie (jednoczynnikowa analiza wariancji dla zmiennych niezależnych, ANOVA); VMPFC–L / VMPFC–P – chorzy z lewostronnym (L) / prawostronnym (P) uszkodzeniem brzuszno-przyśrodkowej części kory mózgowej przedczołowej; VR – współczynnik Valsalvy [1]

Tabela 8. Parametry zmienności akcji serca, skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w domenie czasowej podczas czynnej pionizacji z pozycji siedzącej. U żadnej z badanych osób nie stwierdzono obecności niedociśnienia ortostatycznego.

	KONTROLA	VMPFC – L	VMPFC – P	ANOVA
30:15 [1]	1,34 ± 0,05	1,28 ± 0,08	1,30 ± 0,04	n.s.
$\Delta$ HR [ $\text{min}^{-1}$ ]	8,7 ± 1,7	7,8 ± 1,5	14,7 ± 5,5	n.s.
$\Delta$ SBP [mmHg]	-11,6 ± 4,7	-7,8 ± 5,4	-12,9 ± 5,3	n.s.
$\Delta$ DBP [mmHg]	-4,9 ± 3,3	-2,9 ± 1,9	-6,7 ± 2,8	n.s.

n.s. – różnice nieistotne statystycznie (jednoczynnikowa analiza wariancji dla zmiennych niezależnych, ANOVA); VMPFC–L / VMPFC–P – chorzy z lewostronnym (L) / prawostronnym (P) uszkodzeniem brzuszno-przyśrodkowej części kory mózgowej przedczołowej; 30:15 – współczynnik 30:15 [1];  $\Delta$ HR – zmiana wartości średniej akcji serca w czasie 3-minutowej pionizacji w porównaniu ze średnią wartością spoczynkową [ $1 \text{ min}^{-1}$ ];  $\Delta$ SBP – największy zanotowany spadek wartości skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w czasie pionizacji w porównaniu ze średnią wartością spoczynkową [mmHg];  $\Delta$ DBP – największy zanotowany spadek wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w czasie pionizacji w porównaniu ze średnią wartością spoczynkową [mmHg]

#### **4.4. Stymulacja wizualnymi bodźcami emocjonalnymi**

##### **4.4.1. Wpływ stymulacji wizualnymi bodźcami o charakterze obojętnym na natężenie odczuć emocjonalnych**

Wszyscy uczestnicy badania określili swoje odczucia emocjonalne towarzyszące prezentacji 2 różnych obrazów o charakterze obojętnym, przedstawiających fragmenty krajobrazu, jako "neutralne" lub "przyjemne". Trzy kobiety i dwóch mężczyzn z grupy kontrolnej oceniło swoje odczucia jako "niezwykle przyjemne" (7 punktów w skali Likerta) w sumie w 8 przypadkach, takiej samej oceny dokonała również jedna kobieta z uszkodzeniem lewostronnym VMPFC w przypadku obu wyświetlanych obrazów neutralnych oraz trzy kobiety z uszkodzeniem prawostronnym VMPFC w przypadku 4 spośród prezentowanych slajdów o treści obojętnej. Dane zarejestrowane w wymienionych przypadkach nie zostały uwzględnione w analizie.

Uśrednione natężenie subiektywnych reakcji emocjonalnych na prezentowane przez 20 sekund bodźce wizualne o wartości neutralnej oceniane w 7-punktowej skali Likerta nie różniło się istotnie pomiędzy osobami zdrowymi ( $5,4 \pm 0,2$ ), chorymi z lewostronnym ( $5,2 \pm 0,3$ ) i chorymi z prawostronnym ( $5,1 \pm 0,4$ ) uszkodzeniem brzuszno-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej (ANOVA rang Kruskala-Wallisa:  $p > 0,05$ ).

##### **4.4.2. Bezpośredni wpływ stymulacji wizualnymi bodźcami o charakterze obojętnym na czynność sercowo-naczyniowego układu autonomicznego**

Uśrednione wartości poszczególnych parametrów zarejestrowanych w czasie 20-sekundowych okresów wyświetlania slajdów o treści obojętnej oraz podczas okresów spoczynku bezpośrednio poprzedzających te prezentacje zostały przedstawione w Tabeli 9. Chociaż część wyświetlanych obrazów została przez uczestników badania oceniona jako przyjemne, oglądanie prezentowanych slajdów nie wywołało istotnych zmian w czynności sercowo-naczyniowego układu autonomicznego w żadnej spośród badanych grup (Tabela 9, Ryciny 1, 2).

Tabela 9. Parametry zarejestrowane w grupie kontrolnej, u pacjentów z lewostronnym i u pacjentów z prawostronnym uszkodzeniem brzusno-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej podczas 20-sekundowej prezentacji wizualnych bodźców o charakterze neutralnym (obojętnym) oraz podczas 20-sekundowego okresu spoczynkowego bezpośrednio poprzedzającego tę prezentację.

	KONTROLA		VMPFC – L		VMPFC – P	
	SPOCZYNEK	OBOJĘTNE	SPOCZYNEK	OBOJĘTNE	SPOCZYNEK	OBOJĘTNE
RRI [ms]	876,7 ± 36,0	880,9 ± 35,5	908,0 ± 37,3	900,1 ± 39,7	951,2 ± 28,5	917,5 ± 37,8
SBP [mmHg]	125,6 ± 6,0	126,9 ± 6,4	112,9 ± 4,6	112,3 ± 5,1	117,9 ± 8,3	121,8 ± 6,4
DBP [mmHg]	67,1 ± 8,0	68,0 ± 7,9	63,6 ± 4,8	62,7 ± 5,1	69,5 ± 5,0	72,6 ± 3,5
MBP [mmHg]	88,3 ± 7,2	89,3 ± 7,2	81,0 ± 4,0	80,2 ± 4,6	86,8 ± 5,9	90,2 ± 3,8
Resp [min <sup>-1</sup> ]	14,9 ± 1,1	15,3 ± 0,9	15,8 ± 2,1	16,1 ± 1,9	13,2 ± 1,3	13,9 ± 1,1
TV [ml]	371,2 ± 76,8	425,7 ± 112,1	561,8 ± 18,7	568,4 ± 50,5	531,0 ± 217,5	488,2 ± 227,5
ETCO <sub>2</sub> [mmHg]	34,1 ± 1,6	33,9 ± 1,5	31,4 ± 4,4	32,7 ± 3,8	33,6 ± 1,2	33,0 ± 1,3
SatO <sub>2</sub> [%]	97,6 ± 0,2	97,0 ± 0,1	98,3 ± 2,8	97,8 ± 2,5	98,6 ± 1,9	98,5 ± 1,8

VMPFC–L / VMPFC–P – chorzy z lewostronnym (L) / prawostronnym (P) uszkodzeniem brzusno-przyśrodkowej części kory mózgowej przedczołowej; R-R – długość odstępu R-R [ms]; SBP – ciśnienie tętnicze krwi skurczowe [mmHg]; DBP – ciśnienie tętnicze krwi rozkurczowe [mmHg]; MBP – ciśnienie tętnicze krwi średnie [mmHg]; Resp – częstość oddechów [min<sup>-1</sup>]; TV – objętość oddechowa [ml]; ETCO<sub>2</sub> – końcowo-wydechowe stężenie dwutlenku węgla w powietrzu wydychanym [mmHg]; SatO<sub>2</sub> – wysycenie hemoglobiny tlenem [%].

#### **4.4.3. Wpływ stymulacji wizualnymi bodźcami emocjonalnymi o wartości pozytywnej na natężenie odczuć emocjonalnych**

Dwie zdrowe osoby oceniły swoje odczucia emocjonalne podczas 20-sekundowej stymulacji jednym ze slajdów o charakterze przyjemnym jako "obojętne". Jedna kobieta z lewostronnym uszkodzeniem brzuszo-przyśrodkowej części kory mózgowej przedczołowej oceniła swoje odczucia podczas oglądania jednego z takich slajdów jako "nieprzyjemne". Dane uzyskane w tych przypadkach nie zostały włączone do analizy. Poza wymienionymi sytuacjami, wszyscy pozostali uczestnicy skategoryzowali swoje odczucia emocjonalne podczas 20-sekundowego i 2-minutowego oglądania slajdów o wartości pozytywnej jako "przyjemne", "radosne", wywołujące wrażenie "szczęścia", "spokoju", "odprężenia". Jednak prezentowane obrazy nie wywołały rozbawienia ani śmiechu u żadnej z badanych osób.

Uśrednione natężenie subiektywnych reakcji emocjonalnych na prezentowane przez 20 sekund bodźce wizualne o wartości pozytywnej oceniane w 7-punktowej skali Likerta nie różniło się istotnie pomiędzy osobami zdrowymi ( $5,92 \pm 0,19$ ), chorymi z lewostronnym ( $6,4 \pm 0,29$ ) i chorymi z prawostronnym ( $5,92 \pm 0,49$ ) uszkodzeniem brzuszo-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej (ANOVA rang Kruskala-Wallisa:  $p > 0,05$ ). Podobnie, nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w natężeniu subiektywnych reakcji emocjonalnych na 2-minutową prezentację obrazu o treści przyjemnej pomiędzy osobami z grupy kontrolnej ( $6,25 \pm 0,22$ ), chorymi z lewostronnym ( $5,83 \pm 0,79$ ) i chorymi z prawostronnym ( $5,29 \pm 0,61$ ) uszkodzeniem VMPFC (ANOVA rang Kruskala-Wallisa:  $p > 0,05$ ).

#### **4.4.4. Bezpośredni wpływ stymulacji wizualnymi bodźcami emocjonalnymi o wartości pozytywnej na czynność sercowo-naczyniowego układu autonomicznego**

Prezentacja slajdów o charakterze przyjemnym trwająca 20 sekund wywołała zmiany RRI, które różniły się istotnie pomiędzy badanymi grupami (ANOVA:  $p < 0,0001$ ). Długość odstępów R-R wzrosła znamienne (tj. akcja serca obniżyła się) w grupie osób zdrowych, nieznacznie wzrosła u chorych z lewostronnym uszkodzeniem brzuszo-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej, natomiast zmniejszyła się istotnie (tj. akcja

serca wzrosła) u chorych z uszkodzeniem VMPFC po stronie prawej (Tabele 10, 11, Rycina 1).

U chorych z prawostronnym uszkodzeniem VMPFC stwierdzono nie tylko przyspieszenie akcji serca, ale także statystycznie istotny wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, podczas gdy SBP nie zmieniło się istotnie w grupie kontrolnej ani u chorych z lewostronnym uszkodzeniem VMPFC (Tabela 10, Rycina 2). Nie zaobserwowano natomiast statystycznie istotnych różnic w wartościach rozkurczowego i średniego ciśnienia tętniczego krwi, częstości oddechów, objętości oddechowej, końcowo-wydechowego stężenia CO<sub>2</sub> w wydychanym powietrzu ani saturacji hemoglobiny tlenem podczas 20-sekundowej ekspozycji na wizualne bodźce emocjonalne o wartości pozytywnej w porównaniu do wartości spoczynkowych w żadnej z trzech badanych grup (Tabela 10). Ponadto, zmiany w zakresie tych parametrów nie różniły się znamiennej pomiędzy badanymi grupami osób (Tabela 11).

#### **4.4.5. Wpływ stymulacji bodźcami emocjonalnymi o wartości negatywnej na natężenie odczuć emocjonalnych**

Wszyscy uczestnicy badania określili swoje odczucia emocjonalne podczas 20-sekundowego i 2-minutowego wyświetlania slajdów o wartości negatywnej jako "nieprzyjemne", wywołujące wrażenie "smutku", "przygnębienia". Jednak tylko u jednej kobiety w grupie kontrolnej i jednej kobiety z prawostronnym uszkodzeniem brzuszno-przyśrodkowej części kory mózgowej przedczołowej, prezentacja jednego z wyświetlanych przez 20 sekund slajdów o wartości negatywnej wywołała płacz, który w obu przypadkach wystąpił podczas ostatnich kilku sekund prezentacji obrazu. Ponadto, u tej samej zdrowej kobiety płacz wystąpił również po 2-minutowej prezentacji przeźrocza o treści nieprzyjemnej. W każdej z opisanych sytuacji, okres spoczynkowy przed prezentacją kolejnego bodźca wizualnego został odpowiednio wydłużony celem uzyskania stabilizacji częstości rytmu serca i ciśnienia tętniczego krwi.

Tabela 10. Parametry zarejestrowane w grupie kontrolnej, u pacjentów z lewostronnym i u pacjentów z prawostronnym uszkodzeniem brzusznoprzyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej podczas 20-sekundowej prezentacji wizualnych bodźców emocjonalnych o wartości pozytywnej (radość) oraz podczas 20-sekundowego okresu spoczynkowego bezpośrednio poprzedzającego tę prezentację.

	KONTROLA		VMPFC – L		VMPFC – P	
	SPOCZYNEK	RADOŚĆ	SPOCZYNEK	RADOŚĆ	SPOCZYNEK	RADOŚĆ
RRI [ms]	842,9 ± 32,2	<b>928,8 ± 9,8*</b>	881,8 ± 52,4	977,2 ± 59,2	964,0 ± 20,7	<b>847,4 ± 43,4*</b>
SBP [mmHg]	123,7 ± 5,5	124,1 ± 5,7	108,9 ± 5,4	111,6 ± 5,0	121,0 ± 7,4	<b>130,8 ± 6,7*</b>
DBP [mmHg]	67,0 ± 4,7	67,1 ± 5,0	58,9 ± 6,9	58,5 ± 6,8	70,3 ± 5,2	73,2 ± 5,0
MBP [mmHg]	87,6 ± 4,4	88,2 ± 4,8	76,2 ± 5,5	77,1 ± 5,3	88,0 ± 5,9	92,3 ± 5,2
Resp [min <sup>-1</sup> ]	15,6 ± 0,9	16,2 ± 1,0	15,3 ± 1,4	15,0 ± 2,2	11,8 ± 1,0	13,0 ± 0,6
TV [ml]	386,1 ± 88,6	390,3 ± 79,7	527,5 ± 1,6	504,5 ± 13,6	544,2 ± 215,2	573,9 ± 223,0
ETCO <sub>2</sub> [mmHg]	33,0 ± 2,7	33,0 ± 2,5	32,1 ± 3,5	31,5 ± 4,2	32,0 ± 1,8	32,4 ± 1,9
SatO <sub>2</sub> [%]	97,3 ± 0,2	97,3 ± 0,1	97,4 ± 0,3	97,3 ± 0,3	98,5 ± 1,7	98,1 ± 1,6

\* p<0,05 (test t-Studenta dla zmiennych zależnych); VMPFC–L / VMPFC–P – chorzy z lewostronnym (L) / prawostronnym (P) uszkodzeniem brzusznoprzyśrodkowej części kory mózgowej przedczołowej; R-R – długość odstepu R-R [ms]; SBP – ciśnienie tętnicze krwi skurczowe [mmHg]; DBP – ciśnienie tętnicze krwi rozkurczowe [mmHg]; MBP – ciśnienie tętnicze krwi średnie [mmHg]; Resp – częstość oddechów [min<sup>-1</sup>]; TV – objętość oddechowa [ml]; ETCO<sub>2</sub> – końcowo-wydechowe stężenie dwutlenku węgla w powietrzu wydychanym [mmHg]; SatO<sub>2</sub> – wysycenie hemoglobiny tlenem [%].

Tabela 11. Zmiany parametrów czynności układu krążenia i układu oddechowego w odpowiedzi na pozytywne bodźce emocjonalne w porównaniu z okresem spoczynkowym i ich porównanie pomiędzy badanymi grupami.

	KONTROLA (A)	VMPFC – L (B)	VMPFC – P (C)	ANOVA	Analiza post-hoc (test Tukey'a)
$\Delta$ RRI [ms]	72,0 ± 9,5	68,2 ± 16,8	-117,4 ± 35,3	p<0,0001	A vs C: p<0,001 B vs C: p<0,001
$\Delta$ SBP [mmHg]	0,4 ± 0,7	2,7 ± 1,0	9,1 ± 5,4	n.s.	-
$\Delta$ DBP [mmHg]	0,2 ± 0,7	-0,4 ± 0,9	2,9 ± 2,6	n.s.	-
$\Delta$ MBP [mmHg]	0,6 ± 0,7	0,9 ± 0,5	4,3 ± 3,2	n.s.	-
$\Delta$ Resp [min <sup>-1</sup> ]	0,5 ± 0,8	-0,2 ± 1,4	1,2 ± 0,5	n.s.	-
$\Delta$ TV [ml]	4,2 ± 43,0	-23,0 ± 12,0	29,8 ± 16,8	n.s.	-
$\Delta$ ETCO <sub>2</sub> [mmHg]	-0,1 ± 0,6	-0,5 ± 0,8	0,4 ± 0,4	n.s.	-
$\Delta$ SatO <sub>2</sub> [%]	-0,06 ± 0,26	-0,24 ± 0,04	-0,38 ± 0,26	n.s.	-

n.s. – różnice nieistotne statystycznie (jednoczynnikowa analiza wariancji dla zmiennych niezależnych, ANOVA); VMPFC–L / VMPFC–P – chorzy z lewostronnym (L) / prawostronnym (P) uszkodzeniem brzuszno-przyśrodkowej części kory mózgowej przedczołowej;  $\Delta$ RRI,  $\Delta$ SBP... itd. – zmiana wartości danego sygnału (RRI, SBP... itd.) w czasie stymulacji emocjonalnej w porównaniu z wartością spoczynkową



Uśrednione natężenie subiektywnych reakcji emocjonalnych na prezentowane przez 20 sekund bodźce wizualne o wartości negatywnej oceniane w 7-punktowej skali Likerta nie różniło się istotnie pomiędzy osobami zdrowymi ( $1,42 \pm 0,16$ ), chorymi z lewostronnym ( $1,0 \pm 0,0$ ) i chorymi z prawostronnym ( $1,08 \pm 0,08$ ) uszkodzeniem brzuszo-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej (ANOVA rang Kruskala-Wallisa:  $p > 0,05$ ). Podobnie, nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w natężeniu subiektywnych reakcji emocjonalnych na 2-minutową prezentację obrazu o treści nieprzyjemnej pomiędzy osobami z grupy kontrolnej ( $1,58 \pm 0,19$ ), chorymi z lewostronnym ( $1,17 \pm 0,17$ ) i chorymi z prawostronnym ( $1,71 \pm 0,29$ ) uszkodzeniem VMPFC (ANOVA rang Kruskala-Wallisa:  $p > 0,05$ ).

#### **4.4.6. Bezpośredni wpływ stymulacji wizualnymi bodźcami emocjonalnymi o wartości negatywnej na czynność sercowo-naczyniowego układu autonomicznego**

Podczas 20-sekundowej ekspozycji na wizualne bodźce emocjonalne a charakterze nieprzyjemnym, zmiany RRI w badanych grupach miały podobny obraz do obserwowanego podczas pozytywnej stymulacji emocjonalnej. U osób zdrowych stwierdzono statystycznie istotny wzrost długości odstępów R-R. Nieznaczny wzrost RRI zanotowano również u chorych z lewostronnym uszkodzeniem VMPFC; natomiast u chorych z uszkodzeniem VMPFC po stronie prawej, obserwowano tendencję do spadku RRI (Tabele 12, 13, Rycina 1).

Natomiast średnie wartości skurczowego, rozkurczowego i średniego ciśnienia tętniczego krwi, częstości oddechów, objętości oddechowej, końcowo-wydechowego stężenia  $\text{CO}_2$  w wydychanym powietrzu i saturacji hemoglobiny tlenem pozostały niezmiennie podczas 20-sekundowej prezentacji bodźców emocjonalnych o wartości negatywnej we wszystkich trzech badanych grupach (Tabela 12, Rycina 2). Ponadto, zmiany w zakresie tych parametrów nie różniły się znamienne pomiędzy badanymi grupami osób (Tabela 13).

Tabela 12. Parametry zarejestrowane w grupie kontrolnej, u pacjentów z lewostronnym i u pacjentów z prawostronnym uszkodzeniem brzusno-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej podczas 20-sekundowej prezentacji wizualnych bodźców emocjonalnych o wartości negatywnej (smutek) oraz podczas 20-sekundowego okresu spoczynkowego bezpośrednio poprzedzającego tę prezentację.

	KONTROLA		VMPFC – L		VMPFC – P	
	SPOCZYNEK	SMUTEK	SPOCZYNEK	SMUTEK	SPOCZYNEK	SMUTEK
RRI [ms]	843,2 ± 31,7	<b>1089,0 ± 131,5*</b>	869,9 ± 51,0	943,0 ± 53,3 <sup>‡</sup>	942,6 ± 23,0	854,8 ± 42,3 <sup>‡</sup>
SBP [mmHg]	125,0 ± 5,4	126,3 ± 6,0	110,6 ± 5,3	111,2 ± 6,2	121,4 ± 8,7	127,5 ± 7,5
DBP [mmHg]	67,2 ± 5,2	68,0 ± 5,2	60,3 ± 5,8	60,0 ± 5,9	68,0 ± 5,3	69,2 ± 5,7
MBP [mmHg]	88,4 ± 4,8	89,5 ± 4,9	78,0 ± 4,8	78,0 ± 5,2	86,2 ± 6,3	88,9 ± 6,1
Resp [min <sup>-1</sup> ]	15,9 ± 0,8	15,4 ± 0,8	13,4 ± 2,4	14,1 ± 2,3	13,1 ± 1,3	13,0 ± 0,4
TV [ml]	383,4 ± 78,6	414,0 ± 101,4	515,4 ± 110,6	476,2 ± 117,8	570,0 ± 38,7	519,3 ± 23,3
ETCO <sub>2</sub> [mmHg]	33,7 ± 2,8	34,0 ± 2,9	30,9 ± 4,7	32,0 ± 3,9	31,6 ± 1,6	31,9 ± 1,2
SatO <sub>2</sub> [%]	97,5 ± 0,2	97,1 ± 1,0	97,3 ± 0,3	97,1 ± 0,2	98,5 ± 1,9	98,3 ± 1,7

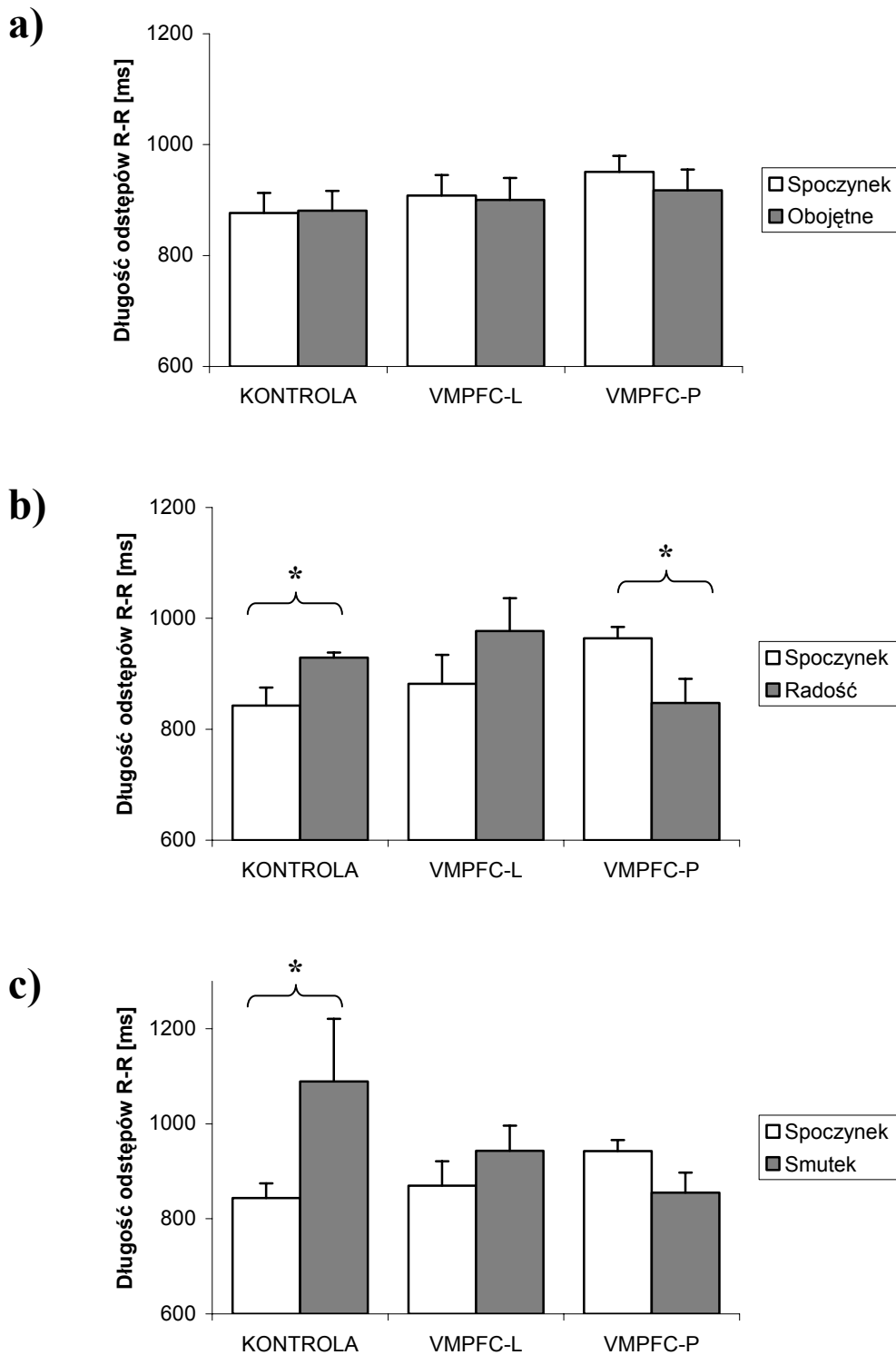
\* p<0,05, <sup>‡</sup> p=0,06 (test t-Studenta dla zmiennych zależnych); VMPFC–L / VMPFC–P – chorzy z lewostronnym (L) / prawostronnym (P) uszkodzeniem brzusno-przyśrodkowej części kory mózgowej przedczołowej; R-R – długość odstępu R-R [ms]; SBP – ciśnienie tętnicze krwi skurczowe [mmHg]; DBP – ciśnienie tętnicze krwi rozkurczowe [mmHg]; MBP – ciśnienie tętnicze krwi średnie [mmHg]; Resp – częstość oddechów [min<sup>-1</sup>]; TV – objętość oddechowa [ml]; ETCO<sub>2</sub> – końcowo-wydechowe stężenie dwutlenku węgla w powietrzu wydychanym [mmHg]; SatO<sub>2</sub> – wysycenie hemoglobiny tlenem [%].

Tabela 13. Zmiany parametrów czynności układu krążenia i układu oddechowego w odpowiedzi na negatywne bodźce emocjonalne w porównaniu z okresem spoczynkowym i ich porównanie pomiędzy badanymi grupami.

	KONTROLA (A)	VMPFC – L (B)	VMPFC – P (C)	ANOVA	Analiza post-hoc (test Tukey'a)
$\Delta$ RRI [ms]	246,4 ± 112,8	75,4 ± 3,2	-101,3 ± 33,5	p=0,09	-
$\Delta$ SBP [mmHg]	1,4 ± 1,0	0,6 ± 1,7	6,1 ± 4,5	n.s.	-
$\Delta$ DBP [mmHg]	0,9 ± 0,6	-0,3 ± 0,6	1,2 ± 1,2	n.s.	-
$\Delta$ MBP [mmHg]	1,1 ± 0,7	-0,04 ± 0,7	2,7 ± 2,0	n.s.	-
$\Delta$ Resp [min <sup>-1</sup> ]	-0,2 ± 1,0	0,6 ± 1,0	-0,1 ± 1,1	n.s.	-
$\Delta$ TV [ml]	30,6 ± 28,0	-50,7 ± 15,4	-33,4 ± 22,5	n.s.	-
$\Delta$ ETCO <sub>2</sub> [mmHg]	0,5 ± 0,6	1,1 ± 0,8	0,3 ± 1,5	n.s.	-
$\Delta$ SatO <sub>2</sub> [%]	-0,3 ± 2,3	-0,2 ± 0,2	-0,2 ± 0,3	n.s.	-

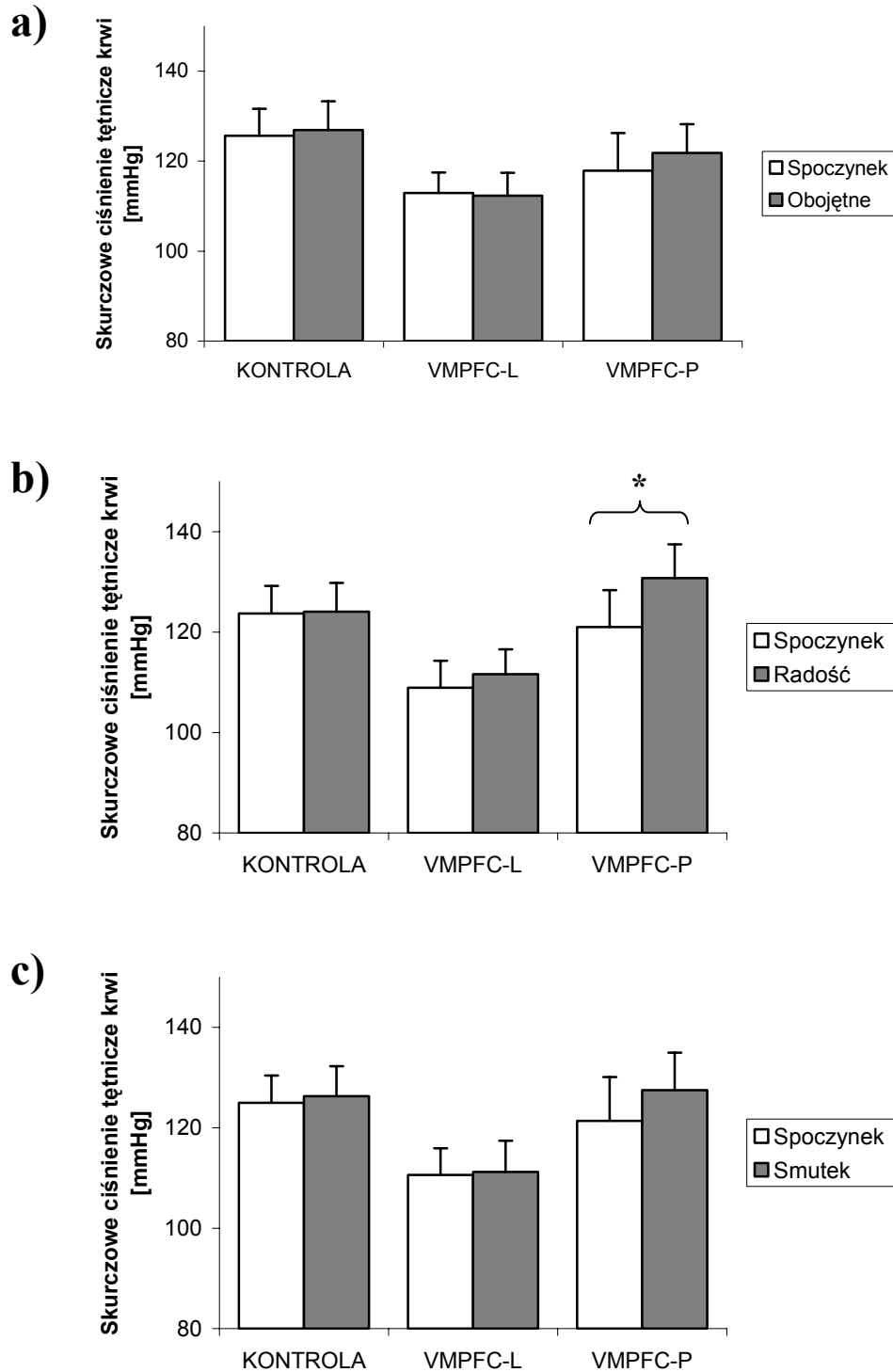
n.s. – różnice nieistotne statystycznie (jednoczynnikowa analiza wariancji dla zmiennych niezależnych, ANOVA); VMPFC–L / VMPFC–P – chorzy z lewostronnym (L) / prawostronnym (P) uszkodzeniem brzuszno-przyśrodkowej części kory mózgowej przedczołowej;  $\Delta$ RRI,  $\Delta$ SBP... itd. – zmiana wartości danego sygnału (RRI, SBP... itd.) w czasie stymulacji emocjonalnej w porównaniu z wartością spoczynkową

Rycina 1. Porównanie wpływu bodźców emocjonalnych: a) obojętnych, b) pozytywnych (radość) i c) negatywnych (smutek) na długość odstępów R-R (RRI) w porównaniu z okresem spoczynkowym w trzech badanych grupach.



\*  $p < 0,05$  (test t-Studenta dla zmiennych zależnych); VMPFC-L / VMPFC-P – chorzy z lewostronnym (L) / prawostronnym (P) uszkodzeniem brzusznoprzyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej

Rycina 2. Porównanie wpływu bodźców emocjonalnych: a) obojętnych, b) pozytywnych (radość) i c) negatywnych (smutek) na skurczowe ciśnienie tętnicze krwi w porównaniu z okresem spoczynkowym w trzech badanych grupach.



\*  $p < 0,05$  (test t-Studenta dla zmiennych zależnych); VMPFC-L / VMPFC-P – chorzy z lewostronnym (L) / prawostronnym (P) uszkodzeniem brzusno-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej

#### **4.4.7. Wpływ stymulacji wizualnymi bodźcami emocjonalnymi o wartości pozytywnej i negatywnej na modulację współczulną i przywspółczulną czynności sercowo-naczyniowego układu autonomicznego oraz na czułość odruchu z baroreceptorów**

Wartości średnie rejestrowanych sygnałów oraz wielkości oscylacji RRI i BP wyznaczone przy zastosowaniu analizy widmowej w warunkach spoczynkowych oraz podczas dwóch przedłużonych okresów stymulacji emocjonalnej – bodźcami o charakterze przyjemnym i bodźcami o charakterze nieprzyjemnym – u osób zdrowych, u chorych z lewostronnym i chorych z prawostronnym uszkodzeniem VMPFC zostały zestawione w Tabelach 14 – 20. Zarówno w okresie spoczynku poprzedzającego prezentację bodźców emocjonalnych, jak i podczas samej stymulacji, wartości koherencji pomiędzy oscylacjami pary sygnałów SBP i RRI w zakresie LF uzyskane w krzyżowej analizie spektralnej były większe niż 0,5 u wszystkich uczestników badania, co pozwoliło na oznaczenie BRS u każdej z badanych osób.

Dłuższa, 2-minutowa prezentacja obrazu przedstawiającego scenę o pozytywnym ładunku emocjonalnym, podobnie jak prezentacja krótkotrwała, wywołała zmiany RRI istotnie różniące się pomiędzy badanymi grupami (ANOVA:  $p < 0,002$ ) (Tabela 21). Jednak, w odróżnieniu od stymulacji 20-sekundowej, jedynie w grupie chorych z prawostronnym uszkodzeniem VMPFC utrzymywały się znamienne obniżone wartości RRI (Tabela 16), podczas gdy u chorych z lewostronnym uszkodzeniem VMPFC oraz u osób zdrowych wartości tego parametru w czasie stymulacji nie różniły się istotnie w porównaniu z okresem spoczynku (Tabele 14, 15). Przedłużona prezentacja obrazu o treści nieprzyjemnej wywołała podobne różnice w zmianach RRI pomiędzy trzema grupami (ANOVA:  $p < 0,05$ ) (Tabela 24), przy czym wartość spadku RRI u chorych z uszkodzeniem VMPFC po stronie prawej nie osiągnęła istotności statystycznej (Tabela 16). Podobnie jak w przypadku stymulacji o charakterze przyjemnym, RRI pozostało niezmienione w grupie kontrolnej i u chorych z uszkodzeniem VMPFC po stronie lewej (Tabele 14, 15). W niniejszym badaniu nie stwierdzono, aby przedłużona stymulacja emocjonalna, zarówno o charakterze przyjemnym jak i nieprzyjemnym, wywoływała znaczące zmiany ciśnienia tętniczego krwi w którejkolwiek z badanych grup (Tabele 17-19).

Natomiast zanotowano istotne zmiany parametrów określających modulację czynności sercowo-naczyniowego układu autonomicznego w odpowiedzi na przedłużoną

ekspozycję na bodźce emocjonalne o wartości pozytywnej. U osób zdrowych, znormalizowane wartości mocy widma RRI w zakresie niskich częstotliwości były istotnie niższe, a wartości  $HFnu_{RRI}$ , będące miarą wpływu układu przywspółczulnego na czynność serca, znamienne wzrosły podczas stymulacji o charakterze przyjemnym w porównaniu z okresem spoczynku (Tabela 14, Rycina 3), przy czym zmian w zakresie  $LFnu_{RRI}$  ani  $HFnu_{RRI}$  nie obserwowano w żadnej z podgrup chorych (Tabele 15, 16, Rycina 3). Jedynie oscylacje sygnału RRI wyrażone absolutną, nieznormalizowaną względem całego badanego zakresu częstotliwości, mocą widma w paśmie LF były niższe u chorych z prawostronnym uszkodzeniem VMPFC w czasie stymulacji bodźcami emocjonalnymi o znaku dodatnim niż w czasie spoczynku (Tabela 16, Rycina 4), podczas gdy fluktuacje ciśnienia tętniczego krwi w zakresie niskich częstotliwości nie zmieniły się u tych chorych w czasie tej stymulacji (Tabela 19, Rycina 4). Natomiast czułość odruchu z baroreceptorów – wyrażająca stopień reakcji oscylacji RRI na oscylacje SBP w paśmie niskich częstotliwości – podczas oglądania obrazu o treści przyjemnej, była znacznie niższa niż w okresie spoczynku i stymulacji o charakterze nieprzyjemnym u chorych z prawostronnym uszkodzeniem VMPFC (Tabela 20, Rycina 4). W pozostałych grupach uczestników, BRS pozostała niezmienną zarówno w spoczynku, jak i podczas okresów przedłużonego oddziaływania pozytywnych i negatywnych bodźców emocjonalnych (Tabela 20, Rycina 4).

Pozytywne bodźce emocjonalne prezentowane przez okres 2 minut nie wywarły natomiast istotnego wpływu na żaden z parametrów modulacji czynności sercowo-naczyniowego układu wegetatywnego u pacjentów z lewostronnym uszkodzeniem brzuszno-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej (Tabele 15, 18, 20).

W odróżnieniu od przyjemnych bodźców emocjonalnych, wizualna stymulacja emocjonalna z użyciem obrazu przedstawiającego scenę o treści nieprzyjemnej, wyświetlanego przez 2 minuty, nie wpłynęła w sposób znaczący na modulację czynności sercowo-naczyniowego układu autonomicznego w żadnej z badanych grup (Tabele 14 – 20).

Podczas przedłużonej prezentacji bodźców emocjonalnych o wartości pozytywnej i negatywnej, zmiany częstości oddechów, objętości oddechowej, końcowo-wydechowego stężenia  $CO_2$  w wydychanym powietrzu oraz wysycenia hemoglobiny tlenem były nieistotne statystycznie i nie różniły się pomiędzy badanymi grupami (Tabele 21, 22).

Tabela 14. Parametry analizy widmowej zmienności długości odstępów R-R obliczone u osób w grupie kontrolnej dla 2-minutowego segmentu czasowego zarejestrowanego w warunkach spoczynkowych oraz 2-minutowych okresów stymulacji wizualnymi bodźcami emocjonalnymi o wartości pozytywnej (radość) i negatywnej (smutek).

	SPOCZYNEK (A)	RADOŚĆ (B)	SMUTEK (C)	RM-ANOVA	Analiza post-hoc (test Tukey'a)
RRI [ms]	861,9 ± 31,0	854,7 ± 34,5	856,2 ± 35,5	n.s.	-
ln LF <sub>RRI</sub> [ln ms <sup>2</sup> ]	6,0 ± 0,3	5,0 ± 0,6	5,7 ± 0,4	n.s.	-
ln HF <sub>RRI</sub> [ln ms <sup>2</sup> ]	4,8 ± 0,4	4,9 ± 0,3	5,0 ± 0,3	n.s.	-
LFnu <sub>RRI</sub> [%]	71,0 ± 7,1	53,3 ± 9,6	63,7 ± 6,7	p<0,05	A vs B: p<0,05
HFnu <sub>RRI</sub> [%]	29,0 ± 7,1	46,7 ± 9,6	36,3 ± 6,7	p<0,05	A vs B: p<0,05
LF <sub>RRI</sub> /HF <sub>RRI</sub> [1]	7,0 ± 2,8	3,1 ± 1,2	3,4 ± 1,0	n.s.	-

n.s. – różnice nieistotne statystycznie (jednoczynnikowa analiza wariancji dla pomiarów powtarzanych, RM-ANOVA); R-R – długość odstępu R-R [ms]; ln LF<sub>RRI</sub>, ln HF<sub>RRI</sub> – moce widm sygnału R-R w paśmie niskich (LF) i wysokich (HF) częstotliwości po przekształceniu logarytmicznym – wyrażone jako logarytm naturalny (ln) wartości mocy R-R oznaczonej w analizie autoregresji [ln ms<sup>2</sup>]; LFnu<sub>RRI</sub>, HFnu<sub>RRI</sub> – moce widm R-R w paśmie LF i HF, znormalizowane względem wartości całkowitej mocy widma R-R dla całego zakresu częstotliwości (LF<sub>RRI</sub> + HF<sub>RRI</sub>) [%]; LF<sub>RRI</sub>/HF<sub>RRI</sub> – stosunek mocy widma R-R w paśmie LF do mocy widma R-R w paśmie HF [1]



Tabela 15. Parametry analizy widmowej zmienności długości odstępów R-R obliczone w grupie chorych z lewostronnym uszkodzeniem VMPFC dla 2-minutowego segmentu czasowego zarejestrowanego w warunkach spoczynkowych oraz 2-minutowych okresów stymulacji wizualnymi bodźcami emocjonalnymi o wartości pozytywnej (radość) i negatywnej (smutek).

	SPOCZYNEK (A)	RADOŚĆ (B)	SMUTEK (C)	RM-ANOVA	Analiza post-hoc (test Tukey'a)
RRI [ms]	854,3 ± 48,9	881,1 ± 50,6	867,6 ± 41,1	n.s.	-
ln LF <sub>RRI</sub> [ln ms <sup>2</sup> ]	5,8 ± 0,8	6,0 ± 0,7	5,9 ± 0,6	n.s.	-
ln HF <sub>RRI</sub> [ln ms <sup>2</sup> ]	4,5 ± 0,8	4,4 ± 0,8	4,7 ± 0,5	n.s.	-
LFnu <sub>RRI</sub> [%]	72,4 ± 8,4	83,5 ± 7,4	67,6 ± 13,6	n.s.	-
HFnu <sub>RRI</sub> [%]	27,6 ± 8,4	16,5 ± 7,4	32,4 ± 13,6	n.s.	-
LF <sub>RRI</sub> /HF <sub>RRI</sub> [1]	5,8 ± 2,3	17,1 ± 10,2	13,5 ± 9,4	n.s.	-

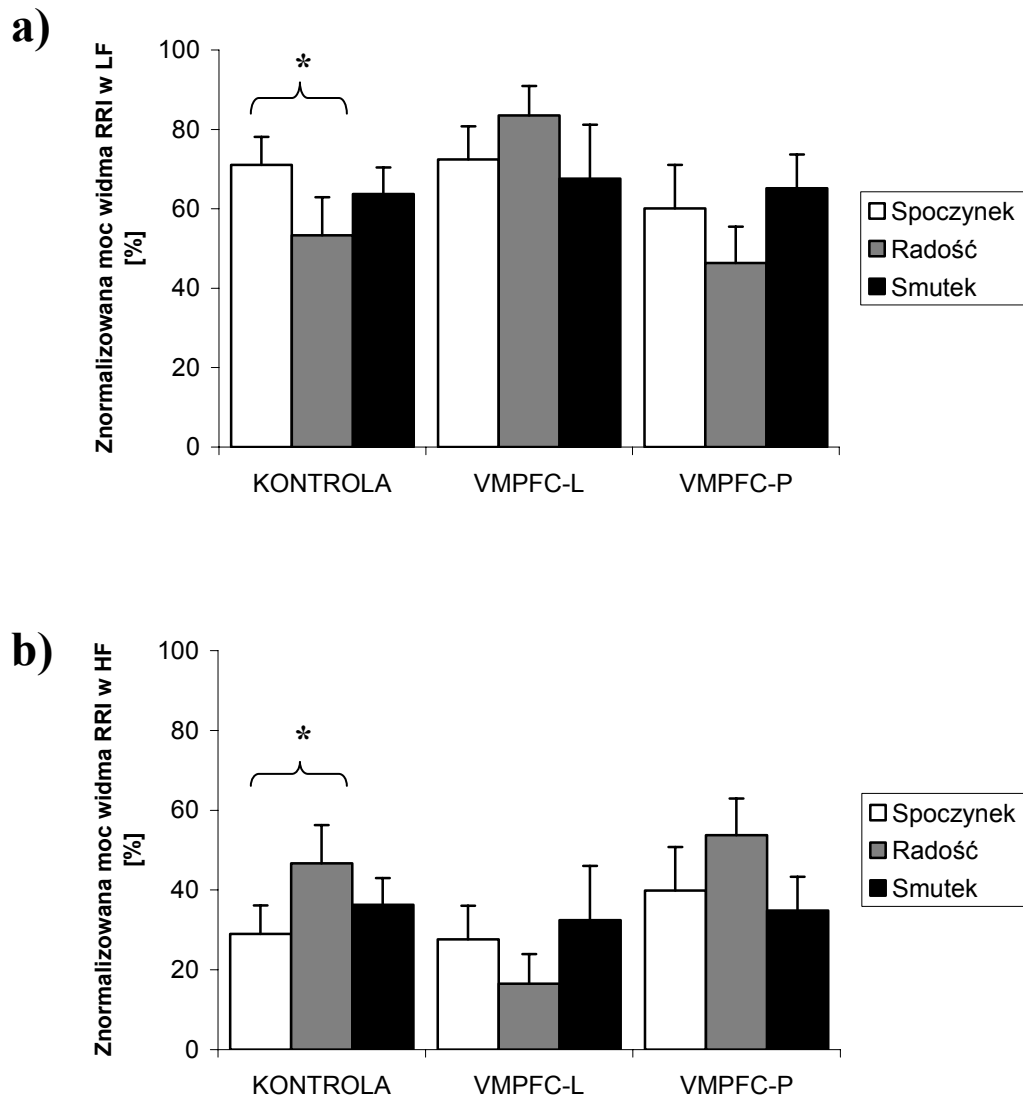
n.s. – różnice nieistotne statystycznie (jednoczynnikowa analiza wariancji dla pomiarów powtarzanych, RM-ANOVA); R-R – długość odstępu R-R [ms]; ln LF<sub>RRI</sub>, ln HF<sub>RRI</sub> – moce widm sygnału R-R w paśmie niskich (LF) i wysokich (HF) częstotliwości po przekształceniu logarytmicznym – wyrażone jako logarytm naturalny (ln) wartości mocy R-R oznaczonej w analizie autoregresji [ln ms<sup>2</sup>]; LFnu<sub>RRI</sub>, HFnu<sub>RRI</sub> – moce widm R-R w paśmie LF i HF, znormalizowane względem wartości całkowitej mocy widma R-R dla całego zakresu częstotliwości (LF<sub>RRI</sub> + HF<sub>RRI</sub>) [%]; LF<sub>RRI</sub>/HF<sub>RRI</sub> – stosunek mocy widma R-R w paśmie LF do mocy widma R-R w paśmie HF [1]

Tabela 16. Parametry analizy widmowej zmienności długości odstępów R-R obliczone w grupie chorych z prawostronnym uszkodzeniem VMPCF dla 2-minutowego segmentu czasowego zarejestrowanego w warunkach spoczynkowych oraz 2-minutowych okresów stymulacji wizualnymi bodźcami emocjonalnymi o wartości pozytywnej (radość) i negatywnej (smutek).

	SPOCZYNEK (A)	RADOŚĆ (B)	SMUTEK (C)	RM-ANOVA	Analiza post-hoc (test Tukey'a)
RRI [ms]	972,9 ± 24,9	907,3 ± 33,1	933,3 ± 32,1	p<0,008	A vs B: p<0,01
ln LF <sub>RRI</sub> [ln ms <sup>2</sup> ]	6,7 ± 0,3	5,0 ± 0,5	6,2 ± 0,3	p<0,02	A vs B: p<0,05
ln HF <sub>RRI</sub> [ln ms <sup>2</sup> ]	6,0 ± 0,5	5,3 ± 0,3	5,4 ± 0,3	n.s.	-
LFnu <sub>RRI</sub> [%]	60,1 ± 10,9	46,3 ± 9,2	65,2 ± 8,5	n.s.	-
HFnu <sub>RRI</sub> [%]	39,9 ± 10,9	53,7 ± 9,2	34,8 ± 8,5	n.s.	-
LF <sub>RRI</sub> /HF <sub>RRI</sub> [1]	6,4 ± 4,4	1,5 ± 0,9	3,4 ± 1,1	n.s.	-

n.s. – różnice nieistotne statystycznie (jednoczynnikowa analiza wariancji dla pomiarów powtarzanych, RM-ANOVA); R-R – długość odstępu R-R [ms]; ln LF<sub>RRI</sub>, ln HF<sub>RRI</sub> – moce widm sygnału R-R w paśmie niskich (LF) i wysokich (HF) częstotliwości po przekształceniu logarymicznym – wyrażone jako logarytm naturalny (ln) wartości mocy R-R oznaczonej w analizie autoregresji [ln ms<sup>2</sup>]; LFnu<sub>RRI</sub>, HFnu<sub>RRI</sub> – moce widm R-R w paśmie LF i HF, znormalizowane względem wartości całkowitej mocy widma R-R dla całego zakresu częstotliwości (LF<sub>RRI</sub> + HF<sub>RRI</sub>) [%]; LF<sub>RRI</sub>/HF<sub>RRI</sub> – stosunek mocy widma R-R w paśmie LF do mocy widma R-R w paśmie HF [1]

Rycina 3. Znormalizowane moce widm odstępów R-R (RRI) w pasmach: a) niskich (LF) i b) wysokich (HF) częstotliwości podczas spoczynku oraz pozytywnej (radość) i negatywnej (smutek) stymulacji emocjonalnej w trzech badanych grupach uczestników. Jedynie u osób zdrowych i tylko podczas przyjemnych stanów emocjonalnych obserwowano istotne zwiększenie udziału oscylacji HF (i zmniejszenie udziału LF) w całkowitej zmienności RRI, świadczące o zwiększonym wpływie układu przywspółczulnego na regulację akcji serca.



\*  $p < 0,05$  (RM-ANOVA z post-testem Tukey'a); VMPFC-L / VMPFC-P – chorzy z lewostronnym (L) / prawostronnym (P) uszkodzeniem brzusno-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej

Tabela 17. Parametry analizy widmowej zmienności ciśnienia tętniczego krwi obliczone u osób w grupie kontrolnej dla 2-minutowego segmentu czasowego zarejestrowanego w warunkach spoczynkowych oraz 2-minutowych okresów stymulacji wizualnymi bodźcami emocjonalnymi o wartości pozytywnej (radość) i negatywnej (smutek).

	SPOCZYNEK (A)	RADOŚĆ (B)	SMUTEK (C)	RM-ANOVA	Analiza post-hoc (test Tukey'a)
SBP [mmHg]	116,6 ± 6,2	120,2 ± 5,2	117,1 ± 5,12	n.s.	-
ln LF <sub>SBP</sub> [ln mmHg <sup>2</sup> ]	1,5 ± 0,5	1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,5	n.s.	-
DBP [mmHg]	65,5 ± 4,6	71,1 ± 6,4	67,5 ± 4,7	n.s.	-
ln LF <sub>DBP</sub> [ln mmHg <sup>2</sup> ]	1,2 ± 0,4	0,7 ± 0,4	1,1 ± 0,5	n.s.	-
MBP [mmHg]	84,1 ± 4,8	91,2 ± 6,8	87,1 ± 4,6	n.s.	-
ln LF <sub>MBP</sub> [ln mmHg <sup>2</sup> ]	1,5 ± 0,4	0,7 ± 0,5	1,3 ± 0,5	n.s.	-

n.s. – różnice nieistotne statystycznie (jednoczynnikowa analiza wariancji dla pomiarów powtarzanych, RM-ANOVA); SBP, DBP, MBP – skurczowe, rozkurczowe, średnie ciśnienie tętnicze krwi; ln LF<sub>SBP</sub>, ln LF<sub>DBP</sub>, ln LF<sub>MBP</sub> – moce widm sygnałów SBP, DBP, MBP w paśmie niskich (LF) częstotliwości po przekształceniu logarytmicznym – wyrażone jako logarytm naturalny (ln) wartości mocy tych sygnałów oznaczonych w analizie autoregresji [ln mmHg<sup>2</sup>]

Tabela 18. Parametry analizy widmowej zmienności ciśnienia tętniczego krwi obliczone w grupie chorych z lewostronnym uszkodzeniem VMPCF dla 2-minutowego segmentu czasowego zarejestrowanego w warunkach spoczynkowych oraz 2-minutowych okresów stymulacji wizualnymi bodźcami emocjonalnymi o wartości pozytywnej (radość) i negatywnej (smutek).

	SPOCZYNEK (A)	RADOŚĆ (B)	SMUTEK (C)	RM-ANOVA	Analiza post-hoc (test Tukey'a)
SBP [mmHg]	117,5 ± 3,3	102,2 ± 11,1	108,6 ± 6,6	n.s.	-
ln LF <sub>SBP</sub> [ln mmHg <sup>2</sup> ]	1,6 ± 0,5	1,5 ± 0,4	1,9 ± 0,4	n.s.	-
DBP [mmHg]	68,5 ± 5,0	68,1 ± 8,3	63,4 ± 6,3	n.s.	-
ln LF <sub>DBP</sub> [ln mmHg <sup>2</sup> ]	1,1 ± 0,2	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,4	n.s.	-
MBP [mmHg]	85,2 ± 4,1	74,9 ± 8,9	79,2 ± 6,3	n.s.	-
ln LF <sub>MBP</sub> [ln mmHg <sup>2</sup> ]	1,2 ± 0,4	1,4 ± 0,3	0,9 ± 0,5	n.s.	-

n.s. – różnice nieistotne statystycznie (jednoczynnikowa analiza wariancji dla pomiarów powtarzanych, RM-ANOVA); SBP, DBP, MBP – skurczowe, rozkurczowe, średnie ciśnienie tętnicze krwi; ln LF<sub>SBP</sub>, ln LF<sub>DBP</sub>, ln LF<sub>MBP</sub> – moce widm sygnałów SBP, DBP, MBP w paśmie niskich (LF) częstotliwości po przekształceniu logarytmicznym – wyrażone jako logarytm naturalny (ln) wartości mocy tych sygnałów oznaczonych w analizie autoregresji [ln mmHg<sup>2</sup>]

Tabela 19. Parametry analizy widmowej zmienności ciśnienia tętniczego krwi obliczone w grupie chorych z prawostronnym uszkodzeniem VMPCF dla 2-minutowego segmentu czasowego zarejestrowanego w warunkach spoczynkowych oraz 2-minutowych okresów stymulacji wizualnymi bodźcami emocjonalnymi o wartości pozytywnej (radość) i negatywnej (smutek).

	SPOCZYNEK (A)	RADOŚĆ (B)	SMUTEK (C)	RM-ANOVA	Analiza post-hoc (test Tukey'a)
SBP [mmHg]	118,7 ± 7,7	120,5 ± 3,1	117,1 ± 5,1	n.s.	-
ln LF <sub>SBP</sub> [ln mmHg <sup>2</sup> ]	1,6 ± 0,5	1,6 ± 0,4	1,3 ± 0,3	n.s.	-
DBP [mmHg]	68,0 ± 4,7	72,0 ± 2,9	66,0 ± 5,0	n.s.	-
ln LF <sub>DBP</sub> [ln mmHg <sup>2</sup> ]	1,2 ± 0,5	0,3 ± 0,6	0,9 ± 0,4	n.s.	-
MBP [mmHg]	85,6 ± 5,4	89,0 ± 2,9	83,8 ± 4,9	n.s.	-
ln LF <sub>MBP</sub> [ln mmHg <sup>2</sup> ]	1,3 ± 0,5	0,9 ± 0,4	0,6 ± 0,6	n.s.	-

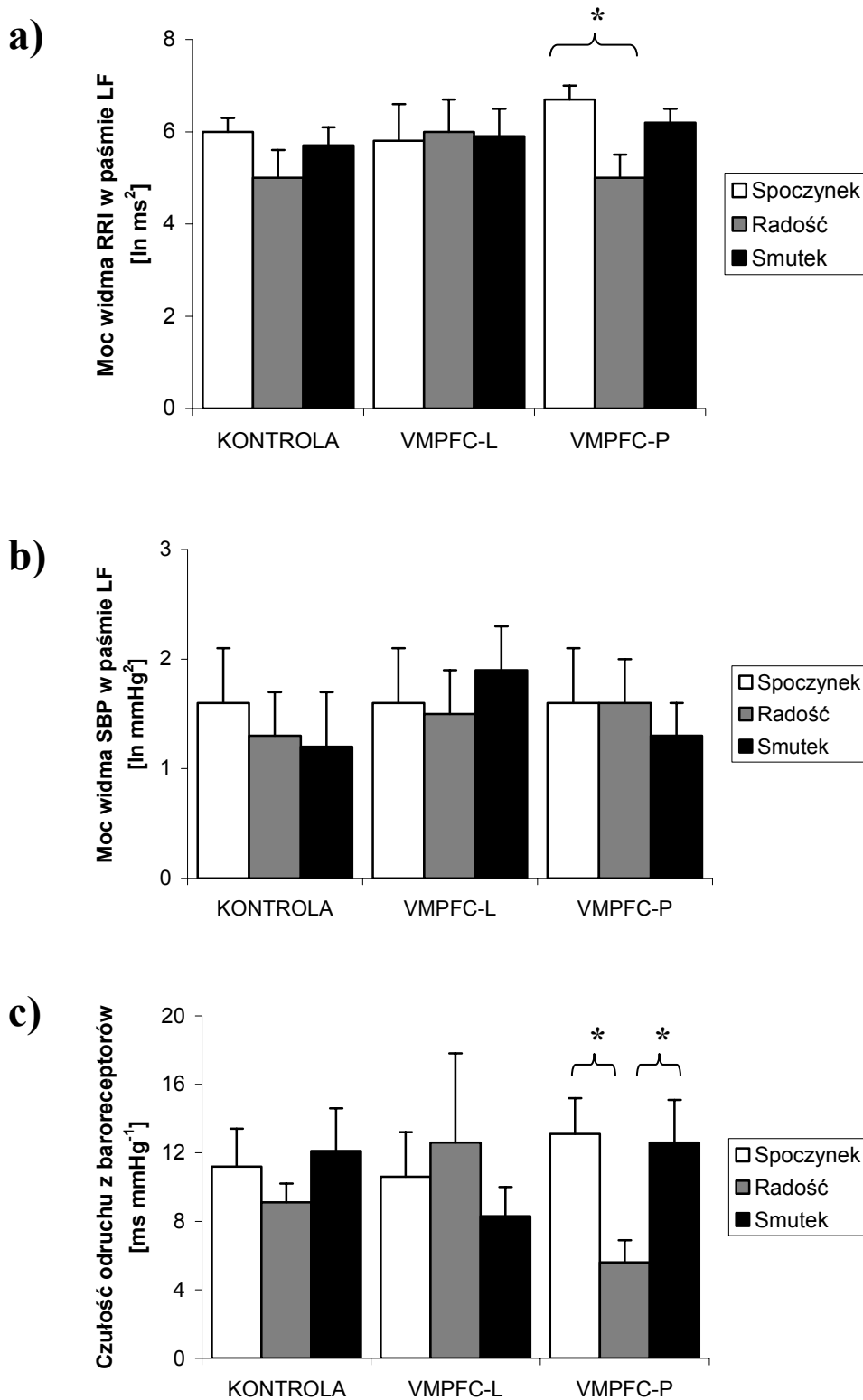
n.s. – różnice nieistotne statystycznie (jednoczynnikowa analiza wariancji dla pomiarów powtarzanych, RM-ANOVA); SBP, DBP, MBP – skurczowe, rozkurczowe, średnie ciśnienie tętnicze krwi; ln LF<sub>SBP</sub>, ln LF<sub>DBP</sub>, ln LF<sub>MBP</sub> – moce widm sygnałów SBP, DBP, MBP w paśmie niskich (LF) częstotliwości po przekształceniu logarytmicznym – wyrażone jako logarytm naturalny (ln) wartości mocy tych sygnałów oznaczonych w analizie autoregresji [ln mmHg<sup>2</sup>]

Tabela 20. Wartości średnie mocy widm odstępów R-R (RRI) i skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (SBP) oraz czułości odruchu z baroreceptorów, wyrażonej jako indeks  $\alpha$ , u osób w grupie kontrolnej oraz w grupach chorych z lewostronnym i prawostronnym uszkodzeniem VMPFC dla 2-minutowego segmentu czasowego zarejestrowanego w warunkach spoczynkowych oraz 2-minutowych okresów stymulacji wizualnymi bodźcami emocjonalnymi o wartości pozytywnej (radość) i negatywnej (smutek).

	SPOCZYNEK (A)	RADOŚĆ (B)	SMUTEK (C)	RM-ANOVA	Analiza post-hoc (test Tukey'a)
<b>KONTROLA</b>					
LF <sub>RRI</sub> <sup>†</sup> [ms <sup>2</sup> ]	645,6 ± 169,7	463,6 ± 182,0	571,0 ± 185,2	-	-
LF <sub>SBP</sub> <sup>†</sup> [mmHg <sup>2</sup> ]	15,48 ± 6,1	6,4 ± 1,9	7,06 ± 2,12	-	-
BRS [ms mmHg <sup>-1</sup> ]	11,2 ± 2,2	9,1 ± 1,1	12,1 ± 2,5	n.s.	-
<b>VMPFC – L</b>					
LF <sub>RRI</sub> <sup>†</sup> [ms <sup>2</sup> ]	1004 ± 629,8	698,3 ± 346,3	1298,0 ± 1069,0	-	-
LF <sub>SBP</sub> <sup>†</sup> [mmHg <sup>2</sup> ]	7,61 ± 2,4	6,60 ± 3,1	9,28 ± 4,2	-	-
BRS [ms mmHg <sup>-1</sup> ]	10,6 ± 2,6	12,6 ± 5,2	8,3 ± 1,7	n.s.	-
<b>VMPFC – P</b>					
LF <sub>RRI</sub> <sup>†</sup> [ms <sup>2</sup> ]	1021 ± 255,4	237,7 ± 91,2	624,5 ± 193,3	-	-
LF <sub>SBP</sub> <sup>†</sup> [mmHg <sup>2</sup> ]	8,11 ± 2,9	6,90 ± 2,9	4,83 ± 1,2	-	-
BRS [ms mmHg <sup>-1</sup> ]	13,1 ± 2,1	5,6 ± 1,3	12,6 ± 2,5	p<0,05	A vs B: p<0,05 B vs C: p<0,05

n.s. – różnice nieistotne statystycznie (jednoczynnikowa analiza wariancji dla pomiarów powtarzanych, RM-ANOVA); <sup>†</sup> – analiza statystyczna dla tych parametrów została wykonana po przekształceniu logarytmicznym danych i jest przedstawiona w oddzielnych tabelach; VMPFC–L / VMPFC–P – chorzy z lewostronnym (L) / prawostronnym (P) uszkodzeniem brzuszno-przyśrodkowej części kory mózgowej przedczołowej; LF<sub>RRI</sub> – moc widma R-R w paśmie niskich częstotliwości [ms<sup>2</sup>]; LF<sub>SBP</sub> – moc widma SBP w paśmie niskich częstotliwości [mmHg<sup>2</sup>]; BRS – czułość odruchu z baroreceptorów wyrażona jako indeks  $\alpha$  – pierwiastek kwadratowy z ilorazu LF<sub>RRI</sub> i LF<sub>SBP</sub> [ms mmHg<sup>-1</sup>]

Rycina 4. Porównanie oscylacji sygnałów RRI (a) i SBP (b) w paśmie LF oraz czułości odruchu z baroreceptorów (BRS) (c) podczas spoczynku oraz pozytywnej (radość) i negatywnej (smutek) stymulacji emocjonalnej w trzech badanych grupach. Wielkość oscylacji RRI była obniżona w grupie VMPFC-P podczas emocji pozytywnych (a) pomimo niezmiennych oscylacji SBP (b), co odzwierciedla obniżoną BRS (c).



\*  $p < 0,05$  (RM-ANOVA z post-testem Tukey'a); VMPFC-L / VMPFC-P – chorzy z lewostronnym (L) / prawostronnym (P) uszkodzeniem brzuschno-przyśrodkowej kory mózgu przedczołowej



Tabela 21. Zmiany parametrów modulacji czynności sercowo-naczyniowego układu autonomicznego w odpowiedzi na 2-minutową prezentację pozytywnych bodźców emocjonalnych (radość) w porównaniu z okresem spoczynkowym i porównanie tych zmian pomiędzy badanymi grupami.

	KONTROLA (A)	VMPFC – L (B)	VMPFC – P (C)	ANOVA	Analiza post-hoc (test Tukey'a)
$\Delta$ RRI [ms]	3,0 ± 8,4	2,2 ± 8,0	-65,6 ± 20,1	p<0,002	A vs C: p<0,01 B vs C: p<0,05
$\Delta \ln$ LF <sub>RRI</sub> [ln ms <sup>2</sup> ]	-0,97 ± 0,5	0,2 ± 1,0	-1,8 ± 0,5	n.s.	-
$\Delta \ln$ HF <sub>RRI</sub> [ln ms <sup>2</sup> ]	0,21 ± 0,2	-0,4 ± 0,4	-0,7 ± 0,4	n.s.	-
$\Delta$ LFnu <sub>RRI</sub> [%]	-21,0 ± 10,3	9,6 ± 11,4	-18,3 ± 15,3	n.s.	-
$\Delta$ HFnu <sub>RRI</sub> [%]	21,0 ± 10,3	-9,6 ± 11,4	18,3 ± 15,3	n.s.	-
$\Delta$ LF <sub>RRI</sub> /HF <sub>RRI</sub> [1]	-4,5 ± 2,7	11,9 ± 10,9	-5,9 ± 5,2	n.s.	-
$\Delta$ SBP [mmHg]	8,0 ± 5,4	-13,3 ± 9,6	2,6 ± 5,5	n.s.	-
$\Delta \ln$ LF <sub>SBP</sub> [ln mmHg <sup>2</sup> ]	-0,3 ± 0,6	-0,13 ± 0,7	-0,3 ± 0,5	n.s.	-
$\Delta$ DBP [mmHg]	5,6 ± 4,7	2,5 ± 8,8	1,9 ± 2,8	n.s.	-
$\Delta \ln$ LF <sub>DBP</sub> [ln mmHg <sup>2</sup> ]	-0,6 ± 0,4	-0,5 ± 0,3	-1,0 ± 0,5	n.s.	-
$\Delta$ MBP [mmHg]	6,8 ± 5,0	-8,0 ± 5,2	0,7 ± 3,2	n.s.	-
$\Delta \ln$ LF <sub>MBP</sub> [ln mmHg <sup>2</sup> ]	0,8 ± 5,0	0,3 ± 0,7	-0,7 ± 0,3	n.s.	-
$\Delta$ BRS [ms mmHg <sup>-1</sup> ]	-2,7 ± 2,3	4,1 ± 3,2	-7,5 ± 2,9	p=0,06	-
$\Delta$ Resp [min <sup>-1</sup> ]	1,6 ± 1,2	-2,7 ± 2,3	-0,3 ± 0,7	n.s.	-
$\Delta$ TV [ml]	2,5 ± 6,1	8,1 ± 3,6	-7,4 ± 7,2	n.s.	-
$\Delta$ ETCO <sub>2</sub> [mmHg]	-0,8 ± 0,8	4,9 ± 5,0	-0,6 ± 1,0	n.s.	-
$\Delta$ SatO <sub>2</sub> [%]	-0,2 ± 0,2	-1,2 ± 1,2	-0,4 ± 1,8	n.s.	-

n.s. – różnice nieistotne statystycznie (jednoczynnikowa analiza wariancji dla zmiennych niezależnych, ANOVA); VMPFC–L / VMPFC–P – chorzy z lewostronnym (L) / prawostronnym (P) uszkodzeniem brzuszno-przyśrodkowej części kory mózgowej przedczołowej;  $\Delta$ RRI,  $\Delta \ln$  LF<sub>RRI</sub>... itd. – zmiana wartości danego sygnału (R-R,  $\ln$  LF<sub>RRI</sub>... itd.) w czasie stymulacji emocjonalnej w porównaniu z wartością spoczynkową

Tabela 22. Zmiany parametrów modulacji czynności sercowo-naczyniowego układu autonomicznego w odpowiedzi na 2-minutową prezentację negatywnych bodźców emocjonalnych (smutek) w porównaniu z okresem spoczynkowym i porównanie tych zmian pomiędzy badanymi grupami.

	KONTROLA (A)	VMPFC – L (B)	VMPFC – P (C)	ANOVA	Analiza post-hoc (test Tukey'a)
$\Delta$ RRI [ms]	4,5 ± 9,4	13,3 ± 11,2	-39,6 ± 19,6	p<0,05	A vs C: p<0,05 B vs C: p<0,05
$\Delta \ln$ LF <sub>RRI</sub> [ln ms <sup>2</sup> ]	-0,4 ± 0,3	0,2 ± 0,7	-0,5 ± 0,4	n.s.	-
$\Delta \ln$ HF <sub>RRI</sub> [ln ms <sup>2</sup> ]	0,3 ± 0,2	0,2 ± 0,4	-0,6 ± 0,4	n.s.	-
$\Delta$ LFnu <sub>RRI</sub> [%]	-10,6 ± 4,3	-4,8 ± 8,3	5,1 ± 10,0	n.s.	-
$\Delta$ HFnu <sub>RRI</sub> [%]	10,6 ± 4,3	4,8 ± 8,3	-5,1 ± 10,0	n.s.	-
$\Delta$ LF <sub>RRI</sub> /HF <sub>RRI</sub> [1]	-4,2 ± 2,2	7,7 ± 8,4	-3,0 ± 3,7	n.s.	-
$\Delta$ SBP [mmHg]	3,2 ± 4,4	-8,9 ± 4,6	-1,5 ± 4,0	n.s.	-
$\Delta \ln$ LF <sub>SBP</sub> [ln mmHg <sup>2</sup> ]	-0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	-0,4 ± 0,7	n.s.	-
$\Delta$ DBP [mmHg]	2,0 ± 4,2	-5,1 ± 3,5	-2,0 ± 2,2	n.s.	-
$\Delta \ln$ LF <sub>DBP</sub> [ln mmHg <sup>2</sup> ]	-0,2 ± 0,3	-0,7 ± 0,5	-0,3 ± 0,7	n.s.	-
$\Delta$ MBP [mmHg]	2,8 ± 4,3	-6,0 ± 3,6	-1,8 ± 1,8	n.s.	-
$\Delta \ln$ LF <sub>MBP</sub> [ln mmHg <sup>2</sup> ]	-0,13 ± 0,3	-0,3 ± 0,6	-0,6 ± 0,6	n.s.	-
$\Delta$ BRS [ms mmHg <sup>-1</sup> ]	0,4 ± 2,6	-2,3 ± 3,0	-0,5 ± 3,5	n.s.	-
$\Delta$ Resp [min <sup>-1</sup> ]	1,1 ± 1,0	-0,6 ± 0,7	-0,1 ± 1,0	n.s.	-
$\Delta$ TV [ml]	3,8 ± 4,9	6,5 ± 6,1	-2,2 ± 2,1	n.s.	-
$\Delta$ ETCO <sub>2</sub> [mmHg]	-1,8 ± 0,8	4,4 ± 4,6	0,4 ± 0,7	n.s.	-
$\Delta$ SatO <sub>2</sub> [%]	-0,4 ± 0,2	0,1 ± 0,5	-0,7 ± 1,1	n.s.	-

n.s. – różnice nieistotne statystycznie (jednoczynnikowa analiza wariancji dla zmiennych niezależnych, ANOVA); VMPFC–L / VMPFC–P – chorzy z lewostronnym (L) / prawostronnym (P) uszkodzeniem brzusznoprzyszłkowej części kory mózgowej przedczołowej;  $\Delta$ RRI,  $\Delta \ln$  LF<sub>RRI</sub>... itd. – zmiana wartości danego sygnału (R-R,  $\ln$  LF<sub>RRI</sub>... itd.) w czasie stymulacji emocjonalnej w porównaniu z wartością spoczynkową

## 5. OMÓWIENIE

### 5.1. Spoczynkowa czynność sercowo-naczyniowego układu autonomicznego

W niniejszej pracy wykazano, że uszkodzenia brzuszno-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej nie wpływają na spoczynkową czynność sercowo-naczyniowego układu autonomicznego. Wskazuje na to brak różnic w wartościach średnich długości odstępów R-R, ciśnienia tętniczego krwi ani parametrów czynności układu oddechowego pomiędzy badanymi grupami osób. Parametry modulacji współczulnej i przywspółczulnej układu wegetatywnego wyrażane jako moce widm sygnałów RRI i BP w pasmach niskich i wysokich częstotliwości również nie różniły się pomiędzy grupami chorych z uszkodzeniami brzuszno-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej a osobami zdrowymi.

Jak dotąd, nie przeprowadzono dokładnych badań czynności sercowo-naczyniowego układu autonomicznego u osób z jednostronnymi uszkodzeniami kory mózgowej przedczołowej; natomiast wyniki niniejszej pracy są zgodne z dotychczasowymi danymi z badań eksperymentalnych u zwierząt. Verberne i wsp. wykazali, że uszkodzenie przyśrodkowej części kory przedczołowej u szczurów nie wpływa istotnie na spoczynkowe wartości akcji serca i ciśnienia tętniczego krwi, choć powoduje obniżenie czułości odruchu z baroreceptorów (72). Funkcjonalne badania neuroobrazowe u osób zdrowych również wskazują na potencjalną rolę prawej VMPFC w regulacji odruchu z baroreceptorów, prawdopodobnie poprzez jej połączenia z grzbietowo-boczną korą mózgową przedczołową, strukturą, do której aktywacji dochodzi podczas stymulacji baroreceptorów (171). Jednak, jak wynika z niniejszego badania, uszkodzenie VMPFC po stronie prawej ani lewej nie powoduje zmian czułości odruchu z baroreceptorów w warunkach spoczynkowych. Wydaje się możliwe, że wpływ VMPFC na odruch z baroreceptorów i zmiany RRI i BP u ludzi nie jest obecny stale, lecz ujawnia się jedynie w niektórych przypadkach związanych z aktywacją VMPFC. Możliwość taką sugerują obserwacje poczynione u zwierząt, u których stymulacja elektryczna przyśrodkowej części kory przedczołowej powodowała wzrost czułości odruchu z baroreceptorów oraz spadek akcji serca i ciśnienia tętniczego krwi (69;70).

## **5.2. Czynność sercowo-naczyniowego układu autonomicznego w odpowiedzi na standardowe próby prowokacyjne**

Wyniki testów sercowo-naczyniowego układu autonomicznego opartych na prostych, standardowych próbach prowokacyjnych, takich jak próba Valsalvy, pogłębione oddechy, czy czynna pionizacja, aktywujących podstawowe odruchy układu wegetatywnego, wykazały, że zmiany częstości rytmu serca w odpowiedzi na aktywację tych odruchów u chorych z lewostronnym i chorych z prawostronnym uszkodzeniem brzuszno-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej nie różnią się od zmian obserwowanych u osób zdrowych. Wynika stąd, że VMPFC nie wpływa istotnie nie tylko na spoczynkową czynność sercowo-naczyniowego układu wegetatywnego, ale i na czynność zależnych od niego odruchów. Jednym z głównych elementów warunkujących integralność reakcji układu autonomicznego na powyższe próby prowokacyjne jest odruch z baroreceptorów (91;101). Dotychczasowe badania na zwierzętach ujawniły zaburzenia czynności tego odruchu w uszkodzeniach przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej oraz wykazały, że ten region mózgu wywiera swój wpływ na układ sercowo-naczyniowy poprzez okolicę dogłową brzuszno-boczną rdzenia przedłużonego oraz jądro pasma samotnego (69;70;72), a więc struktury niezbędne do prawidłowego funkcjonowania odruchu

z baroreceptorów (99;101). Tym bardziej interesujący jest fakt, że stymulacja baroreceptorów u człowieka, jak pokazuje badanie Weisz i wsp. (171), wiąże się bezpośrednio z aktywacją grzbietowo-bocznej, ale nie brzuszno-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej. Wynika stąd, że ewentualna interakcja VMPFC i czynności odruchowej układu autonomicznego u człowieka najprawdopodobniej jest bardziej złożona, przy czym wyniki uzyskane w niniejszej pracy wydają się być zgodne z obserwacjami grupy Weisz i wsp., ponieważ aktywacja odruchu z baroreceptorów podczas manewrów prowokacyjnych u badanych chorych była prawidłowa pomimo uszkodzeń VMPFC.

Stwierdzenie faktu braku wpływu VMPFC na spoczynkową i podstawową odruchową czynność sercowo-naczyniowego układu wegetatywnego ma bardzo duże znaczenie w interpretacji wyników uzyskanych podczas stymulacji emocjonalnej. Można bowiem przyjąć założenie, że jakiegokolwiek zaburzenia stwierdzane w czasie odczuwania emocji u chorych z uszkodzeniami VMPFC rzeczywiście wynikają z zaburzeń przetwarzania informacji afektywnej i regulacji czynności układu autonomicznego na

poziomie wyższych pięter ośrodkowego układu nerwowego, w które zaangażowana może być brzuszno-przyśrodkowa kora mózgowa przedczołowa, a nie z różnic w podstawowym funkcjonowaniu układu wegetatywnego pomiędzy obiema grupami chorych a osobami zdrowymi. Omówienie obserwacji dokonanych podczas zastosowanej u badanych uczestników wizualnej stymulacji emocjonalnej zostało przedstawione w kolejnych rozdziałach.

### **5.3. Wpływ bodźców emocjonalnych o wartości pozytywnej na czynność sercowo-naczyniowego układu autonomicznego u osób zdrowych**

W niniejszej pracy udokumentowano, że wizualna stymulacja emocjonalna indukująca odczuwanie radości, spokoju i odprężenia powoduje u osób zdrowych obniżenie częstości rytmu serca pozostając bez istotnego wpływu na wartości skurczowego, rozkurczowego i średniego ciśnienia tętniczego krwi. Wyniki te są zgodne z wcześniejszymi badaniami (62;65), choć w niektórych pracach obserwowano wzrost akcji serca podczas przyjemnych stanów emocjonalnych (46;63;81). Przyczyn takich różnic można dopatrywać się w znaczeniu różnego rodzaju stanów emocjonalnych o charakterze przyjemnym. Zastosowana w niniejszej pracy stymulacja emocjonalna z użyciem slajdów przedstawiających np. przyjemne sceny rodzinne z dziećmi miała raczej charakter relaksacyjny, uspokajający i nie powodowała wesołości i śmiechu. Wskazują na to reakcje i wypowiedzi zdrowych uczestników badania, z których wszyscy potwierdzili odczuwanie radości, której towarzyszyło uczucie spokoju, odprężenia. Ponadto, w cytowanych badaniach, w których stwierdzano wzrost akcji serca, stosowano stymulację emocjonalną wykorzystującą przypominanie wątków autobiograficznych mających powodować podobne odczucia emocjonalne w czasie badania. Znany jest natomiast fakt, że przeżywanie emocji związanych z własną osobą wywołuje, niezależnie od rodzaju emocji, bardziej nasilone zmiany w zakresie układu autonomicznego niż prezentacja statycznych obrazów czy nawet odpowiednich filmów (81). Ponadto, już same procesy związane z odtwarzaniem nawet najprostszycy zapamiętanych informacji są ściśle związane z reakcjami układu wegetatywnego, m.in. w postaci wzrostu częstości rytmu serca (172;173), a korelaty autonomiczne przypominania i rozpoznawania uprzednio przedstawionej informacji pozostają niezmiennone nawet w przypadkach znacznych zaburzeń pamięci (174).

W niniejszej pracy, spadek akcji serca u osób zdrowych wydaje się być wyrazem obniżenia napięcia układu współczulnego lub wzrostu aktywności układu przywspółczulnego podczas odczuwania radości i odprężenia. Znajduje to dalsze potwierdzenie w wynikach, jakie uzyskano badając wpływ bodźców emocjonalnych o wartości pozytywnej na modulację czynności sercowo-naczyniowego układu autonomicznego. Wizualna stymulacja emocjonalna o charakterze przyjemnym powodowała obniżenie znormalizowanych wartości mocy widma oscylacji długości odstępów R-R w zakresie niskich częstotliwości i ich wzrost w zakresie wysokich częstotliwości, co świadczy o przesunięciu widma oscylacji RRI w kierunku wysokich częstotliwości (85;91). Jednak, wyniki te nie dają jednoznacznej informacji, czy obserwowane efekty są wyrazem wzrostu czynności kardiowagalnej, czy spadku aktywności układu współczulnego, czy też kombinacji takich stanów (85;91;175). W wykonanych badaniach, w efekcie działania bodźców emocjonalnych nie dochodziło do istotnych zmian ciśnienia tętniczego krwi ani bezpośrednio po zadziałaniu bodźca (20-sekundowa prezentacja slajdów) ani podczas przedłużonej, 2-minutowej prezentacji slajdów. Przedłużona stymulacja nie wykazała również istotnego wpływu na wartości mocy widma ciśnienia tętniczego krwi w zakresie pasma niskich częstotliwości, uznawane przez wielu autorów za wskaźnik napięcia układu wegetatywnego współczulnego (85;91). W związku z tym, najbardziej prawdopodobne wydaje się, że u osób zdrowych, w efekcie działania przyjemnych, uspokajających bodźców emocjonalnych dochodzi do wzrostu napięcia sercowo-naczyniowego układu autonomicznego parasympatycznego, wyrażającego się m.in. wzrostem RRI, tj. spadkiem częstości rytmu serca. Zmiany te są najwyraźniejsze bezpośrednio po zastosowaniu bodźca emocjonalnego i w początkowym okresie jego działania, na co wskazują wyniki uzyskane podczas 20-sekundowej stymulacji emocjonalnej. Następnie, podczas dłuższej trwającej stymulacji, częstość rytmu serca zbliża się do wartości spoczynkowych, pomimo utrzymującego się umiarkowanie obniżonego napięcia układu przywspółczulnego. Dzieje się tak najprawdopodobniej dlatego, że aktywacja układu przywspółczulnego może również wpływać na tendencję do obniżania się ciśnienia tętniczego krwi (101), co z kolei powoduje – zależny od odruchu z baroreceptorów – kompensacyjny wzrost akcji serca, przez co wpływ stymulacji przyjemnej na układ wegetatywny słabiej wyraża się w zmianach czynności serca w miarę upływu czasu trwania stymulacji.

Przy analizie zmian wartości odstępów R-R należy rozważyć kolejny czynnik. Oddychanie, zarówno objętość oddechowana jak i częstość oddechów, wpływa na akcję

serca i wartości mocy widma fluktuacji RRI (91). Zwiększenie objętości oddechowej przy danej częstotliwości oddechów prowadzi do wzrostu amplitudy oscylacji ciśnienia tętniczego krwi i akcji serca (165), z kolei spadek lub wzrost częstotliwości oddechów wiąże się z przesunięciem widma RRI odpowiednio w kierunku niskich lub wysokich częstotliwości. Przykładowo, zwolnienie częstotliwości oddechów poniżej ok. 9/min., tj. poniżej 0.15 Hz, wiązałoby się ze zwiększeniem udziału niskich częstotliwości w widmie fluktuacji RRI zależnych od oddychania i ze spadkiem mocy widma w paśmie wysokich częstotliwości. W niniejszym badaniu monitorowano częstość oddechów oraz objętość oddechową, a także stężenie dwutlenku węgla w wydychanym powietrzu i wysycenie hemoglobiny tlenem. Stwierdzono, że wartości tych parametrów nie zmieniły się istotnie w porównaniu z wartościami spoczynkowymi. Dane te potwierdzają, że obserwowane w badaniu zmiany wartości RRI i wielkości ich oscylacji są związane przede wszystkim ze zmianami modulacji czynności sercowo-naczyniowego układu wegetatywnego towarzyszącymi stanom emocjonalnym, nie wpłynęły na nie natomiast takie czynniki jak parametry oddechowe czy aktywacja odruchu z chemoreceptorów.

#### **5.4. Wpływ bodźców emocjonalnych o wartości pozytywnej na czynność sercowo-naczyniowego układu autonomicznego u chorych z uszkodzeniami kory mózgowej przedczołowej**

W przedstawionej pracy wykazano, że wzrokowe bodźce emocjonalne o charakterze przyjemnym wywołują u chorych z prawostronnym uszkodzeniem brzusno-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej wyraźny wzrost częstości rytmu serca (zmniejszenie długości odstępów R-R) oraz skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, przy czym zwiększona akcja serca utrzymywała się również podczas przedłużonej stymulacji emocjonalnej. Natomiast u chorych z uszkodzeniem lewostronnym, podobnie jak u osób zdrowych, zmiany częstości rytmu serca miały kierunek przeciwny, a ciśnienie tętnicze krwi nie zmieniło się istotnie. Taka rozbieżność w reakcji sercowo-naczyniowego układu wegetatywnego na wizualne bodźce emocjonalne nie mogła wynikać jedynie z możliwej różnej percepcji bodźców emocjonalnych lub różnego odczuwania indukowanych emocji w badanych grupach chorych i w grupie osób zdrowych. Wskazuje na to m.in. podobna ocena natężenia emocji w skali Likerta uzyskana we wszystkich trzech badanych grupach. Wyniki uzyskane w grupie chorych z prawostronnym uszkodzeniem VMPFC wydają się być natomiast zgodne z danymi z badań eksperymentalnych u zwierząt, które wykazały, że

stymulacja kory mózgowej przedczołowej wywiera hamujący wpływ na czynność układu wegetatywnego współczulnego i powoduje znaczny spadek ciśnienia tętniczego krwi, akcji serca oraz oporu obwodowego ze wzrostem przepływu krwi w naczyniach trzewnych i kończyn (12;69-71). Dotychczas, nie przeprowadzono jednak badań oceniających czynność sercowo-naczyniowego układu autonomicznego u osób z izolowanymi uszkodzeniami VMPFC u ludzi. Uszkodzenie brzuszno-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej po stronie prawej u chorych ocenianych w niniejszym badaniu mogłoby powodować osłabienie jej hamującego wpływu na struktury ośrodkowego układu nerwowego związane z aktywacją układu współczulnego, co może tłumaczyć wzrost częstości rytmu serca i ciśnienia tętniczego krwi u tych pacjentów podczas stymulacji bodźcami emocjonalnymi o wartości pozytywnej.

Uznaje się, że kora mózgowa przedczołowa, poprzez jej liczne połączenia z innymi strukturami układu limbicznego, zwłaszcza z ciałem migdałowatym (26;47;176), a także z innymi okolicami kojarzeniowymi kory mózgowej (4;5), ma modulujący wpływ na zachowania popędowe u ludzi, głównie poprzez hamowanie zachowań apetytywnych zorientowanych na natychmiastowe zaspokojenie oraz poprzez udział w podejmowaniu decyzji nastawionych na odległe w czasie, lecz większe korzyści (14;36;39;55-58;177). Natomiast chorzy z prawostronnymi uszkodzeniami VMPFC wydają się być „nieczuli” na przyszłe konsekwencje swoich zachowań (55;84), co znajduje wyraz w braku pobudzenia emocjonalnego i autonomicznego (brak zmian przewodnictwa skórnoego) podczas oczekiwania na następstwa tych zachowań (61;84). Jednak, ci sami chorzy wykazują obecność skórnej odpowiedzi współczulnej podczas niektórych przyjemnych emocji, np. związanych z wygraną, zyskiem (61). Zachowanie osób z prawostronnym uszkodzeniem VMPFC wydaje się więc być zależne przede wszystkim od perspektywy natychmiastowych korzyści mających jak najszybciej prowadzić do wzbudzenia przyjemnych stanów emocjonalnych (55). W niniejszym badaniu wykazano, że prawa VMPFC moduluje aktywację układu autonomicznego podczas przyjemnych stanów emocjonalnych. Wyniki te poszerzają dotychczasowe dane i sugerują, że opisywane zwiększone wyczulenie chorych z prawostronnym uszkodzeniem VMPFC na natychmiastowe doznania o charakterze przyjemnym wyraża się również w nadmiernej reaktywności sercowo-naczyniowego układu autonomicznego na pozytywne bodźce emocjonalne, nawet takie, które normalnie nie powodują wzmożonego pobudzenia emocjonalnego.



Dotychczas, nie opublikowano wyników badań oceniających modulację czynności sercowo-naczyniowego wegetatywnego układu nerwowego w odpowiedzi na wizualne bodźce emocjonalne u chorych z uszkodzeniami kory mózgowej przedczołowej. W niniejszej pracy, analiza widmowa sygnałów RRI i BP wykazała, że bodźce emocjonalne o wartości pozytywnej powodują u pacjentów z prawostronnym uszkodzeniem VMPFC obniżenie zmienności RRI wyrażające się zmniejszeniem wartości mocy widma oscylacji RRI w paśmie niskich częstotliwości. Natomiast znormalizowane wartości mocy widm w pasmach LF i HF względem całkowitej mocy widma nie zmieniły się istotnie, co może wskazywać, że napięcie układu współczulnego i przywspółczulnego pozostało stałe, a zmiany nieznormalizowanych wartości mocy widm wynikały raczej ze spadku całkowitej mocy widma w czasie stymulacji (85;91). Wyniki te nie w pełni zgadzają się z opisanymi reakcjami wzrostu akcji serca i skurczowego ciśnienia tętniczego krwi podczas przyjemnej stymulacji emocjonalnej u chorych z uszkodzeniem VMPFC po stronie prawej, sugerujące pobudzenie układu współczulnego. Jednak, krzyżowa analiza spektralna pomiędzy sygnałami RRI i SBP wykazała spadek czułości odruchu z baroreceptorów u tych chorych w odpowiedzi na bodźce emocjonalne indukujące odczuwanie szczęścia. Najbardziej prawdopodobne wydaje się więc, że ten właśnie mechanizm jest odpowiedzialny za obserwowane w przypadkach prawostronnego uszkodzenia VMPFC zmiany akcji serca i ciśnienia tętniczego krwi. Przy mniejszej czułości odruchu z baroreceptorów, zmiany ciśnienia tętniczego krwi wywołują mniejszą reakcję ze strony odstępów R-R (np. podobny wzrost BP wywołuje mniejsze wydłużenie RRI, czyli mniejszy spadek akcji serca), w związku z czym wartości RRI utrzymywały się na niższym poziomie (akcja serca wzrosła) w odpowiedzi na bodźce emocjonalne o charakterze przyjemnym u chorych z prawostronnym uszkodzeniem brzusno-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej. Ponadto, mniejsza wartość BRS, a tym samym osłabiona w porównaniu ze spoczynkiem kontrola ciśnienia tętniczego krwi, przyczyniła się do jednoczesnego chwilowego wzrostu SBP.

Obserwowane w niniejszym badaniu zmiany czułości odruchu z baroreceptorów i towarzyszące temu zmiany akcji serca i ciśnienia tętniczego krwi wydają się być zgodne z dotychczasowymi wynikami badań wskazującymi na wpływ kory przedczołowej na czynność odruchu z baroreceptorów (69;70;72;171). Owens i Verberne w swych badaniach wykazali, że stymulacja elektryczna przyśrodkowej części kory przedczołowej u szczura wywołuje spadek akcji serca i ciśnienia tętniczego krwi oraz wzrost czułości odruchu z baroreceptorów oraz że efekt ten zależy od wpływu kory przedczołowej na główne

struktury warunkujące integralność odruchu z baroreceptorów na poziomie ośrodkowego układu nerwowego (99) – hamującego na okolicę dogłową brzusno-boczną rdzenia przedłużonego i pobudzającego na jądro pasma samotnego (69;70;101). Ponadto stwierdzono, że uszkodzenie przyśrodkowej części kory przedczołowej u szczura powoduje obniżenie czułości odruchu z baroreceptorów, przy czym spoczynkowe wartości akcji serca i ciśnienia tętniczego krwi pozostają niezmiennione (72). Wyniki przeprowadzonych badań wykazują więc pewną analogię z rezultatami cytowanych prac: obecność uszkodzenia brzusno-przyśrodkowej części kory mózgowej przedczołowej po stronie prawej u ludzi nie powoduje istotnych spoczynkowych zaburzeń w zakresie sercowo-naczyniowego układu wegetatywnego; natomiast nieprawidłowości są widoczne u chorych z prawostronnymi uszkodzeniami VMPFC dopiero w czasie przyjemnych stanów emocjonalnych. VMPFC u człowieka, podobnie jak u zwierząt, najprawdopodobniej nie wywiera tonicznego wpływu na pniowe ośrodki odruchu z baroreceptorów, lecz jej wpływ może być widoczny dopiero podczas odczuwania emocji.

Znajduje to dalsze potwierdzenie w opisanym powyżej braku różnic w spoczynkowych wartościach parametrów czynności układu autonomicznego pomiędzy badanymi grupami, a ponadto prawidłowymi reakcjami częstości rytmu serca i ciśnienia tętniczego krwi u chorych z prawostronnym uszkodzeniem VMPFC na proste próby prowokacyjne aktywujące podstawowe odruchy sercowo-naczyniowego układu wegetatywnego, w tym odruch z baroreceptorów (90;101;127). Dane te mogą również tłumaczyć, dlaczego największy wzrost SBP u chorych z prawostronnym uszkodzeniem VMPFC miał miejsce w początkowym okresie stymulacji o charakterze przyjemnym, podczas gdy w czasie dłuższego działania przyjemnych bodźców emocjonalnych zmiany te były mniej wyraźne. Niższa czułość odruchu z baroreceptorów wiąże się z większym wzrostem ciśnienia tętniczego krwi, jednak przy uszkodzeniu kory przedczołowej nie dochodzi do całkowitego upośledzenia BRS. Zdolność do przeciwdziałania nadmiernym zmianom BP jest w pewnym stopniu zachowana, o czym świadczy np. prawidłowa reakcja częstości rytmu serca na nadstrzał ciśnienia tętniczego krwi w czasie próby Valsalvy u chorych z prawostronnym uszkodzeniem VMPFC. Możliwe więc, że początkowy wzrost SBP u tych chorych stwierdzany przy odczuwaniu emocji o znaku dodatnim był następnie częściowo zredukowany poprzez odruch z baroreceptorów aktywowany zwiększonym BP, prawdopodobnie głównie poprzez jego komponent naczyniowy i zależne od tego odruchu zmniejszenie oporu obwodowego spowodowane hamowaniem czynności strefy presyjnej ośrodka naczynioruchowego w pniu mózgu, w mniejszym stopniu zaś przez wpływ tego

odruchu na ośrodek sercowy, gdyż akcja serca pozostawała nadal zwiększona i pojemność minutowa prawdopodobnie nie uległa istotnym zmianom. W niniejszym badaniu nie można było jednak zbadać dokładnie tych zależności, gdyż nie wykonywano pomiarów objętości wyrzutowej serca i nie można było dokonać obliczeń pojemności minutowej ani całkowitego oporu obwodowego.

U chorych z prawostronnym uszkodzeniem VMPFC, podczas przyjemnych stanów emocjonalnych obserwowano w przeprowadzonym badaniu spadek wartości mocy widma oscylacji sygnału RRI w zakresie niskich częstotliwości. Wynik ten może sugerować obniżenie napięcia układu współczulnego (166), co wydaje się niezgodne ze stwierdzanym utrzymującym się wzrostem akcji serca. Jednak  $LF_{RRI}$  nie zależy jedynie od wpływu układu współczulnego (88;175;178;179). W zakresie niskich częstotliwości oscylacje RRI zależą m.in. od oscylacji ciśnienia tętniczego krwi i wyrażają zależną od odruchu z baroreceptorów odpowiedź RRI na fluktuacje BP. W istocie, oscylacje BP w tym paśmie częstotliwości są warunkowane oscylacjami czynności układu współczulnego, który również przyczynia się w pewnym stopniu do zmienności RRI w LF (91;99;101). Jednak, fluktuacje czynności sercowo-naczyniowego układu autonomicznego sympatycznego zachodzą w paśmie LF, ale już nie w paśmie HF, ponieważ efekty wzrostu lub spadku napięcia układu współczulnego mogą być widoczne w zmianach częstości rytmu serca i ciśnienia tętniczego krwi dopiero po pewnym czasie, co najmniej w okresach co ok. 8-10 sekund (99;101), podczas gdy efekty pobudzenia lub hamowania czynności układu przywspółczulnego wpływają na RRI w sposób natychmiastowy, widoczny już po 1-2 uderzeniach serca (91;99;101;178). Dlatego też wpływ wagi obecny jest w całym zakresie częstotliwości i wpływa na zmienność RRI również w paśmie LF. Wolne oscylacje długości odstępów R-R wyrażane jako moc widma tego sygnału w paśmie niskich częstotliwości zależą więc zarówno od układu współczulnego jak i przywspółczulnego. Obniżenie  $LF_{RRI}$  u chorych z prawostronnym uszkodzeniem VMPFC podczas stymulacji emocjonalnej o charakterze przyjemnym niekoniecznie wynika więc ze spadku napięcia układu współczulnego; można je natomiast tłumaczyć niższą czułością odruchu z baroreceptorów. Oscylacje ciśnienia tętniczego krwi powodują na drodze odruchu z baroreceptorów oscylacje długości odstępów R-R (92;96;180). Większa wartość  $LF_{RRI}$  oznacza, że dane fluktuacje BP wywołują większą zmienność RRI (i akcji serca) – czułość odruchu z baroreceptorów jest wyższa. W przypadku zmniejszenia się BRS, podobne fluktuacje BP wywołują mniejsze oscylacje RRI, czyli wartość  $LF_{RRI}$  jest mniejsza (91;92). Spadek  $LF_{RRI}$  u chorych z prawostronnym uszkodzeniem VMPFC

w czasie przyjemnych stanów emocjonalnych może oznaczać, że zdolność akcji serca do zmian w odpowiedzi na zmiany ciśnienia tętniczego krwi w tym zakresie częstotliwości jest osłabiona i jest to zgodne ze stwierdzonym w tym przypadku spadkiem czułości odruchu z baroreceptorów.

U chorych z lewostronnym uszkodzeniem brzuszno-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej, stymulacja emocjonalna o charakterze przyjemnym nie wywołała istotnych zmian w czynności sercowo-naczyniowego układu wegetatywnego w przeprowadzonym badaniu, choć obserwowane zmiany RRI były podobne do stwierdzanych u zdrowych ochotników, tj. wartości RRI miały tendencję do wzrostu. W odróżnieniu od osób zdrowych, bodźce emocjonalne o wartości pozytywnej nie wywołały zwiększenia napięcia układu przywspółczulnego u tych chorych, na co wskazuje brak zmian wartości znormalizowanych mocy widm sygnału RRI. Natomiast, podobnie jak w grupie kontrolnej, a w przeciwieństwie do chorych z prawostronnym uszkodzeniem VMPFC, niezmiennie pozostały wartości SBP, nieznormalizowana moc widma RRI w LF oraz czułość odruchu z baroreceptorów.

Powstaje pytanie, dlaczego nieprawidłowości zmian częstości rytmu serca, ciśnienia tętniczego krwi, oscylacji tych sygnałów oraz czynności odruchu z baroreceptorów wystąpiły w największym stopniu u chorych z uszkodzeniem prawostronnym brzuszno-przyśrodkowej kory przedczołowej. Przyczyn takiego stanu można upatrywać w dwóch głównych czynnikach.

Po pierwsze, lewa i prawa półkula mózgu, w tym lewa i prawa VMPFC różnią się, przynajmniej w pewnym stopniu, w zakresie przetwarzania informacji afektywnej, zarówno o charakterze przyjemnym jak i nieprzyjemnym (46;56;76-81;84). Wskazują na to m.in. badania neuroobrazowe demonstrujące znaczenie prawej brzuszno-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej w zachowaniach awersyjnych i emocjach negatywnych oraz znaczenie lewej VMPFC w zachowaniach apetytywnych i emocjach o charakterze przyjemnym (46;78-81). Ponadto, jak już wspomniano, badania Tranel i wsp. nad udziałem stanów somatycznych obejmujących pobudzenie emocjonalne i układu autonomicznego w procesie podejmowania decyzji wykazały znaczne nieprawidłowości u chorych z izolowanym prawostronnym uszkodzeniem VMPFC, którzy uzyskiwali znacznie gorsze wyniki w teście hazardowym i u których skórna odpowiedź współczulna poprzedzająca dokonanie wyboru była nieobecna, podczas gdy chorzy z uszkodzeniem

lewostronnym uzyskali wyniki w dolnej granicy normy w tym teście i wykazali prawidłowe odpowiedzi elektrodermalne (56;61;84).

Po drugie, poza asymetrią w przetwarzaniu bodźców emocjonalnych, wykazano asymetrię półkulową w regulacji czynności sercowo-naczyniowego układu wegetatywnego. Badania z użyciem procedury z podawaniem amobarbitalu to tętniczym ujawniły dominację prawej półkuli mózgu w kontroli czynności sercowo-naczyniowego układu wegetatywnego współczulnego: inaktywacja lewej półkuli mózgu powodowała wzrost napięcia układu sympatycznego wyrażający się wzrostem akcji serca, ciśnienia tętniczego krwi i zwiększoną wartością mocy widma BP w paśmie niskich częstotliwości. Ponadto, obserwowano obniżenie czułości odruchu z baroreceptorów. Z kolei, inaktywacja prawej półkuli mózgu wywołała spadek HR i BP, pozostając jednak bez wpływu na BRS (82;83). Badania neuroobrazowania przeprowadzone przez Critchley i wsp. również dostarczają danych potwierdzających prawostronną lateralizację półkulową kontroli czynności układu wegetatywnego współczulnego. Podczas pobudzenia układu współczulnego obserwowano aktywację kory wyspy i przedniego zakrętu obręczy po stronie prawej, a także potwierdzono udział prawej kory oczodołowej w procesach związanych z powstawaniem reakcji elektrodermalnej (181;182).

Przedstawione fakty tłumaczą różnice pomiędzy wynikami uzyskanymi w grupach chorych z lewostronnym i prawostronnym uszkodzeniem brzuszno-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej. U chorych z uszkodzeniem VMPFC po stronie lewej mogło dojść do zaburzeń w przetwarzaniu pozytywnych bodźców emocjonalnych i interakcji lewej VMPFC ze strukturami wpływającymi na czynność sercowo-naczyniowego układu autonomicznego parasympatycznego podczas przyjemnych stanów emocjonalnych, co najprawdopodobniej przyczyniło się do osłabienia reakcji wagalnej na stymulację bodźcami emocjonalnymi o znaku dodatnim u tych chorych. Chorzy z uszkodzeniem prawostronnym prawdopodobnie w dużej mierze prawidłowo przetwarzali pozytywne bodźce emocjonalne ze względu na zachowaną czynność lewej VMPFC, choć prawa VMPFC również może w pewnym stopniu brać udział w emocjach o charakterze przyjemnym (46); natomiast zaburzeniu uległy najprawdopodobniej procesy kontroli zależnej od emocji pobudliwości sercowo-naczyniowego układu wegetatywnego, tj. modulujący wpływ prawej VMPFC na układ współczulny i czułość odruchu z baroreceptorów, co spowodowało odmienne niż u osób zdrowych i chorych z uszkodzeniem lewostronnym reakcje częstości rytmu serca i ciśnienia tętniczego krwi.

W obu grupach chorych, w czasie przyjemnej stymulacji emocjonalnej, średnie wartości częstości oddechów, objętości oddechowej, końcowo-wydechowego stężenia dwutlenku węgla w wydychanym powietrzu ani wysycenia hemoglobiny tlenem nie różniły się od wartości spoczynkowych. Dane te potwierdzają, że obserwowane zmiany w czynności układu вегетatywnego nie były spowodowane odmiennymi reakcjami układu oddechowego na bodźce emocjonalne.

Należy także rozważyć możliwy wpływ poziomu lęku na czynność sercowo-naczyniowego układu autonomicznego (68;167). U chorych z prawostronnym uszkodzeniem VMPFC był on nieco wyższy niż u osób zdrowych, ale jedynie jako cecha, natomiast poziom lęku jako stanu u tych chorych, czyli bezpośrednio przed przeprowadzonymi procedurami badawczymi, nie różnił się od pozostałych grup, w związku z czym jest mało prawdopodobne, że poziom lęku istotnie wpłynął na wyniki uzyskane w niniejszej pracy.

### **5.5. Wpływ bodźców emocjonalnych o wartości negatywnej na czynność sercowo-naczyniowego układu autonomicznego u osób zdrowych**

Wykonane badania wykazały, że bodźce emocjonalne indukujące odczuwanie smutku i przygnębienia powodują u osób zdrowych, podobnie jak w przypadku przyjemnych stanów emocjonalnych, spadek częstości rytmu serca. Efekt ten był podczas stymulacji emocjonalnej negatywnej przejściowy i obecny jedynie na jej początku. Przy dłuższym działaniu bodźców negatywnych, akcja serca i ciśnienie tętnicze krwi nie zmieniały się istotnie. Niniejsze dane potwierdzają wyniki wcześniejszych badań, w których także obserwowano zmniejszenie częstości rytmu serca w odpowiedzi na wizualną stymulację emocjonalną przy użyciu slajdów o treści nieprzyjemnej u osób zdrowych (64;66).

W odróżnieniu od bodźców przyjemnych, bodźce indukujące smutek nie wywołały istotnych, utrzymujących się zmian napięcia sercowo-naczyniowego układu вегетatywnego, co znajduje wyraz w niezmiennych wartościach parametrów analizy częstotliwościowej zmienności akcji serca i ciśnienia tętniczego krwi zarówno w paśmie niskich jak i wysokich częstotliwości. W dotychczasowym piśmiennictwie brak jest danych dotyczących wpływu wizualnej stymulacji emocjonalnej z użyciem obrazów przedstawiających naładowane emocjonalnie treści na modulację czynności układu

autonomicznego. Przeprowadzono natomiast badania nad wpływem płaczu i śmiechu na zmienność akcji serca u kobiet (68). Reakcje te wywoływano prezentacjami fragmentów filmów o odpowiedniej treści. Uzyskane w niniejszej pracy wyniki są podobne do obserwacji poczynionych w cytowanym badaniu Sakuragi i wsp.: nie obserwowano w nich mianowicie istotnych zmian w oscylacjach RRI w ciągu 25 minut oglądania filmu o treści smutnej. Niewielkie efekty tej stymulacji były dopiero widoczne w ciągu dalszych 25 minut oraz po okresie stymulacji i polegały na obniżeniu mocy widma oscylacji RRI w zakresie wysokich częstotliwości, przy czym oscylacje w zakresie LF pozostały niezmienione. Może to świadczyć o zmniejszeniu wpływu układu parasympatycznego na czynność serca, który jednak pojawia się dopiero przy dość długotrwałym działaniu bodźców emocjonalnych negatywnych, ma stosunkowo niewielkie nasilenie, za to jego efekty utrzymują się dłużej niż w przypadku bodźców pozytywnych (68). W niniejszej pracy, początkowy spadek częstości rytmu serca sugeruje raczej wzrost, przynajmniej chwilowy, wpływu układu przywspółczulnego na serce. Nie pozostaje to jednak w niezgodzie z obserwacjami grupy Sakuragi z kilku względów.

Po pierwsze, jak już wspomniano, inny jest czas wystąpienia opisanych powyżej zmian. Po drugie, nie jest wykluczone, że na wyniki uzyskane przez tych badaczy podczas płaczu i odczuwania smutku istotnie wpłynęły zmiany oddychania, ponieważ obserwowano wzrost częstości oddechów (88;165;183). Choć autorzy podkreślają, że średnia częstość oddechów była w każdej fazie eksperymentu wyższa niż 10 cykli na minutę, a więc pozostawała w granicach zakresu wysokich częstotliwości (tj. powyżej 0.15 Hz), nie jest jasne, czy i jak na wyniki wpłynęły ewentualne zmiany objętości oddechowej, której nie mierzono w cytowanym badaniu, a która jest głównym czynnikiem wpływającym na wielkość oscylacji RRI związanych z niemiarkowością oddechową (88;165;183). Przykładowo, wzrost częstości oddechów często wiąże się ze zmniejszeniem objętości oddechowej, a spadek objętości oddechowej zwykle powoduje spadek oscylacji RRI w zakresie HF, w związku z czym istnieje teoretycznie możliwość, że na obserwowane zmiany  $HF_{RRI}$  wpłynęła zmieniona czynność oddechowa. Po trzecie, należy wziąć pod uwagę naturę obu form stymulacji i pewne różnice w odczuwanych emocjach pomiędzy osobami poddanymi stymulacji przy użyciu przezroczy i filmu. Sceny przedstawiane na przezroczach są wprawdzie statyczne, lecz dość jednoznaczne i sugestywne, dlatego wywołują reakcje emocjonalne dość szybko (64;66;184), podczas gdy film oddziałuje w złożony sposób, obejmujący zarówno sceny i ich sekwencje jak i pewną opowiedzianą treść, toteż efekty jego oddziaływania mogą być rozłożone w czasie.

Ponadto, stymulacja emocjonalna z użyciem obrazów wywołała u wszystkich badanych uczucie smutku, jednak spowodowała płacz tylko u jednej kobiety z grupy kontrolnej przy jednym ze slajdów, podczas gdy wszystkie uczestniczki badania Sakuragi i wsp. płakały podczas projekcji filmu. Charakteryzując obie sytuacje poprzez ich klasyfikację w dwuwymiarowej przestrzeni afektywnej oceniającej emocje wg ich wartości (pozytywne – negatywne) i stopnia pobudzenia emocjonalnego (spokój – pobudzenie) (64;67;68;185;186), można ocenić, że stany emocjonalne wywołane przez film w opisywanym badaniu były nieprzyjemne, ale też wywołały pewne pobudzenie, gdyż towarzyszył im płacz (68;187). Natomiast w niniejszej pracy, smutek indukowany przez sceny przedstawione na przeźroczach nie wiązał się z tego rodzaju pobudzeniem, towarzyszyło mu natomiast uczucie przygnębienia.

#### **5.6. Wpływ bodźców emocjonalnych o wartości negatywnej na czynność sercowo-naczyniowego układu autonomicznego u chorych z uszkodzeniami kory mózgowej przedczołowej**

W niniejszym badaniu udokumentowano, że stosowane bodźce emocjonalne indukujące odczuwanie smutku i przygnębienia wywołują u chorych z lewostronnym uszkodzeniem VMPFC zmiany długości RRI podobne do obserwowanych w grupie osób zdrowych, tj. wzrost RRI, lecz mające mniejsze nasilenie. Również, podobnie jak w grupie kontrolnej, negatywne bodźce emocjonalne prezentowane przez 2 minuty nie wywołały u tych chorych istotnych zmian akcji serca. Natomiast u chorych z uszkodzeniem prawostronnym VMPFC, w odróżnieniu od obu pozostałych grup, obserwowano tendencję do spadku długości RRI.

W żadnej z grup chorych, jak wskazuje na to brak zmian wielkości oscylacji sygnałów RRI i BP w porównaniu z okresem spoczynkowym, stymulacja emocjonalna z użyciem slajdów o treści nieprzyjemnej nie wywołała zmian w zakresie modulacji czynności sercowo-naczyniowego układu autonomicznego współczulnego ani przywspółczulnego. Wyniki te nie odbiegają zatem od danych uzyskanych w grupie kontrolnej i świadczą o tym, że uszkodzenia kory mózgowej przedczołowej nie wpływają znacząco na pobudliwość sercowo-naczyniowego układu wegetatywnego podczas stosunkowo krótkiego okresu odczuwania smutku niezwiązanego bezpośrednio z osobistymi przeżyciami badanych pacjentów, lecz ze zdarzeniami dotyczącymi innych



osób. Na podstawie wykonanych badań, nie można jednak z całą pewnością ustalić, czy negatywne bodźce emocjonalne nie wpływają w różny sposób na napięcie układu autonomicznego u osób zdrowych i u chorych z uszkodzeniami VMPFC. Jak już wspomniano, efekty działania tego rodzaju bodźców na poziom napięcia sercowo-naczyniowego układu autonomicznego mogą pojawiać się u osób zdrowych dopiero po pewnym czasie trwania stymulacji (68) i dotyczy to bodźców negatywnych wywołujących pewne pobudzenie emocjonalne związane z płaczem, podczas gdy w niniejszym badaniu wywoływane emocje powodowały smutek powiązany z uczuciem przygnębienia i angażowały badanych w mniejszym stopniu niż to ma zwykle miejsce podczas oglądania filmów.

Pewne fakty sugerują jednak, że bodźce o wartości negatywnej mogłyby wywoływać odmienne stany aktywacji układu wegetatywnego w poszczególnych grupach badanych osób. O ile osoby zdrowe i chorzy z uszkodzeniem lewostronnym VMPFC reagowały do pewnego stopnia podobnie na te bodźce (choć reakcja u chorych była osłabiona), o tyle u chorych z prawostronnym uszkodzeniem VMPFC, podobnie jak w odpowiedzi na bodźce przyjemne, obserwowano zmiany przeciwne do obserwowanych w pozostałych grupach, mianowicie osłabienie wpływu wagalnego na czynność serca, co sugerowałoby raczej wzrost pobudzenia emocjonalnego, choć o mniejszym nasileniu niż w przypadku pozytywnych stanów emocjonalnych, gdyż tendencji do wzrostu akcji serca nie towarzyszył wzrost ciśnienia tętniczego krwi ani spadek czułości odruchu z baroreceptorów. Możliwe zatem, że przy dłużej działających bodźcach emocjonalnych o charakterze nieprzyjemnym wystąpiłyby pewne różnice w napięciu sercowo-naczyniowego układu autonomicznego pomiędzy badanymi grupami. Należy jednak zaznaczyć, że zmiany takie u osób zdrowych zachodzą pod wpływem znacznie przedłużonego działania nieprzyjemnych bodźców powodujących wzrost pobudzenia emocjonalnego (68), podczas gdy oddziaływanie zastosowanej w niniejszym badaniu stymulacji powodowało raczej jego spadek. Dlatego, uwzględniając również fakt innego oddziaływania statycznych obrazów i przekazu filmowego na emocje, obserwacji uzyskanych przez grupę Sakuragi nie można w pełni odnieść do wyników przeprowadzonego badania.

W odniesieniu do grupy chorych z prawostronnym uszkodzeniem VMPFC, możliwe jest również, że na uzyskane wyniki wpłynęły częściowo zaburzenia w przetwarzaniu negatywnych bodźców emocjonalnych przez prawą VMPFC, choć subiektywna ocena natężenia tych bodźców na podstawie skali Likerta była podobna we

wszystkich badanych grupach. Ponadto, w cytowanym badaniu, modulację układu autonomicznego oceniano w grupie kobiet, podczas gdy do niniejszego badania włączono przedstawicieli obu płci. Choć reakcje emocjonalne mogą różnić się pomiędzy grupą mężczyzn i kobiet, to efekt ten najprawdopodobniej nie wpłynął istotnie na wyniki niniejszego badania, ponieważ odsetek kobiet i mężczyzn był podobny w każdej z badanych grup. W niniejszej pracy nie oceniano natomiast oddzielnie wpływu płci na czynność układu wegetatywnego podczas ocenianych stanów emocjonalnych ze względu na małą liczebność grup chorych z uszkodzeniami VMPFC.

### **5.7. Porównanie czynności sercowo-naczyniowego układu autonomicznego podczas przyjemnych i nieprzyjemnych stanów emocjonalnych**

Wyniki niniejszej pracy stanowią uzupełnienie dotychczasowych danych dotyczących zmian aktywności układu autonomicznego związanych z pozytywnymi i negatywnymi stanami emocjonalnymi. Jak dotąd wykazano, że stan wzmożonego pobudzenia emocjonalnego, zarówno o charakterze pozytywnym jak i negatywnym, powoduje zmiany równowagi pomiędzy modulacją współczulną a przywspółczulną sercowo-naczyniowego układu wegetatywnego, o czym pośrednio świadczy spadek udziału wysokich częstotliwości w oscylacjach częstości rytmu serca na korzyść pasma LF (68). Niniejsze badanie uzupełnia opisane powyżej obserwacje poczynione w czasie stanów pobudzenia emocjonalnego o dane o czynności układu autonomicznego w odpowiedzi na bodźce emocjonalne powodujące obniżenie napięcia emocjonalnego. Jak wynika z dokonanych w czasie badania obserwacji, negatywna stymulacja emocjonalna może wywoływać podobne zmiany w czynności sercowo-naczyniowego układu autonomicznego co stymulacja bodźcami o wartości pozytywnej – w obu przypadkach obserwowano spadek częstości rytmu serca u osób zdrowych.

Zarówno wyniki grupy Sakuragi, jak i wyniki niniejszej pracy potwierdzają pogląd, że to głównie stopień pobudzenia emocjonalnego, a w mniejszym stopniu rodzaj odczuwanych emocji (pozytywne lub negatywne), jest czynnikiem decydującym o rodzaju odpowiedzi układu autonomicznego na bodźce emocjonalne, tj. o kierunku przesunięcia równowagi pomiędzy układem współczulnym a przywspółczulnym (64;67;185-187). Natomiast wartość emocji wydaje się decydować w pewnym stopniu o czasie wystąpienia i okresie trwania tej odpowiedzi oraz o jej profilu, tj. o tym, w zakresie którego z układów dochodzi do istotnych zmian powodujących to przesunięcie.

W cytowanym uprzednio badaniu oceniającym wpływ pobudzenia emocjonalnego o charakterze śmiechu lub płaczu na zmienność akcji serca, przyjemna stymulacja emocjonalna wywołała wzrost oscylacji akcji serca w zakresie LF, sugerując możliwe pobudzenie układu współczulnego, podczas gdy stymulacja indukująca smutek okazała się oddziaływać głównie na fluktuacje akcji serca w paśmie HF, powodując spadek tych fluktuacji i tym samym wskazując na obniżenie napięcia układu przywspółczulnego (68). Ostateczny efekt tych zmian na równowagę współczulno-przywspółczulną był w obu przypadkach podobny i znalazł odzwierciedlenie we wzroście wartości LF/HF, przy czym wzrost ten wystąpił szybciej i był większy podczas pozytywnego pobudzenia emocjonalnego, natomiast nieprzyjemne stany emocjonalne wywołały mniejsze zmiany LF/HF, które pojawiły się z opóźnieniem, za to utrzymywały się dłużej po zaprzestaniu działania bodźców emocjonalnych (68). Podobne różnice pomiędzy wpływem pozytywnych i negatywnych emocji na czas trwania aktywacji sercowo-naczyniowego układu autonomicznego obserwowali też Brosschot i Thayer (188). W niniejszym badaniu, w odpowiedzi zarówno na przyjemne jak i nieprzyjemne bodźce emocjonalne, które nie powodowały wzmożonego pobudzenia emocjonalnego, u osób zdrowych obserwowano chwilowe zmiany akcji serca o przeciwnym kierunku niż stwierdzone podczas śmiechu czy płaczu (68), przy czym wyraźne zmiany napięcia układu autonomicznego wystąpiły w trakcie 2-minutowej stymulacji jedynie podczas przyjemnych stanów emocjonalnych. Polegały one na zwiększeniu oscylacji akcji serca w zakresie HF przejawiającej się wzrostem znormalizowanej mocy widma w HF, co – przy braku zmian wielkości oscylacji ciśnienia tętniczego krwi w paśmie LF – świadczy o pobudzeniu układu przywspółczulnego (88;94;165). Widoczne są więc wyraźne analogie pomiędzy rezultatami badania Sakuragi i wsp. a wynikami niniejszego badania. Podczas gdy wzmożone pobudzenie emocjonalne powoduje względny spadek udziału układu przywspółczulnego w kontroli akcji serca niezależnie od wartości emocji (68;175;178), bodźce powodujące obniżenie pobudzenia emocjonalnego zastosowane w aktualnym badaniu, zarówno pozytywne jak i negatywne, są związane z tendencją do wzrostu wagalnego wpływu na czynność serca. Pewne podobieństwa daje się również zauważyć w odniesieniu do czasu występowania zmian czynności układu wegetatywnego: niezależnie od stopnia pobudzenia emocjonalnego, odpowiedź układu autonomicznego na bodźce przyjemne pojawia się od razu, podczas gdy efekty oddziaływania bodźców nieprzyjemnych na modulację układu autonomicznego ujawniają się później (68), a w niniejszym badaniu nie obserwowano takich efektów, prawdopodobnie ze względu na

stosunkowo krótki, 2-minutowy czas trwania emocji negatywnych, który być może nie był wystarczający do wywołania zmian modulacji współczulnej ani przywspółczulnej sercowo-naczyniowego układu wegetatywnego.

Przeprowadzona w niniejszej pracy ocena czynności sercowo-naczyniowego układu wegetatywnego u chorych z uszkodzeniami brzusznoprzyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej pozwoliła nie tylko opisać wpływ tych uszkodzeń na zaburzenia ze strony układu autonomicznego, ale także rzuca więcej światła na mechanizmy kontroli jego aktywności towarzyszącej stanom emocjonalnym. Dotychczasowe dane wskazują, że integralność prawej brzusznoprzyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej jest konieczna dla procesów pobudzenia emocjonalnego, w tym reakcji układu autonomicznego związanych z zachowaniami motywacyjno-popychającymi, z podejmowaniem decyzji i regulacją aktywacji układu nagrody i kary (14;56;61;84), przy czym reakcje układu autonomicznego w cytowanych badaniach oceniano jedynie na podstawie skórnej odpowiedzi współczulnej, która jest parametrem bardzo zmiennym i niestałym nawet u tych samych osób badanych w pewnym odstępie czasu (91). Wyniki przeprowadzonych badań poszerzają zatem obserwacje grupy Damasio, Tranel, Bechara i wsp. i pokazują, że VMPFC warunkuje również prawidłowe reakcje sercowo-naczyniowego układu wegetatywnego na podstawowe pozytywne i negatywne bodźce emocjonalne. W szczególności zaś, prawa brzusznoprzyśrodkowa kora mózgowa przedczołowa wydaje się spełniać istotną rolę w procesach analizy informacji afektywnej niezbędnej do oceny stopnia pobudzenia emocjonalnego, zarówno w przypadku pozytywnych jak i negatywnych emocji, i odpowiednio regulować aktywność sercowo-naczyniowego układu autonomicznego dostosowując ją do poziomu pobudzenia emocjonalnego, a przez to wpływać również na regulację zachowań apetytywnych lub awersyjnych.

## 6. WNIOSKI

- I. U osób zdrowych, bodźce emocjonalne o wartości pozytywnej wywołujące odczuwanie radości i odprężenia (obniżenie pobudzenia emocjonalnego) powodują wzrost napięcia sercowo-naczyniowego układu autonomicznego przywspółczulnego, podczas gdy bodźce emocjonalne o wartości negatywnej indukujące odczuwanie smutku i przygnębienia wywołują jedynie przejściowy spadek częstości rytmu serca i nie powodują istotnych zmian w zakresie aktywności sympatycznego ani parasympatycznego układu autonomicznego.
- II. U chorych z lewostronnymi i chorych z prawostronnymi uszkodzeniami brzuszno-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej, czynność sercowo-naczyniowego układu autonomicznego w warunkach spoczynkowych i podczas prostych manewrów prowokacyjnych, takich jak pionizacja, głębokie oddychanie, próba Valsalvy, jest prawidłowa. Brzuszno-przyśrodkowa kora mózgowa przedczołowa nie wpływa więc modulująco na podstawową czynność sercowo-naczyniowego układu wegetatywnego u człowieka.
- III. Brzuszno-przyśrodkowa kora mózgowa przedczołowa lewego płata czołowego bierze udział w kontroli czynności układu autonomicznego związanej z emocjami o charakterze przyjemnym, a jej uszkodzenie powoduje osłabienie reakcji sercowo-naczyniowego układu autonomicznego przywspółczulnego na bodźce emocjonalne o wartości pozytywnej.
- IV. Uszkodzenie prawej brzuszno-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej powoduje znaczne zaburzenia reaktywności sercowo-naczyniowego układu autonomicznego na bodźce emocjonalne o wartości pozytywnej i negatywnej. Polegają one na dysocjacji procesów związanych z regulacją pobudzenia emocjonalnego i autonomicznego i przejawiają się wzmożoną aktywacją sercowo-naczyniowego układu autonomicznego w odpowiedzi na bodźce obniżające poziom napięcia emocjonalnego, zwłaszcza w przypadku bodźców indukujących emocje o charakterze przyjemnym. Brzuszno-przyśrodkowa kora mózgowa przedczołowa prawego płata czołowego pełni niezwykle istotną rolę

w regulacji aktywności sercowo-naczyniowego układu autonomicznego zarówno podczas przyjemnych, jak i nieprzyjemnych stanów emocjonalnych, a szczególnie w przetwarzaniu informacji afektywnej pod kątem dostosowania aktywacji układu wegetatywnego do stopnia pobudzenia emocjonalnego.

- V. Czynność odruchu z baroreceptorów podczas stanów emocjonalnych o charakterze przyjemnym podlega wpływom prawej brzuszno-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej, która zapewnia utrzymanie czułości tego odruchu na odpowiednio wysokim poziomie i zapobiega nadmiernym zmianom ciśnienia tętniczego krwi. Uszkodzenie tej struktury wiąże się z obniżeniem czułości odruchu z baroreceptorów podczas odczuwania przyjemnych emocji, co przyczynia się do nieprawidłowej, wzmożonej pobudliwości sercowo-naczyniowego układu autonomicznego współczulnego.

## 7. PIŚMIENNICTWO

- (1) Fuster J. The prefrontal cortex: Anatomy, physiology and neuropsychology of the frontal lobe. 2nd ed. New York: Raven, 1989.
- (2) Happaney K, Zelazo PD, Stuss DT. Development of orbitofrontal function: current themes and future directions. *Brain Cogn* 2004; 55(1):1-10.
- (3) Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry* 2003; 54(5):504-514.
- (4) Kupfermann I. Localization of higher cognitive and affective functions: the association cortices. In: Kandel, editor. *Principles of neural science*. New York: Elsevier Science Publishing Co., Inc., 1991: 823-38.
- (5) Damasio AR. The frontal lobes. In: Heilman, editor. *Clinical neuropsychology*. New York: Oxford University Press, 1979: 360-412.
- (6) Damasio AR. The fabric of the mind: a neurobiological perspective. *Prog Brain Res* 2000; 126:457-67.
- (7) Luria AR. *The working brain: an introduction to neuropsychology*. New York: Basic Books, 1973.
- (8) Cannon WB. The mechanism of emotional disturbance of bodily functions. *NEJM* 1928; 198:877-884.
- (9) James W. What is emotion? *Mind* 1884; 9:188-205.
- (10) Mini A, Rau H, Montoya P, Palomba D, Birbaumer N. Baroreceptor cortical effects, emotions and pain. *Int J Psychophysiol* 1995; 19(1):67-77.

- (11) Fryszak RJ, Neafsey EJ. The effect of medial frontal cortex lesions on cardiovascular conditioned emotional responses in rat. *Brain Res* 1994; 643:181-93.
- (12) Neafsey EJ. Prefrontal cortical control of the autonomic nervous system: Anatomical and physiological observations. *Prog Brain Res* 1990; 85:147-66.
- (13) Darwin C. *The expression of the emotions in man and animals*. Chicago: University of Chicago Press, 1872/1965.
- (14) Damasio AR. *Descartes' error: emotion, reason and the human brain*. Avon Books, 1994.
- (15) Lazarus RS. Cognition and motivation in emotion. *Am Psychol* 1991; 46(4):352-367.
- (16) Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio A. Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature* 1994; 372(6507):669-672.
- (17) Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Brain Res Rev* 1996; 22(3):229-244.
- (18) Brothers L, Ring B. Mesial temporal neurons in the macaque monkey with responses selective for aspects of social stimuli. *Behav Brain Res* 1993; 57(1):53-61.
- (19) Heit G, Smith ME, Halgren E. Neural encoding of individual words and faces by the human hippocampus and amygdala. *Nature* 1988; 333(6175):773-775.
- (20) Penfield W, Faulk ME, Jr. The insula; further observations on its function. *Brain* 1955; 78(4):445-470.
- (21) Young AW, Aggleton JP, Hellawell DJ, Johnson M, Brooks P, Hanley JR. Face processing impairments after amygdalotomy. *Brain* 1995; 118(Pt 1):15-24.



- (22) Calder AJ, Lawrence AD, Young AW. Neuropsychology of fear and loathing. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2(5):352-363.
- (23) Phillips ML, Young AW, Senior C, Brammer M, Andrew C, Calder AJ et al. A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature* 1997; 389(6650):495-498.
- (24) Phillips ML, Young AW, Scott SK, Calder AJ, Andrew C, Giampietro V et al. Neural responses to facial and vocal expressions of fear and disgust. *Proc Biol Sci* 1998; 265(1408):1809-1817.
- (25) Kluver H, Bucy PC. Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. 1939. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9(4):606-620.
- (26) LaBar KS, LeDoux JE. Emotion and the brain: an overview. In: Feinberg, editor. *Behavioral neurology and neuropsychology*. New York: McGraw-Hill, 1997: 675-90.
- (27) Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995; 118(Pt 1):279-306.
- (28) Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA, Tekell JL, Martin CC, Lancaster JL, Fox PT. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 1999; 156(5):675-682.
- (29) Shin LM, Dougherty DD, Orr SP, Pitman RK, Lasko M, Macklin ML, Alpert NM, Fischman AJ, Rauch SL. Activation of anterior paralimbic structures during guilt-related script-driven imagery. *Biol Psychiatry* 2000; 48(1):43-50.
- (30) Bartels A, Zeki S. The neural basis of romantic love. *Neuroreport* 2000; 11(17):3829-3834.

- (31) Drevets WC, Gautier C, Price JC, Kupfer DJ, Kinahan PE, Grace AA, Price JL, Mathis CA. Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria. *Biol Psychiatry* 2001; 49(2):81-96.
- (32) Knutson B, Fong GW, Adams CM, Varner JL, Hommer D. Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport* 2001; 12(17):3683-3687.
- (33) Sprengelmeyer R, Young AW, Calder AJ, Karnat A, Lange H, Homberg V, Perrett DI, Rowland D. Loss of disgust. Perception of faces and emotions in Huntington's disease. *Brain* 1996; 119(Pt 5):1647-1665.
- (34) Kaufman J, Plotsky PM, Nemeroff CB, Charney DS. Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. *Biol Psychiatry* 2000; 48(8):778-790.
- (35) Ongur D, Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 2000; 10(3):206-219.
- (36) Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR. The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science* 1994; 264(5162):1102-1105.
- (37) Hornak J, Rolls ET, Wade D. Face and voice expression identification in patients with emotional and behavioural changes following ventral frontal lobe damage. *Neuropsychologia* 1996; 34(4):247-261.
- (38) Kawasaki H, Kaufman O, Damasio H, Damasio AR, Granner M, Bakken H, Hori T, Howard MA III, Adolphs R. Single-neuron responses to emotional visual stimuli recorded in human ventral prefrontal cortex. *Nat Neurosci* 2001; 4(1):15-16.
- (39) Rolls ET. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn* 2004; 55(1):11-29.

- (40) Schoenbaum G, Chiba AA, Gallagher M. Orbitofrontal cortex and basolateral amygdala encode expected outcomes during learning. *Nat Neurosci* 1998; 1(2):155-159.
- (41) Applegate CD, Kapp BS, Underwood MD, McNall CL. Autonomic and somatomotor effects of amygdala central N. stimulation in awake rabbits. *Physiol Behav* 1983; 31(3):353-360.
- (42) Devinsky O, D'Esposito M. *Neurology of Cognitive and Behavioral Disorders*. 1ed. USA: Oxford University Press, 2004.
- (43) Fryszak RJ, Neafsey EJ. The effect of medial frontal cortex lesions on respiration, "freezing," and ultrasonic vocalizations during conditioned emotional responses in rats. *Cereb Cortex* 1991; 1(5):418-425.
- (44) Sanders SK, Shekhar A. Blockade of GABAA receptors in the region of the anterior basolateral amygdala of rats elicits increases in heart rate and blood pressure. *Brain Res* 1991; 567(1):101-110.
- (45) Zola-Morgan S, Squire LR, Alvarez-Royo P, Clower RP. Independence of memory functions and emotional behavior: separate contributions of the hippocampal formation and the amygdala. *Hippocampus* 1991; 1(2):207-220.
- (46) Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A, Damasio H, Ponto LL, Parvizi J, Hichwa RD. Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nat Neurosci* 2000; 3(10):1049-1056.
- (47) Amaral DG. Anatomical organization of the primate amygdaloid complex. In: Aggleton, editor. *The amygdala*. Wiley-Liss Inc., 1992: 1-66.
- (48) Kupfermann I. Hypothalamus and limbic system: peptidergic neurons, homeostasis, and emotional behavior. In: Kandel, editor. *Principles of neural science*. New York: Elsevier Science Publishing Co., Inc., 1991: 735-49.

- (49) Nauta WJ. The problem of the frontal lobe: a reinterpretation. *J Psychiatr Res* 1971; 8:167-87.
- (50) Timms RJ. Cortical inhibition and facilitation of the defence reaction [proceedings]. *J Physiol* 1977; 266(1):98P-99P.
- (51) Critchley HD, Rolls ET. Olfactory neuronal responses in the primate orbitofrontal cortex: analysis in an olfactory discrimination task. *J Neurophysiol* 1996; 75(4):1659-1672.
- (52) O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F. Representation of pleasant and aversive taste in the human brain. *J Neurophysiol* 2001; 85(3):1315-1321.
- (53) Francis S, Rolls ET, Bowtell R, McGlone F, O'Doherty J, Browning A, Clare S, Smith E. The representation of pleasant touch in the brain and its relationship with taste and olfactory areas. *Neuroreport* 1999; 10(3):453-459.
- (54) O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F, Kobal G, Renner B, Ahne G. Sensory-specific satiety-related olfactory activation of the human orbitofrontal cortex. *Neuroreport* 2000; 11(4):893-897.
- (55) Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 1994; 50(1-3):7-15.
- (56) Bechara A. The role of emotion in decision-making: evidence from neurological patients with orbitofrontal damage. *Brain Cogn* 2004; 55(1):30-40.
- (57) Damasio AR. The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996; 351(1346):1413-1420.
- (58) Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 2000; 10(3):295-307.

- (59) Harlow JM. Passage of an iron rod through the head. *Boston Medical Surgery Journal* 1848;(39):389-393.
- (60) Bechara A. The neurology of social cognition. *Brain* 2002; 125(Pt 8):1673-1675.
- (61) Bechara A, Tranel D, Damasio H, Damasio AR. Failure to respond autonomically to anticipated future outcomes following damage to prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 1996; 6(2):215-225.
- (62) Bradley BW, McCanne TR. Autonomic responses to stress: the effects of progressive relaxation, the relaxation response, and expectancy of relief. *Biofeedback Self Regul* 1981; 6(2):235-251.
- (63) Labouvie-Vief G, Lumley MA, Jain E, Heinze H. Age and gender differences in cardiac reactivity and subjective emotion responses to emotional autobiographical memories. *Emotion* 2003; 3(2):115-126.
- (64) Bradley MM, Codispoti M, Cuthbert BN, Lang PJ. Emotion and motivation I: defensive and appetitive reactions in picture processing. *Emotion* 2001; 1(3):276-298.
- (65) Davison GC, Williams ME, Nezami E, Bice TL, DeQuattro VL. Relaxation, reduction in angry articulated thoughts, and improvements in borderline hypertension and heart rate. *J Behav Med* 1991; 14(5):453-468.
- (66) Meadows ME, Kaplan RF. Dissociation of autonomic and subjective responses to emotional slides in right hemisphere damaged patients. *Neuropsychologia* 1994; 32:847-56.
- (67) Lang PJ, Greenwald MK, Bradley MM, Hamm AO. Looking at pictures: affective, facial, visceral, and behavioral reactions. *Psychophysiology* 1993; 30(3):261-273.
- (68) Sakuragi S, Sugiyama Y, Takeuchi K. Effects of laughing and weeping on mood and heart rate variability. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2002; 21(3):159-165.

- (69) Owens NC, Sartor DM, Verberne AJ. Medial prefrontal cortex depressor response: role of the solitary tract nucleus in the rat. *Neuroscience* 1999; 89(4):1331-1346.
- (70) Owens NC, Verberne AJ. Medial prefrontal depressor response: involvement of the rostral and caudal ventrolateral medulla in the rat. *J Auton Nerv Syst* 2000; 78(2-3):86-93.
- (71) Owens NC, Verberne AJ. Regional haemodynamic responses to activation of the medial prefrontal cortex depressor region. *Brain Res* 2001; 919(2):221-231.
- (72) Verberne AJ, Lewis SJ, Worland PJ, Beart PM, Jarrott B, Christie MJ, Louis WJ. Medial prefrontal cortical lesions modulate baroreflex sensitivity in the rat. *Brain Res* 1987; 426(2):243-249.
- (73) Heilman KM, Schwartz HD, Watson RT. Hypoarousal in patients with the neglect syndrome and emotional indifference. *Neurology* 1978; 28:229-32.
- (74) Morrow L, Vrtunsky PB, Kim Y, Boller F. Arousal responses to emotional stimuli and laterality of lesion. *Neuropsychologia* 1981; 19:65-71.
- (75) Borod JC, Koff E, M. PL, Nicholas M. The expression and perception of facial emotion in brain-damaged patients. *Neuropsychologia* 1986; 24:169-80.
- (76) Ahern GL, Schwartz GE. Differential lateralization for positive versus negative emotion. *Neuropsychologia* 1979; 17:693-698.
- (77) Dimmond SJ, Farrington L, Johnson P. Differing emotional response from right and left hemisphere. *Nature* 1976; 261:689-691.
- (78) Davidson RJ, Irwin W. The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends Cogn Sci* 1999; 3(1):11-21.
- (79) Davidson RJ, Jackson DC, Kalin NH. Emotion, plasticity, context, and regulation: perspectives from affective neuroscience. *Psychol Bull* 2000; 126(6):890-909.

- (80) George MS, Ketter TA, Parekh PI, Horwitz B, Herscovitch P, Post RM. Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women. *Am J Psychiatry* 1995; 152(3):341-351.
- (81) Waldstein SR, Kop WJ, Schmidt LA, Haufler AJ, Krantz DS, Fox NA. Frontal electrocortical and cardiovascular reactivity during happiness and anger. *Biol Psychol* 2000; 55(1):3-23.
- (82) Hilz MJ, Dutsch M, Perrine K, Nelson PK, Rauhut U, Devinsky O. Hemispheric influence on autonomic modulation and baroreflex sensitivity. *Ann Neurol* 2001; 49:575-584.
- (83) Zamrini EY, Meador KJ, Loring DW, Nichols FT, Lee GP, Figueroa RE, Thompson WO. Unilateral cerebral inactivation produces differential left/right heart rate responses. *Neurology* 1990; 40(9):1408-1411.
- (84) Tranel D, Bechara A, Denburg NL. Asymmetric functional roles of right and left ventromedial prefrontal cortices in social conduct, decision-making, and emotional processing. *Cortex* 2002; 38(4):589-612.
- (85) Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93:1043-1065.
- (86) Cohen MA, Taylor JA. Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modelling the physiologies. *J Physiol* 2002; 542(Pt 3):669-83.
- (87) Low PA. Laboratory evaluation of autonomic function. In: Low PA, editor. *Clinical autonomic disorders*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 179-208.
- (88) Malpas SC. Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282:6-20.
- (89) Burke B, Sundlöf G, Wallin BG. Postural effects of muscle nerve sympathetic activity in man. *J Physiol* 1977; 272:399-414.

- (90) Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8:491-498.
- (91) Hilz MJ. Quantitative autonomic functional testing in clinical trials. In: Brown R, Bolton C, Aminoff M, editors. *Neuromuscular Function and Disease*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2002.
- (92) Bernardi L, Bianchini B, Spadacini G, Leuzzi S, Valle F, Marchesi E, Passino C, Calciati A, Viganò M, Rinaldi M. Demonstrable cardiac reinnervation after human heart transplantation by carotid baroreflex modulation of RR interval. *Circulation* 1995; 92(10):2895-2903.
- (93) Goldstein B, Woolf PD, DeKing D, DeLong DJ, Cox C, Kempinski MH. Heart rate power spectrum and plasma catecholamine levels after postural change and cold pressor test. *Pediatr Res* 1994; 36:358-363.
- (94) Saul JP, Rea RF, Eckberg DL, Berger RD, Cohen RJ. Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity. *Am J Physiol* 1990; 258:713-721.
- (95) Saul JP, Berger RD, Albrecht P, Stein SP, Chen MH, Cohen RJ. Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation. *Am J Physiol* 1991; 261(4 Pt 2):H1231-H1245.
- (96) Zhang R, Iwasaki K, Zuckerman JH, Behbehani K, Crandall CG, Levine BD. Mechanism of blood pressure and R-R variability: insights from ganglion blockade in humans. *J Physiol* 2002; 543(Pt 1):337-348.
- (97) Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996; 46(5):1470.



- (98) Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84:482-492.
- (99) Benarroch EE. Central autonomic network: functional organization and clinical correlations. Armonk: Futura Publishing Company, Inc., 1997.
- (100) Eckberg DL, Sleight P. Human baroreflexes in health and disease. New York: Oxford University Press, 1992.
- (101) Low PA. Clinical autonomic disorders: evaluation and management. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.
- (102) Smit AAJ, Wieling W, Karemaker JM. Clinical approach to cardiovascular reflex testing. *Clin Sci* 1996; 91:108-112.
- (103) Eckberg DL. Nonlinearities of the human carotid baroreceptor-cardiac reflex. *Circ Res* 1980; 47(2):208-16.
- (104) Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Valentini R, Ludbrook J, Zanchetti A. Circulatory reflexes from carotid and extracarotid baroreceptor areas in man. *Circ Res* 1977; 41(3):309-15.
- (105) Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res* 1969; 24(1):109-21.
- (106) Rudas L, Crossman AA, Morillo CA, Halliwill JR, Tahvanainen KU, Kuusela TA, Eckberg DL. Human sympathetic and vagal baroreflex responses to sequential nitroprusside and phenylephrine. *Am J Physiol* 1999; 276(5 Pt 2):H1691-H1698.
- (107) Eckberg DL, Fritsch JM. How should human baroreflexes be tested? *News Physiol Sci* 1993; 8:7-12.
- (108) Ernsting J, Parry DJ. Some observations on the effects of stimulating the stretch receptors in the carotid artery of man. *J Physiol* 1957; 136:45-46.

- (109) Bernardi L, Leuzzi S, Radaelli A, Passino C, Johnston JA, Sleight P. Low-frequency spontaneous fluctuations of R-R interval and blood pressure in conscious humans: a baroreceptor or central phenomenon? *Clin Sci (Colch)* 1994; 87(6):649-54.
- (110) Eckberg DL, Cavanaugh MS, Mark AL, Abboud FM. A simplified neck suction device for activation of carotid baroreceptors. *J Lab Clin Med* 1975; 85(1):167-173.
- (111) Robbe HW, Mulder LJ, Ruddel H, Langewitz WA, Veldman JB, Mulder G. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension* 1987; 10:538-543.
- (112) Saul JP. Beat-to-beat variations of heart rate reflect modulation of cardiac autonomic outflow. *News Physiol Sci* 1990; 5:32-37.
- (113) Weise F, Laude D, Girard A, Zitoun P, Siche JP, Elghozi JL. Effects of the cold pressor test on short-term fluctuations of finger arterial blood pressure and heart rate in normal subjects. *Clin Auton Res* 1993; 3:303-310.
- (114) Marthol H, Tutaj M, Brys M, Brown CM, Hecht MJ, Berlin D, Axelrod FB, Hilz MJ. Clonidine improves postprandial baroreflex control in familial dysautonomia. *Eur J Clin Invest* 2003; 33(10):912-918.
- (115) Saul JP, Berger RD, Chen MH, Cohen RJ. Transfer function analysis of autonomic regulation. II. Respiratory sinus arrhythmia. *Am J Physiol* 1989; 256:H153-H161.
- (116) Laude D, Elghozi JL, Girard A, Bellard E, Bouhaddi M, Castiglioni P, Cerutti C, Cividjian A, Di Rienzo M, Fortrat JO, Janssen B, Karemaker JM, Leftheriotis G, Parati G, Persson PB, Porta A, Quintin L, Regnard J, Rudiger H, Stauss HM. Comparison of various techniques used to estimate spontaneous baroreflex sensitivity (the EuroBaVar study). *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286(1):R226-R231.

- (117) Gendolla GH, Abele AE, Krusken J. The informational impact of mood on effort mobilization: a study of cardiovascular and electrodermal responses. *Emotion* 2001; 1:12-24.
- (118) Borod JC, Bloom RL, Brickman AM, Nakhutina L, Curko EA. Emotional processing deficits in individuals with unilateral brain damage. *Appl Neuropsychol* 2002; 9:23-36.
- (119) Brown CM, Hecht MJ, Weih A, Neundorfer B, Hilz MJ. Effects of age on the cardiac and vascular limbs of the arterial baroreflex. *Eur J Clin Invest* 2003; 33(1):10-16.
- (120) Low PA, Opfer-Gehrking TL, Proper CJ, Zimmerman I. The effect of aging on cardiac autonomic and postganglionic sudomotor function. *Muscle Nerve* 1990; 13:152-157.
- (121) Low PA. The effect of aging on the autonomic nervous system. In: Low PA, editor. *Clinical autonomic disorders*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 161-175.
- (122) Gorsuch RL, Spielberger CD. Anxiety, threat, and awareness in verbal conditioning. *J Pers* 1966; 34(3):336-347.
- (123) Gorsuch RL, Spielberger CD. Predictive and concurrent validity of the altus information inventory with high school students. *Psychol Rep* 1965; 16:633-636.
- (124) Piccirillo G, Elvira S, Bucca C, Viola E, Cacciafesta M, Marigliano V. Abnormal passive head-up tilt test in subjects with symptoms of anxiety power spectral analysis study of heart rate and blood pressure. *Int J Cardiol* 1997; 60(2):121-131.
- (125) Piccirillo G, Viola E, Nocco M, Santagada E, Durante M, Bucca C, Marigliano V. Autonomic modulation and QT interval dispersion in hypertensive subjects with anxiety. *Hypertension* 1999; 34(2):242-246.

- (126) Watkins LL, Grossman P, Krishnan R, Blumenthal JA. Anxiety reduces baroreflex cardiac control in older adults with major depression. *Psychosom Med* 1999; 61(3):334-340.
- (127) Ewing DJ. Analysis of heart rate variability and other non-invasive tests with special reference to diabetes mellitus. In: Bannister R, Mathias CJ, editors. *Autonomic Failure: A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. Oxford, England: Oxford University Press, 1992: 312-33.
- (128) Genovely H, Pfeifer MA. RR-Variation: The autonomic test of choice in diabetes. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1988; 4:255-271.
- (129) Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994; 127(5):1376-1381.
- (130) Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994; 127:1376-1381.
- (131) Ziegler D, Dannehl K, Muhlen H, Spuler M, Gries FA. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses at various stages of diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1992; 9(9):806-14.
- (132) Angelone A, Coulter N. Respiratory Sinus Arrhythmia: A Frequency Dependent Phenomenon. *J Appl Physiol* 1964; 19:479-482.
- (133) Pfeifer M, Cook D, Brodsky J, Tice D, Reenan A, Swedine S, Halter JB, Porte D Jr. Quantitative evaluation of cardiac parasympathetic activity in normal and diabetic man. *Diabetes* 1982; 31:339-345.
- (134) Wheeler T, Watkins PJ. Cardiac denervation in diabetes. *Br Med J* 1973; 4(5892):584-586.
- (135) Levy MN, Degeest H, Zieske H. Effects of respiratory center activity on the heart. *Circ Res* 1966; 18(1):67-78.

- (136) Saul JP. Transfer function analysis of cardiorespiratory variability to assess autonomic regulation. *Clin Sci (Lond)* 1996; 91 Suppl:101.
- (137) Diehl RR, Linden D, Lucke D, Berlitz P. Phase relationship between cerebral blood flow velocity and blood pressure. A clinical test of autoregulation. *Stroke* 1995; 26(10):1801-4.
- (138) Tutaj M, Brown CM, Brys M, Marthol H, Hecht MJ, Dutsch M, Michelson G, Hilz MJ. Dynamic cerebral autoregulation is impaired in glaucoma. *J Neurol Sci* 2004; 220(1-2):49-54.
- (139) Eckberg DL, Kifle YT, Roberts VL. Phase relationship between normal human respiration and baroreflex responsiveness. *J Physiol (Lond)* 1980; 304:489-502.
- (140) Fouad F, Tarazi R, Ferrario C, Fighaly S, Alicandri C. Assessment of parasympathetic control of heart rate by a noninvasive method. *Am J Physiol* 1984; 246(6 Pt 2):H838-H842.
- (141) Katona P, Jih F. Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *J Appl Physiol* 1975; 39:801-805.
- (142) Smith SE, Smith SA. Heart rate variability in healthy subjects measured with a bedside computer based technique. *Clin Sci* 1981; 61:379-383.
- (143) Sundkvist G, Almer LO, Lilja B. Respiratory influence on heart rate in diabetes mellitus. *Br Med J* 1979; 7:924-925.
- (144) Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1982; 285:916-918.
- (145) Hilz MJ, Axelrod FB, Braeske K, Stemper B. Cold pressor test demonstrates residual sympathetic cardiovascular activation in familial dysautonomia. *J Neurol Sci* 2002; 196:81-89.

- (146) Borst C, Wieling W, van Brederode JF, Hond A, de Rijk LG, Dunning AJ. Mechanisms of initial heart rate response to postural change. *Am J Physiol* 1982; 243(5):H676-H681.
- (147) Brown CM, Stemper B, Welsch G, Brys M, Axelrod FB, Hilz MJ. Orthostatic challenge reveals impaired vascular resistance control but normal venous pooling and capillary filtration in familial Dysautonomia. *Clin Sci* 2003; 104:163-9.
- (148) Chaudhuri KR, Thomaides T, Mathias CJ. Abnormality of superior mesenteric artery blood flow responses in human sympathetic failure. *J Physiol* 1992; 457:477-489.
- (149) Hainsworth R. Vascular capacitance: its control and importance. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1986; 105:101-173.
- (150) Low PA, Thomas JE, Dyck PJ. The splanchnic autonomic outflow in Shy-Drager syndrome and idiopathic orthostatic hypotension. *Ann Neurol* 1978; 4(6):511-514.
- (151) Rowell LB, Detry JM, Blackmon JR, Wyss C. Importance of the splanchnic vascular bed in human blood pressure regulation. *J Appl Physiol* 1972; 32(2):213-220.
- (152) Wilkins RW, Culbertson JW, Ingelfinger FJ. The effect of splanchnic sympathectomy in hypertensive patients upon estimated hepatic blood flow in the upright as contrasted with the horizontal position. *J Clin Invest* 1951; 30(3):312-317.
- (153) Wieling W, Lieshout JJv. Maintenance of postural normotension in humans. In: Low PA, editor. *Clinical autonomic disorders*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 73-82.
- (154) Brown CM, Hainsworth R. Assessment of capillary fluid shifts during orthostatic stress in normal subjects and subjects with orthostatic intolerance. *Clin Auton Res* 1999; 9:69-73.

- (155) Henriksen O, Skagen K, Haxholdt O, Dyrberg V. Contribution of local blood flow regulation mechanisms to the maintenance of arterial pressure in upright position during epidural blockade. *Acta Physiol Scand* 1983; 118(3):271-80.
- (156) Bellavere F, Cardone C, Ferri M, Guarini L, Piccoli A, Fedele D. Standing to lying heart rate variation. A new simple test in the diagnosis of diabetic autonomic neuropathy. *Diabet Med* 1987; 4(1):41-43.
- (157) Borod JC, Koff E, White B. Facial asymmetry in posed and spontaneous expressions of emotion. *Brain Cogn* 1983; 2:165-75.
- (158) Buck R, Duffy RJ. Nonverbal communication of affect in brain-damaged patients. *Cortex* 1978; 16:351-62.
- (159) Zgaljardic DJ, Borod JC, Sliwinski M. Emotional perception in unilateral stroke patients: recovery, test stability, and interchannel relationships. *Appl Neuropsychol* 2002; 9:159-72.
- (160) Kemmotsu O, Ueda M, Otsuka H, Yamamura T, Winter DC, Eckerle JS. Arterial tonometry for noninvasive, continuous blood pressure monitoring during anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 75:333-340.
- (161) Kemmotsu O, Ueda M, Otsuka H, Yamamura T, Okamura A, Ishikawa T, Winter DC, Eckerle JS. Blood pressure measurement by arterial tonometry in controlled hypotension. *Anesth Analg* 1991; 73:54-58.
- (162) Herpertz SC, Kunert HJ, Schwenger UB, Sass H. Affective responsiveness in borderline personality disorder: a psychophysiological approach. *Am J Psychiatry* 1999; 156(10):1550-1556.
- (163) Saul JP, Berger RD, Albrecht P, Stein SP, Chen MH, Cohen RJ. Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation. *Am J Physiol* 1991; 261(4 Pt 2):1231-45.

- (164) Saul JP. Respiration and blood pressure variability: mechanical and autonomic influences. *Fundam Clin Pharmacol* 1998; 12 Suppl 1:17s-22s.
- (165) Zhang R, Iwasaki K, Zuckerman JH, Behbehani K, Crandall CG, Levine BD. Mechanism of blood pressure and R-R variability: insights from ganglion blockade in humans. *J Physiol* 2002; 543(Pt 1):337-48.
- (166) Pagani M, Montano N, Porta A, Malliani A, Abboud FM, Birkett C, Somers VK. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation* 1997; 95(6):1441-1448.
- (167) Brosschot JF, Thayer JF. Heart rate response is longer after negative emotions than after positive emotions. *Int J Psychophysiol* 2003; 50(3):181-187.
- (168) Motulsky H. *Intuitive Biostatistics*. Oxford: Oxford University Press, 1995.
- (169) Motulsky H. *Statistics Guide - Statistical analyses for laboratory and clinical researchers*. San Diego, CA, USA: GraphPad Software Inc., 2003.
- (170) Brown CM, Dutsch M, Michelson G, Neundorfer B, Hilz MJ. Impaired cardiovascular responses to baroreflex stimulation in open-angle and normal-pressure glaucoma. *Clin Sci (Lond)* 2002; 102(6):623-630.
- (171) Weisz J, Emri M, Fent J, Lengyel Z, Marian T, Horvath G, Bogner P, Tron L, Adam G. Right prefrontal activation produced by arterial baroreceptor stimulation: a PET study. *Neuroreport* 2001; 12(15):3233-3238.
- (172) Jennings JR, Nebes RD, Yovetich NA. Aging increases the energetic demands of episodic memory: a cardiovascular analysis. *J Exp Psychol Gen* 1990; 119(1):77-91.
- (173) Riege WH, Cohen MJ, Wallach HF. Autonomic responsivity during recognition memory processing in three age groups. *Exp Aging Res* 1980; 6(2):159-174.



- (174) Diamond BJ, Mayes AR, Meudell PR. Autonomic and recognition indices of memory in amnesic and healthy control subjects. *Cortex* 1996; 32(3):439-459.
- (175) Houle MS, Billman GE. Low-frequency component of the heart rate variability spectrum: a poor marker of sympathetic activity. *Am J Physiol* 1999; 276(1 Pt 2):H215-H223.
- (176) Cechetto DF, Chen SJ. Subcortical sites mediating sympathetic responses from insular cortex in rats. *Am J Physiol* 1990; 258:245-55.
- (177) Bechara A, Damasio H, Damasio AR, Lee GP. Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *J Neurosci* 1999; 19(13):5473-5481.
- (178) Grasso R, Schena F, Gulli G, Cevese A. Does low-frequency variability of heart period reflect a specific parasympathetic mechanism? *J Auton Nerv Syst* 1997; 63(1-2):30-38.
- (179) Muth ER, Morrow GR, Jiang W, Stern RM, Dubeshter B. Cardiac spectral power reflects parasympathetic but not sympathetic nervous system activity in a clinical population. *J Auton Nerv Syst* 1996; 61(2):201-203.
- (180) Robbe HW, Mulder LJ, Ruddel H, Langewitz WA, Veldman JB, Mulder G. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension* 1987; 10(5):538-543.
- (181) Critchley HD, Elliott R, Mathias CJ, Dolan RJ. Neural activity relating to generation and representation of galvanic skin conductance responses: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 2000; 20(8):3033-3040.
- (182) Critchley HD, Corfield DR, Chandler MP, Mathias CJ, Dolan RJ. Cerebral correlates of autonomic cardiovascular arousal: a functional neuroimaging investigation in humans. *J Physiol* 2000; 523 Pt 1:259-270.

- (183) Kobayashi H. Normalization of respiratory sinus arrhythmia by factoring in tidal volume. *Appl Human Sci* 1998; 17(5):207-213.
- (184) Codispoti M, Bradley MM, Lang PJ. Affective reactions to briefly presented pictures. *Psychophysiology* 2001; 38(3):474-478.
- (185) Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN. Emotion, attention, and the startle reflex. *Psychol Rev* 1990; 97(3):377-395.
- (186) Bauer RM. Physiologic measures of emotion. *J Clin Neurophysiol* 1998; 15(5):388-396.
- (187) Gross JJ, Frederickson BL, Levenson RW. The psychophysiology of crying. *Psychophysiology* 1994; 31(5):460-468.
- (188) Brosschot JF, Thayer JF. Heart rate response is longer after negative emotions than after positive emotions. *Int J Psychophysiol* 2003; 50(3):181-187.

## STRESZCZENIE

Brzuszo-przyśrodkowa kora mózgowa przedczołowa odgrywa kluczową rolę w regulacji procesów emocjonalnych i behawioralnych. Pozytywne i negatywne stany emocjonalne są związane z różnego stopnia reakcjami sercowo-naczyniowego układu autonomicznego, które mogą być upośledzone u chorych z uszkodzeniami ośrodkowego układu nerwowego. Wykazano, że prawa półkula mózgu jest bardziej zaangażowana w procesy emocjonalne, zwłaszcza o charakterze negatywnym, podczas gdy lewa półkula wpływa na emocje o charakterze pozytywnym. Ponadto, istnieją dowody na asymetrię półkulową w regulacji czynności sercowo-naczyniowego układu autonomicznego, przy czym od prawej półkuli mózgu zależna jest aktywacja układu współczulnego, a lewa półkula wpływa na pobudliwość układu przywspółczulnego. U zwierząt, kora mózgowa przedczołowa bierze udział w regulacji akcji serca i ciśnienia tętniczego krwi poprzez jej hamujący wpływ na układ współczulny i zwiększenie czułości odruchu z baroreceptorów. U ludzi stwierdzono, że brzuszo-przyśrodkowa kora mózgowa przedczołowa odgrywa istotną rolę w powstawaniu skórnej odpowiedzi współczulnej na pewne bodźce emocjonalne, takie jak pobudzenie emocjonalne towarzyszące procesowi podejmowania decyzji.

Czynność sercowo-naczyniowego autonomicznego układu nerwowego, ani odruchowa ani w odpowiedzi na podstawowe bodźce emocjonalne, takie jak radość lub smutek, nie były, jak dotąd, badane u osób z uszkodzeniami kory mózgowej przedczołowej.

Celem niniejszej pracy była ocena czynności sercowo-naczyniowego autonomicznego układu nerwowego w warunkach spoczynkowych, w odpowiedzi na standardowe próby prowokacyjne oraz podczas pozytywnych i negatywnych stanów emocjonalnych u osób zdrowych i u chorych z jednostronnymi uszkodzeniami brzuszo-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej, jak również analiza możliwych różnic pomiędzy wpływem lewej i prawej brzuszo-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej na regulację czynności sercowo-naczyniowego układu autonomicznego.

Do badania włączono 6 chorych (3 kobiety, 3 mężczyzn, wiek:  $54,0 \pm 7,2$  lat) z lewostronnymi uszkodzeniami brzuszo-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej oraz 7 chorych (3 kobiety, 4 mężczyzn, wiek:  $43,3 \pm 11,6$  lat) z uszkodzeniami prawostronnymi. Trzynastu zdrowych ochotników dobranych pod względem wieku i płci (7 kobiet, 6 mężczyzn, wiek:  $44,7 \pm 11,6$  lat) posłużyło jako grupa kontrolna. U chorych

i osób z grupy kontrolnej monitorowano czynność sercowo-naczyniowego układu autonomicznego w spoczynku, podczas standardowych testów autonomicznych (pogłębione oddechy, próba Valsalvy, pionizacja czynna) oraz w odpowiedzi na 20-sekundową i 2-minutową pozytywną (przyjemną, radość) i negatywną (nieprzyjemną, smutek) wizualną stymulację emocjonalną z użyciem standardowego zestawu obrazów o treści nacechowanej emocjonalnie. Prowadzono ciągłą rejestrację długości odstępów R-R, skurczowego, rozkurczowego i średniego ciśnienia tętniczego krwi, objętości oddechowej, częstości oddechów, końcowo-wydechowego poziomu dwutlenku węgla w wydychanym powietrzu oraz wysycenia hemoglobiny tlenem. Przeprowadzono również analizę spektralną i krzyżową analizę spektralną oscylacji odstępów R-R i ciśnienia tętniczego krwi celem oceny modulacji czynności układu autonomicznego i czułości odruchu z baroreceptorów w warunkach spoczynkowych i podczas 2-minutowej pozytywnej i negatywnej stymulacji emocjonalnej. Natężenie reakcji emocjonalnych uczestników badania na prezentowane bodźce oceniano przy użyciu 7-punktowej skali Likerta.

W warunkach spoczynkowych, ani podczas standardowych testów czynności sercowo-naczyniowego układu autonomicznego, nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w żadnej z analizowanych zmiennych pomiędzy grupą kontrolną a obiema grupami chorych. Subiektywne odczucia związane z indukowanymi emocjami pozytywnymi i negatywnymi, oceniane w skali Likerta, były podobne we wszystkich trzech grupach. U osób zdrowych obserwowano statystycznie istotny wzrost długości odstępów R-R podczas 20-sekundowej pozytywnej ( $842,9 \pm 32$  do  $928,8 \pm 40$  ms;  $p < 0,0001$ ) i negatywnej ( $843,2 \pm 31,7$  do  $1089,0 \pm 131,5$  ms;  $p < 0,05$ ) stymulacji emocjonalnej. U chorych z lewostronnymi uszkodzeniami brzuszno-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej, długość odstępów R-R wzrosła jedynie nieznacznie w odpowiedzi na pozytywne ( $881,8 \pm 52,4$  do  $977,2 \pm 59,2$  ms;  $p = 0,13$ ) i negatywne ( $869,9 \pm 51,0$  do  $943,0 \pm 53,3$  ms;  $p = 0,06$ ) bodźce emocjonalne. Natomiast, u chorych z uszkodzeniami prawostronnymi, zanotowano istotny spadek wartości odstępów R-R podczas przyjemnych ( $964,0 \pm 20,7$  do  $847,4 \pm 43,4$  ms;  $p < 0,03$ ) oraz tendencję do spadku wartości odstępów R-R podczas nieprzyjemnych ( $942,6 \pm 23,0$  do  $854,8 \pm 42,3$  ms;  $p = 0,06$ ) stanów emocjonalnych. Chorzy z uszkodzeniami prawostronnymi wykazywali również istotny wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego krwi ( $121,0 \pm 7,4$  do  $130,8 \pm 6,7$  mmHg;  $p < 0,04$ ) w odpowiedzi na pozytywne, lecz nie negatywne, bodźce emocjonalne. Nie stwierdzono natomiast istotnych zmian ciśnienia tętniczego krwi podczas pozytywnej ani negatywnej stymulacji

emocjonalnej w przypadku osób zdrowych i chorych z uszkodzeniami lewostronnymi. Analiza widmowa wykazała, że podczas 2-minutowej pozytywnej stymulacji emocjonalnej, znormalizowana moc widma zmienności odstępów R-R w zakresie wysokich częstotliwości wzrosła jedynie u osób zdrowych ( $29,0 \pm 7,1$  do  $46,7 \pm 9,6$  %;  $p < 0,05$ ). U chorych z prawostronnymi uszkodzeniami brzuszo-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej, przyjemna stymulacja emocjonalna spowodowała spadek czułości odruchu z baroreceptorów w porównaniu z warunkami spoczynkowymi ( $13,1 \pm 2,1$  do  $5,6 \pm 1,3$  ms mmHg<sup>-1</sup>;  $p < 0,05$ ), lecz nie wpłynęła na ten parametr u osób zdrowych ani u chorych z uszkodzeniami lewostronnymi. Natomiast 2-minutowa stymulacja emocjonalna bodźcami o charakterze nieprzyjemnym nie wywołała istotnych zmian w zakresie oscylacji długości odstępów R-R ani ciśnienia tętniczego krwi oraz pozostała bez wpływu na czułość odruchu z baroreceptorów w każdej z badanych grup.

Wyniki przedstawionej pracy wskazują na znaczenie brzuszo-przyśrodkowej kory mózgowej przedczołowej w modulacji aktywności sercowo-naczyniowego układu autonomicznego związanej z pozytywnymi i negatywnymi stanami emocjonalnymi. Prawa brzuszo-przyśrodkowa kora mózgowa przedczołowa jest szczególnie zaangażowana w procesy kontroli pobudzenia sercowo-naczyniowego układu autonomicznego związanego z emocjami poprzez jej oddziaływanie na czułość odruchu z baroreceptorów i hamujący wpływ na akcję serca i ciśnienie tętnicze krwi.

## SUMMARY

The ventromedial prefrontal cortex plays a crucial role in regulating emotional and behavioural processes. Positive and negative emotional states are associated with a variety of cardiovascular autonomic reactions. These reactions may be altered in patients with brain lesions. The right hemisphere has been shown to be more involved in emotional processing, especially of negative emotions, while the left hemisphere influences positive emotional processes. Furthermore, there is evidence of hemispheric asymmetry in cardiovascular autonomic regulation, with the right hemisphere mediating cardiovascular sympathetic activation and the left hemisphere involved in cardiovagal control. In animals, the prefrontal cortex is involved in the regulation of heart rate and blood pressure by its inhibitory effects on the sympathetic system and augmentation of the baroreflex sensitivity. In humans, the ventromedial prefrontal cortex has been shown to play an important role in the control of sympathetic skin response to certain emotional stimuli, such as emotional arousal accompanying decision making.

Cardiovascular autonomic reflex function or cardiovascular autonomic responses to basic emotional stimuli, such as happiness or sadness, have not been studied in patients with ventromedial prefrontal lesions so far.

The aim of the study was to assess cardiovascular autonomic function during resting conditions, in response to standard challenge manoeuvres and during positive and negative emotional states in healthy persons and in patients with unilateral ventromedial prefrontal lesions, as well as to evaluate possible hemispheric differences in the contribution of the left and right ventromedial prefrontal cortices to cardiovascular autonomic control.

Six patients (3 female, 3 male, age:  $54.0 \pm 7.2$  years) with left-sided unilateral ventromedial prefrontal lesions of the brain and 7 patients (3 female, 4 male, age:  $43.3 \pm 11.6$  years) with right-sided lesions were studied. Thirteen age- and sex-matched healthy volunteers (7 female, 6 male, age:  $44.7 \pm 11.6$  years) were recruited as control subjects. In the patients and control subjects, the cardiovascular system was monitored at rest, during standard autonomic function tests (metronomic deep breathing, Valsalva manoeuvre, active standing) and in response to 20-second and 2-minute positive (pleasant, happy) and negative (unpleasant, sad) emotional visual stimulation using a standard set of emotionally-laden pictures. R-R intervals, systolic, diastolic and mean blood pressure, tidal volume, respiration rate, end-tidal carbon dioxide level and oxygen saturation were

continuously recorded. Spectral and cross-spectral analyses of R-R intervals and blood pressure oscillations were also performed to assess the underlying autonomic modulation and the baroreflex sensitivity at rest and during the 2-minute positive and negative emotional stimulation. The intensity of participants' emotional reactions to the presented stimuli was rated using the 7-point Likert scale.

There were no significant differences in the evaluated variables among the controls and two groups of patients during rest or the standard autonomic function tests. Subjective experience of the induced positive and negative emotions, measured using the Likert scale, was similar in all three groups. The control subjects showed a significant R-R interval increase during 20-second positive ( $842.9 \pm 32$  to  $928.8 \pm 40$  ms;  $p < 0.0001$ ) and negative ( $843.2 \pm 31.7$  to  $1089.0 \pm 131.5$  ms;  $p < 0.05$ ) emotional stimulation. In patients with left-sided ventromedial prefrontal cortex lesions, R-R intervals showed non-significant increases with positive ( $881.8 \pm 52.4$  to  $977.2 \pm 59.2$  ms;  $p = 0.13$ ) and negative ( $869.9 \pm 51.0$  to  $943.0 \pm 53.3$  ms;  $p = 0.06$ ) emotional stimuli. In patients with right-sided lesions, R-R intervals significantly decreased during pleasant ( $964.0 \pm 20.7$  to  $847.4 \pm 43.4$  ms;  $p < 0.03$ ) and not quite significantly during unpleasant ( $942.6 \pm 23.0$  to  $854.8 \pm 42.3$  ms;  $p = 0.06$ ) emotional states. Patients with right-sided ventromedial prefrontal lesions also showed a significant increase in systolic blood pressure ( $121.0 \pm 7.4$  to  $130.8 \pm 6.7$  mmHg;  $p < 0.04$ ) in response to positive, but not negative, emotional stimuli. There were no significant changes in blood pressure during positive or negative stimulation in the controls or patients with left-sided lesions. Normalised high-frequency power of R-R interval oscillations increased in controls ( $29.0 \pm 7.1$  to  $46.7 \pm 9.6$  %;  $p < 0.05$ ) during 2 minutes of positive emotional stimulation but did not change in the two groups of patients. In patients with right-sided lesions, positive emotional stimulation resulted in reduced baroreflex sensitivity as compared to baseline ( $13.1 \pm 2.1$  to  $5.6 \pm 1.3$  ms mmHg<sup>-1</sup>;  $p < 0.05$ ), while the baroreflex sensitivity remained unchanged in healthy persons and patients with left-sided lesions. Negative emotional stimulation did not induce any changes in R-R interval or blood pressure oscillations or the baroreflex sensitivity in any group of participants.

These results are consistent with a role for the ventromedial prefrontal cortex in the modulation of central cardiovascular autonomic activity associated with positive and negative emotional states. The right ventromedial prefrontal cortex is particularly involved in the modulation of cardiovascular autonomic arousal associated with emotions via its influence on the baroreflex sensitivity and an inhibitory effect on heart rate and blood pressure.