

Levélcím: I. sz. Belgyógyászati Klinika, 6701 Szeged, Korányi fasor 8-10.

A kutatási terv közérdekű adatainak kivonata beavatkozással járó vizsgálatok¹ számára²

A kitöltött nyomtatvány adatait az etikai véleményt adó Regionális Kutatásetikai Bizottságnak korlátozás nélkül hozzáférhetővé kell tennie bárki számára.

A kutatás-fejlesztési tevékenység során létrejövő szellemi javakat Magyarországon több törvény is védi.³ Ugyanakkor a Helsinki Nyilatkozat 16. pontja, az Ovideoi Egyezményt hatályba léptető 2002. évi VI. törvény, és az orvosi kutatások végzéséről szóló miniszteri rendelet az emberen végzett orvosi kutatások etikus folytatása érdekében megkövetelik az etikai bizottságoktól, hogy a közvéleményt tájékoztassák az általuk véleményezett kutatások fontosabb adatairól. A közvélemény tájékoztatásának célja: az etikai bizottság munkájának nyilvánossága, a kutatások alanyai alapvető emberi jogainak biztosítása.

A 2007. III. 10-től hatályos 1/2007. (I. 24.) EüM rendelettel módosított 23/2002. (V. 9.) EüM rendelet szerint az alább felsorolt, a kutatási tervben megtalálható adatok közérdekű adatok, amelyeket bárki korlátozás nélkül megismerhet. Kérjük, hogy a szellemi alkotások oltalmának védelmét is szem előtt tartva, a nem nyilvános kutatási terv alapján töltsék ki ezt a táblázatot. A közvélemény és az alanyok tisztességes, lényegre törő tájékoztatását tartsa elsődleges szempontnak. A kutatási terv szakmai-etikai jóváhagyása után, az etikai bizottság a saját honlapján minden érdeklődő számára közzé teheti az itt megadott közérdekű adatokat. **Szakmai vagy szolgálati titoknak minősülő, illetve a kutatás érdekeit veszélyeztető adatot ne közöljön!**

A téma megnevezése (nem kell, hogy megegyezzen a kutatási protokoll címével)

A transzkraniális agyi stimuláció hatásai a kognitív kontroll funkciókra

A kérelem iktatási száma:

174/2018-SZTE

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása: Dr. Must Anita

egyetemi docens, oktató-kutató

¹ A 23/2002. (V. 9.) számú EüM rendelet 20/B. § g) és h) pontjai szerint:

g.) *beavatkozással járó vizsgálat (interventional trial)*: fizikai beavatkozással járó orvostudományi kutatás és minden olyan beavatkozással járó kutatás, amely a vizsgálati alany lelki egészségére nézve kockázattal jár

² Ez a nyomtatvány a 23/2002. (V. 9.) számú EüM rendelet 8. § (3) és (4) bekezdéseinek 2008. szeptember 1-jén hatályos szövege alapján készült.

³ A találmányok szabadalmi oltalmáról szóló 1995. évi XXXIII. törvény, a szerzői jogról szóló 1999. évi

LXXVI. törvény.

1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

Kutatásunk célja a transzkraniális elektromos ingerléses módszerek (transzkraniális egyenáram ingerlés, transzkraniális váltóáram ingerlés) kognitív kontroll funkciókra gyakorolt hatásának vizsgálata különböző elektróda elrendezések alkalmazásával.

A frontális kéreg stimulálása transzkraniális egyenáram ingerléssel számos szakirodalmi eredmény alapján képes befolyásolni a kognitív funkciókat. Azonban az utóbbi évtizedben több olyan meta-elemzés látott napvilágot, amely megkérdőjelezi a módszer hatékonyságát a széles körben alkalmazott stimulációs paraméterek mellett (egyszeri ingerlés a dorsolaterális prefrontális kéreg felett) (Jacobson et al., 2012; Horvath et al., 2015). Mivel a transzkraniális egyenáram ingerlés alkalmazása a motoros kéreg felett ígéretes eredményeket hoz, ezért fokozottan megnőtt az igény az új, hatékonyabb stimulációs paraméterek kidolgozására a kognitív funkciók javítására is.

Miller és munkatársai (2015) középilonali ingerléssel megnövekedett théta-aktivációt találtak a kognitív kontroll funkciókban szerepet játszó területek (pl. anterior cinguláris kéreg) felett. További kutatások hasonló, megnövekedett kognitív kontrollról számoltak be egészséges és beteg populációban is a mediális-frontális területek célzását követően (Reinhart et al., 2014, 2015). Ennek oka lehet, hogy a konfliktus-monitorozási hipotézis szerint a kognitív kontrollban a mediális struktúrák is szerepet játszanak, elsősorban a konfliktus detektálásában, és kevésbé annak megoldásában (Botvinick et al., 2004). Ennek ellenére eddig elsősorban a dorsolaterális prefrontális kéreg szerepelt stimulációs célpontként. Vizsgálatunk egyik célja a transzkraniális egyenáram ingerlés mediális frontális területek feletti alkalmazásának vizsgálata a kognitív kontroll funkciókra. Mindennek kettős célja van: egyrészt a klasszikus képkalkotó eljárások mellett a transzkraniális agyi ingerlés ok-okozati összefüggések megállapítására alkalmas az egyes agyi területek működése és egyes kognitív funkciók között. Ezáltal választ kaphatunk arra, hogy a mediális frontális területek mennyiben járulnak hozzá a hatékony kognitív kontroll megvalósításához a dorsolaterális prefrontális területekhez képest. Másrészt az eddig alkalmazott paramétereknél hatékonyabb beállítások tesztelése elősegítheti a módszer betegellátásban való alkalmazásának hatékonyságát.

A transzkraniális elektromos ingerlések közül az egyenáram ingerlés a legszélesebb körben alkalmazott. Azonban az utóbbi néhány évben a transzkraniális váltóáram ingerlés

is a kognitív funkciókra irányuló kutatások homlokterébe került. A kognitív kontroll funkciókkal szoros összefüggésben állnak a theta hullám tevékenységek, melyek elsősorban a mediális frontális kérgi területek fölött figyelhetők meg. Olyan esetekben, amikor két inger, vagy egy inger és a hozzárendelt válasz közt konfliktus lép fel, a theta hullámok amplitúdója megnő, melyet a konfliktus kezelésével hozták összefüggésbe (Li et al., 2014).

A transzkraniális váltóáram ingerlés hatásáról feltételezhető, hogy képes frekvencia specifikus módon modulálni az agyi oszcillációkat (Vossen et al., 2015). Amennyiben a stimulációt kognitív kontroll funkciókhoz tartozó intrinzik hullám tevékenység frekvenciáján (vagyis theta frekvencián) alkalmazzuk, az hatással lehet a konfliktus kognitív feldolgozására. Korábbi eredmények utalnak arra, hogy a theta frekvenciájú transzkraniális váltóáram ingerlés elősegíti a stimulus-válasz konfliktus feldolgozását (van Driel et al., 2015). Azonban a stimuláció hatását még nem vizsgálták a két inger közti interferencia feldolgozására, valamint olyan magasabb kontrollt igénylő helyzetekben sem, ahol mindkét típusú konfliktus jelen van.

Vizsgálataink eredményei hozzájárulhatnak a transzkraniális elektromos stimulációk hatásmechanizmusának megértéséhez és az optimális ingerlési paraméterek megállapításához. Ezen túlmenően hozzájárulhatnak ahhoz, hogy a transzkraniális elektromos stimulációs eljárásokat a jövőben sikerrel alkalmazzák betegpopulációkon is a kognitív funkciók fejlesztésére (pl. neurodegeneratív, pszichiátriai kórképek esetén). A transzkraniális elektromos ingerlés egy kis méretű, hordozható, széles körben elérhető eszköz. Használata egyszerűen betanítható és a stimuláció könnyen és gyorsan kivitelezhető. Ezáltal a jövőben egy igen hasznos eszközként szolgálhat kognitív rehabilitációs célokra.

2. A kutatás tudományos megalapozottságát, indokoltságát megalapozó irodalmi hivatkozások megjelölése (elegendő a kutatás irányát jelző néhány irodalmi hivatkozás)

Botvinick, M. M., Cohen, J. D., & Carter, C. S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(12), 539-546.

Jacobson, L., Koslowsky, M., & Lavidor, M. (2012). tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: a meta-analytical review. *Experimental Brain Research*, 216(1), 1-10.

Horvath, J. C., Forte, J. D., & Carter, O. (2015). Quantitative review finds no evidence of cognitive effects in healthy populations from single-session transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimulation*, 8(3), 535-550.

Li, C.-T., Chen, M.-H., Juan, C.-H., Huang, H.-H., Chen, L.-F., Hsieh, J.-C., ... Su, T.-P. (2014). Efficacy of prefrontal theta-burst stimulation in refractory depression: a randomized sham-controlled study. *Brain: A Journal of Neurology*, 137(Pt 7), 2088–2098. <https://doi.org/10.1093/brain/awu109>

Miller, J., Berger, B., & Sauseng, P. (2015). Anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) increases frontal–midline theta activity in the human EEG: a preliminary investigation of non-invasive stimulation. *Neuroscience Letters*, 588, 114-119.

Reinhart, R. M., & Woodman, G. F. (2014). Causal control of medial–frontal cortex governs electrophysiological and behavioral indices of performance monitoring and learning. *Journal of Neuroscience*, 34(12), 4214-4227.

Reinhart, R. M., Zhu, J., Park, S., & Woodman, G. F. (2015). Medial–frontal stimulation enhances learning in schizophrenia by restoring prediction error signaling. *Journal of Neuroscience*, 35(35), 12232-12240.

van Driel, J., Sligte, I. G., Linders, J., Elport, D., & Cohen, M. X. (2015). Frequency Band-Specific Electrical Brain Stimulation Modulates Cognitive Control Processes. *PLoS One*, 10(9), e0138984. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138984>

Vossen, A., Gross, J., & Thut, G. (2015). Alpha Power Increase After Transcranial Alternating Current Stimulation at Alpha Frequency (α -tACS) Reflects Plastic Changes Rather Than Entrainment. *Brain Stimulation*, 8(3), 499–508. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.12.004>

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

A résztvevők kizárásra kerülnek, amennyiben bármilyen neurológiai vagy pszichiátriai diagnózissal rendelkeznek a vizsgálat idejékor. **A pszichológia, pszichiátria, neurológia**

tárgyból záróvizsgára kötelezett, de azt még nem teljesítő hallgatók kizárásra kerülnek. Szintén kizáró ok implantátum, vagy egyéb ferromágneses anyag a szervezetben, terhesség, illetve cselekvőképtelenség.

4. A kutatásba bevonni kívánt résztvevők száma (összesen és kutatóhelyenként), neme, életkora

A 18-35 év közötti egészséges alanyokat kívánunk bevonni a vizsgálatban, közel azonos nemek szerinti megoszlásban. Az alanyokat hirdetések útján kívánjuk a vizsgálatba bevonni (plakát, internet). Célunk, hogy a vizsgálat során összesen 120 beteget személyt vonjunk be (40-40-40 fő a három vizsgálatba). A résztvevők mindhárom vizsgálatban is részt vehetnek, azonban ettől elállhatnak.

5. A kutatás módszerei

Transzkraniális egyenáram ingerlés

A transzkraniális egyenáram ingerlés során két, NaCl-oldatba áztatott szivacsba helyezett elektródát helyezünk fel a fejre. A szivacsokat gumipánttal rögzítjük. Az ingerlés elindítását követően 10-30 másodpercet követően az ingerlés eléri a kívánt intenzitást (maximum 2 mA). Az ingerlés végén ugyan ennyi idő alatt csökken le az áram erőssége 0 mA-re. A stimuláció maximum 20 percig tart. Legfeljebb 3 alkalommal részesülnek a résztvevők stimulációban. Amennyiben több alkalommal végzünk stimulációt, úgy a két stimulációs ülés közé minimum 48 óra szünetet iktatunk be.

Transzkraniális váltóáram ingerlés

A transzkraniális váltóáram ingerlés felhelyezése a transzkraniális egyenáram ingerléssel megegyező módon történik. A stimuláció azonban nem folyamatos intenzitású, hanem szinusz hullámokban oszcillál theta frekvencián 0 és 1 mA között. A stimuláció egy alkalmas, legfeljebb 20 percig tart.

Elektroencefalográfia

Az elektroencefalográfia (EEG) mérés során maximum 32 elektródát helyezünk a skalpra az agyi elektromos tevékenység rögzítésére, illetve külső referencia elektródákat és külső

szemkörnyéki elektródákat a szemmozgások kiszűrésére. Az elektródákat egy speciális EEG-sapka segítségével rögzítjük. Az elektródák ellenállásának csökkentése érdekében vízbázisú EEG gélt alkalmazunk az elektródák alatt. A mérés legfeljebb 20 percig tart, amely alatt neuropszichológiai feladatot teljesítenek a résztvevők. Az EEG-felvételekből eseménnyel kiváltott potenciálokat, illetve idő-frekvencia információkat nyerünk ki.

Neuropszichológiai tesztek

Vizsgálatunkban úgynevezett flanker alapú számítógépes tesztet alkalmazunk, melyek az E-Prime 2.0 verziójában kerülnek bemutatásra. A feladatok során rövid bemutatási idővel (~250 ms) ingerek jelennek meg, melyekre a résztvevőknek gombnyomással kell reagálniuk a megadott instrukciók szerint. A feladat utasításait a képernyőn olvasható formában, valamint verbálisan is ismertetjük.

A vizsgálatok során kérdőívesen felmérjük a résztvevők adatfelvétel pillanatában mérhető éberségét, szerhasználati szokásait. A további alkalmazott skálák és kérdőívek: Edinburgh Kezességi Teszt, Pozitív és Negatív Affektivitás Skála (PANAS), Rövid Fáradtsági Kérdőív (Brief Fatigue Inventory).

6. A kedvezőtlen események és a súlyos nemkívánatos események lehetősége, a bekövetkezésük esetén a követendő eljárások

A transzkraniális egyenáram stimuláció alkalmazása közben bizonyos esetekben enyhe csípő, viszkető érzés tapasztalható az elektródák alatt. Ez a váltóáram ingerlés esetében kevésbé jellemző. A mellékhatások kiküszöbölésére a résztvevők előzetes kérdőívet töltenek ki, hogy a lehetséges kontraindikációkat, rizikófaktorokat kiszűrjük (melléklet). Emellett az ingerlést követően kikérdezzük a résztvevőket a tapasztalt mellékhatásokról. Nem kívánt mellékhatás fellépése esetén a vizsgálat következmények nélkül befejezhető, amelyről az alanyok előzetes szóbeli és írásbeli tájékoztatást kapnak. **A vizsgálat során minden esetben jelen lesz orvosi diplomával rendelkező személy, hogy szükséges orvosi segítség esetén azt azonnal nyújthassa.**

Az EEG semmilyen fájdalommal nem jár. Az elektródák viselése enyhén kellemetlen lehet, ezek azonban csak az agy elektromos jeleit rögzítik, maguk semmiféle elektromos impulzust nem bocsátanak ki.

7. A résztvevők személyes és egészségügyi adatainak kezelésével kapcsolatos intézkedések (az 1992. évi LXIII. törvény alapján)

A vizsgálatban való részvétel önkéntes és bármikor, bármely negatív következmény nélkül megszakítható. A vizsgálat során az adatvédelmi törvényi előírásnak megfelelően járunk el. Minden résztvevő egyéni azonosító kódot kap, a vizsgálat során nyert minden információ ehhez kapcsolatosan kerül rögzítésre. Az adatokat anonimizálva, kódszámokkal ellátva fogjuk tárolni. Az elektronikus adatokat jelszó-védett számítógépeken fogjuk tárolni. A vizsgálattal kapcsolatos összes papír alapú dokumentumot

Az adatok feldolgozása összesítve történik, egyéni szintű elemzést nem végzünk. Az elemzéshez és az eredmények prezentációjához használt adattáblák, diagramok nem tartalmaznak semmilyen, a személy azonosítására alkalmas információt. A vizsgálat eredményeinek tudományos folyóiratokban történő közzétevése kizárólag név és egyéb azonosító nélkül történik.

8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere

A kutatás során nyert adatok vizsgálati csoportonként együttesen kerülnek feldolgozásra és statisztikai elemzésre, semmilyen, a személy azonosítására alkalmas információt nem tartalmaznak. A vizsgálat eredményeinek tudományos folyóiratokban történő közzétevése kizárólag név és egyéb azonosító nélkül történik.

Nyilatkozom, hogy a fenti adatok nem sértik a kutatásnak a szellemi alkotások védelmére vonatkozó érdekeit és nem tartalmaznak szakmai- vagy szolgálati titkot, illetve a kutatás érdekeit veszélyeztető adatot. A fenti adatokat bárki, korlátozás nélkül megismerheti. Tudomásul veszem, hogy jóváhagyás után az RKEB a közérdekű adatokat a honlapján közzéteheti.

Szeged, 2018 hó nap

.....
kérelmező neve és aláírása

.....
intézetvezető neve és aláírása

