

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 Helsinkai 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)

Elektrofiziológiai, képpalkotó, nem invazív neuromodulációs, neurokognitív és neurokémiai vizsgálatok neurológiai és pszichiátriai kórképekben (fájdalommal járó kórképek, neurodegeneratív kórképek, major depresszió, szkizofrénia, alkohol és pszichoaktív szer dependencia)

A kérelem iktatási száma:

165/2014

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása:

Dr. Must Anita
pszichiáter szakorvos
egyetemi adjunktus

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

Számos tanulmány igazolja a kognitív működések deficitjét major neurológiai és pszichiátriai kórképekben. Az észlelési és megismerési működések károsodása és az ebből származtatható kivitelező funkciók hiányosságai kiemelt jelentőséggel bírnak a szociális folyamatok, ezáltal a mindennapi életvitel szempontjából. Jelentős szerepük van a tüneti remisszió megélésében, tartós fennmaradásuk ugyanakkor szignifikánsan megnehezíti a napi tevékenységek ellátását, a társas működés és nem utolsósorban befolyásolják a klinikai kép változásait. A kognitív funkciók feltérképezésének egy merőben új, a hagyományos módszerektől eltérő módja a szemmozgások követése és rögzítése. Az ehhez társított képalkotó (mágneses rezonancia, MR) és elektroencefalográfiás (EEG) vizsgálatok információt nyújthatnak a háttérben zajló agyi folyamatok jelentőségéről, a résztvevő agyi struktúrák szerepéről és működéséről. Ezen felül egyedülálló módon társítunk neuromodulátoros technikákat (transzkraniális mágneses stimuláció, TMS és fájdalomstimuláció) melyek nem csupán a betegségek vizsgálatát, hanem reményeink szerint a tünetek kedvező irányú változását is lehetővé teszik bizonyos kórképekben (pl. major depresszió, fájdalommal járó kórképek). A perifériás vérvétel relatív csekély beavatkozással teszi lehetővé a betegségek ezidáig zömében tisztázatlan neurokémiai hátterének részletesebb vizsgálatát.

Kutatásunk több intézet szoros együttműködésén alapul. A klinikai gyakorlatban napi szinten észleljük a neurológiai és pszichiátriai kórképek szoros összefonódását, a neuropszichológiai folyamatok jelentőségét a terápiában és a gyógyulásban. Szakmailag megalapozott meggyőződésünk, hogy a kórképek komplex megközelítése vihet közelebb a betegségek megértéséhez, ezáltal a hatékonyabb kezelési módok megalapozásához.

Tervezzük a páciensek utánkövetéses vizsgálatát. Elsődleges célunk a figyelmi funkciók, a döntéshozatali kontingenciák valamint az emlékezeteki működések károsodásának pontos meghatározása. Ezek mértékét a szemmozgások mintázata gyors, közvetlen és objektív módon tükrözi, hiszen nem igényli az általában alkalmazott motoros vagy verbális válaszadást. Ehhez társítjuk a részletes tünetfelmérést és állapot objektívizálást evidencia alapú megközelítéssel. Feltételezéseink alapján az egyes kórképekben kimutatható lesz az kognitív funkciók különböző mértékű érintettsége szemmozgások segítségével. A nem invazív neuromodulációs technikák alkalmazásával (egyenáram ingerlés, TMS) fájdalommentesen befolyásolhatóak a neurokognitív funkciókért felelős központi idegrendszeri struktúrák. Az alkalmazás helyének pontos meghatározásához egyéni képalkotásra van szükség. Emellett egyedülálló eszközparkunk és infrastruktúránk lehetővé teszi a folyamatokért felelős funkcionális agyi működések objektív mérését elektrofiziológiai módszerekkel (EEG). A pontosan, egyedi paraméterek alapján végzett neuromoduláció illetve elektrofiziológia a károsodást kompenzáló mechanizmusokról is felvilágosítást adhat. A fájdalommal járó krónikus betegségek jelentősen beszűkítik a páciensek és környezetük életterét és rontják életminőségüket. Fájdalomstimulátor alkalmazásával ellenőrzött és objektív módon nyerhetünk nélkülözhetetlen adatokat és ismereteket a háttérben zajló folyamatokról, ugyanakkor megismerhetjük a kifejezett jelentőséggel bíró kompenzátoros mechanizmusokat is.

A vizsgálatok megismétlése az utánkövetéses szakaszban a klinikai tünetek változásával való összefüggést vizsgálja. Az egyes kognitív funkciók kölcsönhatása emellett információt nyújt a központi idegrendszeri struktúrák együttműködéséről, a klinikai tünetek változásának várható mértékéről vagy akár a remissziós tendenciáról.

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

Aleman A, Hijman R, de Haan EH, Kahn RS (1999): Memoryimpairment in schizophrenia: A meta-analysis. *Am J Psychiatry* 156:1358 –1366.

Ando, B., Must, A., Kurgyis, E., Szkaliczki, A., Drotos, G., Rozsa, S., Szikszay, P., Horvath, S., Janka, Z., and Almos, P.Z. (2012). Personality traits and coping compensate for disadvantageous decision-making in long-term alcohol abstinence. *Alcohol Alcohol* 47, 18-24.

Antal A, Varga ET, Kincses TZ, Nitsche MA, Paulus W. (2004). Oscillatory brain activity and transcranial direct current stimulation in humans. *Neuroreport* 15(8):1307-10.

Antal A, Nitsche MA, Kruse W, Kincses TZ, Hoffmann KP, Paulus W. (2004). Direct current stimulation over V5 enhances visuomotor coordination by improving motion perception in humans. *J Cogn Neurosci*. 16(4):521-7.

Barker, J.M., Torregrossa, M.M., and Taylor, J.R. (2012). Low prefrontal PSA-NCAM confers risk for alcoholism-related behavior. *Nat Neurosci* 15, 1356-1358.

Bechara, A., Tranel, D., and Damasio, H. (2000). Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain* 123 (Pt 11), 2189-2202.

Blair JR, Spreen O (1989): Predicting premorbid IQ: A revision of the National Adult Reading Test. *Clin Neuropsychol* 3:129-136.

Dimigen, O., Sommer, W., Hohlfeld, A., Jacobs, A.M., and Kliegl, R. (2011). Coregistration of eye movements and EEG in natural reading: analyses and review. *J Exp Psychol Gen* 140, 552-572.

Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23, 56-62.

Hammar, A., and Ardal, G. (2009). Cognitive functioning in major depression – a summary. *Front. Hum. Neurosci*. 3:26. doi:10.3389/neuro.09.026.2009

Hannula DE, Ranganath C (2009): The eyes have it: Hippocampal activity predicts expression of memory in eye movements. *Neuron* 63:592–599.

Hannula DE, Ryan JD, Tranel D, Cohen NJ (2007): Rapid onset relational memory effects are evident in eye movement behavior, but not in hippocampal amnesia. *J Cogn Neurosci* 19:1690 –1705.

Jocham, G., Hunt, L.T., Near, J., and Behrens, T.E. (2012). A mechanism for value-guided choice based on the excitation-inhibition balance in prefrontal cortex. *Nat Neurosci* 15, 960-961.

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987): The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13:261–276.

Kincses TZ, Antal A, Nitsche MA, Bártfai O, Paulus W. (2004). Facilitation of probabilistic classification learning by transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex in the human. *Neuropsychologia*. 42(1):113-7.

Mccarthy, D., and Davison, M. (1979). Signal probability, reinforcement and signal detection. *J Exp Anal Behav* 32, 373-386.

Nitsche MA, Paulus W. (2000) Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*. 527 Pt 3:633-9.

Pizzagalli, D.A., Iosifescu, D., Hallett, L.A., Ratner, K.G., and Fava, M. (2008). Reduced hedonic capacity in major depressive disorder: evidence from a probabilistic reward task. *J Psychiatr Res* 43, 76-87.

Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull*. 72(4-6):208-14.

Rácz, J., Pogány, Cs., and Máthé-Árvay, N. (2002). Az EuropASI (Addikció Súlyossági Index) magyar nyelvű változatának reliabilitás- és validitásvizsgálata. *Magyar Pszichológiai Szemle*, 57, 587-603.

Ryan JD, Hannula DE, Cohen NJ (2007): The obligatory effects of memory on eye movements. *Memory* 15:508 –525.

Santesso, D.L., Evins, A.E., Frank, M.J., Schetter, E.C., Bogdan, R., and Pizzagalli, D.A (2009). Single dose of a dopamine agonist impairs reinforcement learning in humans: evidence from event-related potentials and computational modeling of striatal-cortical function. *Hum Brain Mapp* 30, 1963-1976.

Spitzer, R.L., Williams, J.B., Gibbon, M., and First, M.B. (1992). The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry* 49, 624-629.

Stavro, K., Pelletier, J., and Potvin, S. (2013). Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: a meta-analysis. *Addict Biol* 18, 203-213.

Vrieze, E., Pizzagalli, D.A., Demyttenaere, K., Hompes, T., Sienaert, P., De Boer, P., Schmidt, M., and Claes, S. (2013b). Reduced reward learning predicts outcome in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 73, 639-645.

Ward R, Weiskrantz L. (1969). Impaired discrimination following polarisation of the striate cortex. *Exp Brain Res*. 9(4):346-56.

Williams, L.E., Must, A., Avery, S., Woolard, A., Woodward, N.D., Cohen, N.J., and Heckers, S. (2010). Eye-movement behavior reveals relational memory impairment in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 68, 617-624.

Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA (1978): A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 133:429–435.

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

A résztvevők a SZTE Pszichiátriai Klinika és Neurológiai Klinika járó- és fekvőbeteg ellátó rendszeréből fájdalommal járó kórképek, neurodegeneratív kórképek, major depresszió, szkizofrénia, alkohol és pszichoaktív szer dependencia klinikai diagnózisával gondozott páciensek kerülnek toborzásra, Szeged és környéke területéről.

Kontrollszemélyek esetében anamnesztikusan ismert pszichiátriai diagnózis kizárási indokot képez.

Kizárás kritériumai: súlyos fejsérülés az anamnézisben, epilepszia páciensek, pacemakerrel élő páciensek, súlyos szomatikus kórkép az anamnézisben mely a részvételt nem teszi lehetővé.

Gondnokság alatt álló páciensek bevonása csak a gondnok aláírással igazolt beleegyezésével lehetséges, 2 tanú jelenlétében.

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

A bevonni kívánt személyek száma és köre: 100 fájdalommal járó kórképpel, neurodegeneratív kórképpel, major depresszióval, szkizofréniával, alkohol és/vagy pszichoaktív szer dependenciával diagnosztizált, az SZTE Neurológiai vagy az SZTE Pszichiátriai Klinika kezelése alatt álló járó- vagy fekvőbeteg, közel azonos nemek szerinti megoszlásban, 18-65 éves életkor között.

Amennyiben a páciens gondnokság alatt áll, a vizsgálatban való részvétel csak a gondnok, 2 tanú jelenlétében, aláírással igazolt tájékozott beleegyezésével lehetséges.

100 pszichiátriai diagnózissal nem rendelkező kontrollszemély közel azonos nemek szerinti megoszlásban, 18-65 éves életkor között.

5. A kutatás módszerei

Első vizsgálat időpontja a páciensek esetében a kórházi felvétel kezdeti időszakában történik. Klinikai vizsgálat: Tünetek objektív és részletes feltérképezése.

Szemmozgások rögzítése: A szemmozgások követése és elemzése neurokognitív feledat során a memóriafunkciók, a figyelem, reaktivitás és a döntéshozatal mérésének a hagyományostól eltérő módszere.

EEG vizsgálat: A kérgi válaszreakciók a jutalom-függő döntéshozatal során esemény kiváltott potenciálok (event-related potential, ERP) formájában rögzíthetők. Elsősorban érzelmi reakciókhoz kapcsolódó kérgi válaszok megjelenése valószínűsíthető, a jutalomtanulás folyamatának függvényében, a páciensek és az egészséges kontrollszemélyek körében egyaránt.

Egyenáram ingerlés: Az alanyok két egymást követő vizsgálati részben fognak résztvenni egyenáramingerlés kezelésben (verum és sham stimuláció). A vizsgálatok során aktív ingerlésként csak anódális ingerlést fogunk alkalmazni, mert elképzelésünk szerint a plasztikus változásokat az excitabilitás fokozásával lehet pozitívan befolyásolni. Az ingerlés során standard, 7cm² –es elektródákkal fogunk ingerelni. Az elektródák az érintett oldalhoz képest contralaterális oldalon a motoros kéreg felé ill. az ellenoldali homlokra kerülnek elhelyezésre. Az ingerlés 20 percig fog tartani, az ingererősség 2 mA lesz. Sham stimuláció esetén az ingerlés kezdetén az áramerősséget 2mA-ig emeljük, majd ezt követően fokozatosan csökkentjük. Ezzel a módszerrel az alanyok nem fogják tudni megkülönböztetni a valódi és a sham stimulációt. A programozható stimulátort a vizsgálatban résztvevő, de nem a vizsgálatot végző kutató fogja beállítani sham vagy valódi stimulációra, így a vizsgáló is vak lesz a stimulus jellegét tekintve. Az ingerlések maximum 10 egymást követő napon fognak történni.

Állatkísérletek és humán vizsgálatok is megerősítették, hogy az agy egyenáram ingerlése a cortikális excitabilitás megváltozásához vezet. Az anódális ingerlés a neuronok tüzelési frekvenciáját növeli, míg katódális ingerlés csökkenti azt. Humán vizsgálatok során fény derült rá, hogy a motoros kéregre alkalmazott egyenáramingerlés megváltoztatja a TMS kiváltott motoros kiváltott válasz amplitúdóját, a vizuális rendszerben pedig modulálni tudja a korai vizuális információfeldolgozást: kontrasztérzékenység, vizuális kiváltott válasz. További vizsgálatok bebizonyították azt is, hogy a stimulációnak az ingerlés végét követően is mérhető hatása van a kortikális excitabilitásra. Ennek hátterében plasztikus változásokat sejtünk. Ezeket a plasztikus változásokat sikerrel aknázták ki a tanulási folyamatok modulálásához, ill. neurológiai kórképek kezelésében és rehabilitációjában.

Jelenlegi tudásunk szerint az egyenáram ingerlés biztonságos. Az irodalmoban még a jelentős számú stimuláció során egyetlen súlyos mellékhatást sem említenek. A stimuláció maga fájdalommentes, az alanyok a nagy elektródáknak és a következményes alacsony töltéssűrűségnek megfelelően nem érzik a stimulációt melyet tudományos vizsgálatok is bizonyítottak.

A fentiek ellenére több szempontot is mérlegelni kell az ingerlés biztonságával kapcsolatban.

Arról is vannak ma már eredmények, hogy annak ellenére, hogy a stimuláció hosszútávú hatást hoz létre, ezek a hatások nem károsak. Nitsche és munkatársainak 2004-es vizsgálata alapján a stimulációt követően nem volt nyoma ödémának, vér-agy-gát sérülésnek, vagy bármi más strukturális alterációnak az MR felvételeken. Hasonlóan a stimulációt követő EEG vizsgálat sem mutatott semi féle kóros elváltozást. Egy későbbi munkájukban a serum neuron-specifikus enoláz vizsgálatokor nem találtak neuronkárosodásra utaló változást.

Nincs arról sem adat, hogy a napi rendszerességgel adott stimulációnak bármilyen káros hatása lenne.

A vizsgálat keretein belül MRI vizsgálatot fogunk végezni, hogy a stroke laesio pontos méretét és a lokalizációját meghatározzuk. Értékeljük a laesioval kapcsolatban lévő agyi struktúrákat és az összekötő fehérállományt is. Ennek megfelelően nagyfelbontású strukturális felvételeket (T1 súlyozott, FLAIR) felvételeket fogunk készíteni. Az MRI vizsgálatokat kb. 20 éve végezzük, miközben a statikus térerő fokozatosan nőtt, és a gradiensek egyre gyorsultak és térerejük egyre nőtt. A megfelelő biztonsági előírások betartásával az MR-el kapcsolatos balesetek száma ebben a 20 évben minimális volt. Az MR-vel kapcsolatban három fontos rizikófaktort kell tárgyalni: a statikus és a gradiens és RF változó mágneses tér biológiai effektusa, zajártalom, biztonsági előírások.

Az MRI biológiai hatása. A klinikai rutinban az MRI vizsgálatokat 0.2 és 3T közötti statikus térerejű scannerekkel végzik. Ezen kívül léteznek nagyobb 7-8T térerejű gépek. Ezeket a scannereket a beteg szempontjából non-szignifikáns rizikónak tekintjük. A nyolc Teslánál nagyobb térerejű gépeket humán vizsgálatokra csak külön engedéllyel lehet használni. Az MRI vizsgálatoknál használt rövid vizsgálati idők biológiai hatását több tanulmány is vizsgálta: sejtnövekedés és morfológia, sejtreprodukció és terratogenitás, DNS struktúra és génextpresszió, pre- és postnatal fejlődés, vér-agy gát permeabilitás, idegi excitabilitás, kognitív funkciók, kardiovasculáris dinamizmus, hematológiai mutatók, hőmérséklet reguláció, cirkadián ritmus, immunresponzibilitás tekintetében. A legtöbb tanulmány nem talált szignifikáns káros hatását a statikus mágneses térnek. Néhány tanulmány leírt káros hatást bizonyos sejtekre és szervekre, de ezek a tanulmányokat a későbbiekben nem sikerült igazolni és nem váltak jól meghatározott tudományos tényné. Jelenleg nem áll rendelkezésünkre olyan tanulmány sem ami a statikus mágneses tér kumulatív káros hatását jelezné.

Egy másik említésre méltó komponens a változó mágneses tér, amit a gradiens-coilok hoznak létre. Ezek a változó mágneses terek potenciálisan elektromos mezőket generálhatnak a szervezetben, az idegekben és az izmokban. A hatás függ a mágneses mező nagyságától, a változás gyorsaságától, a hullámformától, frekvenciájától, a generált elektromos áram sejtekhez viszonyított irányától. Megfelelő paraméterekkel csiklandozó érzés jelentkezhet a vizsgálat során, a stimuláció 100-150%-ra emelésével akár fájdalom is felléphet. Extrém magas stimulációval a kardiális hatásokra is gondolni kell. Szerencsére a jelenleg érvényben lévő biztonsági előírások, melyek a MR rendszerek építésére vonatkoznak jóval ezen szint alatt tartják a stimuláció nagyságát.

Az MR rendszerekben keletkező zaj legfőbb forrása a gradiens-coil. A gradiens-coilokban nagy erősségű elektromos áram folyik és annak az erőssége rapidan változik, ez erős statikus

mágneses térben pedig jelentős mechanikus erőt produkál. A zaj abból ered, hogy a grádiens coilok a felfüggesztésükön rázkódnak. A zaj hatása sokrétű lehet: koncentráció probléma, hallásvesztés, mely potenciálisan tartós is lehet, idősokban és gyermekek esetében zavartság, anxiétás. Az MR készülékek gyártási előírásai szerint a zajt 140dB csúcszajszint alatt kell tartani, de zajvédelemről gondoskodni kell 99dB felett. A zajvédelem egyszerű és hatásos módszere egyszerű egyszer használatos fül dugók, melyek 10-30dB-el tudják csökkenteni a zajszintet. A zajszinten kívül a másik fontos faktor a zaj időtartalma. Az MRI vizsgálatok viszonylag rövid ideje nem jelent különösebb problémát.

A rádió-frekvenciás hullámok szervezetre gyakorolt legfőbb hatása a szövetek elektromos ellenállása miatt a melegedés. A termoregulációs és más fiziológiai változások az elnyelt energiától függenek. A dozimetriás terminus mely leírja az RF sugárzásához kapcsolt abszorpciót a specifikus abszorpciós ráta (SAR). Vizsgálni az egész testre eső átlagos vagy a csúcs SAR-t szokás. Több vizsgálat készült az MR vizsgálatokkal kapcsolatos hőmérséklet változásokra, melyek azt mutatták, hogy viszonylag nagy SAR esetén is (4W/kg) is minimális hőmérséklet emelkedés tapasztalható (<0.6Co). Ez a hőmérséklet emelkedés még olyan betegcsoportokban is ahol a hőreguláció csökkent (bétablokkolók, amfetamin, szedatívumok, izomrelaxánsok, idősök, gyermekek) könnyedén tolerálható. Még olyan extrém paraméterek, melyek klinikai vizsgálatokban nem fordul elő (>6W/kg) minimális hőmérsékletemelkedést tapasztaltak. Fontos kiemelni a statikus mágneses tér szerepét. A statikus térerő duplájára növelésével a RF energia abszorpció a négyszeresére nő. A klinikai alkalmazások során azonban még így is minimális a melegedés és bőven a tolerálható tartományba esik.

Az egyik legfontosabb hatása és egyben a legnagyobb veszélye az MR vizsgálatnak/környezetnek a mágneses tér ferromágneses anyagokra gyakorolt mechanikus hatása. Ezek a ferromágneses anyagok lehetnek a beteg vagy a vizsgáló használati tárgyai, de akár implantátumok, a szervezetbe egyéb úton bekerült anyagok (lövedékek, fémforgács, tetoválás, permanens makeup stb.). Az implantátumok esetében hozzáférhető adatbázis alapján az arra kiképzett vizsgáló hozhatja meg a döntést, hogy az MRI vizsgálat szempontjából mekkora veszélyt jelent az adott anyag. A sérülések elkerülése végett a vizsgálati alanyoknak részletes kérdőívet kell kitölteniük, melyet szóbeli kikérdezés kell hogy kövessen, esetenként manuális átvizsgálás. A vizsgáló személyeknek rendszeres tréningben kell résztvenniük és a rendelkezésre álló irányelveket be kell tartaniuk. Ezen módszerekkel a vizsgálathoz kapcsolódó súlyos sérülések elkerülhetők.

A transzkraniális mágneses ingerlés során a fejre helyezett coilon keresztül rövid ideig elektromos áram fut át, mely változó mágneses teret hoz létre. Ez a mágneses tér átjut a koponyán és az agyszövetben elektromos áramot hoz létre, mely befolyásolja a neuronok aktivitását. A foszfénak kiváltásához suprathreshold stimulációt alkalmazunk az occipitális terület különböző részei felett. A generált elektromos tér függ a coil típusától, a stimulátor outputjától, a coil pozíciójától. A beszerezhető, és az általunk is alkalmazott stimulátor maximális mágneses tere kb. 2T, mely igen rövid ideig áll fenn (<1ms). Cirkuláris coilok esetében a mágneses tér a coil pereme alatt, a 8-as alakú coilok esetében a kör-részek interszekciójában a legnagyobb. A modellek alapján, a mélységtől függően a stimuláció ereje fokozatosan csökken.

Biztonsági szempontból a TMS vizsgálatokat egyes önálló pulzusokra és repetitív stimulációra osztjuk. A repetitív TMS vizsgálatok közül a magas frekvenciájú stimuláció hordoz magában potenciális veszélyt, legfőképpen epilepsziás roszullét rizikóját fokozhatja. Alacsony frekvenciájú és önálló pulzus ingerlésnek hasonló rizikóját nem ismerjük. Vizsgálatainkban önálló pulzus TMS vizsgálatot fogunk végezni. Több tanulmány vizsgálta a lehetséges káros hatásokat egészséges alanyokban, EEG-t, szérum kortizol, prolaktin szintet,

vérnyomást, szívritmust, kognitív és memória funkciókat, de kóros változásokat nem tudtak kimutatni. Epilepsziás betegeknél a TMS stimuláció rohamot tud kiváltani, és néhány olyan betegségben ahol kórosan emelkedett kérgi ingerlékenység van (stroke), szintén epilepsziás rosszullétet figyeltek meg röviddel az ingerlés után. Primer fejfájás betegségekben több tanulmány használt transzkraniális mágneses stimulációt, de kóros hatást egyik tanulmány sem írt le.

Utánkövetés: A fenti vizsgálati eljárások megismétlése előre meghatározott időintervallumot követően.

A vizsgálat során alkalmazott klinikai tünetbecslő skálák és kérdőívek: DSM-IV-TR szerint SCID-I a klinikai diagnózis biztos megerősítése céljából, Neurológiai Tünetfelmérés Struktúrált Interjú alapján, 17-elemes Hamilton Depressziós Tünetbecslő Skála (HDRS), Mánia Tünetbecslő Skála (MRS), Pozitív és Negatív Tünetbecslő Skála (PANSS) szkizofrén páciensek esetében, Addikció Súlyossági Index (ASI) alkoholdependens páciensek esetében, premorbid IQ becslése: National Adult Reading Test (NART) magyar adaptáció, Fájdalom és Mozgásterjedelem Index.

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

A kutatásban való részvétel során diagnosztikus és klinikai tünetbecslő skálák kerülnek felvételre és kitöltésre. Ezek tartalmazznak olyan kérdéseket, melyek személyes vonatkozásúak és a résztvevő hangulatára, lelki állapotára, gondolataira irányulnak, melyek közül a résztvevő némelyiket kellemetlennek érezheti.

A szemmozgás követése és rögzítése során a résztvevő álla és homloka kerül pozicionálásra, nem történik rögzítés, ugyanakkor arra kérjük a résztvevő személyt, hogy a vizsgálat ideje alatt, mely egy maximum 30 perces időszak, fejét lehetőség szerint ne mozgassa. A vizsgálat egyes szakaszai között pihenésre, mozgásra lehetőséget biztosítunk.

Az EEG vizsgálat számos elektróda alkalmazásával történik az agy elektromos hullámtevékenységeinek rögzítése, melyek a hajas fejbőrre kerülnek elhelyezésre többségében egy sapka segítségével. 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.

Mind a TMS mind a tDCS ingerlésnél potenciálisan melegedést okozhat, ha a stimulált területen az elektromosságot vezető, vagy mágnesezhető tárgy van (implantátum, pacemaker stb.)

Ezért a TMS és tDCS vizsgálat előtt kérdőívet töltetünk ki az alanyokkal (ld. Melléklet), hogy kizárjunk minden olyan kondíciót, mely fokozza a káros hatások rizikóját. Epilepszia betegek a vizsgálatban nem vehetnek részt. A szervezetben lévő ferromágneses implantátum/anyag kizáró ok a vizsgálatban. A vizsgálat előtt az alanyoknak minden ferromágneses anyagot (bankkártya, kulcs, telefon, pénz stb.) le kell venniük / ki kell venniük a zsebükből. A foszfén küszöbök meghatározása során a maximális ingerszámot 30-

ra korlátozzuk, ha 30 próbálkozásból nem sikerül a küszöböt meghatározni a vizsgálatot nem folytatjuk tovább. A zajártalom csökkentése céljából az alanyok a TMS vizsgálat során is fül dugót fognak használni.

MR vizsgálataink során részletes kérdőívet (melléklet) fogunk használni az MR zónába (konzol szoba) való belépés előtt. Az MR zónába már csak a ferromágneses eszközök eltávolítása után léphet be az alany. Alanyok akiknek bármilyen implantátum van a testében vagy terhes nem vehetnek részt a vizsgálatban (a klinikai vizsgálatokban ez nem abszolút kontraindikáció). A tetoválásokra külön figyelmet fogunk fordítani, amennyiben az a fej régiójában van az a vizsgálat kontraindikációjaként tekintjük. Az MR terembe való belépés előtt szóban ismét ellenőrizzük, hogy az alanyoknál nincs-e ferromágneses eszköz. Míg az alany az MR teremben tartózkodik a terem ajtaja végig zárva kell hogy legyen. Az alanyok egyszerhasználatos fül dugót fognak viselni a vizsgálat alatt, a zajártalom csökkentése végett. A vizsgálatok során a klinikai rutinban is alkalmazott szekvenciákat fogjuk alkalmazni. A vizsgálat alatt az alany kezébe egy jelző gomb van, mely megnyomásával a vizsgálatot akármikor megszakíthatja. A scanner-szobába beépített mikrofonon és hangszórókon keresztül történhet a vizsgálat közben a kommunikáció.

Az MR vizsgálatok esetenként egészséges alanyok esetében is fényt deríthetnek kóros folyamatokra. Az esetek jelentős részében ezek az eredmények segíthetnek a korábbi diagnózisban és a kezelés korábbi megkezdésében. A MRI vizsgálatok eredményeit minden alkalommal egy tapasztalt neuroradiológus is áttekinti, és kóros lelet esetében javaslatot tesz a további diagnosztikai lépésekre, mely a beteggel közös döntés alapján történik meg.

A fentiekhez hasonlóan a TMS vizsgálat előtt kérdőívet töltetünk ki az alanyokkal, hogy kizárjunk minden olyan kondíciót, mely fokozza a káros hatások rizikóját. Epilepszia betegek a vizsgálatban nem vehetnek részt. A szervezetben lévő ferromágneses implantátum/anyag kizáró ok a vizsgálatban. A vizsgálat előtt az alanyoknak minden ferromágneses anyagot (bankkártya, kulcs, telefon, pénz stb.) le kell venniük / ki kell venniük a zsebükből. A foszfén küszöbök meghatározása során a maximális ingerszámot 30-ra korlátozzuk, ha 30 próbálkozásból nem sikerül a küszöböt meghatározni a vizsgálatot nem folytatjuk tovább. A zajártalom csökkentése céljából az alanyok a TMS vizsgálat során is fül dugót fognak használni.

A TMS és MR vizsgálatok során a fenti intézkedések szigorú betartása esetén reményeink szerint nem fog történni egészségkárosodás, amennyiben erre még is sor kerül akkor azt a szakma szabályainak megfelelően a vizsgálatban résztvevő orvosok annak kezelését rögtön elkezdik.

A cubitalis vénás vérvétel során a beteg fekvő helyzetben van, így az esetleges ortosthásisból eredő collapsus elkerülhető. A dezinficiens használata, a gumikesztyű és a zártrendszerű vákumcsöves módszer a fertőzést megelőzi. A perifériás vénából történő vérvétel a résztvevő számára kellemetlen lehet, a szúrás valamint a tú eltávolítása enyhe fájdalommal járhat. Ennek minimálisra csökkentése érdekében kényelmes körülményeket, megfelelő folyadékpótlást és nyugodt környezetet biztosítunk. A vérvételt erre jogosult, a vérvételi technikákban szakmailag maximálisan kompetens és gyakorlott egészségügyi személyzet tagja végzi, mérlegelés szerint az individuálisan alkalmazható lehető legkisebb átmérőjű, egyszer használatos tűvel, gumikesztyűben. Mindemellett a szúrás helyén előfordulhat lokális bőrpír, enyhe duzzanat vagy fájdalom, melyek enyhülése rövid időn belül várható.

Bármely fenti esetben, vagy bármely, a kutatás során fellépő, előre nem látható nem kívánatos esemény esetében, kérjük a vizsgálat résztvevőjét ennek azonnali jelzésére, illetve természetesen bármikor visszautasíthatja a válaszadást, vagy akár a vizsgálatban való további részvételt. A vizsgálat vezetője bármilyen, a kutatással kapcsolatban álló kérdésben szívesen áll a résztvevő rendelkezésére.

A résztvevő számára a kutatással összefüggő kár bekövetkezése esetén nyújtandó kezelésre, kártérítésre és kártalanításra a Szegedi Tudományegyetem általános felelősségbiztosítása keretében kerülhet sor.

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

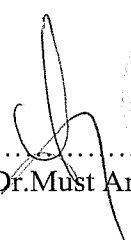
A vizsgálatban való részvétel önkéntes. A vizsgálat során az adatvédelmi törvényi előírásnak megfelelően járunk el. Minden résztvevő egyéni azonosító kódot kap, minden a vizsgálat során nyert információja ehhez kapcsolatosan kerül rögzítésre. A társított személyazonosító adatok erre kijelölt tároló rekeszekben elzárásra kerülnek. Az eredmények összesítetten kerülnek feldolgozásra, nem tartalmaznak semmilyen, a személy azonosítására alkalmas információt. A vizsgálat eredményeinek tudományos folyóiratokban történő közzétevése kizárólag név és egyéb azonosító nélkül történik.

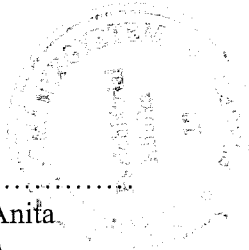
8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere

A kutatás során nyert eredmények 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 közzé teheti.

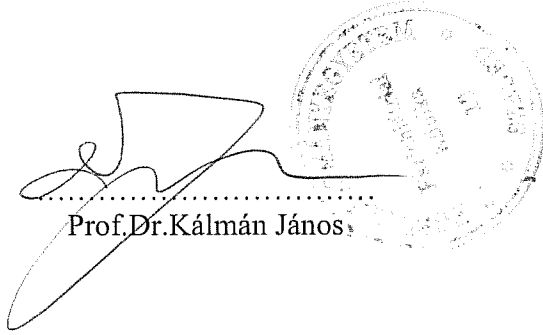
Szeged, 2014November..... hó ...26 nap


.....
Dr. Must Anita

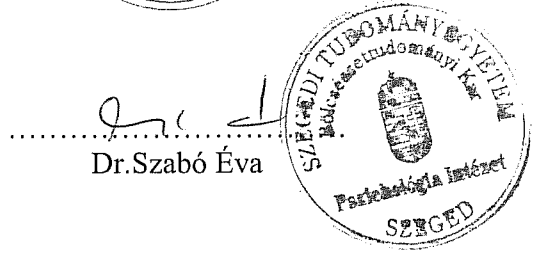




Prof. Dr. Vécsei László



Prof. Dr. Kálmán János



Dr. Szabó Éva