

A kutatási terv közérdekű adatainak kivonata

beavatkozással járó vizsgálatok számára

A téma megnevezése

Kognitív diszfunkció és nyelvi hálózatok vizsgálata új, hálózat-alapú módszerekkel neurológiai betegségekben

A kérelem iktatási száma: 35/2017-S2TE

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása:

Dr. Kincses Zsigmond Tamás Ph.D.
Egyetemi docens

1. A kutatás célja

A tanulmány négy fő részből áll és fő célja, hogy multimodális eszközökkel azonosítsa a különbségeket és hasonlóságokat a nyelvi funkciókért felelős agyi hálózatokban más nyelvcsoportok esetén. Továbbá hogy azonosítsa az olvasás és írás közben aktiválódó agyterületeket egészséges alanyokban és betegekben. Valamint, hogy megvizsgálja a figyelmi hálózatok szerepét a vizuális információ feldolgozásra.

2. A kutatás megszervezése és módszerei

A multicentrikus vizsgálat 4 részből áll: (i) Olvasás és betűzés során aktiválódó nyelv-specifikus funkcionális agyi hálózatok vizsgálata. (ii) Beszéd során aktiválódó motoros hálózatok vizsgálata. (iii) Kézírás során aktiválódó motoros hálózatok vizsgálata. (iv) A figyelmi top-down rendszer hatása a vizuális rendszer aktivitására.

3. A tervezett kutatás szakirodalmi alapjai

Az olvasás/írás, beszéd/beszédértés agyi reprezentációját mind egészséges alanyokban, mind pedig neurológiai betegségekben sokat vizsgálták. Ezek során fény derült rá, hogy az alexia/agrafia mértékét vizsgálva, az írott nyelvi funkciók hátterében olyan idegpályák, hálózatok állnak, melyekben a „visual word form area” (VWFA) is szerepet játszik. Továbbá a dorzális és ventrális pályarendszerek fontossága is igazolódott a beszéd képzésben és a szemantikában (Rapcsak et Beeson, 2015). A nyelv/írás rendszerek változatosak és ezek a különbségek befolyásolhatják az írott nyelvi funkcionális hálózatok egyes részeinek szerepét. Még pontosabban, a nyelvek különbséget mutatnak az ortografikus mélység, avagy a betű-hang használatban írás és olvasás során. A betűk kombinációja meghatározza a kiejtést. Az alfabetikus rendszert használó nyelveket az ortografikus

mélységük, transzparenciájuk szerint is el lehet különíteni. A cseh és a magyar nyelv a transparens („shallow”) csoportba tartozik, ahol betűk és betűkapcsolatok többnyire ugyanazt a hangot jelölik. Míg az angol nyelvben a betű-hang kombinációk nagyobb változatosságot mutatnak, ugyanazon betűk kombinációja más kiejtést jelent, ezért kevésbé meghatározott, ezért a nem transzparens („deep”) nyelvek közé tartozik. Az ortografikus mélység hipotézis (ODH) szerint a transzparens csoport nyelvei képesek valódi szó és álszó képzésre, mivel a betűk kiejtése és kombinációja előre meghatározott. Ezzel ellentétben, a nem transzparens csoportban a nem állandó betű-hang kombinációk miatt a kiejtés változékony, ezzel megnövekedett variabilitást okozva a teljes szó vagy lexikális-szemantikus stratégiában a hasonló írott/olvasott szavak esetében. Ennek következtében az írott nyelv feldolgozása az angol nyelvben a lexikális-szemantikus pályarendszerek dominálnak, míg a sublexiális fonéma-graféma átalakítást akkor használják elsődlegesen, amikor álszavakat betűznek, melyek nem reprezentáltak a lexikális-szemantikus memóriában.

Mindezt csupán néhány kutatócsoport foglalkozott az agyi aktivációk összehasonlításával a transzparens és nem transzparens nyelvek esetében (Paulesu, 2000., Rueckl, 2015.). Nagyobb aktivációt találtak a dorzális nyelvi pályarendszerek azon részeiben, amik a fonológiai feldolgozásban játszanak szerepet a spanyol és olasz anyanyelvűek esetében, melyek a transzparens csoportba tartoznak. Különbség mutatkozott a superior temporalis gyrus/sulcus, a supramarginális gyrus, az inferior frontális gyrus és a gyrus precentralis aktivációjában. Ettől eltérően, angol anyanyelvű alanyok esetében nagyobb aktivációt írtak le a ventrális nyelvi pályarendszer egyes részein, mint a középső temporális gyrus, gyrus angularis, anterior fusiform gyrus és az inferior frontális gyrus, melyek a szemantikus feldolgozás/beszéd „comprehension”-ért felelős területek. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy habár az olvasáshoz generálisan egy univerzális dual-pathway hálózat aktivációja szükséges, addig a nyelvi különbségek miatt, a ventrális és dorzális nyelvi pályarendszerek aktivációja különböző aktivitást mutat, ami feltehetőleg ortografikus mélységbeli különbségekből adódik.

És habár a egészséges emberekben a változatosság az írás/olvasás funkcionális neuroanatómiájában képes megjósolni a nyelvi használatban jelentkező különbségeket és egy adott lézió összefüggést mutat az alexia/agraphia mértékével a deep és shallow nyelvek esetében, addig neurológiai betegségekben sokáig nem hasonlították össze az effajta nyelvi sajátosságokat. Eddig két tanulmány vizsgálta angol és szlovák anyanyelvű betegekben a fonológiai alexiát (Rapcsak, 2009., Csefalvay, 2014.). A dorzális pályarendszer sérülése nagyobb mértékben befolyásolta a lexikális tudást angol betegekben, mint a szlovák betegekben.

A beszéd-képzés neurális szinten egy összetett audito-motoros integráció eredménye, melyet a dorzális nyelvi pálya közvetít (Hickok, 2007). Egyes agyterületek, mint a posterior perisylvian régiók, kiemelkedő szerepet játszanak a szavak hang-struktúrájának reprezentációjában. Ezek a hang-alapú reprezentációk vezérlik a motoros rendszert a parieto-temporális sensorimotoros területeken keresztül, ami a hangképzésért és szóképzést felelős. Az artikulációs hálózatok kortikális és szubkortikális területeket is magukba foglalnak, hiszen szükséges a magasabb rendű funkciók

összeköttetése a motoros rendszerrel (Eickhoff, 2009., Fuji 2014). Ezen hálózatban bekövetkezett fokális károsodás változatos tünetekkel, hang-és szóképzési, szótalálási nehezítettséggel járhat. Például a dorzális pályarendszer hátsó temporo-parietális komponensének sérülése típusosan vezetékes afázia kialakulásához vezet stroke-ot követően (Buchsbaum, 2011., Leyton, 2014). Az egyes afáziák, beszédképzés formák elkülönítése egyes esetekben nagy kihívást jelent (Strand, 2014). Ezért a beszéd akusztikus elemzésére különböző, objektív, automatikus módszereket hoztak létre (Vergis, 2014). Hasonló módszerek alkalmazásával egyes betegségek korai szakaszban akár felismerhetőbbé válnak és összefüggést mutatnak a felelős agyterületek aktivitásában és konnektivitásában (Rektorova, 2007, Elfmarkova, 2016). Ezen új módszerek alkalmazása az agyi hálózatok összehasonlításában, működésének pontosabb megértésében kiemelt fontosságú lehet különböző nyelvek esetében, mint az angol, cseh és magyar.

A beszédhez hasonlóan, az íráshoz is szükség van szenzomotoros integrációra, ami magába foglalja a látó/ortografikus reprezentációkat és a betűzés folyamata során a motoros rendszer felelős a kézmozdulatok megtervezéséért és kivitelezéséért (Rapcsak, 2015). Funkcionális képalkotó vizsgálatok egészséges alanyokban igazolták, hogy a kézírás motoros kontrolljáért a balra lateralizált kortikális-szubkortikális hálózat a felelős (Beeson, 2003, Rektor, 2006). A kulcsfontosságú kortikális területek a következők: intraparietális sulcus, superior parietális lobulus, dorsolaterális premotor cortex (Exner area), supplement motoros area és a primer sensomotoros terület (SM1). A kézírás folyamatában továbbá részt vesznek szubkortikális struktúrák is, mint a thalamus és cerebellum. A kézírás folyamatának részletesebb feltárására a kézírás kinematikus elemzéssel való vizsgálatára is szükség van, amihez digitális tableteket lehet alkalmazni. Ezek nem csak az alap kutatásban, de neurológiai betegségekben is alkalmazhatók a pontosabb diagnózis érdekében (Werner, 2006).

Neurológiai betegségekben nem csak a beszéd, beszédértés sérülhet még korai szakaszban is, de a látórendszer egyes részei, illetve a figyelmi hálózatok működése is csökkenhet. Ezért fontos, hogy ha felmerül pl a Parkinson-kór diagnózisa, akkor kognitív tesztek is alkalmazunk, mivel a korai kognitív hanyatlás súlyosan rontja az életminőséget, a beteg nem képes szociálisan funkcionálni. És a demencia korai megjelenése növeli a mortalitást is (Gratwicke, 2015). Parkinson-kórban a kognitív deficit első jelei az exekutív funkciók sérülése, melyért a fronto-striatális dopaminerg rendszer zavara áll. A figyelemzavar a Parkinson-kór már korai szakaszában is megfigyelhető, főleg azon tesztekkel detektálható, melyek a top-down regulációt vizsgálják és a fronto-parietális kortikális hálózatok zavarához kötik (Williams-Gray, 2008., Gratwicke, 2015). A betegek nagyon gyakran rosszul teljesítenek a visuaspatial és visuoperceptuális kognitív teszteken és ennek hátterében a ventrális és dorzális látópályákat érintő neurodegeneratív folyamatok állhatnak (Bodis-Wollner, 1999). Mivel a vizuális ingerek feldolgozásában extrastriatális kortikális területek is szerepet játszanak, melyeket a fronto-parietális figyelmi hálózatok modulálnak (top-down), így ezek a vizuális tesztek hasznosak lehetnek a betegség felismerésében is. Munka memória paradigma segítségével, mellyel

vizsgálhatók a feladat-függő változások a neuronális aktivációban, elemezhetők a hálózati kapcsolatok a látórendszer és a figyelmi hálózatok között, további információkat tudhatunk meg magáról a betegségről és ezen hálózatok kapcsolatáról, szerveződéséről.

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

A betegeket a SZTE Neurológiai Klinika Stroke, Memória és Extrapiramidális szakambulanciáján fogjuk azonosítani. A beválogatás egy előre egyeztetett időpontban fog megtörténni. Ezen alkalmakkor neurológiai vizsgálat történik (ambuláns vizsgálat, Mini-mental teszt) a klinikai rutinnak megfelelően. Az egészséges kontrolok hirdetéseik útján kívánjuk a vizsgálatba bevonni (plakát, helyi újság, internet). Az első alkalommal kontroll alanyoknak is részletes fizikális vizsgálata fog történni és anamnézis felvételét követően.

4. A kutatásba bevonni kívánt vizsgálati alanyok száma, illetve köre, neme, életkora

Célunk, hogy a vizsgálat során összesen 44 beteget vonjunk be (20 Parkinson-kóros, 24 stroke-os beteg). Természetesen hasonló nagyságrendű, 40 fős kontroll csoport is szükséges, mely korban és nemben egyezik a betegcsoporttal. Férfi és női alanyokat minden csoportban a betegség nemenkénti megoszlása szerint fogunk bevonni.

5. A kutatás módszerei

A multicentrikus MRI vizsgálat 4 részből áll: (i) Olvasás és betűzés során aktiválódó nyelv-specifikus funkcionális agyi hálózatok vizsgálata. (ii) Beszéd során aktiválódó motoros hálózatok vizsgálata. (iii) Kézírás során aktiválódó motoros hálózatok vizsgálata. (iv) A figyelmi top-down rendszer hatása a vizuális rendszer aktivitására.

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

A vizsgálatok során az alanyok számára a legnagyobb veszélyt a magas térerőn működő MRI készülék okozza. A vizsgálat során a szakma szabályai szerint járunk el és vizsgáljuk minden esetben a szervezetben lévő ferromágneses anyagok jelenlétét a kérelemhez csatolt MR biztonsági kérdőív szerint. A szervezetben lévő MR inkompatibilis ferromágneses anyag automatikusan a vizsgálatból való kizárást jelenti. Külön figyelmet fordítunk, hogy a vizsgálati alany illetve az MR szobában tartózkodó vizsgáló ferromágneses anyagot a vizsgálat helyszínére ne vigyen be. Az esetleges nemkívánatos balesetek esetén az elsődleges a sérült mágneses térből való eltávolítása, majd a sérülések szakma szabályai szerinti ellátása.

A kutatás során esetleg bekövetkező káresemény kapcsán a kártérítést a Szegedi Tudományegyetem emberen végzett orvostudományi kutatásokra is

kiterjedő biztosítása fedezi (kötvényszám: 269448109 – Allianz Hungária Kft.).

7. A résztvevők személyes és egészségügyi adatainak kezelésével kapcsolatos intézkedések.

Az adatokat anonimizálva, kódszámokkal ellátva fogjuk tárolni, egyedül a kutatás vezetőjének birtokában lesznek a betegadatok. Az elektronikus adatokat jelszó-védett számítógépeken fogjuk tárolni. A vizsgálattal kapcsolatos összes papír alapú dokumentumot pedig a Klinika Titkárságán található zárható szekrényekben fogjuk tárolni.

Az adatokat csak a jelen etikai engedélyben foglalt vizsgálatokhoz fogjuk felhasználni.


Az anonimizált adatok feldolgozása a nemzetközi konzorciumon belül történik. Az alanyok személyes adatai nem kerülnek ki a külföldi partnerekhez. A külföldi partnerek csak a betegek mérési adatait kapják meg, az adatfeldolgozás a vizsgálat jellegéből eredően közösen történik. A külföldi partnerek a helyi illetékes etikai bizottságoktól szintén engedélyt szereznek be a vizsgálatra. Az etikai engedély kérelmeket előzetesen a pályázat kiírójával, az Európai Unió illetékes hatóságával egyeztettük, az engedélyeket bemutatjuk.

8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere

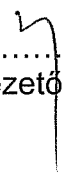
Az MRI adatok feldolgozása során az általános lineáris modellt valamint modell nélküli analízismódszereket fogunk alkalmazni.

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 teszi.

Szeged, 2017. Január 3.


.....
kérlemző neve és aláírása




.....
intézetvezető neve és aláírása