

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

## A kutatási terv közérdekű adatainak kivonata beavatkozással járó vizsgálatok<sup>1</sup> számára<sup>2</sup>

### 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.<sup>3</sup> 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)

*A téma címe:*

**Kognitív funkciók és az időfeldolgozás vizsgálata Parkinson-kórral élő betegek homogén csoportjában a gyógyszeres és a mély agyi stimulációs kezelések hatásspektrumának felméréséhez. – Pilot vizsgálat**

A kérelem iktatási száma: 55/2017-SZTE

*A kérelmező neve, munkaköre és beosztása:*

Dr. Szendi István Ph.D., osztályvezető helyettes, egyetemi docens, SZTE Pszichiátriai Klinika

<sup>1</sup> 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

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

<sup>3</sup> 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

### *Célkitűzés*

Célunk egy elővizsgálat keretében felmérni, hogy Parkinson-kórral élő betegek homogén csoportjában két különböző kezelési mód egyes célzott, nem-motoros, kognitív tevékenységek működésére milyen hatást fejt ki kor, nem és IQ szerint egyeztetett egészséges kontroll személyek teljesítményeihez viszonyítva.

A két célcsoportot kevert típusú Parkinson-kór 2-3-as Hoehn-Yahr stádiumában lévő betegekből válogatjuk, az egyikbe levodopa monoterápiával, a másikba mély agyi stimulációval (önmagában, vagy minimális levodopa kiegészítéssel) kezelt betegek közül. A betegeket két állapotban teszteljük, aktív kezelésük alkalmazása során (ún. On-állapotban), valamint a kezelés átmeneti felfüggesztése alatt (ún. Off-állapotban) (személyenként váltott sorrendben). Alapvetően két kognitív működést tesztelünk, a kognitív automatizációt, valamint az idő-feldolgozás 3 aspektusát, az időbecslés percepció és produktív formáit, továbbá a korai feldolgozási szakaszok működését. Emellett a pszichomotoros tempó változását is teszteljük neuropszichológiai vizsgálat során e tényező esetleges módosító hatásának szűrhetősége céljából.

### *Indoklás*

A Parkinson-kór kutatásának fő árama elsődlegesen a két domináns vonás, a kardinális motoros tünetek, valamint a bazális ganglionok (BG) rendszerében a Substantia Nigra Pars Compacta sejtvesztésének feltárására irányul. A Parkinson-kór azonban egy ennél áthatóbb, progresszív neurodegeneratív betegség, ahol a betegség lefolyása során károsodás alakul ki a BG kívüli területeken és motoroson kívüli tüneti dimenziókban is. Az ún. másodlagos területek (elsősorban a kisagy és a Supplemter Motoros Area) egyedi hozzájárulásáról, a BG-val együttműködésükről, és a megfelelő hálózati dinamikáról már jóval kevesebbet tudunk<sup>1</sup>. A BG extenzív strukturális és funkcionális kapcsolati rendszeréből fakadóan a betegség során számos kognitív funkció is károsodhat, mely zavarok már a betegség korai, pre-motoros fázisában megjelenhetnek<sup>2,3</sup>. Ezek közé tartozik az idő feldolgozás károsodása, ami faktora lehet motoros és más nem-motoros kognitív aspektusoknak, melyek a percepció és produkció szuboptimális időzítésében nyilvánulnak meg. Az idő-feldolgozás háttérben olyan hálózat áll, ami mozgósítja a Parkinson-kórban érintett ún. másodlagos régiókat<sup>1</sup>. Egy másik alapvető kognitív funkció a kognitív működések automatizálódási képessége, ami a kognitív feldolgozási hatékonyság kialakulásának lényeges összetevője, így meghatározója lehet számos, főként tanulással kapcsolatos, elemibb és magasabb szintű működéseknek. A viselkedési automatizáció során átállás következik be a feladat algoritmus-alapú teljesítéséről emlékezet alapú teljesítésre<sup>4</sup>, ebben a kortiko-striatális hálózati köröknek kiemelt szerepük van.

Egy átfogóbb kutatási tervünket megalapozó jelen pilot vizsgálatunk segíthet támpontokat találni arra vonatkozóan, hogy az idő-feldolgozási és kognitív automatizálási hálózatok kóros működésváltozásai releváns összetevői lehetnek-e a Parkinson-kór motoros és nem-motoros megnyilvánulásainak. Ez segíthet a betegség heterogenitásának és egyéni különbségeinek megértésében, a jelenleg alkalmazott gyógyszeres és mély agyi stimulációs eljárások hatás-spektrumának felderítésében. A hálózati elemek szerepének jobb megértése új perspektívát nyithat a kompenzáló mechanizmusok és terápiás beavatkozások fejlesztéséhez is.

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

- Schwartz M, Kotz SA. Regional interplay for temporal processing in Parkinson's Disease: possibilities and challenges. *Front Neurol* 2015;6:270.
- Pont-Sunyer C, Hotter A, Gaig C, Seppi K, Compta Y, et al. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). *Mov Disord* 2015;30:229–37.
- Zis P, Erro R, Walton CC, Sauerbier A, Ray Chaudhuri K. The range and nature of non-motor symptoms in drug-naive Parkinson's disease patients: a state-of-the-art systematic review. *NPJ Parkinsons Dis* 2015; 1:15013.
- Logan GD: Toward an instance theory of automatization. *Psychol Rev*, 1988;95:492-527.

---

## **3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere, a kutatásba bevonni kívánt résztvevők száma (összesen és kutatóhelyenként), neme, életkora**

Jelen pilot-vizsgálatunknál az eredmények világosabb értelmezhetősége miatt a homogenitásra törekszünk a betegek kiválasztásánál. A diagnosztika megbízhatóságának maximalizálása céljából kevert típusú Parkinson-kórral élő betegeket vonunk be (az akinetikus rigid formánál gyakoribb lehet a diagnosztikus tévedés lehetősége). Emellett a betegség kibontakozási stádiumának kontrollálására is szükség lehet. Mivel önmagában a betegség tartam nem minden esetben irányadó, a Hoehn-Yahr stádium jelölést választjuk ennek mértékéül. Az erre a stádiumra jellemző betegség súlyoságnál még viszonylag könnyen vizsgálhatók a betegek, ugyanakkor már vélhetően világosan ki is mutathatóak a vizsgálni kívánt funkciózavarok. A kezelés szempontjából két csoportot választunk ki a fenti kritériumoknak megfelelő betegekből. A DBS-kezelt betegek lehetőleg minimális levodopa igénnyel vagy levodopa kezelés nélkül, valamint a levodopa monoterápiával kezelt betegeket. Melléjük életkor, nem és IQ szerint egyeztetett egészséges kontrollcsoportot vonunk be.

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

### **Betegek (N = 10)**

*Forrás:* SZTE Neurológiai Klinika járóbetegellátási és rehabilitációs rendszerének betegei  
*Bevonási kritériumok:*

- Parkinson-kór kevert típusának diagnózisa (G20)
- Életkor: 18-60 év
- Hoehn-Yahr stadium 2-3 (HY 2-3)
- A társadalomban integráltan élő betegek, ambuláns kezelés alatt állnak
- Az alkalmazott pszichofarmakoterápia dózisa stabilan beállított (min. 1 hónapja)
- Informált beleegyezés adása írásban

### *Kizárási kritériumok:*

- Egyéb extrapiramidális (G21-26) és más neurológiai betegség (G10-13, G30-99)
- Primer vagy szekunder pszichotikus, affektív és szorongásos mentális zavarok fennállása (F20-49) (MINI)

- Organikus mentális zavarok, demencia (F00-F09) (MINI)
- Pszichoaktív szerhasználat zavar aktuális diagnózisa (F10-F19) (egy éven belül) (MINI)
- Aktuális pszichoaktív szer abúzus
- Koponyasérülés az anamnézisben tartós eszméletvesztéssel
- Az agyszerkezetet ismerten érintő bármilyen testi betegség
- Bármilyen instabil betegségi állapot, ami érdemben befolyásolhatja a neurokognitív funkciókat

*A kezelési csoportok kialakítása:*

- I. DBS-csoport: DBS-kezelt betegek lehetőleg minimális levodopa igénnyel vagy levodopa kezelés nélkül (N=5 fő)
- II. L-Dopa-csoport: levodopa monoterápia (N=5 fő)

### **Egészséges kontroll személyek (N = 5)**

*Forrás:* SZTE Neurológiai Klinika munkatársaiból toborzott önkéntes személyek

*Bevonási kritériumok:*

- Neurológiai zavar nem áll fenn (negatív neurológiai státusz és anamnézis)
- Mentális zavar nem áll fenn (MINI)
- Kezelt neurológiai és mentális betegség nem szerepel az anamnézisben
- A neurológiai családi anamnézisben vérrokonok között extrapiramidális betegség nem szerepel (G20-26)
- Életkor: 18-60 év
- Informált beleegyezés adása írásban

*Kizárási kritériumok:*

- Bármely extrapiramidális (G20-26) és más neurológiai betegség (G10-13, G30-99)
- Bármely (DSM-5 felfogásában értett) mentális zavar (MINI, F0-F9)
- Aktuális pszichoaktív szer abúzus
- Koponyasérülés az anamnézisben tartós eszméletvesztéssel
- Az agyszerkezetet ismerten érintő bármilyen testi betegség
- Bármilyen instabil betegségi állapot, ami érdemben befolyásolhatja a neurokognitív funkciókat

## **5. A kutatás módszerei**

Vizsgálatainkban percepciós és produkciós időbecslési vizsgálatokat végzünk (azaz egy-egy bemutatott inger tartamát kell megbecsülni vagy reprodukálni) 0.5-2 sec időtartományokban. Emellett a 10-100 msec tartományban a Simon-effektuson (Lalanne és mtsai 2012) alapuló programmal szinkron/aszinkron döntési helyzetben az időfeldolgozás korai szakaszainak explicit és implicit feldolgozási teljesítményeit mérjük. A leggyakrabban alkalmazott 2-2 percepciós (diszkrimináció vs. kategorizáció) és produkciós (intervallum reprodukció vs. szinkronizáció-majd-folytatás) időbecslési feladat szisztematikus összevetését Merchant és munkacsoportja végezte el (2008). Habár az adott feladat jellege (produkció vs. percepció) befolyásolja a feladat során aktiválódó agyterületeket és a feladatban nyújtott teljesítményt is, a 2 percepciós és 2 produkciós feladat nem különült el jelentősen egymástól e tekintetben. Mivel az explicit idői

feladatokban nyújtott teljesítmények különböző mértékben, de korreláltak egymással (Merchant és mtsai., 2008), célszerűnek tartjuk közülük olyan feladatokat kiválasztani, amelyek a legkevésbé mutatnak összefüggést. A produkciós párosban az *intervallum reprodukciós* feladatban kisebb a motoros kivitelezési és munkamemória igény, mint a szinkronizációs feladatban. Továbbá az intervallum reprodukció esetén jobban mérhető a külsőleg generált intervallumok produkciója (szinkronizációnál sokszor nem sikerült a betegeknek a szinkronizációs fázisban megfelelően produkálni a leütéseket – elfelejtették, túl gyors volt, stb.). Ezen túl elképzelhető, hogy a kategorizáció és szinkronizáció feladatok jobban igényelik a figyelemváltást az eltérő intervallumok között, ami Parkinson-kórban külön specifikus nehézséget okozhat. Mindezek figyelembe vételével jelen kutatásunk idő becslési vizsgálatához az intervallum diszkrimináció és az intervallum reprodukció feladatait választottuk a kivizsgálás kognitív terhelésének moderálása miatt.

Ismeretesek olyan kutatások is, melyek az idői észlelést a másodperc alatti tartományokban vizsgálják, többségük néhány száz milliszekundumos (pl. Carroll és mtsai., 2008; Davalos és mtsai, 2003; Davalos és mtsai, 2002; Merchant és mtsai, 2008), míg újabbak már egészen rövid, 100 ms alatti intervallumokban is (pl. Elliott és mtsai, 2007; Foucher és mtsai, 2007; Giersch és mtsai., 2009). Az általunk kiválasztott paradigma explicit és implicit idői feldolgozás kimutatására és differenciálására szolgál 10-100 ms időtartományokban. Ezek egy része már abba az idői ablakba esik, amin belül korábbi feltételezések szerint az egymást követő események idegrendszeri szinten is szimultán eseményként kerülnek feldolgozásra. Az aszinkronitás felismerésének teszteléséhez a Simon-hatást használjuk fel vizuális diszkriminációs feladat során. Simon-hatásnak nevezzük azt a jelenséget, hogy a teljesítmény gyorsabb és pontosabb, amikor az inger a választ adó kézzel azonos oldalon jelenik meg, ami abban az esetben is igaz, ha az inger helye irreleváns a feladat szempontjából.

Kognitív vizsgálatainknak az idő feldolgozás melletti másik területe az automatizációs folyamatot teszteli. Az automatikus feldolgozás lényege, hogy specifikus ingerkonfiguráció hatására adott hálózati csomópontok bizonyos szekvenciája mindig aktiválódik, aktív figyelmi kontroll igénye és bevonása nélkül is (Schneider és Chein, 2003). Logan kimutatta (1988), hogy a viselkedési automatizáció során átállás következik be a feladat algoritmus-alapú teljesítéséről egy emlékezet alapú teljesítésre. Ezt az átállást a gyakorlás kezdeti szakaszában a teljesítmény felgyorsulásában érhetjük tetten, ami a további szakaszokban elcsökken. Célunk ennek a mérési eljárásnak a bevonása (a reakcióidők variabilitása változásának megfigyelése mellett) a Parkinson-kór két különböző kezelési eljárása hatásspektrumának feltárásába.

---

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

Az alkalmazott kognitív feladatok, tesztek legjobb tudásunk szerint nem okoznak testi vagy lelki károkat. Átmenetileg felfüggesztett gyógyszerelés és DBS kezelés esetén a beteg korábbi tünetei (remegés, meglassulás, izomtónus-fokozódás) átmenetileg visszatérhetnek, erről a betegeket előre tájékoztatjuk. Amennyiben bármelyikük számára ez az állapot kellemetlen, kérésére a kezelést azonnal visszaállítjuk.

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

A betegek és kontrollszemélyek toborzását, kiválasztását, bevonását és informált tájékoztatását Prof. Dr. Klivényi Péter, Dr. Zádori Dénes és Dr. Laczó Bence végzik., a résztvevők személyes adataihoz ők férnek hozzá. A bevonást követően minden résztvevő kap egy kódot, azok alapján a számítógépbe bevitt adatokat a kutatók név nélkül, összesítve értelmezik. Az adatok tárolása zárható helyiségekben, a digitális adatok tárolása pedig jelszóval védett számítógépeken történik. A kutatásban rögzített adatokat bizalmasan kezeljük, azok harmadik félnek ki nem adhatóak, csak a Kérelem nevű dokumentumban megjelölt, kutatásban részt vevő munkatársak számára hozzáférhetőek. Magyarország Alaptörvényének és a hatályos jogszabályoknak a személyiségi jogok, az egészségügyi személyes adatok védelmére, valamint a szerzői jogok védelmére vonatkozó rendelkezéseit betartjuk.

## 8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere

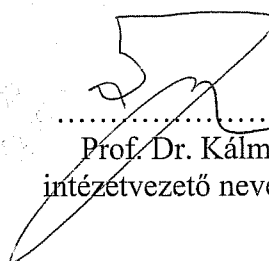
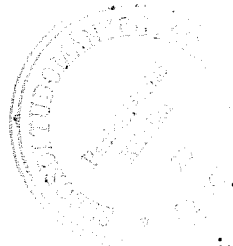
Az adatok összesítve, statisztikai elemzőszoftverek (SPSS, Matlab) használatával kerülnek feldolgozásra. Jelen pilot vizsgálatunk hivatott a kimeneteli mutatók értékének és standard deviációinak felvázolására, mely alapján a végső vizsgálat mintanagyságai és a hatásnagyság előre tervezhető lesz.

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, 2017. 02. hó 17. nap



.....  
Dr. Szendi István PhD  
kérelmező neve és aláírása



.....  
Prof. Dr. Kálmán János  
intézetvezető neve és aláírása