

156/2012

## 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 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 koponyaúri nyomásváltozások non-invazív monitorozása hallásvizsgálati módszerrel

A kérelem iktatási száma:

156/2012

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása:

*Dr. Jarabin János András; fül-orr-gégész, audiológus szakorvos, egyetemi tanársegéd;  
SZTE ÁOK Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti 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, indokltsága és várható eredményének összefoglalása

A klinikai gyakorlatban számos kórállapot diagnosztikájában, terápiájában nélkülözhetetlen az intracranialis nyomás ismerete. Az ismert invazív módszerek mellett a non-invazív vizsgálatok megtervezése is kiemelkedően fontos. Korábbi vizsgálatok rávilágítottak, hogy mind a TOAE (Tranziens kiváltott otoakusztikus emisszió) (Büki, 1996), mind a DPOAE (disztorziós szorzat otoakusztikus emisszió) (Büki, 2000) mérése non-invazív, költség hatékony, indirekt audiológiai módszerekként alkalmazhatók az intracranialis nyomás monitorizálására.

Jelen kutatásunk során non-invazív vizsgálatokkal mérjük az elektrokocholeogram és DPGram amplitúdójának és fázisának eltolódását, valamint a bekövetkező változás latenciáját, billenő asztalon (tilt table), kalibrált testhelyzet változtatásokkor, monitorizálva így az intracranialis-intralabyrinth nyomás változásának hatásait.

### A vizsgálatról várt eredmények:

A vizsgálattal a következő kérdésekre szeretnénk választ kapni:

Milyen technikai nehézségek merülnek fel a mérés során?

Az eredmények mennyire reprodukálhatóak?

Milyen fáziseltolódás következik be a különböző testhelyzetekben?

## 2. A kutatás tudományos megalapozottságát, indokltságát megalapozó irodalmi hivatkozások megjelölése

(elegendő a kutatás irányát jelző néhány irodalmi hivatkozás)

### Otoakusztikus emisszió

A kiváltott otoakusztikus emissziót (Evoked Otoacoustic Emission, EOAE) Kemp (Kemp, 1978) fedezte fel. Minden olyan hangjelenséget, amelyet a kochlea bocsát ki, és a külső hallójáratban detektálunk, otoakusztikus emissziónak nevezünk (Probst, 1990). A motilis külső szőrsejtek aktív, frekvencia specifikus, oszcilláló működése (kochleáris erősítő funkció) során keletkező hangjelenségeket retrograd módon terjedve az ép hallócsont láncolaton, dobhártyán át, a külső hallójáratba helyezett érzékeny mikrofonnal regisztrálhatjuk. A külső szőrsejtek ezen kochleáris erősítő, hangoló funkciója magyarázza a kochlea óriási érzékenységét és frekvencia szelektivitását (Gold, 1948; Davis, 1983), melyre a korábbi hallásemlekek nem adtak kellő magyarázatot (Békésy, 1928; Helmholtz, 1863). Rendkívül kis intenzitásuk miatt csak ép hallású személyeknél, normál közép-, és külső fül anatómiai viszonyok mellett regisztrálhatók. Az impedancia illesztő funkcióban történő igen kis változások is érzékenyen befolyásolják mind a kiváltásukat, mind a regisztrálásukat, anterograd és retrograd transzmissziós mechanizmusok során (Avan, 2000).

Az otoakusztikus emissziók számos típusa ismert, melyek azonban több közös jellemzővel is rendelkeznek (Ross J.R., 2000):

1. Alacsony intenzitású hangokról van szó, a mérésekhez használt eszközök zajszintjétől, 60-70 dB SPL-ig terjedő intenzitás tartománnyal.
2. Egészséges fülben mérve őket, időbeli és spektrális jellemzőik tükrözik a kochlea azon régióit, ahol keletkeznek.
3. Ipsilaterális vagy contralaterális stimulus mellett az emissziók amplitúdója mérsékelhető, elnyomható.

4. Már kis fokú sensorineuralis típusú halláscsökkenés jelenléte is negatívan befolyásolja regisztrálhatóságukat, míg a kochlea azon régióiban, ahol a halláscsökkenés 30 dB HL-t meghaladja, a mérhetőség valószínűsége drasztikusan tovább csökken.
5. Temporális és/vagy spektrális analízist használunk arra, hogy a mérés során a hallójárat zajsintből kiemeljük és regisztráljuk a valódi emissziót.

Az otoakusztikus emisszók következő típusait különböztetjük meg:

- Spontán otoakusztikus emisszió (SOAE)
- Szinkronizált otoakusztikus emisszió (SSOAE)
- Tranziens kiváltott otoakusztikus emisszió (TEOAE)
- Stimulus frekvencia otoakusztikus emisszió (SFOAE)
- Disztorziós szorzat otoakusztikus emisszió (DPOAE)

A kochleáris funkció non-invazív monitorizálásában, mind laboratóriumi, mind klinikai körülmények között széleskörűen alkalmazzák a kiváltott otoakusztikus emissziós vizsgálati módszereket. Számos tényező befolyásolja a kiváltott otoakusztikus emissziókat, mint például az intralabyrinthos nyomás (Wilson, 1980). Wilson a spontán OAE frekvencia eltolódását is megfigyelte álló és fekvő testhelyzettől függően.

Anotelli és Grandori (1986) komplex mintázat változásokat írtak le a klikk-kiváltott OAE-k esetén számos kiváltó tényező, köztük a testhelyzet változtatás kapcsán is.

Ismert, hogy az intrakochleáris és intracranialis térben uralkodó nyomás folyamatos jó korrelációt mutat, mivel több kommunikáló csatornán keresztül állnak egymással összeköttetésben, többek között az aqueductus cochlearis-on át. Miután a stapes pozíciója megváltozik az ovális ablakban, a ligamentum anulare stapedis feszebbé válik, tükrözve az intracranialis nyomás (ICP) változásait, így az ICP változása mérhetővé válik a középfül impedanciájának, vagy a dobhártya elmozdulásának regisztrálásával (Büki, 1996).

A középfül impedanciájának, az ICP alakulására bekövetkező megváltozása részleteiben csak úgy jellemezhető, ha leírásra kerül mind a kiváltott OAE szignál amplitúdója, illetve fázisa, valamint a változás frekvencia függősége.

Korábbi vizsgálatok rávilágítottak, hogy mind a TOAE (Büki, 1996), mind a DPOAE (Büki, 2000, 2002) mérése non-invazív, költség hatékony, indirekt audiológiai módszerekként alkalmazhatók az intracranialis nyomás monitorizálására.

### **Elektrokochleográfia (Ecog, Büki, 2008)**

Az akusztikai ingerek hatására megjelenő elektrofiziológiai változások near-field (elektrokochleográfia), illetve far-field (brainstem evoked auditory responses, BERA) potenciálok formájában regisztrálhatóak.

A kochleában hanginger hatására egyrészt a kochleáris mikrofonpotenciál (CM), valamint a szummációs potenciál (SP) keletkezik, melyeken kívül még egy neurális eredetű összetett akciós potenciál (CAP) is regisztrálható Ecog hullámkomplexumként.

A CM egy váltóáramú feszültség ingadozás, mely pontosan követi a stimulus rezgéseit, karakterisztikáját, hasonlóan egy mikrofonhoz. Latencia nélkül generálják, főként a külső szőrsejtek, így amennyiben kimutatható, aktív szőrsejt működést jelez.

A SP egyenáramú potenciálként alapvonal eltolódást okoz a regisztráció során, a hanginger után, a CAP előtt. Eredete pontosan nem tisztázott.

A CAP (az SP-vel együtt) a BERA első hullámának felel meg, melyben így a nervus vestibulocochlearis neuronjainak kisülése tükröződik generátorhelyként.

A SP és CAP amplitúdójának arányát a membrana basilaris helyzete befolyásolja.

Az otoakusztikus emissziók (SOAE, TEOAE, DPOAE) bizonyítottan érzékenyek az intracranialis nyomás változásaira, így alkalmasak a nyomásváltozás monitorizálására. Ugyanakkor szenzitivitásuk miatt esetenként nem alkalmazhatóak, ugyanis körülbelül 30 dB HL-t meghaladó, sensorineuralis típusú halláscsökkenés esetén regisztrálhatóságuk drasztikusan csökken csakúgy, mint a hangvezető rendszert érintő kórállapotok esetében.

Az elektrokochleográfia során regisztrált kochleáris mikrofonpotenciál, hasonlóan az otoakusztikus emissziókhöz, szintén betöltheti egy non-invazív vizsgálati lehetőség szerepét az ICP monitorizálásában. (Büki, 2009)

### **A vizsgálatról várt eredmények:**

A vizsgálattal a következő kérdésekre szeretnénk választ kapni:

Milyen technikai nehézségek merülnek fel a mérés során?

Az eredmények mennyire reprodukálhatóak?

Milyen fáziseltolódás következik be a különböző testhelyzetekben?

(Statisztikai kiértékelés).

### **Irodalomjegyzék:**

#### **Antonelli A., Grandori F.**

Long-term stability, influence of head position and modelling considerations for evoked otoacoustic emissions.

*Scandinavian Audiol. Suppl.* 1986;25:97-108

#### **Avan P., Büki B., Maat B., Dordain M., Wit P.H.**

Middle ear influence on otoacoustic emissions. I: Noninvasive investigation of the human transmission apparatus and comparison with model results.

*Hearing Research* 2000;140:189-201

#### **Békésy Gy**

Zur Theorie des Horens: Die Schwingungsform der Basilarmembran.

*Physic, Zeits* 1928;29, 793-810.

#### **Büki B., Avan P., Lemarie J.J., Dordain M., Chazal J., Ribári O.**

Otoacoustic emissions: a new tool for monitoring intracranial pressure changes through stapes displacements

*Hearing Research* 1996;94:125-139

#### **Büki B., Chomicki A., Dordain M., Lemarie J.J., Wit P.H., Chazal J., Avan P.**

Middle ear influence on otoacoustic emissions. II: Contribution of posture and intracranial pressure.

*Hearing Research* 2000;140:202-211

#### **Büki B., de Kleine E., Wit P.H., Avan P.**

Detection of intracochlear and intracranial pressure changes with otoacoustic emissions: a gerbil model.

*Hearing Research* 2002;167:180-191

**Büki Béla szerk.**

Szédüléssel járó kórképek

*Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest 2008*

ISBN: 978 963 226 174 4

**Büki B., Giraudet F., Avan P.**

Non-invasive measurements of intralabyrinthine pressure changes by electrocochleography and otoacoustic emissions

*Hearing Research 2009;251:51-59*

**Helmholtz H.L.F.**

Die Lehre von den Tonempfindungen als physiologische Grundlage für die Theorie der Musik.

*Brunswick:1863 Vieweg-Verlag.*

**Kemp D.T.**

Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system.

*J. Acoust. Soc. Am 1978;64:1386-1391*

**Probst R.**

Otoacoustic emissions: An overview.

*Advances in Otolaryngology 1990;44: 1-91*

**Ross J.R., Michael Valente, Holly Hosford-Dunn**

Audiology Diagnosis

*Thieme, 2000, ISBN: 0-86577-857-4, pp.503-526*

**Wilson J.P.**

Evidence for cochlear origin for acoustic re-emissions, threshold fine structure and tonal tinnitus.

*Hearing Research 1980;2:233-252*

### **3. A résztvevők toborzásának, beválogatásának, kizárásának rendszere**

#### **Beválogatási kritériumok:**

- egészséges, ép hallással, önként vállalkozó személyek
- tájékoztatott beleegyezés aláírás
- életkor: 18-45 év között
- nem: mindkét nembeli személyek

#### **Kizárási kritériumok:**

- külső hallójárat és dobhártya veleszületett és szerzett középfül bántalmak kórtörténetben
- 20 dB HL-t meghaladó sensorineuralis típusú halláscsökkenés 0.5-1-2-4 kHz-en
- vezetéssel, illetve kevert jellegű halláscsökkenés
- középfül impedancia illesztő funkciójának károsodása
- tinnitus
- központi idegrendszeri betegségek, különös tekintettel a koponyaűri nyomásfokozódással járó kórképekre

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

50 fő egészséges, ép hallással rendelkező egyén a beválogatási kritériumoknak megfelelően. A Szegedi Tudományegyetem Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinikájának Audiológiai Laborjában végezzük vizsgálatainkat, önként vállalkozó, egészséges, ép hallással rendelkező, 18 és 45 éves kor közötti személyeken, tájékozott beleegyezés aláírását követően, nemre való tekintet nélkül.

#### **5. A kutatás módszerei**

##### **MÓDSZEREK:**

- Kórtörténet (különös figyelmet fordítva a vizsgálat eredményét befolyásoló, a kizárási kritériumokban összefoglalt kórállapotok felderítésére)
- A külső hallójárat és a dobhártya vizsgálat (mikroszkópos fülvizsgálat).
- Hallásvizsgálat (tisztahang küszöb audiometria, impedancia audiometria).
- Kochlea-potenciálok mérése non-invazív hallójáratú elektródokkal és a fül mögé ragasztott EKG-elektrodokkal, mindét fülön, tilt asztalon, négyféle testhelyzetben:
  - a vízszintes helyzethez képest +30 fokos pozícióban
  - vízszintes helyzetben
  - a vízszintes helyzethez képest - 6 fokos pozícióban
  - a vízszintes helyzethez képest - 20 fokos pozícióban,
- majd az egész vizsgálatot egyszer megismételve
- DPOAE mérése hallójáratú dugó illesztéssel, mindét fülön, tilt asztalon, négyféle testhelyzetben:
  - a vízszintes helyzethez képest +30 fokos pozícióban
  - vízszintes helyzetben
  - a vízszintes helyzethez képest - 6 fokos pozícióban
  - a vízszintes helyzethez képest - 20 fokos pozícióban,
- majd az egész vizsgálatot egyszer megismételve egy másik napon.

Stimulus: 75 dB tisztahang 3- perces mérésenként, összesen 8 alkalommal.

**Vizsgálathoz használt berendezés: EU certifikált „Elios” márkájú audiométer (Firma: Echodia, Franciaország). A készüléket speciálisan erre a mérésfajtára, a koponyaúri nyomásváltozások fülön keresztül történő mérésére fejlesztették, kereskedelmi forgalomban kapható.**

**Mindkét mérés non-invazív, fájdalommentes, a mérések összes időtartama kb. fél óra.**

**A mérőfej a klinikumban rutinszerűen alkalmazott tympanometriás hallójáratú dugó illesztéssel azonos.**

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

A vizsgálat során esetlegesen előfordulhatnak kellemetlenségek:

A hallójárat dugó illeszték okozhat az arra érzékenyeknél átmeneti kellemetlen érzést, mely a szivacs illeszték egyéni külső hallójárat formához való spontán igazodása után, az esetek túlnyomó részében megszűnik.

A hallójárat felszíni sérülése, esetleges szekunder gyulladása nem kizárható, bár nem is valószínűsíthető. Előfordulás esetén helyi, illetve általános gyulladáscsökkentő, fájdalomcsillapító, illetve antibiotikus kezelés válhat szükségessé.

A vizsgálat során a szájüregben étel, ital, rágógumi, stb. nem lehet, mert a testhelyzet változtatáskor aspirációt okozhat!

A vizsgálat során előforduló bármilyen jellegű, súlyosságú kellemetlen érzés esetén kérem, hogy azonnal tájékoztassa a vizsgálatot végző orvost!

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

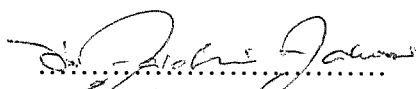
A Személyes adatok védelméről és a közérdekű adatok nyilvánosságáról szóló törvénynek megfelelően.

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

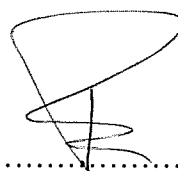
Leíró statisztika (átlag, szórás) valamint "t" teszt és varianciaanalízis normalitás vizsgálatok után.

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, 2012. november hó 05 nap



Dr. Jarabin János András  
fül-orr-gégész audiológus szakorvos  
egyetemi tanársegéd  
kérelmező neve és aláírása



Prof. Dr. Rovó László  
intézetvezető  
intézetvezető neve és aláírása



.....  
intézményvezető neve és aláírása