

A kutatási terv közérdekű adatainak kivonata beavatkozással járó vizsgálatok¹ számára²

A kitöltött nyomtatvány adatait az etikai véleményt adó Regionális Kutatásügyi 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 A figyelemzavaros hiperaktivitás-zavar (ADHD) esetén megfigyelhető perceptuális különbségek hátterében álló figyelmi hálózatok eltéréseit feltérképező pszichofizikai és nagy felbontású elektroencefalográfiai (EEG) vizsgálatok

A kérelem iktatási száma: 154 / 2018-SZTE

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása: Dr. Sárly Gyula, tanszékvezető egyetemi tanár

1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

A folyamatosan változó környezetünkben történő események szegregációja és integrációja a központi idegrendszerünk alapvető feladata. A környezetünk belső reprezentációjának stabil kialakítása azonban még negatív neurológiai kortörténetű alanyokban is nehezített amennyiben a beérkező szenzoros információk egymásnak ellentmondóak, vagy túl sok zavaró inger tartalmaznak. Figyelemzavaros hiperaktivitás-zavar (ADHD) esetén a

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.

tünetek egy részének háttérében a szenzoros információk nem megfelelő feldolgozása állhat. Korábbi vizsgálatok bizonyították, hogy az iskolás kort el nem érő ADHD-s gyerekekben a szenzoros ingerekre adott válaszkészség illetve az ingerekhez kapcsolódó emocionális válaszok is eltérést mutattak az egészséges gyerekekhez képest. További tanulmányok szerint az ADHD-s emberek pontos időbeli feldolgozásának hiánya is hozzájárulhat a rosszabb kognitív és viselkedési teljesítményükhöz. Ezen időbeli pontatlan feldolgozódás rontja a környezethez való alkalmazkodást, ami betegek válaszkészségének megváltozásában nyilvánul meg ezzel megnövelve a véletlenszerű balesetek esélyét. Az ADHD-s alanyok rosszabb teljesítményt mutatnak időhossz diszkriminációban és időtartam reprodukálásban, ám az, hogy ez milyen feldolgozásbeli eltérésnek köszönhető még nem ismert. Figyelemzavaros állapotokban a környezetből származó információk pontos szegregációjának hiánya vagy éppen a beérkező információk túlzott mértékű szegregációjával az összetartozó ingerpárok hibásan elkülönített feldolgozása okozhatja a külső zavaró ingerek kizárásának csökkent képességét vagy éppen azt, hogy a releváns információk, mint zavaró ingerek dolgozódnak fel ezzel nehezítve a stabil észlelet kialakítását.

A szenzoros információk szegregációja és integrációja jól vizsgálható rövid idői dinamikával rendelkező illúziókkal (double-flash illúzió, flicker illúzió), melyekben időben vagy időben és térben elválasztott zavaró ingerek hatására a célinger észlelete módosul.

Ezen illúziók a dinamikus illúziók családjába tartoznak, melyekre jellemző, hogy az illúziót kiváltó kísérleti elrendezés mellett csak a bemutatások egy részében alakul ki az illuzórikus észlelet. Mivel a fizikális bemenet állandóságának ellenére bemutatásról bemutatásra változhat az észlelet, így ezen kísérleti elrendezések lehetőséget adnak annak vizsgálatára, hogy milyen feldolgozási különbségek állhatnak a szenzoros információk integrációjának és pontos szegregációjának háttérében, illetve annak vizsgálatára, hogy a stimulus bemutatást megelőzően a intrinsic figyelmi moduláció miként határozza meg a korábban leírt folyamatokat, ezáltal a perceptuális kimenetet.

Az említett paradigmák esetén a vizuális, auditórikus és szomatoszenzoros események fúziója vagy elválasztása a stimulusok bemutatása előtt, az occipitális, parietális és occipitotemporális régiók felett, mérhető alfa és béta oszcillációk teljesítménysűrűségével és fázisával mutat korrelációt. Annak ellenére, hogy az irodalomban korábban az alfa oszcilláció jelenlétét inaktív, nyugalmi agyi állapothoz kötötték, manapság egyre több bizonyíték van arra, hogy éber állapotban, feladatvégzés közben az alfa aktivitás teljesítménysűrűségének ingadozása alapvetően befolyásolja a neuronális feldolgozást, ezáltal hatva az észleletre. Korábbi vizsgálatok rámutattak arra, hogy az alacsony alfa teljesítménysűrűség egy magasabb figyelmi szintet tükrözhet és kedvezve a szegregációs mechanizmusoknak az illúzió kisebb mértékű megjelenésével párosul, továbbá, hogy az illúzió kialakulásának mértéke szoros kapcsolatot mutat az occipitális területek és a frontális területek közötti fáziskapcsolaton alapuló funkcionális konnektivitással. Ezzel alátámasztva azt, hogy a frontális területekből származó top-down figyelmi moduláció határozhatja meg a minket érő ingerek feldolgozásának képességét.

Nem csupán az alfa aktivitás teljesítménysűrűségének és fázisának kapcsolatát vizsgálták a perceptuális kimenettel, de feltételezve azt, hogy az irodalomból ismert körülbelül 100 ms-os, de egyéni különbségeket mutató integrációs ablak hossza nem lehet független az alfa aktivitás ~ 10 Hz 100 ms ciklusonkénti hosszával vizsgálták a korrelációt az egyéni integrációs ablak hossz és az egyéni legdominánsabb alfa aktivitás frekvenciájával. Azon emberek, akiknek az alfa frekvenciatartományon belül (7-13 Hz) az alacsonyabb

frekvenciáknál található a teljesítménysűrűség maximuma (7-8 Hz) szignifikánsabban hosszabb időbeli ablakokból integrálják az információt, mint azon résztvevők, akik gyors (12-13Hz) alfa aktivitással rendelkeznek. Továbbá egészséges alanyokban a feladat elvárásainak megfelelően (az alanyok feladata az integráció vagy a szegregáció) modulálódhat az alfa ciklus hossz, melynek háttérében szintén egy top-down moduláció áll.

Az eddigiekben csupán az egészséges alanyokban tapasztalható top-down moduláció hatását írtuk le, mivel ezen figyelem modulált aktivitások esetleges eltéréseinek vizsgálatára irodalmi adatok figyelemzavaros betegekre nem találhatóak. Annyi bizonyos, hogy az alfatartományban mérhető teljesítménysűrűség fokozott figyelemhiányos hiperaktivitás esetén ám az, hogy ez a percepció szintjén milyen különbségekben nyilvánul meg, illetve, hogy a gyógyszeres kezelés hatására a vizsgálati személyek teljesítménye javul-e egy zavaróingerekkel nehezített detekciós feladatban nem ismert.

Kísérletünk célja annak vizsgálata, hogy az egészséges és ADHD-s vizsgálati személyek milyen különbséget mutatnak egy olyan feladatban melyben a téri figyelem magasabb szintje vagy annak hiánya eltérő perceptuális kimenethez vezethet. Az alanyok feladata egy célingert felvillanásainak számának meghatározása, miközben egy időben és térben közeli zavaró stimulus hatását vizsgáljuk az észleletre. A pszichofizikai paraméterek, elsősorban a felvillanások számáról érkező adatok kiértékelésének segítségével szeretnénk tisztázni, hogy a vizuális modalitáson belüli idői és téri integrációs ablak eltér-e az ADHD-s és egészséges alanyok között. A feladat egyik felében ennek érdekében a célingert követően bemutatott zavaróingert elcsúsztatott időzítésével (30 - 50 - 70 - 90 - 110 - 130 - 150 ms) szeretnénk képet kapni az időbeli integrációs ablak eltéréseiről, melyet ezen feladatban az integrációból fakadó illuzórikus észlelet eloszlásából számolhatunk. Továbbá a paradigma lehetőséget biztosít a téri integrációs ablak eltéréseinek vizsgálatára is, mely esetén hasonló perceptuális problémák merülhetnek fel, azaz a betegség háttérében feltételezhetjük, hogy vagy túlzottan nagy azon terület melyről az információt gyűjtik a betegek, melynek következménye, a pontatlanabb feldolgozás, vagy éppen az idői és téri eltérések itt is kívül esnek az integrációs ablakon és az összetartozó ingerek egy része hibásan, disztraktorként hatva zavarja a pontos feldolgozást. Ennek feltérképezésére a célingert és a zavaróingert térben távolítanánk egymástól (4°, 6°, 8°, 10°, 12°, 14°, 16°, 18°, 20°) és ebben az esetben is az integráció által kialakuló illúziók megjelenésének mértékét hasonlítanánk az egészséges vizsgálati személyekhez. Illetve célunk az ADHD-s vizsgálati személyek integrációs ablakának esetleges módosulását felmérni gyógyszer bevitelét megelőzően majd a tünetek javítására használt gyógyszer bevitelét követően.

A feladat végzését megelőzően 2 perc kérgi alapaktivitást rögzítenénk 64 csatornás EEG-vel minden alanyánál, majd a feladat végzése közbeni agyi aktivitásokat is regisztrálnánk. Ezen felvételek offline elemzésében megvizsgáljuk az alapaktivitás Fast Fourier Transzformációjával a különböző frekvenciákon mérhető teljesítménysűrűség eltéréseket a gyógyszerbevitel előtti és utáni, illetve az egészséges alanyokhoz viszonyítva, illetve ezen szakaszokból megállapítanánk az egyéni alfa tartományon belüli teljesítménysűrűség maximumot, melyet később a viselkedéses eredményekkel korreláltatnánk. A feladat végzése alatt szeretnénk megvizsgálni ugyanezen paramétert a közvetlen a stimulust megelőző szakaszokban, illetve azt, hogy ezen maximum a perceptuális kimenet függvényében modulálódik-e a betegségben érintett résztvevők esetén is vagy éppen ezen moduláció hiánya okozhat percepció eltéréseket. A valós észleletet keltő bemutatások esetén egészséges alanyokban egy csökkentebb alfa aktivitást mérhetünk az

occipitoparietális terület felett melyet néhány milliszekundummal megelőzően egy hasonló aktivitásmintázat előz meg a frontális területek felett. Ezen aktivitásmintázatok segítségével megvizsgáljuk, hogy a teljesítménysűrűsége és fáziskapcsolaton alapuló funkcionális konnektivitás különbségei befolyásolhatják-e a perceptuális kimenetet. Továbbá a feladat közben a stimulusfeldolgozáshoz kötődő aktivitásváltozás mintázatokat is összehasonlítjuk az esetleges figyelem modulált aktivitásváltozások eltéréseit keresve.

Mivel a környezetben előforduló ingerek időbeli feldolgozásának nehézségével és a zavaró stimulusok kizárásának problémájával küzdenek a figyelemzavaros betegek, így az általunk használt paradigma alkalmas lehet azon kortikális kapcsolatok, neuronhálózatok azonosítására, mely nélkülözhetetlen a figyelemhiányos állapotok pontosabb megértéséhez későbbi esetleges non-invazív agyi stimulációs módszerek (transzkraniális-egyenáram/mágneses stimuláció) kifejlesztéséhez a perceptuális különbségek kezelése érdekében.

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

Journal of Neuroscience Methods, 15 February 2006, Pages 15-29, 151 Temporal information processing in ADHD: Findings to date and new methods. Maggie E. Toplak, Colleen Dockstader, Rosemary Tannock

Compr Psychiatry. 2018 Jan;80:179-185. The relationship between ADHD traits and sensory sensitivity in the general population. Panagiotidi M, Overton PG, Stafford T.

Am J Occup Ther. 2004 May-Jun;58(3):294-302. Responses of preschool children with and without ADHD to sensory events in daily life. Yochman A, Parush S, Ornoy A.

Brain Topography January 2013, Volume 26, Issue 1, pp 135–151 Diagnostic Value of Resting Electroencephalogram in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Across the Lifespan. Martina D. Liechti Lilian Valko Ueli C. Müller, Mirko Döhnert, Renate Drechsler, Hans-Christoph Steinhausen, Daniel Brandeis

Acta Psychologica Volume 181, November 2017, Pages 10-17 Multisensory integration and ADHD-like traits: Evidence for an abnormal temporal integration window in ADHD. Maria Panagiotidi, Paul G. Overton, Tom Stafford

J Vis. 2014 Mar 5;14:6. Illusory flashes and perception. Csibri P, Kaposvári P, Sáros G.

Brain Res. 2015 Oct 22;1624:71-7. Audio-visual integration through the parallel visual pathways. Kaposvári P, Csete G, Bognár A, Csibri P, Tóth E, Szabó N, Vécsei L, Sáros G, Kincses ZT.

J Neurosci. 2007 Apr 11; 27(15): 4120–4131. Early Cross-Modal Interactions in Auditory and Visual Cortex Underlie a Sound-Induced Visual Illusion. Jyoti M, Antigona M, Terrence JS, Steven AH.

Brain Res. 2008 Nov 25; 1242: 102–115. Cortical Processes Underlying Sound-Induced Flash Fusion Jyoti M, Antigona M, and Steven AH.

Journal of Neuroscience 2014 Jan 22; 34 (4) 1554-1565; Temporal Windows in Visual Processing: “Prestimulus Brain State” and “Poststimulus Phase Reset” Segregate Visual Transients on Different Temporal Scales. Andreas W, Nathan W, Christoph B, David M.

Behav Brain Res. 2014 Sep 1; 271(100): 294–301. The role of alpha oscillations for illusory perception. Joachim L, Julian K, Alfons S, Hanneke vD, Nathan W.

Neurosci Lett. 2014 Mar 6; 562:79-84. Pre- and post-stimulus EEG patterns associated with the touch-induced illusory flash. van Erp JB, Philippi TG, de Winkel KN, Werkhoven P.

Curr Biol. 2015 Nov 16;25(22):2985-90. doi: 10.1016/j.cub.2015.10.007. Epub 2015 Oct 29. The Speed of Alpha-Band Oscillations Predicts the Temporal Resolution of Visual Perception. Samaha J¹, Postle BR².

Proceedings of the National Academy of Sciences 2017, doi: 10.1073/pnas.1713318115. Frequency modulation of neural oscillations according to visual task demands. Wutz A, Melcher D. & Samaha J.

Cereb Cortex. 2014 May;24(5):1278-88. Prestimulus beta power and phase synchrony influence the sound-induced flash illusion. Keil J, Müller N, Hartmann T, Weisz N.

J Neurosci. 2013 Feb 13;33(7):3212-20. Reduced occipital alpha power indexes enhanced excitability rather than improved visual perception. Lange J, Oostenveld R, Fries P.

Brain. 2003 Nov;126(Pt 11):2363-80. Staying on the job: the frontal lobes control individual performance variability. Stuss DT, Murphy KJ, Binns MA, Alexander MP.

Int J Bifurcat Chaos. 2004 Feb; 14(2): 825–842. Internal and external neural synchronization during conscious perception. Ramesh S.

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

A résztvevők toborzása az etikai bizottság által megkövetelt toborzólapokon zajlik a Gyermekpszichiátria ADHD Szakambulanciája által gondozott (kivizsgált és gyógyszeresen kezelt) pácienseinek bevonásával.

Beválasztási kritériumok (kontrol csoport):

- 6-12 év közötti egészséges személyek

Kizáró kritériumok:

- Neurológiai természetű rendellenesség,
- Nem ép vagy épre nem korrigált látás,
- Korábbi epilepsziás roham, lázgörcs vagy családban jelentkező epilepszia,

Klausztofóbia

Beválasztási kritériumok (ADHD csoport):

- 6-12 év közötti figyelemhiányos hiperaktivitás-zavaros személyek

Kizáró kritériumok:

- Egyéb neurológiai természetű rendellenesség,
- Nem ép vagy épre nem korrigált látás,
- Korábbi epilepsziás roham, lázgörcs vagy családban jelentkező epilepszia,
- Klausztofóbia

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

Az EEG felvételek 40-50 alany bevonásával végeznénk. Az alanyok egy része korábban figyelemhiányos hiperaktivitás-zavarral diagnosztizált 6-12 év közötti vizsgálati személy, míg másik csoportja a hozzájuk korban és nemben illesztett negatív neurológiai kórtörténettel nem rendelkező résztvevő, akik a kontrol csoportot képezik. Az alanyokat önkéntes jelentkezési alapon választanánk, egy-egy vizsgálathoz hasonló arányban vonnánk be fiúkat és lányokat.

5. A kutatás módszerei

A fent említett vizsgálatok önkéntes résztvevőkkel történő pszichofizikai és EEG mérésekből épülnek fel. A pszichofizikai mérések során az alanyok számára bemutatott stimulusokra adott válaszok reakcióidőit és helyességét rögzítjük, míg a potenciál változások vizsgálatára 64 csatornás EEG-t használunk. Az EEG egy olyan nem invazív elektrofiziológiai mérőeszköz, mely az agykérgi sejtek elektromos aktivitásának regisztrálására szolgál valós időben. A vizsgálat kellemetlen ingerek bemutatásával vagy fájdalommal nem jár, szorongást vagy szenvedést nem okoz. A mérés kezdetén a résztvevőket és törvényes képviselőiket tájékoztatjuk a vizsgálat részleteiről, beleegyező nyilatkozatot töltetünk ki velük. Ezt követően az alanyokat leültetjük a mérőszobában elhelyezett monitor elé, majd felhelyezzük az elektródákat. A vizsgálat egy hang- és fényszigetelt helyiségben történik, a vizsgálat ideje alatt az alanyok egyedül tartózkodnak a szobában, de a mérőszobába néző detektív üvegen keresztül bármikor jelezhetnek a vizsgálatot vezető személynek és leállíthatják a mérést. Az alanyok néhány ismétléses gyakorló feladatot végeznek el, majd egy több szakaszra felbontott egy órán át tartó vizsgálati fázisban vesznek részt, mely alatt az egyes elektródákon mért potenciálváltozásokat illetve az alanyok viselkedéses válaszait (gombnyomás) rögzítjük.

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

A mivel a vizsgálat során az alanyok egy monitor előtt ülnek és gombnyomással jelzik válaszaikat, miközben csupán regisztráló elektródákat helyezünk rájuk, így a vizsgálat nem járhat súlyos, nemkívánatos következményekkel.

A gyógyszer szedésének tekintetében:

Ritalin (**methylphenidat** 10-40 mg/nap) – ennek adagolása általában elsősorban iskolai/óvodai napokon történik, de a szokásos adagolástól el lehet térni a tüneti kép súlyossága, illetve egyéni szempontok alapján. Mindazonáltal a nyári időszakban a

gyógyszeres kezelés gyakran szünetel, vagy a szokásosnál is rugalmasabb. A (Ritalin 10 mg tabl.) gyógyszer hatóideje kb. 4 óra, a hosszabb hatóidejű LA (long acting) készítményeknek hosszabb. A bevétele követően a plazma csúcskoncentrációját 1-2 órán belül éri el. Plazma felezési ideje 2 óra, vizelettel ürül 78-97%, széklettel 1-3% 48-96 órán belül (L. Pharmindex online, Alkalmazási előírás <https://www.pharmindex-online.hu/termek/ritalin-10-mg-tabletta-9419>). Tehát a vizsgálat előtt szükséges 2-4 nap gyógyszer szedési szünet, ami nem okoz semmilyen kedvezőtlen helyzetet, mert ilyen gyógyszer szünetek spontán is elő szoktak fordulni. A drug holiday tartása a metilphenidat esetén általánosan alkalmazott eljárás, szakmailag indokolt a mellékhatások csökkentése céljából.

Strattera (atomoxetin 0,5-1,2 mg/testsúly kg/nap) – gyógyszer adagolása folyamatos, hatása elméletileg 24-órás. Itt a gyógyszer szünetek tartása nem javasolt és nem is alkalmazunk ilyet.

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

8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere

A pszichofizikai adatokat a különböző kondíciókban ANOVA segítségével hasonlítjuk össze. A kutatás során regisztrált 64 csatorna adatait a stimulus bemutatás körüli rövid 1,5 másodperces szakaszokra különítjük el. A kiváltott válaszok vizsgálata esetén a szakaszok összeátlagolása után nyert alanyonkénti kiváltott válaszokat a különböző kondíciók közt hasonlítjuk össze t-próba segítségével, melynek kritériumaként 10 egymást követő szignifikánsan eltérő értéket veszünk különbségnek (szakirodalmi hivatkozások alapján). A nyugalmi aktivitást Fast Fourier transzformációval (FFT) elemezzük, a feladat alatt készített regisztrátumokban posztstimulus time-frequency változásait FFT korrigált Morlet wavlet segítségével elemezzük. Az egészséges és figyelemzavaros alanyok közötti eltéréseket cluster-based permutációs teszttel elemezzük.

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, 2018. június hó 10. nap

[Handwritten signature]

.....
kérelmező neve és aláírása



[Handwritten signature]

.....
intézetvezető neve és aláírása