

A kutatási terv közérdekű adatainak kivonata

beavatkozással nem járó vizsgálatok számára

A téma megnevezése

Képző biomarkerek extrapyramidalis betegségekben

A kérelem iktatási száma:

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása:

Dr. Kincses Zsigmond Tamás Ph.D.
Klinikai orvos

1. A kutatás célja

Az extrapyramidalis betegségek patofiziológiájának pontosabb megismerése, strukturális és funkcionális elváltozások detektálása és azok korrelációjának vizsgálata. A betegségekre specifikus és szenzitív biomarkerek meghatározása, mely terápiás lehetőségek tesztelésében segítséget nyújthat.

2. A kutatás megszervezése és módszerei

A vizsgálatok során az agy strukturális és funkcionális markereit fogjuk vizsgálni:

- Strukturális mágneses magrezonanciás vizsgálatokkal fogjuk összehasonlítani a beteg és egészséges csoportokat.
- Funkcionális MRI vizsgálatokkal az agy nyugalmi aktivációjának változását fogjuk vizsgálni extrapyramidalis betegségekben.
- Elektrofiziológiai módszerekkel fogjuk vizsgálni a vizuo-motors integrációt és annak eltéréseit extrapyramidalis betegségekben.
- A betegségben résztvevő pathokémiai markerek koncentrációját fogjuk vizsgálni.
- Neuropszichológiai tesztekkel a beteg és egészséges csoportok kognitív funkciói közötti különbségeket fogjuk vizsgálni.

3. A tervezett kutatás szakirodalmi alapjai

A betegség természetét és annak progresszióját leíró strukturális és funkcionális biomarkerek azonosítása elengedhetetlen ahhoz, hogy specifikus terápiát vagy rehabilitációs kezelést fejlesszünk ki. A jelen projektben két neurodegeneratív betegségben szeretnénk strukturális és funkcionális biomarkereket azonosítani: az öröklődő ataxiák és Huntington kór. Ezek a betegségek hasonlóak a genetikai háttérükben (triplet expansio) és ennek megfelelően pathomechanismusukban is. A fejlett idegi képző módszerek fontos eszközök a betegségek progressziójának és a

pathomechanizmus vizsgálatában, de önállóan egy módszer nem elégséges a betegségek pontos, mindenre kiterjedő leírásához.

Strukturális képalkotó vizsgálatok öröklődő ataxiákban

Az öröklődő ataxiák autosom domináns, recesszív vagy X-hez kötött neurodegeneratív betegségek heterogén csoportja. Legfőbb jellegzetességük az egyensúly és a motoros koordináció zavara, mely háttérében leginkább a cerebellum és annak kapcsolatrendszerének sérülése áll. A klinikai diagnózis nehéz, mert az egyes genetikai alcsoportok fenotípusa jelentős átfedést mutat, és az egyes genetikai csoportokban a klinikai tünetek jelentős variabilitást mutatnak. A diagnózis genetikai vizsgálaton kell, hogy alapuljon, mely a leggyakoribb formákra Magyarországon elérhető, a ritka genotípusok diagnosztikája pedig külföldön az ottani partnerekkel meglévő együttműködések keretein belül történik.

Az örökletes ataxiák MR jellegzetességeiről nagy mértékben növekedett ismeretünk az elmúlt időszakban, több a közelmúltban megjelent tanulmány írt le fontos és érdekes morfológiai eltéréseket. Spinocerebellaris ataxiákban több tanulmány is leírt cerebellaris, agytörzsi és hemispherialis térfogatváltozásokat és fehérállományi eltéréseket semiautomatikus volumetriás, voxel alapú morfometriás és pálya alapú térbeli statisztikai analízissel (TBSS) (Brenneis et al., 2003; Della Nave et al., 2008c; Klockgether et al., 1998). Az MR felvételeken észlelt morfológiai jegyek alapján bizonyos genetikai altípusok elkülönítése is sikeresen megtörtént (Della Nave et al., 2008c; Klockgether et al., 1998; Lukas et al., 2008). Friedreich ataxiában szintén találtak korrelációt a fehérállományi és szürkeállományi eltérések és a neuropathológiai eredményekkel (Della Nave et al., 2008a; Della Nave et al., 2008b; Waldvogel et al., 1999). A vizsgálatok egy része az MR paraméterek és a betegség súlyossága (Guerrini et al., 2004; Ying et al., 2006) és trinukleotid repeat szám (Onodera et al., 1998) között is talált korrelációt. Ilyen korreláció hiányáról is számoltak be már szerzők (Klockgether et al., 1998).

Strukturális képalkotás Huntington kórban

A Huntington kór egy progresszív neurodegeneratív betegség, mely autoszóm domináns módon öröklődik. Betegség jellegzetes motoros tünetekkel jár és kognitív hanyatlás jellemzi. A háttérben álló genetikai eltérés a 4-es kromoszóma 4p16.3 szegmensében lévő instabil trinukleotid expanzió, mely egy 348kDa-os fehérjét, a huntingint kódolja.

A Huntington kórban megjelenő agyi atrophia regionálisan heterogén és progresszív (de la Monte et al., 1988; Heinsen et al., 1994). Selemon és kollegái tanulmányában a 46-os Brodmann area cortikális elvékonyodását írta le jelentős neuron pusztulást nélkül (Selemon et al., 2004). Ezzel szemben a 9-es areaban a kontroll populációhoz képest jelentős neuron pusztulást tapasztaltak. Egy másik tanulmányban Macdonald és Halliday jeletős pyramissejt pusztulást talált, mely jól korrelált a subcorticalis degeneráció fokával (Macdonald and Halliday, 2002).

In-vivo MRI vizsgálatok több különböző módszerrel készültek. A vizsgálatok egy jelentős része manuális szegmentációval határozta meg és talált jelentős csökkenést a fehér-, szürkeállományi és basalis ganglion struktúrák

méretében (Fennema-Notestine et al., 2004; Mascalchi et al., 2004).

A vizsgálatok egy másik része voxel alapú morfometriát alkalmazott a lokalizált cerebrális térfogatváltozások meghatározására. Kassubek és kollegái három egymást követő tanulmányban írtak le striatális és extrastriatális eltéréseket Huntington kóros betegek és kontrollok között (Kassubek et al., 2004a; Kassubek et al., 2005; Kassubek et al., 2004b). A fenti eredmények mellett a thalamus atrophiját is leírták, mely foka jól korrelált a betegnek kognitív teljesítményével (Kassubek et al., 2005).

A strukturális kapcsolatokat Kloppel és kollegái vizsgálták egy új multivariáns analízissel (support vector machine). Magasabb fractional anisotropiát (FA) találtak preklinikai hordozókban a bilaterális putamenben és alacsonyabbat az elülső corpus callosumban (Kloppel et al., 2008). A caudatus testét elérő frontális cortico-fugális rostok száma szintén csökkent volt preklinikai hordozókban. A bal hemispheriumban ez a számított betegség kezdet időponttal is jól korrelált. A frontális kéregben tapasztalt rostvesztés szintén jól korrelált a saccadicus szemmozgások zavarával.

Több potenciális gyógyszer vizsgálata is megtörtént Huntington kórban. Az ethyl-eicosapentaenoic savat egy nemrégiben megjelent multicentrikus tanulmányban inefektívnek találták (TREND-HD, 2008). Ezzel ellentétben egy a közelmúltban megjelent open-label tanulmány azt igazolta, hogy a fél éves kezelés több basalis ganglion struktúra atrófiáját késleltette a placebo csoporthoz képest (Puri et al., 2008).

Funkcionális képalkotó vizsgálatok Huntington kórban és örökletes ataxiákban

A rendelkezésünkre álló irodalmi adatok alapján Huntington kórban a motoros tanulás károsodott (Knopman and Nissen, 1991), de a tanulási deficit pontos mibenlétéről több ellentmondó eredmény is napvilágot látott (Brown et al., 2001). A funkcionális képalkotó vizsgálatok részben csökkent, részben fokozott aktivitást találtak, melyek hátterében a thalamo-corticalis körök csökkent outputját és kompenzatorikus mechanizmusokat feltételeztek (Brown et al., 2001; Feigin et al., 2006; Gavazzi et al., 2007; Kim et al., 2004). Az örökklődő ataxiák esetében ez idáig csupán egyetlen fMRI tanulmányt közöltek. Mantovan és kollégái az implicit tanulás zavarát írták le Friedreich ataxiában (Mantovan et al., 2006). Az fMRI vizsgálat egy egyszerű „finger-tapping” feladatban különböző aktivációs mintákat találtak a betegek és a kontrollok esetében. Sajnos a beteg és kontroll csoport aktivációjának a direkt összehasonlítása hiányzik a cikkből.

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

Alanyok

A Neurológiai Klinika Extapyramidális Ambulanciáján megjelent betegek közül tervezünk a vizsgálatokba bevonni Huntington kórban és örökklődő ataxiákban szenvedő betegeket. A diagnózis minden esetben genetikai vizsgálaton fog alapulni, melyet a beteg beleegyezésével a klinikai rutinnak megfelelően végzünk el. Maga a genetikai vizsgálat nem a tanulmány része,

annak csupán eredményeit fogjuk felhasználni. A genetikailag igazolt, de még tünetmentes hozzátartozókat is be szeretnénk vonni a vizsgálatokba.

Az egészséges kontrolokot hirdetések útján kívánjuk a vizsgálatba bevonni (plakát, helyi újság, internet).

Beválasztási kritériumok:

- Betegek: 18-70 év közötti Huntigton vagy öröklődő ataxia betegek, akik diagnózisát a klinikánk extrapyramidális betegség szakértője állította fel az érvényben lévő klinikai irányelvek és genetikai vizsgálat alapján
- Kontrolok: 18-70 év közötti egészségesek.

Kizáró kritériumok:

- Egyéb központi idegrendszeri patológia
- Implantátum, vagy egyéb ferromágneses anyag a szervezetben (lásd kérdőív).
- Tetoválás a fej régiójában
- Terhesség
- Klausztofóbia
- Cselekvőképtelen személy

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, 2009.05.20

.....
kérelmező neve és aláírása

.....
intézetvezető neve és aláírása

.....
intézményvezető neve és aláírása