

A kutatási terv közérdekű adatainak kivonata beavatkozással járó vizsgálatok¹ számára²

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.³ Ugyanakkor a Helsinki Nyilatkozat 16. pontja, az Ovideoi Egyezményt hatályba léptető 2002. évi VI. törvény, és az orvosi kutatások végzéséről szóló miniszeri 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)

Primer fejfájásbetegségek pathomechanizmusának vizsgálata. Neuropeptid és receptor megoszlás vizsgálata a nervus vagus és a spinális hátsó gyöki ganglionok rendszerében.

A kérelem iktatási száma: 218/2015-SZTE

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása: Dr. Tajti János, egyetemi docens

1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

A migrén rohamokban jelentkező, multifaktoriális, neurovascularis megbetegedés (Ferrari 2005). Az egyik leggyakoribb neurológiai kórkép a migrén, mely a felnőtt lakosság 16%-át érinti, és ezért jelentős gazdasági-társadalmi hatása van (Lipton and Bigal 2005). Pontos

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.

pathomechanizmusa nem ismert, de a jelenlegi hypothézisek a trigeminovascularis rendszer aktivitását tételezik fel a fejfájás hátterében (Edvinsson and Uddman 2005). A trigeminovascularis rendszer működésének lényege, hogy funkcionális kapcsolatot hoz létre a meningeális vasculatura (perifériás ág) és az agytörzsi neuronális (centralis törzs) elemek között. Aktivitásakor a periférián vasoaktív neuropeptidok (P-anyag - SP, calcitonin génrelációs peptid - CGRP) áramlanak a duralis vasculaturába, melynek hatására vasodilatáció, plazma-protein extravasatio, az érfal és környezetének steril gyulladása (neurogen inflammatio) jön létre. A centralis ág ingerülete folytán a caudalis trigeminalis magcsoportban (TNC) a neuronok aktivizálódása volt megfigyelhető (Edvinsson and Uddman 2005).

A caudalis trigeminalis magcsoportban a másodlagos átkapcsoló érző neuronok beidegzést kapnak egyrészt a durát innerváló trigeminalis neuronok centrális ágától, valamint a cervikális C₂ gerincvelői ideg (n. occipitalis maior) központi nyúlványától (Bartsch and Goadsby, 2005). A cervikális C₂ gerincvelői ideg perifériás ága, illetve ágrendszere által ellátott perikraniális izomzat stimulációja szintén kiváltja a centrális szenzitizációt a másodlagos érző neuronokban (Goadsby 2005; Burstein et al. 2000; Dodick and Silberstein 2006). Klinikailag a centrális szenzitizáció jelének tekintik a fej-nyak tájékra lokalizálódó allodyniát és az extrakraniális (nyaki, tarkótáji) izomzat feszességét, tovaterjedő, kisugárzó fájaldalmát.

Jelenleg a migrén terápiája még az evidenciákon alapuló farmakonok felhasználása mellett sem megoldott. Az elsődlegesen javasolt migrén rohamellenes gyógyszerek alkalmazása esetén is 2 órával a gyógyszer bevétele követően a betegek csak 60%-a mutat valamilyen szintű fájdalomcsökkenést és mindössze 30%-a válik 2 órán belül fájdalommentessé. A migrén profilaxisban, mely a rohamgyakoriság legalább 50%-os csökkentését célozza, a páciensek mindössze 20-40%-a éri ezt a kedvező szintet el. Ezen adatok miatt kerültek előtérben a perifériás és centralis neurostimulációs eljárások. Ezen új módszerek eredményt nyújtanak, azonban a pontos hatásmechanizmusuk nem ismert. Célunk a vagus és a spinalis hátsó gyöki ganglionok rendszerében a trigemino-vascularis rendszer aktivitásában szerepet játszó neuropeptidok és receptor megoszlásának a feltérképezése immunhisztokémiai technikával.

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

Bartsch T, Goadsby PJ. Anatomy and physiology of pain referral patterns in primary and cervicogenic headache disorders. *Headache Currents* 2:42-48, 2005.

- Becser N, Bovim G, Sjaastad O. Extracranial nerves in the posterior part of the head. Anatomic variations and their possible clinical significance. *Spine* 23:1435-1441, 1998.
- Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 47:614-624, 2000.
- Dodick D, Silberstein S. Central sensitization theory of migraine: clinical implications. *Headache* 46:S182-S191, 2006.
- Dodick DW, Silberstein SD, Reed KL, et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: Long-term results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia* 2015;35:344–58.
- Edvinsson L, Uddman R. Neurobiology in primary headaches. *Brain Research Reviews* 48:438-456, 2005.
- Ferrari MD. Migraine as an ion-transporter disorder. *Cephalalgia*, 25:842, 2005.
- Goadsby PJ. Migraine, allodynia, sensitisation and all of that. *Eur Neurol* 53:10-16, 2005.
- Hann S, Sharan A. Dual occipital and supraorbital nerve stimulation for chronic migraine: A single-center experience, review of literature, and surgical considerations. *Neurosurg Focus* 2013;35:E9
- Lipton RB., Bigal ME. Migraine: epidemiology, impact, and risk factors for progression. *Headache*, 45:S3-S13, 2005.
- Magis D, Gerardy PY, Remacle JM, Schoenen J. Sustained effectiveness of occipital nerve stimulation in drug-resistant chronic cluster headache. *Headache* 2011;51:1191–1201.
- Magis D, Sava S, d'Elia TS, Baschi R, Schoenen J. Safety and patients' satisfaction of transcutaneous supraorbital neurostimulation (tSNS) with the Cefaly® device in headache treatment: A survey of 2,313 headache sufferers in the general population. *J Headache Pain* 2013;14:95
- Magis D, Schoenen J. Advances and challenges in neurostimulation for headaches. *Lancet Neurol* 2012;11:708–19.
- Mueller OM, Gaul C, Katsarava Z, et al. Occipital nerve stimulation for the treatment of chronic cluster headache—Lessons learned from 18 months experience. *Cent Eur Neurosurg* 2011;72:84–9.
- Reed KL, Black SB, Banta CJ, 2nd, Will KR. Combined occipital and supraorbital neurostimulation for the treatment of chronic migraine headaches: Initial experience. *Cephalalgia* 2010;30:260–71.
- Tajti J, Párdutz Á, Vámos E, Tuka B, Kuris A, Bohár Zs, Fejes A, Toldi J, Vécsei L.

Migraine is a neuronal disease. *Journal of Neural Transmission* 118:511-524, 2011.
Tajti J, Szok D, Párdutz Á, Tuka B, Csáti A, Kuris A, Toldi J, Vécsei, L. Where does a migraine attack originate? In the brainstem. *Journal of Neural Transmission* 119:557-568, 2012.

US Food and Drug Administration. FDA news release: FDA allows marketing of first device to relieve migraine headache pain. 2013. Available at:
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm378608.htm>
Accessed April 23, 2015.

Wilbrink LA, Teernstra OP, Haan J, et al. Occipital nerve stimulation in medically intractable, chronic cluster headache. The ICON study: Rationale and protocol of a randomised trial. *Cephalalgia* 2013;33:1238–47.

Zach KJ, Trentman TL, Zimmerman RS, Dodick DW. Refractory headaches treated with bilateral occipital and temporal region stimulation. *Med Devices (Auckl)* 2014;7:55–9.

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

Dr. Tajti János áttekinti az elhunytak kórbonctani értesítőjét és kiválasztja a központi idegrendszeri betegségben nem szenvedő alanyokat.
Munkánk során csak olyan elhunyt holttestéből történik szövetminta vétel, akinek nincs „Tiltakozó nyilatkozat”-a.

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

A munkánk folyamán 10 felnőtt (18 év feletti, mindkét nembeli) cadaverből származó szövetmintát kívánunk feldolgozni. A szövetminták nagysága: 1.5 cm x 1.5 cm x 1.5 cm vagy 0.5 cm x 0.5 cm x 0.5 cm (esetenként). Post-mortem időtartam: 24-48 óra.

5. A kutatás módszerei

A kórboncolás során az eltávolított izomdarabkákat (1.5 cm x 1.5 cm x 1.5 cm vagy 0.5 cm x 0.5 cm x 0.5 cm) paraformaldehid tartalmú fixálóban konzerválunk és ezt követően a SZTE ÁOK Neurológia Klinika Kutató Laboratóriumában, valamint Lundban (Department of Clinical Sciences, Division of Experimental Vascular Research, Lund University, Lund, Sweden) indirekt immunhisztokémiai reakcióval a CGRP, valamint CLR és RAMP1 receptorok, VIP, PACAP és egyéb neuropeptidek megoszlását vizualizáljuk. A szövetminták a SZTE ÁOK Neurológiai Klinika már működő Biobankjában kerülnek elhelyezésre. A minták kóddal lesznek ellátva, melyek az illetékes személy által azonosíthatóak, visszakereshetőek a kórbonctani jegyzőkönyv száma alapján. A minták azeptikus körülmények között, fagyasztva, szárazjég között termoboxban gyorspostával kerülnek kiszállításra Lundba, ahol -70 C fokon tárolják a szövettani feldolgozásig.

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

Nem várható.

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

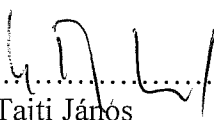
A szövetminta vétel csak olyan elhunyt holttestéből történik, akinek nincs „Tiltakozó nyilatkozata”. A kutatásban résztvevő alanyok személyiségi és betegjogi adatait az előírásoknak megfelelően mindvégig titkosan kezeljük. A vizsgálat során keletkezett adatokat kódokkal fogjuk ellátni. A titkosítási kódot biztos helyen, az adatoktól külön fogjuk tárolni. A vizsgálat során nyert adatokat a fenti titkosítások mellett tudományos közleményekben kívánjuk megjelentetni, magyar és idegen nyelven. A közleményekben a vizsgálatban résztvevők azonosítását lehetővé tevő adatok nem fognak szerepelni.

8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere


Az eredményeket az egyetemen használt SPSS statisztikai programmal dolgozzuk fel.

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, 2015.12.10.


.....
Dr. Tajti János
kérelmező neve és aláírása




.....
Prof. Dr. Vécsei László
intézetvezető neve és aláírása