

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 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)

Primer fejfájásbetegségek pathomechanizmusának vizsgálata. Neuropeptid és receptor megoszlás vizsgálata a sensoros cortex, a thalamus és a hippocampus rendszerében

A kérelem iktatási száma: 68/2017-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). 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.

WHO legutóbbi felmérése szerint a 4. azon leggyakoribb ok, mely súlyos egészségkárosodást okoz (Mokdad et al. 2016). Pontos pathomechanizmusa nem ismert, de a jelenlegi hipotézisek a trigeminovascularis rendszer aktivitását tételezik fel a fejfájás hátterében (Edvinsson et al. 2012; Pietrobon and Moskowitz 2013). A trigeminovascularis rendszer működésének lényege, hogy funkcionális kapcsolatot hoz létre a meningeális vasculatura (perifériás ág) és az agytörzsi neuronális (centrális ág) elemek között. Aktivitásakor a periférián vasoaktív neuropeptidok (P-anyag - SP, calcitonin génrelációs peptid - CGRP) áramlanak a durális vasculatúrába, melynek hatására vazodilatáció, plazma-protein extravasatio, az érfal és környezetének steril gyulladása (neurogén inflammatio) jön létre. A centrális ág ingerülete folytán a caudalis trigeminalis magcsoportban (TNC) a neuronok aktiválódása volt megfigyelhető (Edvinsson and Uddman 2005).

A caudalis trigeminalis magcsoportban a másodlagos átkapcsoló érző neuronok beidegézést kapnak egyrészt a durát innerváló trigeminális 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 és 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 fájdalmát.

A másodlagos sensoros neuronoktól az információ a thalamusba jut, ahol a harmadlagos átkapcsoló neuronok szenzitizációját alakítja ki. Ennek klinikai jele az extracranialisan (pl: alkar) létrejövő allodynia. A thalamusból a sensoros cortexbe jutó ingerület végső feldolgozásra. A fájdalommal kapcsolatos emlékek kialakulásában pedig a hippocampusnak tulajdonítanak szerepet (Edvinsson et al. 2012; Pietrobon and Moskowitz 2013). Célunk a sensoros cortex, a thalamus és a hippocampus rendszerében a trigemino-vascularis rendszer aktivitásában szerepet játszó neuropeptidok és azok receptor megoszlásának a feltérképezése immunhisztokémiai technikával.

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

Ayata C., Lauritzen M. Spreading depression, spreading depolarizations, and the cerebral vasculature. *Physiol. Rev.* 95:953-993, 2015.

- 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.
- Carter R.E., Seidel J.L., Lindquist B.E., Sheline C.T., Shuttleworth C.W. Intracellular Zn²⁺ accumulation enhances suppression of synaptic activity following spreading depolarization. *J. Neurochem.* 125:673-684, 2013.
- Dodick D, Silberstein S. Central sensitization theory of migraine: clinical implications. *Headache* 46:S182-S191, 2006.
- Dreier J.P. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat. Med.* 17:439-447, 2011.
- Dreier J.P., Fabricius M., Ayata C. et al. Recording, analysis, and interpretation of spreading depolarizations in neurointensive care: Review and recommendations of the COSBID research group. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* DOI: 10.1177/0271678X16654496, 2016.
- Dreier J.P., Reiffurth C. The stroke-migraine depolarization continuum. *Neuron* 86:902-922, 2015.
- Edvinsson L, Uddman R. Neurobiology in primary headaches. *Brain Research Reviews* 48:438-456, 2005.
- Edvinsson, L., Villalon, C.M., MaassenVanDenBrink, A., Basic mechanisms of migraine and its acute treatment. *Pharmacol. Ther.* 136:319-333, 2012.
- Ferrari MD. Migraine as an ion-transporter disorder. *Cephalalgia*, 25:842, 2005.
- Goadsby PJ. Migraine, allodynia, sensitisation an all of that. *Eur Neurol* 53:10-16, 2005.
- Hadjikhani N., Sanchez Del Rio M., Wu O., Schwartz D., Bakker D., Fischl B., Kwong K.K., Cutrer F.M., Rosen B.R., Tootell R.B., Sorensen A.G., Moskowitz M.A. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98:4687-4692, 2001.
- Lashley K.S. Patterns of cerebral integration indicated by the scotoma of migraine. *Arch. Neurol. Psych.* 42:259-264, 1941.
- Lauritzen M., Dreier J.P., Fabricius M., Hartings J.A., Graf R., Strong A.J. Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 31:17-35, 2011.
- Leao A.A.P. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* 7:359-

390, 1944.

Leao A.A.P., Morison R.S. Propagation of spreading cortical depression. *J. Neurophysiol.* 8:33–45, 1945.

Lindquist B.E., Shuttleworth C.W. Adenosine receptor activation is responsible for prolonged depression of synaptic transmission after spreading depolarization in brain slices. *Neuroscience* 223:365-376, 2012.

Lipton RB., Bigal ME. Migraine: epidemiology, impact, and risk factors for progression. *Headache*, 45:S3-S13, 2005.

Mokdad A.H., Forouzanfar MH Global burden of diseases, injuries, and risk factors for young people's health during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 387:2383-2401, 2016.

Palkovits M., Somogyvári-Vígh A., Arimura A. Concentrations of pituitary adenylate cyclase-activating polipeptide (PACAP) in human brain nuclei. *Brain Res.* 699:116-120, 1995.

Pietrobon, D., Moskowitz, M.A. Pathophysiology of migraine. *Annu. Rev. Physiol.* 75:365-391, 2013.

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.

Tfelt-Hansen P.C. History of migraine with aura and cortical spreading depression from 1941 and onwards. *Cephalalgia* 30:780-792, 2010.

Woods R.P., Iacoboni M., Mazziotta J.C. Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N. Engl. J. Med.* 331:1689-1692, 1994.

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 régiókat (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 aseptikus körülmények között, fagyaszta, 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)

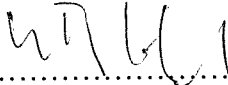
A szövetminta vétel csak olyan elhunyt holttestéből történik, akinek nincs „Tiltakozó nyilatkozata”. A kutatásban résztvevő alanyok személyiségjogi és betegjogi adatait az előírásoknak megfelelően mindvégig titkosan kezeljük. A vizsgálat során keletkezett adatokat kódokkal fogjuk ellátni. A titkosítási 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

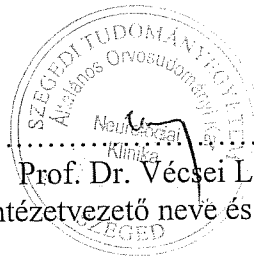
Az eredményeket az egyetemen használt SPSS statisztikai programmal dolgozzuk fel.

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, 2017.03.03.



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



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