

Levélcím: I. sz. Belgyógyászati Klinika, 6701 Szeged, Korányi fasor 8-10.

## 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 kérelem iktatási száma:

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása: **Dr. Lückl János PhD, neurológus szakorvos, egyetemi adjunktus**

### 1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

#### A kutatás célja

A terjedő depolarizáció jelenségét először Aristides Leao írta le 1944-ben<sup>1</sup>. A szerző a kísérletesen kiváltott epilepszia terjedését kívánta vizsgálni, amikor az elektrokortikogrammon (EcoG) az agyi elektromos aktivitás elektródáról elektródára terjedő, átmeneti megszűnését észlelte. Később az ECoG változásokkal szinkron, negatív

<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.

potenciálváltozást (-5 to -15 mV) vezetett el az agyfelszínről, amelyet agykérgi terjedő depolarizációnak (spreading depolarisation, SD) nevezett el. Az SD a neuronok csaknem teljes depolarizációját jelenti<sup>2, 3</sup> amelyet a membránellenállás csökkenése<sup>4</sup>, elektromos csend<sup>1</sup>, a neuronok és dendritikus nyúlványok duzzadása<sup>5, 6</sup> valamint citotoxikus ödéma<sup>5, 7</sup> kíséri. Ezen felül stimulálja a mikroglia sejteket és az inflammaszóma képződést, valamint aktiválja a citokin gének expresszióját<sup>8, 9</sup>. A terjedés sebessége a kéregben jellemzően 2-8 mm/min<sup>1</sup>. Az SD tehető felelőssé a szürkeállományban kialakuló nekrozisért különböző állatmodellekben<sup>10, 11</sup>. Az SD-k bizonyítottan jelen vannak neurológiai kórképekben, mint pl. a migrén aura fázisa<sup>12</sup>, koponyasérülés<sup>13</sup>, ischémiás stroke<sup>14</sup>, állományvérzés<sup>11</sup> s ill. subarachnoidális vérzés<sup>15</sup>. Az elmúlt tíz év kutatásai igazolják a szoros kapcsolatot az SD-k és a kedvezőtlen klinikai kimenetel között pl. traumás fejsérülésekben ill. a késői agyi ischémia kapcsán subarachnoidális vérzésekben<sup>13, 14, 16</sup>. Ezért a nemzetközi Co-Operative Studies on Brain Injury Depolarizations (COSBID) Csoport az SD-k rutinszerű, folyamatos monitorizálását javasolja akut agyi sérülések során<sup>17</sup>.

A szubdurális pozícionált, lineáris platina elektródasorral végzett elektrokortikográfia (ECoG) jelenleg „gold standard” módszernek számít az SD-k humán monitorizálására. Hátránya a módszernek, hogy invazivitása miatt, csak olyan betegekben alkalmazható, ahol idegsebészeti indikációból kraniektómia történik. Ezt kiküszöbölendő, a COSBID csoport noninvazív eljárások alkalmazását javasolja az SD detektálására például skalp EEG-vel. Az SD-hez kapcsolt hemodinamikai változások<sup>18-20</sup> optikai képalkotással (NIRS, DCS) történő regisztrálása elméletileg ugyancsak megvalósítható.

Folyamatos, szimultán szubdurális ECoG valamint skalp EEG monitorizálás két alkalommal történt eddig COSBID tanulmány keretén belül, amely során a szubdurális platina elektróddal regisztrált SD-vel egyidejűleg a skalpon is az EEG szignál depresszióját látták<sup>21, 22</sup>. Ugyanakkor Hofmeijer és társainak nem sikerült az eredményeket reprodukálni hasonló beteganyagban, amikor csak skalp EEG-t használtak<sup>23</sup>. Az egyik magyarázat ez ellentmondó eredményekre, hogy a COSBID csoport tanulmányaiban a betegek kraniektómián estek át, tehát a koponya nem volt intakt. A koponyacsont szűrő szerepének hiánya, magyarázhatja a pozitív eredményeket a COSBID tanulmányokban. Saját állatkísérleteinkben patkány filament okklúzió modelljében sem sikerült megbízhatóan SD-t detektálni skalp EEG-vel (unpublished data). Az eddig kísérletes adatok tehát ellentmondóak a tekintetben, hogy lehetséges-e az SD skalp EEG-vel való detektálása. Az elmúlt évek szimulációs tanulmányai ugyanakkor arra a következtetésre jutottak, hogy nagy felbontású (pl. 128 skalp elektróda használata) EEG-vel feltehetőleg sikeres lehet az SD skalpi detektálása<sup>24, 25</sup>. Ez a megállapítás azért is figyelemre méltó, mert a COSBID és Hofmeijer tanulmányokban is a skalp EEG térbeli felbontása (elektródaszám) meglehetősen alacsony volt.

Az irodalomban eddig nem ismert optikai képalkotó eljárással igazolt koponyafelszíni SD detektálás akut agyi sérülésekben. Ugyanakkor a migrén aura alatti, tehát SD-hez köthető fázisát viszont funkcionális képalkotó vizsgálattal sikerült már kimutatni. Xenon133 intra-arteriális adását követően migrénes betegekben az aura szakaszban parieto-occipitálisan induló, majd anterográd terjedő áramlásváltozásokat észleltek<sup>12</sup>. Egy másik vizsgálatban a neurovascularis kapcsolás markerének (BOLD szignál) hasonló terjedését mutatták ki fMRI segítségével migrénesekben<sup>26</sup>. Ezen képalkotó vizsgálatok hátránya, hogy hosszabb idejű, online monitorizálásra nem alkalmasak.

A jelen tanulmány hipotézise, hogy nagy felbontású EEG készülékkel migrénes betegekben az aura fázis alatt az SD-k noninvazív detektálása lehetséges.

### Várható eredmények

Sikeres tanulmány esetén a különböző akut agyi sérülésekben válna tesztelhetővé a kísérleti berendezés ill. a kidolgozott EEG feldolgozási módszer. A terjedő depolarizációk akut agyi sérülésekben történő online, noninvazív monitorizálása lehetővé tenné a kialakuló agyszöveti károsodás időbeli felismerését ill. újabb, gyorsabban kivitelezhető, nagyobb betegpopulációt érintő tanulmányok tervezését.

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

### REFERENCIA LISTA

1. Leao AA. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944;7:359-390.
2. Somjen GG. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiological reviews* 2001;81:1065-1096.
3. Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nature medicine* 2011;17:439-447.
4. Czeh G, Aitken PG, Somjen GG. Membrane currents in CA1 pyramidal cells during spreading depression (SD) and SD-like hypoxic depolarization. *Brain Res* 1993;632:195-208.
5. Takano T, Tian GF, Peng W, et al. Cortical spreading depression causes and coincides with tissue hypoxia. *Nat Neurosci* 2007;10:754-762.
6. Risher WC, Andrew RD, Kirov SA. Real-time passive volume responses of astrocytes to acute osmotic and ischemic stress in cortical slices and in vivo revealed by two-photon microscopy. *Glia* 2009;57:207-221.
7. Nicholson C, Kraig RP, ten Bruggencate G, Stöckle H, Steinberg R. Potassium, calcium, chloride and sodium changes in extracellular space during spreading depression in cerebellum [proceedings]. *Arzneimittel-Forschung* 1978;28:874-875.
8. Jander S, Schroeter M, Peters O, Witte OW, Stoll G. Cortical spreading depression induces proinflammatory cytokine gene expression in the rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001;21:218-225.
9. Walsh JG, Muruve DA, Power C. Inflammasomes in the CNS. *Nature reviews Neuroscience* 2014;15:84-97.
10. Hartings JA, Shuttleworth CW, Kirov SA, et al. The continuum of spreading depolarizations in acute cortical lesion development: Examining Leão's legacy. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017;37:1571-1594.
11. Lauritzen M, Dreier JP, Fabricius M, Hartings JA, Graf R, Strong AJ. 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* 2011;31:17-35.
12. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Annals of neurology* 1981;9:344-352.
13. Hartings JA, Bullock MR, Okonkwo DO, et al. Spreading depolarisations and outcome after traumatic brain injury: a prospective observational study. *The Lancet Neurology* 2011;10:1058-1064.
14. Dohmen C, Sakowitz OW, Fabricius M, et al. Spreading depolarizations occur in human ischemic stroke with high incidence. *Annals of neurology* 2008;63:720-728.
15. Dreier JP, Major S, Manning A, et al. Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Brain : a journal of neurology* 2009;132:1866-1881.
16. Lückl J, Lemale CL, Kola V, et al. The negative ultraslow potential, electrophysiological correlate of infarction in the human cortex. *Brain : a journal of neurology* 2018;141:1734-1752.
17. Dreier JP, 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* 2017;37:1595-1625.
18. Luckl J, Zhou C, Durduran T, Yodh AG, Greenberg JH. Characterization of periinfarct flow

transients with laser speckle and Doppler after middle cerebral artery occlusion in the rat. *Journal of neuroscience research* 2009;87:1219-1229.

19. Lückl J, Dreier JP, Szabados T, Wiesenthal D, Bari F, Greenberg JH. Peri-infarct flow transients predict outcome in rat focal brain ischemia. *Neuroscience* 2012;226:197-207.
20. Strong AJ, Anderson PJ, Watts HR, et al. Peri-infarct depolarizations lead to loss of perfusion in ischaemic gyrencephalic cerebral cortex. *Brain : a journal of neurology* 2007;130:995-1008.
21. Drenckhahn C, Winkler MK, Major S, et al. Correlates of spreading depolarization in human scalp electroencephalography. *Brain : a journal of neurology* 2012;135:853-868.
22. Hartings JA, Wilson JA, Hinzman JM, et al. Spreading depression in continuous electroencephalography of brain trauma. *Annals of neurology* 2014;76:681-694.
23. Hofmeijer J, van Kaam CR, van de Werff B, Vermeer SE, Tjepkema-Cloostermans MC, van Putten M. Detecting Cortical Spreading Depolarization with Full Band Scalp Electroencephalography: An Illusion? *Frontiers in neurology* 2018;9:17.
24. Hund SJ, Brown BR, Lemale CL, et al. Numerical Simulation of Concussive-Generated Cortical Spreading Depolarization to Optimize DC-EEG Electrode Spacing for Noninvasive Visual Detection. *Neurocritical care* 2022.
25. Chamanzar A, George S, Venkatesh P, et al. An Algorithm for Automated, Noninvasive Detection of Cortical Spreading Depolarizations Based on EEG Simulations. *IEEE transactions on bio-medical engineering* 2019;66:1115-1126.
26. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2001;98:4687-4692.

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

Az SZTE Neurológiai Klinikán gondozott, olyan fiatal és középkorú betegek bevonását tervezzük, akiknél az aurás migrénes roham jelentkezése viszonylag jól becsülhető előre. A beválasztás során a betegek tájékoztatást kapnak a kutatás részleteiről. A részvétel önkéntes és anonim. A betegek a beleegyező nyilatkozat aláírásával kerülnek be a tanulmányba. A beleegyezést a tanulmány bármely szakaszában visszamondhatják. A beválogatási és kizárási kritériumok alább olvashatók.

#### *A migrénes betegek:*

Beválogatási kritérium: 1. 18-60 év. 2. Aurás migrén (A Nemzetközi Fejfájás Társaság ICHD-3 (2018) klasszifikációja alapján)<sup>27</sup>. 3. Olyan betegek, ahol az aurás migrén jelentkezése jól becsülhető. Például az ún. prodróma szakasz alatt előre megérik (pl. hangulatzavar, nyaki merevség stb.) a migrénes roham érkezését<sup>28</sup>, a roham a hét bizonyos napjain (pl. hétfő) gyakrabban jelentkezik<sup>29</sup> ill. egyértelmű provokáló faktorok (pl. sport) ismertek<sup>30</sup>.

Kizárási kritérium: 1. Akut agyi kórképek (ischémiás stroke, súlyos koponyasérülés, SAV, állomány/lobáris vérzés) a kórelőzményben. 2. Bármilyen akut megbetegedés. 3. Ha a beteg ún. intervallum (pl. antiepileptikum, béta blokkoló) terápián van, amely az SD-k kiválthatósági küszöbét módosítja<sup>31</sup>.

Toborzás: A megfelelő betegek kiválasztása és telefonon keresztüli toborzása az SZTE Neurológiai Klinika Fejfájás Regisztere alapján történik az SZTE Neurológiai Klinika Fejfájás és Fájdalom Ambulancia vezetője (Prof. Dr. Tajti János) és munkatársa (Dr. Csáti Anett PhD) által.

### *Kontroll csoport:*

Beválogatási kritérium: 1. 18-60 év. 2. A beteg csoporthoz életkorban és nemben illesztett kísérleti alanyok. 3. Önkéntes alapon, elsősorban az SZTE Klinikai Központ dolgozói közül.

Kizárási kritérium: 1. Akut agyi kórképek (ischémiás stroke, súlyos koponyasérülés, SAV, állomány/lobáris vérzés) a kórelőzményben. 2. Primer fejfájások a kórelőzményben (migrén, tenziós típusú, trigemino-autonom fejfájások)<sup>27</sup> 3. Bármilyen akut megbetegedés.

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

Tervezett betegszám: 12 fő.

Életkor: 18-60 év.

#### **5. A kutatás módszerei**

A tanulmányba beválogatott betegekkel előzetesen, egyénileg egyeztetünk, hogy az adott beteg esetében a várható migrénes roham fellépését megelőzően milyen eljárást követünk (pl. pontosan milyen prodróma tünetek mellett jelentkeznek a beteg telefonon stb.). A cél, hogy lehetőleg a teljes aurás fázis rögzítésre kerüljön. Az EEG vizsgálatok előreláthatólag max. 30-40 percig fognak tartani. Az EEG vizsgálatot egy „készenléti” team (Holczer Adrienn, Dr. Hadady Levente, Dr. Lückl János PhD) fogja végezni, amely képes az EEG sapka 10 percen belüli felhelyezésére. A betegek az aura lezajlása után az ún. roham gyógyszereiket (NSAID, triptánok) bevehetik.

Az EEG méréseinket egy 128-elektrodás, Ag/AgCl aktív elektrodákat használó, Biosemi Active Two AD-box ADC-17 készülékkel végezzük.

Az SD skalpi detektálása feltételezéseink két módszerrel lehetséges: (i) a terjedő SD-k DC potenciál változásának direkt kimutatása DC EEG erősítő alkalmazásával, illetve (ii) hagyományos klinikai EEG készülékkel mért EEG alapján klasszikus kvantitatív EEG markerek ( $\alpha, \beta, \tau, \delta$  frekvencia sávi teljesítményjellemzők, konnektivitási hálózatok) változásának elemzésével<sup>17</sup>.

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

Nem várhatók.

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

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. Az adatlapokhoz kizárólag a vizsgálatban szereplő munkatársak férnek hozzá, harmadik félnek nem adjuk át. A vizsgálat során nyert adatokat a fenti titkosítások mellett tudományos közleményekben kívánjuk megjeleníteni. A közleményekben, a vizsgálatban résztvevők azonosítását lehetővé adó adatok nem fognak szerepelni.

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

A hipotézis tesztelése a Fisher-féle egzakt próba alkalmazásával történik.

A betegszám becslését a következőképpen végeztük: A migrénes csoportban a klinikai panaszok (aura) esetén legalább 80%-os relatív gyakorisággal feltételezünk a terjedő depolarizációnak megfelelő EEG eltérést, míg kontroll fejfájásmentes csoportban 0%-os EEG eltérés gyakoriságot várunk. Ekkora különbség kimutatásához (Fisher-féle egzakt próbát alkalmazva) szokásosnak mondható 5%-os szignifikancia szinten, 80%-os erő (power,  $1-\beta$ ) mellett csoportonként 6-6 páciens bevonása szükséges. A mintaelemszám-becslést a P-S Power and Sample size 3.0 statisztikai programmal végeztük.

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, 2022. augusztus 16.

  
dr. Lückl János  
neurologus szakorvos  
kérelmező neve és aláírása

  
Prof. Dr. Klivényi Péter  
intézetvezető neve és aláírása