

A motoros hálózati aktivitás dinamikájának változása szubtalamikus stimuláció hatására Parkinson-kórban

Doktori értekezés

Dr. Berki Ádám József

Semmelweis Egyetem

Szentágotthai János Idegtudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Tamás Gertrúd, PhD, habilitált egyetemi docens

Hivatalos bírálók:

Dr. Hajnal Boglárka Zsófia, PhD, egyetemi tanársegéd

Dr. Juhász Annamária, PhD, egyetemi tanársegéd

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Bereczki Dániel, MTA doktora, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Kelemen Andrea, PhD, egyetemi tanársegéd

Prof. Dr. Hangya Balázs, DSc, egyetemi tanár

Budapest

2026

1. Bevezetés

A Parkinson-kórban alkalmazott kétoldali szubtalamikus mélyagyi stimuláció (deep brain stimulation, DBS) hatása a motoros hálózat dinamikájára még nem teljesen feltárt. A bradikinézia súlyosságát jelző biomarkerek azonosítása kulcsfontosságú lépés az adaptív DBS kifejlesztésében, amely tovább javíthatja a szubtalamikus magot célzó funkcionális idegsebészeti kezelésben részesülő, előrehaladott stádiumú Parkinson-kórban szenvedő betegek életminőségét.

A helyi mezőpotenciálok elemzésén alapuló korábbi kutatások összefüggést mutattak a szubtalamikus magban (subthalamic nucleus, STN) mérhető béta-sáv (13–35 Hz) fokozott spektrális teljesítménysűrűsége és a motoros tünetek súlyossága között. Csökkenést figyeltek meg dopaminerg kezelés után az alacsony béta-aktivításban (13–20 Hz) és az egyéni béta-csúcs köré szerveződő szűkebb béta-sávban (18–23 Hz) is. A kórosan magas béta-teljesítménysűrűség elsősorban a bazális ganglionokra jellemző, ugyanakkor a magas béta-aktivitás (21–35 Hz) az STN-t a primer motoros kéreggel (M1), a premotoros kéreggel (premotor cortex, PMC), valamint a szupplementer motoros aréával (SMA) összekötő hiperdirekt pályán alakul ki, és elsősorban DBS hatására mérséklődik.

A béta-oszcillációkkal ellentétben az M1 szintjén mérhető gamma-aktivitás (35–100 Hz, 50–200 Hz vagy akár 300–400 Hz) mozgás közben és DBS hatására fokozódik, ami ezen ritmus dopaminhiánnyal szembeni kompenzációs szerepére utal. A gamma sávon belül azonosított 60–90 Hz-es oszcilláció koherens

az STN-ben és a szenzomotoros kéregben, és teljesítménysűrűsége levodopa-bevitel vagy STN-stimuláció után megnő, valamint mozgás közben tovább fokozódik.

Elektroenkefalográfia (EEG) segítségével azonosított szubtalamo-kortikális alhálózatok beta- és gamma-oszcillációi nagy pontossággal előre jelezték a kézmozgások kinematikai paramétereinek változását, utalva arra, hogy egy, a hálózati aktivitás komplex elemzésén alapuló megközelítés hozzájárulhat az adaptív stimuláció fejlesztéséhez. Az egyes hálózatok béta- és gamma-oszcillációinak funkcionális kapcsoltságának, valamint a spektrális teljesítménysűrűségének mérése a fluktuáló és progresszív klinikai állapottal koherens és optimális biomarkerként szolgálhat.

Az alacsony és magas béta-, illetve gamma-sávok stimulációval összefüggő változása nem teljesen feltárt a kiterjesztett motoros kérgi és bazális ganglionokat is magában foglaló hálózatokban. Az eddigi vizsgálatok döntő többsége a perioperatív időszakban készült, azonban az elektródabeültetés okozta léziós hatás rontja ezen felvételek értékelhetőségét. Szubtalamikus helyi mezőpotenciálokat rögzítettek évekkel az elektródabeültetés után, impulzusgenerátor cseréje során, vagy jelrögzítésre alkalmas stimulátor elektródákkal, azonban ezen mérések során a motoros kéreg aktivitását nem értékelték. Az EEG biztonságos módszer, mely alkalmas lehet krónikusan stimulált betegek esetében a szubtalamo-kortikális kapcsolatok és az kérgen belüli folyamatok változásait részletesen feltérképezni.

Korábbi tanulmányok elsősorban egyszerű motoros feladatokon keresztül vizsgálták a bradikinézia patofiziológiáját. Ezzel szemben a mindennapi mozgási feladatok — köztük az írás vagy rajzolás — közben mért motoros hálózati aktivitás dinamikájának elemzése előrelépést jelenthet a DBS hatásmechanizmusának feltárásában, elősegítve az adaptív DBS-rendszerek kialakítását.

2. Célkitűzések

Szubtalamikus stimulációval kezelt Parkinson-kórban szenvedő betegeket vizsgáltunk 64 csatornás elektroencefalográfiával, miközben a betegek összetett mozgásokat végeztek a súlyosabb fokban érintett kezükkel. Azt vizsgáltuk, hogyan befolyásolja a kortiko-szubkortikális hálózat aktivitását a stimuláció intenzitásának módosítása spirálrajzolás során.

Fő célkitűzéseim a következők:

1. Fokozatosan növekvő intenzitású szubtalamikus stimuláció hatásának meghatározása a spirálrajzolás paramétereire.
2. Olyan összetett kézmozgások kivitelezésében szerepet játszó oszcillációk azonosítása, amelyek stimulációfüggő aktivitása előre jelezheti a bradikinézia enyhülését.
3. A hálózati csomópontok közötti kapcsolatok stimulációval és kézmozgással összefüggő változásainak feltárása.

Ezen célkitűzések a bradikinéziával összefüggést mutató és annak változását előrejelző biomarkerek azonosítására irányulnak, melyek a visszacsatolásos DBS hatékonyságát javíthatják.

3. Módszerek

Harmincnyolc idiopátiás Parkinson-kórral diagnosztizált, legalább egy éve kétoldali szubtalamikus stimulációs kezelésben részesülő beteget vontunk be a vizsgálatba. A szükséges etikai engedélyt az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága hagyta jóvá (referenciaszám: 080958/2015/OTIG), a résztvevők tájékoztatást követően aláírták a beleegyező nyilatkozatot. A beválasztott betegek akinetikus-rigid Parkinson-kórban szenvedtek, vezető tüneteik közé a bradikinézia és a rigiditás. A vizsgálatba nem vontunk be mozgásszervi rendellenességgel vagy demenciával diagnosztizált betegeket. A motoros teljesítményt a Hoehn–Yahr-skála, a Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) és a Nemzetközi Parkinson- és Mozgászavar Társaság (International Parkinson and Movement Disorders Society, MDS) által kiadott MDS–UPDRS skála motoros része alapján értékeltük.

A műtét előtti kivizsgálást a CAPSIT-protokoll előírásainak megfelelően végeztük. A preoperatív kontrasztanyagok koponya-MRI vizsgálat 3T Philips Achieva készüléken készült el. A stimuláló elektródákat standard sztereotaxiás eljárással ültették be mikroelektródás regisztráció és klinikai tesztelés segítségével, miközben a betegek éber állapotban voltak. Ezt követően

impulzusgenerátort helyeztek be teljes narkózisban. Sem sebészeti, sem hardverrel kapcsolatos szövődmény nem alakult ki.

Az aktív kontakt helyzetének meghatározásához a posztoperatív koponya-CT vagy MRI-felvételeket lineáris koregisztrációval illesztettük a preoperatív T1-súlyozott MRI-képekhez. Az aktív kontaktpontok és az STN motoros szegmentumának középpontja közötti távolságot euklideszi vektorszámítással határoztuk meg.

Tizenkét órás gyógyszermegvonást követően (MED OFF) a bradikinéziát mértük le kvantitatív módszerrel, a Kinesia Motion Sensor System segítségével, minden beteg esetében. A mérést a stimuláció kikapcsolt állapotában (STIM OFF) és kontralaterális stimuláció alatt végeztük (egy optimális elektróda kontakt volt ingerelve, mely korábban a leghatékonyabbnak bizonyult). Az áramerősséget 0,5 mA és 4 mA között változtattuk 0,5 mA-os léptékkel. A Kinesia rendszer sebességre, amplitúdóra és ritmusra vonatkozó alpontszámait minden beteg és stimulációs szint esetében kiszámítottuk. Az összesített Kinesia-pontszámok alapján az ellenoldali stimuláció négy szintjét határoztuk meg: 0 (OFF), 1 (enyhe), 2 (közepes) és 3 (maximális javulás mellékhatások nélkül). A stimulációs feszültséget az impedancia alapján átszámítottuk áramerősségre.

Az előmérést követő napon, 12 órás gyógyszermegvonás után végeztük el a fő mérést. A betegek egy asztalnál ülve Archimédész-spirálokat rajzoltak a súlyosabb fokban érintett kezükkel: ötször ideális sémát követve, valamint ötször szabadon, mind a négy stimulációs szint mellett. A méréshez vezetékek

nélküli digitális tollat és táblagépet használtunk, amely 2540 lpi felbontással, 100 Hz mintavételi frekvenciával és 1024 nyomásszinttel működött. A spirálokat az érintett kéztől függően az óramutató járásával megegyező (jobb kéz) vagy ellentétes irányban rajzolták (bal kéz) a vizsgálatban résztvevő betegek. A táblagépet USB-kábellel csatlakoztattuk egy számítógéphez. A kinematikai adatpontokat a Neuroglyphics szoftver segítségével rögzítettük. A mozgások kezdetét és végét offline jelöltük meg. A szoftver deriváltakat számított, melyek segítségével meghatároztuk a tangenciális sebességet és annak entrópiáját. A további elemzésekhez az egyes stimulációs szinteken rajzolt öt spirál paramétereinek átlagát használtuk fel.

EEG-felvételt rögzítettünk, miközben a betegek öt darab spirált rajzoltak szabadon, valamint egy másik felvételt, miközben sémát követve rajzoltak. Ezt a két fájlt mind a négy stimulációs beállítás mellett rögzítettük (betegenként 4×2 fájl). A jeleket 64 csatornás EEG-rendszerrel rögzítettük 2500 Hz mintavételi frekvenciával. Az előfeldolgozást MATLAB és BrainVision Analyzer szoftverek segítségével végeztük. Az előfeldolgozást végzők számára a stimulációs szintek ismeretlenek voltak. Az offline EEG feldolgozáshoz átlagos referenciát használtunk, mely az összes aktív elektróda pillanatnyi feszültségének átlagát veszi referenciául, matematikailag közel áll egy ideális, semleges ponthoz, és jól tükrözi az agy teljes elektromos mezejét. Ezt követően az adatokat negyedrendű Butterworth-szűrővel szűrtük: 0,5 Hz-es felüláteresztő és 300 Hz-es aluláteresztő szűrést alkalmaztunk, majd 50, 100 és 150 Hz-en notch-szűrést végeztünk. A következő lépésben egy MATLAB-algoritmussal

eltávolítottuk a DBS-hez kapcsolódó zajt, illetve az adatokat független komponens analízisnek (independent component analysis, ICA és inverz ICA) vetettük alá az izom-, pislogási, szemmozgási és hálózati műtermékek eltávolítása céljából. Átlagosan a 64 komponensből 6 komponenszt vetettünk el [$6,19 \pm 1,17$ (átlag $\pm$ szórás)], ebből DBS-artefaktum: $2 \pm 2,21$; szemartefaktum: $1 \pm 1,05$; hálózati zaj: $2 \pm 0,74$; izomartefaktum: $1 \pm 0,31$. A fennmaradó artefaktumokat vizuálisan ellenőriztük és eltávolítottuk. Az utolsó lépésben egy adott stimulációs szinten az öt spirál rajzolása során rögzített EEG-adatokat összefűztük a további statisztikai elemzéshez.

A következő lépésekben forráslokalizációt végeztünk a Brainstorm neuroinformatikai szoftver segítségével. Ennek célja az elektromos potenciálkülönbségeket előállító források lokalizálása volt, amelyet az irodalom inverz problémának nevez meg. Az inverz probléma megoldásának első lépéseként egy forward modellt hoztunk létre, amellyel ismert tulajdonságú dipólusok felszíni jelekhez való hozzájárulását adhatjuk meg. Ehhez az individuális T1-súlyozott MRI-képeket egy standard anatómiai referenciakerethez, az MNI (Montreal Neurological Institute) térbe igazítottuk, majd a szöveteket fehérállományra, szürkeállományra, agygerincvelői folyadékra, koponyára és fejbőrre szegmentáltuk háromdimenziós hálók (tetraéderek) formájában. Így egy realisztikus fejmodellt hoztunk létre, figyelembe véve a fej geometriáját és a különböző szövetek elektromos vezetőképességét: fehérállomány: 0,14 S/m, szürkeállomány: 0,33 S/m, agygerincvelői folyadék: 1,79 S/m, koponya: 0,008 S/m és fejbőr: 0,43 S/m. A tetraéderekhez

dipólusokat rendeltünk végeselem-módszerrel, létrehozva egy dipólusmátrixot (a „lead-field” mátrix). Miután meghatároztuk, hogy x forráspontból származó y_1 tulajdonságú dipólus milyen, a felszínen mérhető z_1 potenciálkülönbséget eredményez, megadható volt, hogy egy általunk mért z_2 felszíni potenciálkülönbség milyen x forráspontban található y_2 tulajdonságú dipólusból származik. Ehhez a „linearly constrained minimum-variance beamforming” technikát alkalmaztuk. Ez minden vizsgált ponthoz egy súlyvektort rendel, amely a felszíni jelek lineáris kombinációját adja. Ezeket a súlyokat úgy optimalizálja, hogy egy adott helyről érkező forrás jele torzítás nélkül megmaradjon, miközben a kimeneti variancia (azaz a zaj és más források hozzájárulása) minimális legyen. Az STN mellett a következő kérgi területekről származtattuk a forrásjelet: M1, PMC, SMA, pre-SMA, dorsolaterális prefrontális kéreg (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC) és a vizuális kéreg (visual cortex, VC).

A spektrális analízist Welch-féle módszerrel végeztük, 50%-os átfedéssel, 1 másodperces Hamming-ablakolt szegmenseken, a műtermékektől megtisztított EEG-felvételeken. Az szakaszok átlagos hossza $64,7 \pm 23,7$ s volt. A spektrális teljesítményt négy frekvenciasávban számítottuk ki: alacsony béta (13–20 Hz), magas béta (21–30 Hz), alacsony gamma (31–60 Hz) és magas gamma (61–100 Hz), nyolc agyi régióban. Az értékeket mind a kontralaterális, mind az ipszilaterális oldalon elemeztük.

Gépi tanulási algoritmus segítségével („support vector machine”) megvizsgáltuk, hogy a teljesítménysűrűségek változása

miképpen jelzi előre a rajzolási sebesség változását. Annak meghatározására, hogy az egyes régiókból származó forrásteljesítmény-jellemzők milyen mértékben járultak hozzá a predikcióhoz, a Shapley-értékeken alapuló eljárást alkalmaztuk.

Az egyes régiók (M1, SMA, DPMC, VPMC és az STN) oszcillációi között konnektivitást számoltunk generalizált parciális irányított koherencia (generalized partial directed coherence, gPDC) módszert alkalmazva. A gPDC-módszer transzformált többváltozós autoregresszív együttthatók segítségével kvantifikálja a közvetlen oksági kapcsolatokat. Ez a módszer figyelembe veszi az eredeti jel varianciáját és egy normalizációs tényezőt vezet be, amely az A régióból a B régió felé irányuló oszcilláció arányát írja le az A régióból kiáramló összes oszcillációhoz viszonyítva. A gPDC-t az alacsony béta-, magas béta-, alacsony gamma- és magas gamma frekvenciatartományokban becsültük meg.

Az adatelemzést a TIBCO Statistica 14.0.1 verziójú statisztikai szoftverrel végeztük. Az adatok normáloszlását Kolmogorov–Smirnov-próbával ellenőriztük. A leíró statisztikákat az adatok eloszlásának megfelelően adtuk meg. Ismételt méréses varianciaanalízist (repeated measures analysis of variance, ANOVA) alkalmaztunk annak érdekében, hogy meghatározzuk, az egyes stimulációs szintek között vannak-e különbségek a spirálparamétereket, a teljesítményssűrűséget és a konnektivitási erősségeket illetően. A grafomotoros feladatok esetében a csoporton belüli faktorok a következők voltak: FELADAT (séma szerinti és szabad spirálrajzolás), STIMULÁCIÓS SZINT (0–3).

A spektrális teljesítménysűrűség esetén a következő csoporton belüli faktorokat használtuk: FELADAT, FREKVENCIASÁV (alacsony béta, magas béta, alacsony gamma és magas gamma), RÉGIÓ (M1, DLPFC, VPMC, DPMC, pre-SMA, SMA, VC, STN), FÉLTEKE (azonos- és ellenoldali), STIMULÁCIÓS SZINT. A konnektivitási analízis esetében a VIZSGÁLT OLDAL (bal és jobb) csoportok közötti faktorként szerepelt, míg a csoporton belüli faktorok a FELADAT, FREKVENCIASÁV, RÉGIÓPÁROK (M1, SMA, VPMC, DPMC és STN között) és STIMULÁCIÓS SZINT (0–3) voltak. A tangenciális sebesség és a sebesség entrópiájának változási ütemét összehasonlítottuk a kétféle spiráltípus között páros t-próbával, illetve Wilcoxon előjeles rangpróbával. A statisztikai szignifikanciaszintet $p < 0,05$ értékben határoztuk meg.

4. Eredmények

A vizsgálatban 24 férfi és 14 nő vett részt, átlagéletkoruk $65,6 \pm 7,38$ év (átlag $\pm$ szórás) volt. A vizsgált aktív kontakt távolságai a dorsolaterális STN középpontjától a következők voltak: X: $1,04 \pm 0,66$ mm; Y: $2,46 \pm 1,33$ mm; Z: $1,25 \pm 1,1$ mm; 3D-távolság: $0,77 \pm 0,76$ mm. A különböző stimulációs szintek áramerősségei a következők voltak: 0. szint: 0 mA, 1. szint: $1,25 \pm 0,58$ mA, 2. szint: $2,32 \pm 0,73$ mA és 3. szint: $2,99 \pm 0,84$ mA.

Egyetlen spirál megrajzolásához szükséges átlagos idő $14,3 \pm 6,42$ s volt, míg öt spirál megrajzolásához átlagosan $64,7 \pm 23,71$ s kellett. Az átlagos tangenciális sebesség magasabb volt a szabadon rajzolt spiráloknál, a séma szerint rajzolt spirálokhoz

képest (ismételt méréses ANOVA; FELADAT faktor: $F_{1,37} = 33,40$, $p < 0,0001$). A sebesség fokozatosan nőtt a stimuláció intenzitásának emelésével mind a szabadon, mind a séma szerint rajzolt spirálok esetében (STIMULÁCIÓS SZINT faktor: $F_{3,111} = 27,43$, $p < 0,001$). Az átlagos tangenciális sebesség növekedésének üteme magasabb volt a szabadon rajzolt spirálok esetében (nem normális eloszlás, Wilcoxon előjeles rangpróba, $p = 0,0035$). A sebesség entrópiája alacsonyabb volt a szabadon rajzolt spirálok esetében (FELADAT faktor: $F_{1,37} = 14,95$, $p < 0,0001$). Mindkét típusú feladatban csökkent a sebesség entrópiája a stimuláció bekapcsolásakor, azonban nem változott párhuzamosan a stimuláció intenzitásának további növelésével (STIMULÁCIÓS SZINT faktor: $F_{3,111} = 12,74$, $p < 0,001$). A sebesség entrópiájának csökkenési üteme nem különbözött a két rajzolási típus között (normális eloszlás, páros t-próba, $p > 0,05$).

Mind a szabad, mind pedig a séma szerinti spirálrajzolás során az egyes frekvenciasávok spektrális teljesítménysűrűsége szignifikáns változott, amikor a mozgással ellenoldali (stimulációval azonos oldali) stimulációs intenzitást módosítottuk; a változás megfigyelhető volt a kérgi területeken (M1, DPMC, VPMC, SMA, pre-SMA, DLPFC) és az STN-ben egyaránt (RÉGIÓ $\times$ FREKVENCIASÁV $\times$ FÉLTEKE $\times$ STIMULÁCIÓS SZINT effektuson belüli interakciók: szabadon rajzolt spirál: $F_{24,432} = 1,8$, $p = 0,012$; követett feladat: $F_{24,456} = 2,4$, $p = 0,0002$). A stimuláció intenzitásának növelésével mind az alacsonybéta-, mind a magasbéta-aktivitás fokozatos csökkenését figyeltük meg, amelyet az alacsonygamma- és magasgamma-aktivitás fokozatos növekedése kísért.

Mindeközben a mozgással azonos oldali (a stimulációval ellenoldali) területek spektrális teljesítménysűrűsége nem változott a DBS intenzitásának változásával. Kontroll régióként a látókérget választottuk, mivel az nem kapcsolódik motoros aktivitásokhoz; sem a béta-, sem a gamma-sáv aktivitása nem változott a stimuláció intenzitásának módosításával.

Megvizsgáltuk, hogy a motoros kéregben és az STN-ben látott béta- és gamma-aktivitás változása alapján előre jelezhető-e a spirálrajzolás sebességének változása. Az előrejelzés pontossága az R^2 -érték szerint a következő volt: szabadon rajzolt spirál esetében $R^2 = 0,63 \pm 0,1$; séma szerint rajzolt esetén $R^2 = 0,71 \pm 0,03$. Az átlagos abszolút SHapley Additive exPlanations (SHAP) értékek alapján azonosítottuk azokat a legfontosabb jellemzőket, amelyek befolyásolták az SVM-modell stimuláció által kiváltott változásra vonatkozó előrejelzését. Szabadon rajzolt spirálok esetében a magas béta-aktivitás a DLPFC-ben, a DPMC-ben és az M1-ben kulcsfontosságú tényezőnek bizonyult, míg a magas gamma-aktivitás az M1-ben, az SMA-ban és a DLPFC-ben szintén képes volt előrejelezni a rajzolási sebesség változását (SHAP-érték = 0,019). A séma szerint rajzolt spirálok esetében nem találtunk olyan elemeket, melyek a sebesség változását előrejelezni képesek.

A stimuláció intenzitásának növelésével mind a spontán, mind a séma szerinti spirálrajzolás esetében csökkent a koherencia a magas béta frekvenciasávban az STN és a kérgi területek (M1, SMA, VPMC és DPMC) között, bidirekcionálisan (STN $\rightarrow$ motoros kéreg: STIMULÁCIÓS SZINT faktor: $F_{3,68} = 84,17$, $p <$

0,0001; motoros kéreg → STN: STIMULÁCIÓS SZINT faktor: $F_{3,68} = 19,07$, $p < 0,0001$). Ezzel egyidejűleg a koherencia nőtt a magas gamma frekvenciasávban az M1 és a premotoros kérgi területek (SMA, VPMC és DPMC) között mindkét irányban (M1 → premotoros kérgi területek: STIMULÁCIÓS SZINT faktor: $F_{3,68} = 49,93$, $p < 0,0001$; premotoros kérgi területek → M1: STIMULÁCIÓS SZINT faktor: $F_{3,68} = 62,88$, $p < 0,0001$), azonban az STN és a motoros kérgi területek között nem változott egyik irányban sem ($p > 0,05$). Az elemzett régiópárokból az alacsony béta- és alacsonygamma-frekvenciasávokban nem volt stimuláció által kiváltott változás a koherencia mértékében (minden összehasonlításban $p > 0,05$). Nem volt szignifikáns különbség a spontán rajzolt és séma szerint rajzolt spirálok alatt mért koherenciaértékek között (FELADAT faktor: $F_{1,15} = 0,029$, $p > 0,05$). Összehasonlítottuk a vizsgált bal (24 beteg) és a vizsgált jobb féltekékben (14 beteg) mért koherenciát is, azonban nem találtunk különbséget a két csoport között (VIZSGÁLT OLDAL faktor: $F_{1,22} = 0,34$, $p > 0,05$).

5. Következtetések

Vizsgálatunk alapján elmondhatjuk, hogy komplex kézmozgást végző Parkinson-kóros betegekben a szubtalamikus stimuláció frekvenciaspecifikus hatást fejt ki a szubtalamo-kortikális hálózatra.

1. A szubtalamikus stimuláció csökkenti a kórosan fokozott, hiperdirekt pályához kapcsolódó magas béta-sávú konnektivitást a szubtalamikus mag és a motoros kérgi régiók (M1, SMA,

DPMC, VPMC) között, ami arra utal, hogy a hiperdirekt pálya a DBS egyik fő célpontja. Vizsgálatunk elsőként igazolta, hogy ezen változás bidirekcionális.

2. A szubtalamikus stimuláció javítja a kommunikációt a kérgi motoros régiók között, ami valószínűleg hozzájárul a motoros hálózat hatékonyabb működéséhez és klinikai javuláshoz vezet.

3. A spirálrajzolás sebessége fokozatosan javult a stimuláció intenzitásának növelésével.

4. A stimuláció intenzitásának növelése csökkentette a béta-sáv aktivitását és erősítette a gamma-oszcillációkat mind a szubtalamikus magban, mind a motoros kérgi területeken, alátámasztva azt a korábbi felvetést, miszerint a hatékony DBS a motoros hálózatot a kóros béta-szinkronizációból egy prokinetikus gamma-aktivitás felé tolja el.

5. A primer motoros kérget is magában foglaló hálózatok magas béta- és magas gamma-oszcillációi jelezték előre a legpontosabban a spontán rajzolt spirálok esetében a rajzolás sebességének javulását, kiemelve ezek jelentőségét mint a bradikinézia súlyosságának és a kezelésre adott válasznak potenciális biomarkerei.

6. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a szubtalamikus és kérgi aktivitás együttes monitorozása előrelépés lehet az adaptív DBS kialakításában. Ugyanakkor nagyobb betegszámú vizsgálatokra és helyi mezőpotenciál-méréseken alapuló vizsgálatokra van szükség eredményeink megerősítéséhez.

6. Saját publikációk

A disszertációhoz kapcsolódó publikációk jegyzéke

Berki ÁJ, Ding H, Palotai M, Halász L, Erőss L, Fekete G, Bognár L, Barsi P, Kelemen A, Jávör-Duray B, Pichner É, Muthurman M, Tamás G. Subthalamic stimulation evokes hyperdirect high beta interruption and cortical high gamma entrainment in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis.* 2025;11(1):95.

IF: 8,2

A disszertációhoz nem kapcsolódó publikációk jegyzéke

1. Papp AK, Berki ÁJ, Vinnai P, Ajtay A, Bereczki D, Erőss L, Tamás G. Prevalence estimation of essential tremor in Hungary between 2010 and 2020 based on the National Health Insurance Fund Database. *Sci Rep.* 2025;15(1):28560.

2. Takács TT, Magyar-Stang R, Szatmári S, Sipos I, Saftics K, Berki ÁJ, Évin S, Bereczki D, Varga Cs, Nyilas N, Bíró I, Barsi P, Magyar M, Maurovich-Horváth P, Böjti PP, Pásztor M, Szikora I, Nardai S, Gunda B. Workload and clinical impact of MRI-based extension of reperfusion therapy time window in acute ischaemic stroke-a prospective single-centre study. *Geroscience.* 2025;47(4):6005–13.

3. Kiss R-J, Nagy ZA, Szentes Á, Csüdör Á, Máthé A, Makó H, Bomher E, Berki Á J, Gáll Zs, Szilágyi T, Orbán-Kiss K. In vitro modulation of seizure-like activity with beta-cyclodextrin-complexed rufinamide. *Acta Marisiensis - Seria Medica*. 2024;70(3):135–40.
4. Végh J, Berki ÁJ. Revisiting neural information, computing and linking capacity. *Math Biosci Eng*. 2023;20(7):12380–403.
5. Takács TT, Berki ÁJ, Böjti PP, Stang R, Fritz-Reunes PA, Schnekenberg L, Siepmann T, Pintér A, Szatmári Sz, Bereczki D, Gunda B. The impact of SARS-CoV-2 infection on the outcome of acute ischemic stroke-A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2023;18(3):e0282045.
6. Végh J, Berki ÁJ. On the Role of Speed in Technological and Biological Information Transfer for Computations. *Acta Biotheor*. 2022;70(4):26.
7. Végh J, Berki ÁJ. Towards Generalizing the Information Theory for Neural Communication. *Entropy (Basel)*. 2022;24(8).
8. Mihály I, Molnár T, Berki ÁJ, Bod RB, Orbán-Kis K, Gáll Z, Szilágyi T. Short-Term Amygdala Low-Frequency Stimulation Does not Influence Hippocampal Interneuron Changes Observed in the Pilocarpine Model of Epilepsy. *Cells*. 2021;10(3).

9. Mihály I, Orbán-Kis K, Gáll Z, Berki ÁJ, Bod RB, Szilágyi T. Amygdala Low-Frequency Stimulation Reduces Pathological Phase-Amplitude Coupling in the Pilocarpine Model of Epilepsy. *Brain Sci.* 2020;10(11).
10. Berki ÁJ, Benkő Cs, Székely E, Sász ÉI, Vas KE. Incidence of multidrug-resistant bacteria in tracheal secretions from critically ill patients in the intensive care unit. *Bulletin of Medical Sciences.* 2020;93(2):77–83.
11. Mihály I, Bod RB, Orban-Kis K, Berki ÁJ, Szilagyi T. The Effect of Deep Brain Stimulation on High Frequency Oscillations in a Chronic Epilepsy Model. *Bulletin of Medical Sciences.* 2020;93(2):63–70.
12. Mihály I, Berki ÁJ, Szilagyi T, Bod RB, Gáll Z, Orban-Kis K. The effect of amygdala low-frequency stimulation on inter-hippocampal connectivity in the pilocarpine model of epilepsy. *Acta Medica Marisiensis.* 2021;67.