

Electrophysiological investigations in neurosurgically treated movement disorders

Ph.D. thesis

Dr. Norbert Kovács

University of Pécs
Faculty of Medicine
Pécs
2008

Doctorial School leader: Prof. Judit Nagy

Program leader: Prof. Sámuel Komoly

Tutor: Dr. Ferenc Nagy

Table of contents

TABLE OF CONTENTS	2
ABBREVIATIONS	2
INTRODUCTION AND AIMS.....	3
IMPACT OF ABLATIVE TREATMENTS ON TREMOR CHARACTERISTICS	5
BILATERAL EFFECTS OF UNILATERAL DEEP BRAIN STIMULATION	8
DEEP BRAIN STIMULATION AND LONG-LATENCY EVENT-RELATED POTENTIALS.....	11
CONCLUSIONS	15
ACKNOWLEDGEMENTS	16
BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK.....	17
ABLATÍV IDEGSEBÉSZETI BEAVATKOZÁSOK HATÁSA A TREMOROK JELLEMZŐIRE	19
EGYOLDALI MÉLY AGYI STIMULÁCIÓ KÉTOLDALI HATÁSA	22
MÉLY AGYI STIMULÁCIÓ HATÁSA A KOGNITÍV KIVÁLTOTT POTENCIÁLOKRA	25
KÖVETKEZTETÉSEK.....	29
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	30
PUBLICATIONS.....	31

Abbreviations

AD	Analog-to-digital conversion or analog-to-digital converter
DBS	Deep brain stimulation or deep brain stimulator
DBS-OFF	State when the deep brain stimulation is turned off
DBS-ON	State when the deep brain stimulation is turned on
EEG	Electroencephalography
EMG	Electromyography
ERPs	Event-related potentials
ET	Essential tremor
GPI	Internal segment of globus pallidus
HFS	High-frequency stimulation
MRI	Magnetic resonance imaging
PD	Idiopathic Parkinson's disease
sEMG	Surface electromyography
STN	Subthalamic nucleus
TR	Tremor reduction, the quotient of preoperative and postoperative tremor intensity
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
Vim	Ventral intermediate nucleus of thalamus

Introduction and aims

Owing to the introduction of stereotactic functional neurosurgical techniques, several, previously uncontrollable degenerative disorders have become treatable. Both the lesioning (ablation) and the high frequency stimulation (HFS) of certain deep brain nuclei with pathological over-activity may result in improvement of symptoms.

During **ablation**, first a temporary thermocoagulation (40 Celsius) and subsequently permanent lesion (60 Celsius) is performed over the surgical target. Therefore, the physical destruction of pathologically overactive areas results in symptomatic relief in case of ablative treatment. Because these lesions also affects the white matter (e.g. corticobulbar tracts) to some extent, bilateral ablative procedures quite often produce dysphagia, dysarthria and other permanent side-effects.

Conversely, during HFS, **high-frequency (>100 Hz) stimulation** is initiated over the target area resulting in functional inhibition by the means of implanted electrodes. Because HFS does not produce large destructions in the brain, the functional inhibition may be stopped anytime by switching off the stimulation. Therefore, HFS is considerably safer, but more expansive method to treat certain movement disorders and psychiatric conditions than ablation. Further advantage is that the stimulation settings may be adapted later to obtain the optimal efficacy. Most of the side-effects related to HFS may be treated by changing the stimulation parameters and permanent morbidity develops quite rarely.

Clinically HFS can be obtained by the implantation of deep brain stimulator (DBS). The indications for DBS are continuously growing: currently the Food and Drug Administration approved this technique for the treatment of tremor, Parkinson's disease (PD), obsessive-compulsive disorders and dystonia. Furthermore, it seems to be a promising tool for the improving certain epileptic disorders, neuropathic pain, Gilles de la Tourette's syndrome and tardive dyskinesias according to preliminary studies.

To this time there are three conventional targets to treat various types of movement disorders. These targets play different pathophysiological roles; therefore, either the ablation or the HFS of these deep brain nuclei has different clinical consequences.

1. **Ventral intermediate nucleus of thalamus (Vim)**. The ablation (thalamotomy) or the DBS of Vim has been shown to markedly improve several types of tremor. Although, it also improves Parkinsonian tremor, this does not significantly improve other features of PD, such as rigidity, bradykinesia, and dyskinesia. However, Vim is a good target to treat essential tremor.
2. **Internal part of globus pallidus (GPi)**. The ablation (pallidotomy) and the GPi DBS have a well demonstrated effect on various motor-related symptoms of PD. Owing to the inefficacy to improve bradykinesia, the higher stimulation voltages required to achieve similar therapeutic effect and the lack of possibility to decrease the dose of antiparkinsonian medication, bilateral GPi stimulation is at disadvantage in treating PD. Nowadays, the stimulation of GPi plays a crucial role in the treatment of various primary and secondary dystonias.

4.

3. **Subthalamic nucleus (STN).** The ablation (subthalamotomy) and the DBS of STN is the ultimate solution for improving drug-refractory, advanced stage PD. It is the only target which has an impact simultaneously on all cardinal features of PD, the bradykinesia, rigidity and tremor.

Newer surgical targets are approaching; however, the efficacy and safety of these methods are still under investigation. The stimulation of **pedunculopontine nucleus (PPN)** seems to be effective in Parkinsonian gait disturbances and the **ventral oral anterior (Voa)** and **posterior (Vop)** nuclei might improve the Holmes tremor and certain dystonic disorders.

In the Department of Neurology, University of Pécs, with the technical help of Ferenc Nagy and Lóránd Kellényi, I introduced the electrophysiological analysis of tremors in 1999. I also developed software for recording and analyzing simultaneous accelerometric, surface electromyographic, electroencephalographic and video recordings.

The primary aim of my research activity was to analyze various effects of functional neurosurgical surgeries on movement disorders, such as

- evaluating the effects of neurosurgical treatments on various tremor characteristics,
- investigating the possibility of bilateral tremor reductive effect of unilateral thalamic (Vim) deep brain stimulation,
- analyzing the alterations in long-latency event-related potentials during deep brain stimulation, and
- studying the tremor genesis.

Impact of ablative treatments on tremor characteristics

Learning the pathophysiology of the basal ganglia, introducing the method of target localization based on magnetic resonance imaging (MRI) and applying stereotactic considerably improved the efficacy of functional neurosurgical treatments. Despite careful patient selection and precise target localization, the occurrence of ineffective surgeries after ablative treatments is relatively high: it can exceed 10-15%. Even in the cases of ineffective surgeries, a major clinical improvement can usually be detected during and immediately after the operation and the worsening becomes obvious only after a few weeks.

In the background of the surgical inefficacy, pathophysiological, rather than methodological causes are suspected. The sole introduction of an electrode into a pathologically overactive target area results in temporary clinical improvement, even if no ablation is performed. This phenomenon is called as microlesioning effect. Because there is no available method, which is capable to make distinction between the permanent effects of ablation or the temporary effects of microlesioning-phenomenon, we aimed to find a biological marker to predict the long-term efficacy of ablative treatments as early as possible.

Materials and methods

Patients

The effect of 30 consecutive surgical procedures Parkinson's disease patients was evaluated in prospective, long-term follow-up measurements by using accelerometry (ADXL-105, Analog Devices, USA). All patients underwent functional neurosurgical treatments to relieve tremor between December 2001 and December 2003. The **baseline examination** was carried out 2 days before surgery. "**Short-term**" effect was evaluated by analyzing the postoperative tremor 2 days after the intervention. To examine "**long-term**" effects, recordings were made 3 months postoperatively.

During recordings, subjects were positioned in a straight back chair. Their forearms were pronated and supported at the ulnar styloid process, while wrists were slightly dangling and able to move freely. At each occasion, at least 10-15 minutes long recordings were converted by an A/D converter (Power 1401, Cambridge Electronic Design Ltd., UK) with the sampling frequency of 1 kHz. All subsequent analyses (e.g. artifact removal, digital filtering, and frequency calculations) were performed by using Spike2 software (Cambridge Electronic Devices Ltd., Cambridge, UK). The following parameters were evaluated:

1. **Tremor reduction (TR)**, the postsurgical improvement, was quantified by a relative value:

$$\text{Tremor reduction (TR)} = (\text{preoperative tremor intensity}) / (\text{postoperative tremor intensity}).$$

Consequently, larger TR value indicates more reduction in tremor and better surgical outcome.

2. **Tremor frequency** was determined by autocorrelation.

3. **Surgical outcome** was evaluated 6-12 months after the surgery by two independent investigators either as 'effective' or 'ineffective' based on the clinical symptoms

6.

Mann-Whitney test was applied to test statistical significance because the obtained values did not follow the normal distribution (SPSS v11; SPSS Inc., Chicago, USA). The level of statistical significance was set to 0.05.

Results

Evaluation of effective ablative treatments

Twenty-seven operations (90% of all operations) turned to be effective on a long term basis. The intensity of rest tremor became significantly lowered postoperatively ($p < 0.001$). Despite of the long-term efficacy, a statistically significant, but clinically irrelevant worsening could be observed between the short- and long-term tremor reduction values (TR: 47.5 vs. 29.6, respectively). (**Table 1**).

Rest tremor frequency increased with 2.2 Hz on an average ($p < 0.001$). The type of ablative treatment (pallidotomy vs. thalamotomy) did not have an influence on either the tremor reduction or the frequency increase. (**Table 1**).

Examination	Tremor reduction ^a		Frequency	
	Effective	Ineffective	Effective	Ineffective
Preoperative state	N/A	N/A	5.16 Hz	5.07 Hz
2 days postoperatively	47.5 ^b	53.3 ^b	7.36 Hz ^b	4.99 Hz ^c
3 months postoperatively	29.6 ^b	2.1 ^{b,c}	7.29 Hz ^b	5.12 Hz ^c

Table 1. Characteristics of postsurgical rest tremor after ineffective operations compared to effective interventions. The median values of tremor reduction and tremor frequency are compared between effective and ineffective neurosurgical interventions. For definitions of tremor characteristics and the efficiency of surgery refer to text.

^aPostoperative tremor reduction is given in a relative value.

^bStatistically significant change compared to presurgical value ($p < 0.01$)

^cStatistically significant difference compared to effective group ($p < 0.01$)

N/A = not applicable

Evaluation of ineffective ablative treatments

In three cases, the operation resulted in only a transient improvement, which means 10% of all interventions. On the second postoperative day, the clinical improvement was prominent, the short-term tremor reduction of ineffective treatments did not differ significantly from that of effective operations (TR: 53.3 vs. 47.5, $p = 0.08$). However, three months postoperatively the Parkinsonian symptoms reappeared and consequently the long-term TR values also worsened comparing to the short-term (2.1 vs. 53.3). (**Table 1**).

The frequency of rest tremor remained unchanged: Unlike in the case of effective treatments, no frequency increase could be detected comparing to the baseline (frequency change: -0.08 Hz, $p > 0.05$). (**Table 1**).

Discussion

In the present study we compared the effects of effective and ineffective ablative treatments on resting Parkinsonian tremor. The occurrence of ineffective treatments was 10%, which is acceptable according to the literature.

Our study demonstrated that in the cases of effective treatments there is a subclinical worsening in the first three postoperative months. The tremor on the 2nd postoperative day and the 3rd postoperative month seemed to be the same by physical examination; however, accelerometry detected a significant increase in intensity. This increase in tremor intensity was clinically negligible. In the background, we may postulate the effect of microlesioning-phenomenon, which might give an additional slight and transitory tremor reduction to the short-term effect of ablations. According to our results, the type of ablation (pallidotomy vs. thalamotomy) did not have any influence on either the tremor reduction or the frequency increase.

Interestingly, we could not identify any markers by physical examination to predict the long-term outcome. The postoperative short-term tremor reduction did not differ significantly between effective and ineffective treatments. The fundamental difference between the effective and ineffective treatments was the presence or the absence of frequency changes. While the frequency significantly increased after all effective treatments, it practically remained the same after all ineffective operations.

The frequency of pathological tremors within an individual is quite stable; it changes with only a few tenths of Hertz over years. Consequently, we may assume that the frequency increase observed after successful ablations is probably due to the ablation itself.

Previous studies demonstrated that after DBS the tremor frequency increased to a statistically significant extent. Two theories have been suggested to explain this phenomenon. According to the first theory, DBS itself is able to reset the frequency of certain central oscillator loops. Alternatively, DBS may suppress certain oscillators. Since we observed accelerometrically very similar effects of ablative treatments, suppression rather than resetting oscillators seems more probable.

Several theories suggest that the highly synchronized pathological tremor generators are superimposed on the physiological oscillators. Presumably, if the neurosurgical interventions (either ablations or DBS implantations) destruct the actions of these pathological oscillators, the physiological tremor generators come to the front resulting in higher tremor frequency.

However, **in the case of ineffective treatments**, the pathological oscillators are not destructed permanently, so they can continuously override physiological tremor generators. The unchanged tremor characteristics indicate that postsurgical tremor is still highly synchronized. The clinically well detectable short-term tremor reduction might be due to the microlesion-effect or microedema, which is able to temporarily decrease the intensity of tremor, but is not sufficient to alter other accelerometric properties (e.g. frequency).

To verify that the presence or absence of frequency increase is able to differentiate the effective ablations from the ineffective ones as early as during the operation, further studies are planned. If this method turns to be a useful method with good specificity and sensitivity, it may reduce the occurrence of ineffective surgeries worldwide.

Bilateral effects of unilateral deep brain stimulation

Unilateral DBS of the ventral intermediate thalamic nucleus (Vim) is a technique widely used to relieve various types of tremor. However, the question of whether this technique exerts exclusively a unilateral or a bilateral tremor-reducing effect remains open.

Methods

In a search for clinically bilateral effects, we reviewed all cases in which a unilateral Vim DBS had been implanted in the Departments of Neurology and Neurosurgery at the University of Pécs. Among the 16 cases involving thalamotomy and contralateral Vim stimulation, we found only a single case where the unilateral thalamic DBS had clinically improved both the bilateral limb and head tremor. We applied simultaneous surface electromyography (sEMG), accelerometry and video recording in order to evaluate the presence of an active tremor reduction on the nontarget (ipsilateral) side in this specific case.

The patient

The 55-year-old woman suffers from tremor related to biopsy-proven mitochondrial encephalomyopathy. At the age of 48, she experienced pharmaco-resistant bilateral, predominantly postural-kinetic limb and head tremor and several stroke-like episodes. The tremor affected the right side more seriously. Extensive examinations relating to the possibilities of Wilson's disease, Parkinson's disease, essential tremor, Holmes' tremor, psychogenic tremor and enhanced physiological tremor yielded negative results. As the handicapping bilateral tremor was pharmaco-resistant, left thalamotomy and subsequently right Vim DBS implantation were performed. With the stimulating parameters 0-C+, 130 Hz, 60 μ s, 1.4 V, permanent and pronounced tremor reduction was achieved.

Tremor recording

Four years after the DBS implantation, tremor was investigated in resting, postural and kinetic positions. During each session, measurements lasting 2-10 minutes were made with calibrated accelerometers (ADXL-105 and ADXL-320, Analog Devices Inc., USA). For bipolar sEMG, Ag/AgCl electrodes were applied to the belly and the tendon of flexor and extensor forearm muscles.

Data analysis

Electrophysiological data and the video recording were investigated simultaneously, similarly to video-EEG technique used in epilepsy monitoring. Technical artifacts were eliminated using Spike2 (version 6.03, Cambridge Electronic Design Ltd., UK). After digital filtering, sEMG recordings were rectified. Three parameters were determined:

- (1) The **frequency** of tremor was determined by analyzing autocorrelation curve.
- (2) The **intensity of tremor** was calculated by Fast Fourier Transform.
- (3) The **presence or absence of tremor-related bursts** on the sEMG signal was determined by both visual and cross-correlation analysis between the accelerometry and sEMG.

Results

If the **DBS was turned on**, no tremor could be detected visually in any of the examined positions and tremor-related burst activity was also absent on sEMG recordings.

After the **stimulator was turned off**, however, bilateral limb tremor and head tremor appeared on both sides (**Figure 1**). Furthermore, the intensity of right kinetic tremor was also much higher than that of left (1268 and 889 milli-g², respectively). Switching on DBS abolished the tremor bilaterally.

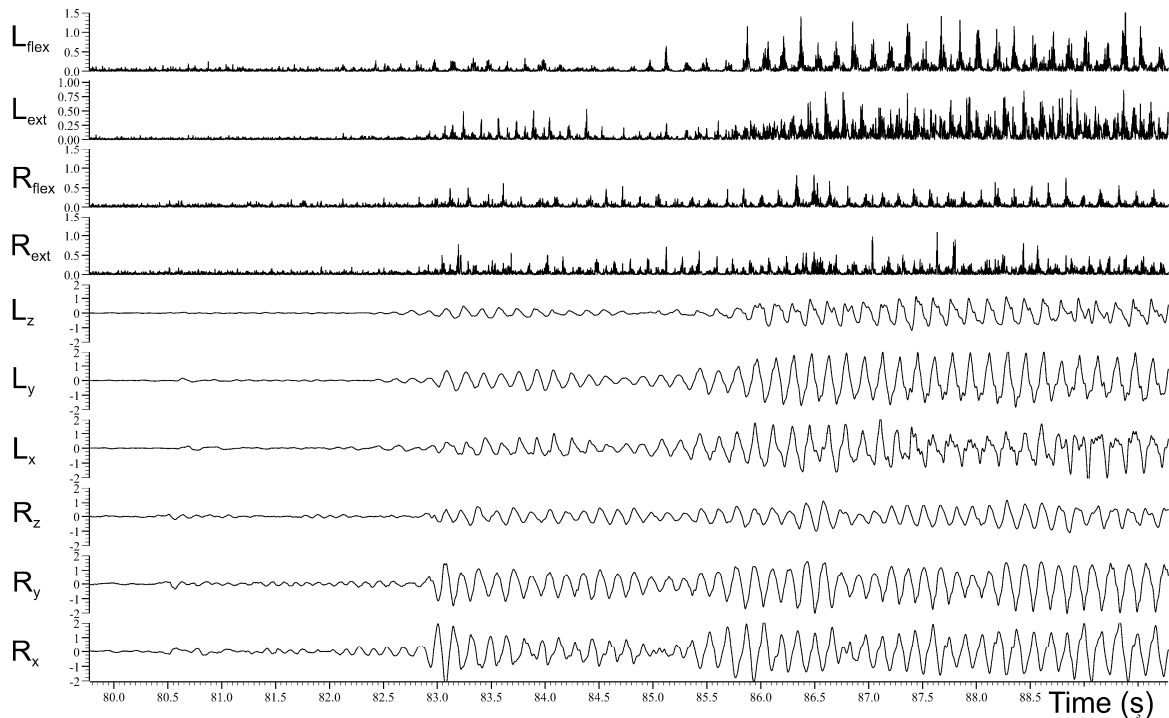


Figure 1. A simultaneous accelerometric and rectified surface EMG recording (sEMG) is presented. The right Vim DBS was turned off at 80.5 sec. L=left, and R=right side. In the accelerometric recordings, the indices x, y, z indicates the 3 different planes. Flex and ext denote sEMG of flexor and extensor forearm muscles. One y-axis unit equals with 1 gravity (9.807 m/s²).

Discussion

A recent paper by Chung and colleagues on the bilateral effects of unilateral subthalamic DBS described an approximately 20% reduction in the ipsilateral subscores of Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Their result inspired us to test whether unilateral Vim DBS might have a bilateral tremor-reducing effect. A review of all of our cases, revealed only a single instance, where unilateral thalamic stimulation after contralateral thalamotomy apparently caused clinically pronounced bilateral effects.

The electrophysiological examinations in this unique case indicated that the unilateral DBS definitely reduced the bilateral limb and head tremor:

1. After the right Vim DBS was turned off, moderate rest tremor appeared in both hands and the head. It might be hypothesized that the right-sided rest tremor could be the result of passive, mechanical effects of the left hand tremor, but the bursting of the right forearm muscles contradicts this.
2. While the right hand was carrying out the finger-to-nose maneuvers and the left hand was in the resting position, the kinetic tremor on the nontarget (right) side had a much higher intensity than that on target side. Similarly during writing and spiral-drawing with the right hand, the right kinetic

10.

tremor was more pronounced than the left rest tremor. Consequently, these right kinetic tremors cannot simply reflect the mechanical overflow from the tremor of the left limbs.

3. When the stimulator was turned on, head tremor also disappeared. Previous studies have clearly demonstrated that bilateral thalamic stimulation is usually required to achieve the most consistent improvement in this symptom.
4. Other previous studies have revealed that Vim DBS increases the tremor frequency. In our case, when the right Vim DBS was switched on, the frequencies of both hands increased.

The physical examination and the electrophysiological data suggest active oscillators behind the right hand tremor, which can be inhibited by the right Vim DBS; therefore, the unilateral Vim stimulation can induce bilateral effects. We cannot explain the exact mechanism underlying this phenomenon, and why it is manifested in only one subject and not in our other 15 patients with unilateral thalamotomy and contralateral Vim DBS. We can merely speculate that the mechanism underlying this phenomenon may be disease-specific (e.g. mitochondrial disorder) in our patient. Alternatively, it may reflect an individual anatomical variation of the interconnections between the two hemispheres, or may be a result of a combination of these mechanisms. The absence of similar phenomenon in the 15 other cases and the relatively low voltage level (1.4 V) used for stimulation may suggest the presence of an individual neuroanatomical constellation.

The better understanding of bilateral effect of unilateral DBS may result in better surgical targets and outcomes, consequently.

Deep brain stimulation and long-latency event-related potentials

The analysis of long-latency event-related potentials (ERPs) is of importance in the evaluation of certain cognitive functions and in following their subsequent changes. Alternatively, various neuropsychological tests can be applied for a similar purpose, but the severely affected PD patients (especially in an off-medication and off-stimulation state) may experience considerable difficulties in performing such tests. The advantages of applying ERPs rather than neuropsychological tests include the higher reproducibility, the shorter performance time and the lack of possibility of delusion by the subjects.

The aim of the present study was to evaluate whether the deep brain stimulation (DBS) itself can cause any changes in the configuration of the ERPs and in the accuracy of the performance during the oddball paradigm.

Methods

Twenty-three patients with idiopathic PD participated in the study (age: 61.3 ± 5.7 years, 13 males, disease duration 8.9 ± 2.1 years). In all cases, subthalamic electrodes were implanted bilaterally and optimal therapeutic effect was achieved using unipolar, 3.10 ± 0.42 V, $60 \mu\text{s}$, 130-135 Hz settings. None of the patients suffered from any other neurological illnesses or dementia, and had not experienced any psychotic episode previously. The control group consisted of 14 subjects (62.3 ± 4.8 years, 8 males) who did not have any kind of neurological disorder or dementia either. All participants received scores of $>27/30$ points in the Hungarian version of the Mini-Mental State Examination to exclude dementia.

Cognitive ERP recording

Cognitive ERP measurements were carried out at least 6 months (on average 11.1 ± 2.9 months) after implantation, by which time the microlesioning effect had disappeared and the DBS had achieved constant, marked effects in relieving the PD symptoms.

The whole procedure was based on the current guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology. ERPs were elicited by using a simple discrimination task, the oddball paradigm. Among the frequent (approximately 85%), 2000 Hz, irrelevant (non-target) signals, randomly generated lower tone (1000 Hz), relevant (target) stimuli were played at constant intensity (70 dB hearing level, 50 ms duration). The interstimulus interval varied randomly between 1.5 and 2.5 s. Subjects were asked to press a button immediately after hearing the target signal. The speed and the accuracy of button pressing were equally emphasized; the patients were instructed to press the button as quickly as they could after hearing the target signal, and to avoid button pressing after non-target signals. The calibrated output of an EEG16X (Medicor Inc., Budapest, Hungary) was digitalized at a sampling rate of 1000 Hz, using a CED Power 1401 A/D converter (Cambridge Electronic Devices Inc, Cambridge, UK).

All measurements were carried out after at least 12 hours (usually overnight) drug withdrawal to eliminate the aliasing-effect of dopaminergic therapy on the P300 characteristics. The DBS turned off

12.

(**DBS-OFF**) and DBS turned on (**DBS-ON**) states were evaluated in a random sequence. Recordings were accepted for further analysis only if the online ERP curves were well-configured and reproducible.

Data analysis

All offline measurements and data modifications were carried out with Spike2 (version 6.03, Cambridge Electronic Devices Ltd, Cambridge, UK). Technical and eye-movement artifacts were first removed by using a semi-automated method under visual guidance.

During ERP calculations, only those target signals were included which were followed by button pressing. Subsequently, the **latencies and amplitudes of the P200 and P300 components** were determined. In cases of bifurcated P300, P3b components were measured. The **reaction time** (the interval between the target stimulus and the button pressing), the **button pressing time** (the interval between the starting and the ending point of button pressing), the **percentage of valid signals** (the number of target signals followed by button pressing divided by the number of target signals) and **occurrence of erroneous button presses** (the number of button presses after non-target signals divided by the number of non-target signals) were also calculated. Finally, we **correlated** these parameters with the disease duration and stimulation amplitude. Since none of the variables were distributed normally, Wilcoxon signed ranks and Mann-Whitney tests were performed. For correlations, Kendall's tau was applied.

Results

P300 and P200 latencies and amplitudes

Comparison of the results for the control group with those for the DBS-ON or DBS-OFF states demonstrated that the P300 latencies of Cz, Fz and Pz were significantly shorter ($p < 0.05$).

On comparison of the DBS-ON and the DBS-OFF recordings, none of the examined P200 and P300 latency and amplitude parameters was found to exhibit statistically significant differences. However, tendencies were observed to differences between these two states. After the stimulation was turned on, the P300 latencies became slightly shortened and the amplitude increased in some electrode positions (e.g. most midline electrodes: Cz, Pz and Oz, and the central region: C3 and C4), but these changes did not attain the level of statistical significance. Interestingly, in the frontal region (Fz, F8, F7, F3 and F4) the P300 latency was slightly prolonged and the amplitude was decreased after the stimulator was turned on, but likewise to statistically insignificant extents. The P200 amplitudes decreased minimally in the midline positions after the stimulation was initiated.

Reaction time

The reaction times were significantly longer in the DBS-OFF state than in the DBS-ON state ($p < 0.05$) or in the healthy group ($p < 0.05$, **Table 2**).

Button pressing time

In contrast with our expectations, the duration of button pressing was significantly shorter when the DBS was turned off than it was turned on ($p < 0.05$, **Table 2**).

Percentage of valid signals

In the DBS-OFF state, the patients missed the button pressing after the target signals more often ($p < 0.01$, **Table 2**) than during the stimulation.

Occurrence of erroneous button pressing

In the DBS-OFF condition, the patients erroneously pressed the button after the non-target signals significantly more frequently ($p < 0.05$, **Table 2**), than they did in the DBS-ON condition.

Studied task	DBS-OFF			DBS-ON			Control group		
	Median	25 th percentile	75 th percentile	Median	25 th percentile	75 th percentile	Median	25 th percentile	75 th percentile
Reaction time	486 ms	398ms	710 ms	439ms	378ms	527ms	418ms	328ms	489ms
Duration of button press	272ms	243ms	332ms	324ms	293ms	397ms	305ms	285ms	368ms
Percentage of valid signals	95.7%	92.7%	97.1%	98.3%	95.2%	98.6%	98.9%	96.9%	99.2%
Occurrence of mistakenly pressed buttons	1.34%	0.62%	3.48%	0.47%	0.22%	0.70%	0.38%	0.13%	0.68%

Table 2. Comparison of the choice reaction time, the duration of button pressing, the percentage of valid signals and the occurrence of mistakenly pressed buttons in both the Parkinsonian and the control group. For the Parkinsonian group two states were evaluated: deep brain stimulation turned off (DBS-OFF) and turned on (DBS-ON).

Correlation with the stimulation voltage

In the DBS-ON state, the P300 amplitudes over the Cz, F4, C4, F7, F3, T3, C3 and P3 electrodes exhibited a moderate, but statistically significant positive correlation with the stimulation voltage applied (coefficients: 0.41-0.51, $p < 0.05$); the strongest correlation demonstrated in the case of F7 (coefficient: 0.51, $p = 0.009$).

Correlation with the disease duration

The P300 latencies over Fz, Cz, F8 and P3 during stimulation and over F2 and F3 with the DBS turned off displayed a significant positive correlation with the disease duration. Moreover, the button pressing time in both the DBS-ON and the DBS-OFF conditions correlated with the disease duration (coefficients: 0.43-0.58, $p < 0.01$).

Discussion

Bilateral subthalamic DBS is a technique widely used to treat drug-resistant, advanced idiopathic PD. However, some contradictory data have been reported on the impact of DBS on the cognitive functions. By making use of long-latency ERPs, we set out to test various cognitive factors including attention, memory and speed of stimulus evaluation time. We hypothesized that any impact of DBS on the cognitive processes would result in P300 and P200 amplitude and latency alterations.

The inter-group analysis between the PD patients (either DBS-ON or DBS-OFF) and the control subjects confirmed the previously published data, demonstrating significantly increased P300 latencies in the midline electrode positions. Therefore, the difference in P300 latencies between non-demented, advanced PD patients and age-matched control subjects is a well-established phenomenon.

14.

Our comparison of the ERPs elicited during the DBS-ON and DBS-OFF conditions did not demonstrate uniform, statistically well-established alterations. Neither the amplitude nor the latency of the examined ERP components changed significantly over any electrode position. However, even though statistical significance was not attained, the topographic analysis revealed definitive tendencies: Over most of the midline positions, the P300 latencies slightly shortened, while over the frontal electrodes they became mildly prolonged in the DBS-ON state.

In contrast, the measurements of the behavioral and attentional changes, such as the latency of button pressing or the percentage of missed button pressing and erroneous pressings clearly indicated the positive effects of bilateral subthalamic stimulation: The accuracy and the latency of the button pressing responses to the target signal improved significantly after the DBS was turned on, resulting in fewer erroneous button presses after non-target signals and a shorter reaction time.

Interestingly we observed a moderate positive correlation between the P300 amplitudes (mostly over central and frontal regions) and the optimal stimulation voltage. On the other hand, we also detected a moderate correlation between the disease duration and the P300 latencies. A longer disease duration resulted in longer P300 latencies among others in some midline positions (Cz and Fz) when the DBS was turned on, which may be associated with the more pronounced subclinical cognitive changes produced by the Parkinsonian neurodegeneration.

Few studies have been reported on DBS and cognitive ERPs. Gerschlager, et al. demonstrated that after the DBS was turned on, the reaction time decreased significantly; but the reaction times they observed were much longer than ours (DBS-ON: 599 ± 93 ms; DBS-OFF: 671 ± 98 ms). Similarly to our results, they could not identify significant P300 latency changes after the DBS was turned on; but again, the latencies that they reported were much longer than ours (DBS-ON 429 ± 36 ms; DBS-OFF 440 ± 45 ms). These differences may be explained by several factors: we included considerably more patients (23 vs. 8), whose disease duration (7.1-12.3 vs. 8-22 years) and stimulation settings (3.10 ± 0.42 Volt, $60 \pm 0\mu\text{s}$ vs. 2.4 ± 0.76 V, 84.4 ± 12.1 μs) were more homogeneous. The stimulation mode (unipolar vs. bipolar) and the time interval between the operation and the examination were not mentioned in their manuscript. Furthermore, they compared only the latency of P300 over Cz between the DBS-ON and DBS-OFF states by applying a sampling frequency rate of 250 Hz with a 100 Hz low-pass filter, and a constant interstimulus interval (2 sec), which may also have had an impact on the ERP configuration.

As far as we are aware, our study is the first attempt to compare the topographic distribution of both the latencies and amplitudes of the P200 and P300 components between DBS-ON and DBS-OFF conditions. Unexpectedly, we could not discern a clear-cut, uniform effect of bilateral subthalamic stimulation on the configuration of the cognitive ERPs. However, the attentional and motor performance aspects seem to be changed in response to DBS. Similar to the neuropsychological tests, these results may indicate that deep brain stimulation possibly exerts different effects on different electrophysiological parameters and presumably on different aspects of mental functions, as well. Since the time interval between the operation and the ERP examination was rather short in our case (approximately 1 year), we intend to repeat this investigation on the same subjects with the same protocol, but at 5 years postoperatively.

Conclusions

Regarding the electrophysiological investigations of various movement disorders, I have made the following progresses:

1. First in Hungary, we have introduced the electrophysiological investigation of tremors as a clinical and scientific tool in the Department of Neurology, University of Pécs in 1999.
2. I have developed a piece of software capable of recording synchronous electrophysiological and video data, and analyze them in a semi-automated fashion. This program is useful not only in the investigation of various tremors, but also in the evaluation of evoked-potentials, eye-movements and heart-rate variability.
3. I was the first who identified a biological marker (namely the frequency increase), which predicts the long-term outcome of ablative neurosurgical treatments. Based on the presence or absence of the frequency-increase, I could identify successful and unsuccessful cases as early as the second postoperative day. These results may help in identifying the inefficiency during the operation, thus can dramatically improve surgical effectiveness.
4. Besides ablative treatments, the consecutive tremor analysis of deep brain stimulation (DBS) also yielded in important results. I was the first to demonstrate the possibility of the bilateral effect of unilateral thalamic (Vim) stimulation.
5. I was the first who evaluated the effects of deep brain stimulation on the topographic distribution of long-latency event-related potentials. I demonstrated that one year after the implantation bilateral subthalamic DBS did not alter the latencies and amplitudes of P200 and P300 components. Conversely, the accuracy of button pressing and the length of choice reaction time were improved after the stimulation was turned on. This phenomenon might indicate a positive impact of the DBS on certain aspects of cognition.

Acknowledgements

I wish to thank my tutor, **Dr. Ferenc Nagy**, who supervised my research activity and grounded me in the clinical neurology and electrophysiology. I also gratefully acknowledge **Dr. József Janszky** for the countless advice, friendly collaboration and irreplaceable help in summarizing my thesis.

I am also thankful to my current and former bosses **Professor Sámuel Komoly** and **Professor József Czopf** who placed trust in me and rendered the possibilities to perform clinical research in the Department of Neurology.

I am also gratefully acknowledge **Professor Tamás Dóczi** and **Dr. István Balás** for the unique collaboration and the possibility to participate in the functional neurosurgical procedures and to learn the intraoperative microelectrode recording technique.

I would like to thank **Lóránd Kellényi**, “Lóri Bácsi”, who made my measurements possible by developing the electrophysiological equipments and giving sound advice.

I am also grateful to my co-authors and friends: **Dr. Endre Pál**, **Dr. Carlos Llumiguano**, **Dr. Ferenc Kövér**, **Dr. Zsolt Illés** and **Ádám Feldmann**.

All my colleagues at the Department of Neurology, University of Pécs played an irreplaceable role in my studies. I also wish to thank the patience of my wife, daughter and son, who unselfishly helped me during developing the tremor analyzing software, carrying out the examinations, performing the data analyses and preparing this work.

Bevezetés és célkitűzések

A funkcionális idegsebészeti beavatkozások elterjedésével párhuzamosan számos, korábban gyógyszer-rezisztens mozgászavar vált kezelhetővé. Bizonyos kórosan túlműködő magcsoportok roncsolása (ablációja) vagy magas frekvenciájú stimulációja (high frequency stimulation, HFS) tüneti javuláshoz vezethet.

Az ablatív beavatkozások során előbb egy átmeneti hatással rendelkező (40 Celsius), majd mellékhatások hiányában egy végleges (60 Celsius) termokoagulációt alkalmaznak a célterületen. Tehát az ablatív műtétek esetében a kórosan túlműködő bazális ganglion területek fizikai destrukciója vezet a tüneti javuláshoz. Ezen műtétek elvégzését jelentősen korlátozza, hogy kétoldali abláció esetében gyakran alakulhat ki nyelészavar, artikulációs zavar a kortikobulbáris pályák károsodása miatt.

A krónikus mély agyi stimulátor (deep brain stimulation, DBS) alkalmazása korszerűbb, azonban jelentősen drágább megoldás bizonyos típusú mozgászavarok és pszichiátriai kórképek kezelésére, mint az ablatív beavatkozások. A stimuláció során egy beültetett elektróda segítségével a célterületen magas frekvenciájú (>100 Hz) ingerlést alkalmazunk, ami funkcionális gátlást eredményez. A módszer előnyei közé tartozik, hogy a klinikai tünetek függvényében a stimuláció paraméterei a későbbiekben bármikor állíthatók az optimális terápiás hatás elérése érdekében. A kétoldali stimuláció biztonságosabb a kétoldali roncsolásnál, a legtöbb szövődmény és mellékhatás a stimuláció állításával megszüntethető és csak ritkán jelentkezik maradandó károsodás. Mivel a stimuláció nem okoz destrukciót, ezért a gátlás a stimuláció kikapcsolásával bármikor felfüggeszthető.

DBS indikációs területe folyamatosan bővül, az FDA az esszenciális tremor és Parkinson-kór mellett disztónia és obszesszív-kompulzív megbetegedések kezelésére is engedélyezte. Előzetes vizsgálatok alapján a DBS ígéretes módszernek tűnik bizonyos epilepszia és fejfájás típusok, Gilles de la Tourette szindróma, neuropátiás fájdalom és tardív diszkinéziák kezelésére is.

Különböző magok stimulációja eltérő tüneteket képesek csillapítani. Rutinszerűen jelenleg három műtéti célpontot használunk a mozgászavarok kezelésére.

- **Szubtalamikus mag stimulációja (corpus Luysii, subthalamic nucleus, STN).** Idiopátiás Parkinson-kór esetében a mozgással kapcsolatos legtöbb tünetet enyhíti: a meglassultság, a végtagmerevség, a remegés, a mozgásindítási nehezítettség, a lefagyás és a gyógyszeres kezelés által kiváltott túlmozgások esetében számíthatunk jelentős javulásra. További előnye, hogy általában csökkenthető a parkinsonos gyógyszerelés mennyisége is és hatása hamar kialakul.
- **Pallidális stimuláció (a globus pallidus belső szegmense, GPi).** Rutinszerűen a primer disztóniák kezelésére használjuk, a tünetek javulása több hónapos stimulációt követően alakul ki.
- **Talamikus stimuláció (nucleus ventralis intermedius thalami, Vim)** különböző etiológiájú tremorok tüneti javítását eredményezi, leggyakrabban esszenciális tremor esetében alkalmazzuk.

18.

A bazális ganglionok patofiziológiájának pontosabb megismerésével párhuzamosan újabb idegsebészeti célpontok kerülnek az érdeklődés központjába: a pedunculo pontin mag stimulációja a késői Parkinson-kórra jellemző tartási instabilitást javítja, miközben a ventralis oralis anterior és posterior magok ingerlése a Holmes tremor és bizonyos disztóniák kezelésében játszhat szerepet.

A Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikán 1999-ben vezettük be a tremorok elektrofiziológiai analízisét, mint egy klinikai és kutatási vizsgáló módszert, majd ezt követően kifejlesztettem egy olyan programot, ami szimultán módon képes az akcelerometria, felületes elektromiográfia (surface electromyography, sEMG), elektroencefalográfia (EEG) és videó regisztrálására és analízisére.

Kutatási tevékenységem a mozgászavarokban alkalmazott funkcionális idegsebészeti beavatkozások hatásainak vizsgálatára terjedt ki, úgymint

- az idegsebészeti műtétek tremor karakterisztikájára és intenzitására kifejtett hatásainak vizsgálata
- a féloldali talamikus (Vim) stimuláció kétoldali (kontralaterális és ipsilaterális) hatásának igazolása
- a mély agyi stimuláció kognitív eseményfüggő potenciálokra gyakorolt hatásának analízise, illetve
- a tremor patofiziológiájának megismerése.

Ablatív idegsebészeti beavatkozások hatása a tremorok elektrofiziológiai jellemzőire

Az elmúlt évtizedekben a funkcionális idegsebészeti eljárások reneszánszát éljük. A bazális ganglionok kórélettanának megismerése, az MRI vezérelt célpont meghatározás és a modern szterotaxiás apparátus bevetése a műtéti hatékonyság jelentős javulásához járult hozzá. Azonban az ablatív beavatkozásoknál még megfelelő indikáció és körültekintő betegszelekció alkalmazása mellett is magas az eredménytelenség aránya, amely akár a 10-15%-t is elérheti. A sikertelen esetek jelentős részében a műtét alatt illetve a posztoperatív 1-2 hétben vagy hónapban prominens javulást észlelünk, ami csak átmenetinek bizonyul. A tünetek lassú visszatérésének hátterében általában nem műtétechnikai okok, hanem kórélettani jelenségek állnak.

Az elektróda bevezetése a célpontba - akár a lézió elvégzése nélkül- önmagában is átmeneti tüneti javulást eredményezhet, amit mikroléziós-effektusnak nevezünk. Jelenleg nem ismert olyan eljárás, amely képes eldönteni, hogy a műtét során elért tüneti javulás hátterében terápiás lézió vagy pedig átmeneti jellegű mikroléziós-effektus áll -e. Vizsgálataink során célul tűztük ki olyan biológiai marker azonosítását, ami korán képes az ablatív műtét hosszú távú hatékonyságát megjósolni.

Módszertan

2002. és 2004. között 30 egymást követő idiopátiás Parkinson kórban szenvedő beteg ablatív műtétének (thalamotomia n=18, pallidotomia n=12) rövid és hosszú távú hatékonyságát vizsgáltuk tremorometria (ADXL-105, Analog Devices, USA) segítségével. A rövidtávú tremor csökkentést a preoperatív és a posztoperatív 2. napon, míg a hosszú távú tremor redukciót a preoperatív és posztoperatív 3. hónapban nyert vizsgálati eredmények összehasonlításával határoztuk meg.

A nyugalmi tremor regisztrálásakor a beteg egy kényelmes székben ült, miközben a szék támlája csukló magasságában az alkart rögzítette. Minden alkalommal legalább 10-15 perc időtartalmú felvételt készítettünk, melyet Power 1401 típusú (Cambridge Electronic Design Ltd., UK) analóg-digitális (A/D) konverter segítségével digitalizáltunk (mintavételezési frekvencia: 1 kHz). A technikai artefaktok eltávolítása, a regisztrátum digitális szűrése (alul-áteresztő szűrő, határfrekvencia: 35 Hz) és a tremor analízise Spike2 (Cambridge Electronic Devices Ltd., Cambridge, UK) program segítségével történt.

1. A **tremor redukciót**, a posztoperatív tremor nagyságának (intenzitásának) csökkenését, relatív értékben határoztuk meg:

$$\text{Tremor redukció (TR)} = \text{preoperatív intenzitás} / \text{posztoperatív intenzitás.}$$

Értelemszerűen a nagyobb TR érték kifejezettebb tremor csökkenést jelent.

2. A **nyugalmi tremor frekvenciáját** autokorreláció alapján számítottuk ki.

3. A műtét **hosszú távú klinikai eredményességét** (hatékony vagy hatástalan) a klinikai kép alapján 1 évvel a beavatkozás után ítéltük meg.

A vizsgálatok elvégzéséhez a betegektől írásos beleegyezést kaptunk. Statisztikai analízis során Mann-Whitney tesztet alkalmaztunk, mivel az adatok nem követték a normál eloszlást (SPSS 11; SPSS Inc, Chicago, USA). Statisztikai szignifikancia szintjét 5%-ban határoztuk meg.

Eredmények

Hosszú távon is hatékony műtétek vizsgálata

Harminc beavatkozásból 27 bizonyult hosszú távon is hatékonynak, ami az összes beavatkozás 90%-nak felel meg. A nyugalmi tremor intenzitása a kiindulási értékhez viszonyítva szignifikánsan csökkent rövid- és hosszútávon egyaránt ($p < 0,001$). Annak ellenére, hogy a tüneti javulás 1 évvel a műtétet követően is észlelhető, a rövid- és a hosszú távú tremor redukció között klinikailag irreleváns, de statisztikailag szignifikáns romlást észleltünk (TR: 47.5 vs. 29.6). **(1. táblázat)**

A nyugalmi tremor frekvenciája a beavatkozást követően átlagosan 2,2 Hz-el növekedett ($p < 0,001$). A műtét típusa (pallidotomia vs. thalamotomia) viszont nem befolyásolta a TR és frekvencia-változás nagyságát. **(1. táblázat)**

Műtéti kimenetel	Tremor redukció ^a		Frekvencia	
	Hatékony	Hatástalan	Hatékony	Hatástalan
Műtét előtti állapot	N/A	N/A	5.16 Hz	5.07 Hz
Műtét utáni 2. napon	47.5 ^b	53.3 ^b	7.36 Hz ^b	4.99 Hz ^c
Műtét utáni 3. hónapban	29.6 ^b	2.1 ^{b,c}	7.29 Hz ^b	5.12 Hz ^c

1. táblázat. Hatékony és hosszú távon hatástalan ablatív beavatkozások során észlelt nyugalmi tremor jellemzői. Tremor redukció és frekvencia medián értékeit hasonlítottuk össze a hatékony és hatástalan műtétek között.

^aA tremor redukció mértékét relatív arányban adtuk meg

^bStatisztikailag szignifikáns változás a műtét előtti állapothoz viszonyítva ($p < 0.01$)

^cStatisztikailag szignifikáns eltérés a hatékony műtéti csoporthoz viszonyítva ($p < 0.01$)

N/A = nem értelmezhető

Hosszú távon hatástalan műtétek vizsgálata

Három thalamotomia esetében az operáció csak átmeneti klinikai javulást eredményezett, ami az összes beavatkozás 10%-át jelenti. Annak ellenére, hogy posztoperatív 2. napon észlelt tremor redukció klinikailag kifejezett volt és a TR érték nem különbözött a hatékony műtétektől (TR: 53.3 vs. 47.5), három hónappal később a parkinsonos tünetek rosszabbodást mutattak és ezzel párhuzamosan a tremor is visszatért (TR: 2.1). **(1. táblázat)**

A nyugalmi tremor frekvenciája viszont mind rövid-, mind hosszú távon változatlan maradt és az egyik esetben sem következett be az a frekvencianövekedés, amelyet a sikeres műtéteknél minden alkalommal tapasztaltunk (frekvencia-változás: -0,08 Hz, $p > 0,05$). **(1. táblázat)**

Megbeszélés

Jelen tanulmányban a hosszú távon hatékony és hatástalan ablatív műtétek tremorra kifejtett hatását hasonlítottuk össze. A hosszú távon hatástalan műtétek aránya 10% volt, ami irodalmi adatok alapján jónak mondható.

Vizsgálatainkkal bizonyítottuk, hogy a hosszú távon klinikailag hatékony műtétek esetében is észlelhető a mikroléziós-effektus hatása. A posztoperatív 2. nap és 3. hónap között fizikális vizsgálattal nem detektálható intenzitásnövekedést észleltünk tremorometria segítségével. Az intenzitásnövekedés statisztikailag szignifikánsnak bizonyult, azonban mértéke klinikailag irrelevánsnak mondható. Jelenlegi patofiziológiai ismereteink birtokában, a jelenség hátterében a közvetlen posztoperatív időszakban fellépő mikroléziós-effektust valószínűsítjük, ami a definitív lézióhoz képest egy további, kismértékű, átmeneti tremor csökkentést okoz.

Függetlenül a műtétek hosszú távú kimenetelétől, a posztoperatív második napon minden esetben kifejezett tüneti javulást észleltünk. Az alapvető különbség a hatékony és a hatástalan beavatkozások között a nyugalmi tremor frekvencia változásában mutatkozott. Amíg a hosszú távon is eredményes műtétek esetében a nyugalmi tremor frekvencia szignifikánsan nőtt a kiindulási értékhez képest, addig az eredménytelen beavatkozásokat követően egyetlen esetben sem észleltünk hasonló jelenséget. Ezzel szemben fizikális vizsgálattal nem találtunk olyan markert, ami összefüggést mutatott volna a hosszú távú eredményességgel. Vizsgálataink alapján a frekvencia emelkedés és a tremor redukció mértékét a lézió célpontja nem befolyásolta (pallidotomia vs. thalamotomia).

Ismert tény, hogy a patológiás tremorok frekvenciája meglehetősen állandó, évtizedek alatt is csak néhány tized Hz-et változik meg. Logikus feltételezésnek tűnik tehát, hogy a sikeres műtéteknél észlelt jelentős mértékű (átlagosan 2,2 Hz-es) frekvencia növekedés a lézió hatása vagy következménye.

Mivel korábban mélyagyi stimulátor beültetést követően már leírtak hasonló jelenséget, feltételezhetjük, hogy a patológiás oszcillátor hálózatok funkcionális gátlása (pl. mély agyi stimuláció) vagy fizikai roncsolása (pl. abláció) során olyan kórélettani folyamatok játszódnak le, melyek a tremor megváltozásához vezetnek. Legvalószínűbbnek az tűnik, hogy az addig elnyomott fiziológiás tremor generátorok ismét előtérbe kerülnek és ezzel párhuzamosan az addig alacsony frekvenciájú, patológiás intenzitású parkinsonos tremor a fiziológiás tremorhoz hasonlóvá válik: frekvenciája megnő, intenzitása azonban a vizualizálhatóság határa alatt marad. A fenti elgondolás alapján magyarázzuk azt is, hogy a hatástalan műtéteknél miért nem észleltünk frekvenciaváltozást. Mivel ilyen sikertelen esetekben nem a lézió, hanem csak a mikroléziós-effektus felelős a tüneti javulásért, feltételezhető hogy a patológiás tremor generátorok működése másképpen változik meg: működésük csak részlegesen gátlódik és nem esik ki teljesen, ami ugyan átmenetileg csökkent tremor intenzitásban nyilvánul meg, de a tremor frekvenciát nem érinti, az változatlan marad.

Annak igazolására, hogy a nyugalmi tremor frekvenciában bekövetkező változás alkalmas –e az ablatív műtétek eredményességének intraoperatív megítélésére, további vizsgálatokat tervezünk. Amennyiben a módszer megfelelő specificitással és szenzitivitással intraoperatív módon is képes a későbbi sikertelenséget előre jelezni, akkor a sikertelen műtétek előfordulási aránya csökkenthető lenne.

Egyoldali mély agyi stimuláció kétoldali hatása

A thalamusz ventrális intermedier magjának (Vim) féloldali mély agyi stimulációja széles körben elterjedt eljárás különböző etiológiájú tremorok kezelésében. Annak a kérdésnek az eldöntésére azonban, hogy a féloldali ingerlés bizonyos esetekben kétoldali hatással bír-e, eddig nem állt rendelkezésre elektrofiziológiai bizonyíték.

Módszertan

Klinikailag kétoldali hatás után kutatva áttekintettük a Pécsi Tudományegyetem Idegsebészeti Klinikán féloldali Vim DBS beültetésen átesett betegeket. A 16 thalamotómián és kontralaterális Vim implantált betegek közül egy olyan esetet találtunk, ahol a féloldali stimuláció kétoldali végtag és fej tremor megszűnését eredményezte. Szimultán felületes EMG (sEMG), akcelerometria és videó-regisztráció segítségével a stimuláció ipsilaterális hatásait elemeztük.

A beteg

Az 55 éves nőbeteget izombiopszia által verifikált mitokondriális encephalomyopathiához társuló tremor miatt kezeltük. A kétoldali, gyógyszeres kezelésre nem reagáló poszturális-kinetikus túlsúlyú remegés 48 éves korában jelentkezett először, amit később fej tremor és többszöri stroke-szerű tünet megjelenése követett. A tünetek hátterében egyéb etiológiát (pl. Wilson-kórt, Parkinson-kórt, esszenciális tremort, pszichogén tremort vagy fokozott fiziológiás tremort) nem sikerült bizonyítanunk. Mivel a kétoldali tremor olyan mértékűvé fokozódott, hogy a beteg önellátásra képtelen lett, először bal oldali thalamotómiát, majd fél évvel később jobb oldali Vim DBS beültetést alkalmaztunk. A stimuláció beállításával (0-C+, 130 Hz, 60 μ s, 1.4 V), tartós és jelentős mértékű tüneti javulást értünk el.

Tremor elektrofiziológiai vizsgálata

Négy évvel a DBS beültetést követően végeztük el vizsgálatainkat. Nyugalmi, poszturális és kinetikus helyzetekben 2-10 percen keresztül regisztráltuk a tremort kalibrált akcelerométer (ADXL-105 and ADXL-320, Analog Devices Inc., USA) és bipoláris felületes elektromiográfia (sEMG) segítségével. Az izomaktivitás vizsgálatához az elektródákat a mm. flexor et digitorum superficialis hasa és ína felett rögzítettük.

Analízis

Az elektrofiziológiai regisztrátumot és a videó felvételt szimultán értékeltük, a split-screen EEG technikához hasonló metodika alapján. A technikai artefaktok kivágását követően Spike2 (version 6.03, Cambridge Electronic Design Ltd., UK) program használatával digitális szűrést és a felületes EMG átalakítását (rectifying) végeztük el. Az alábbi három paramétert értékeltük:

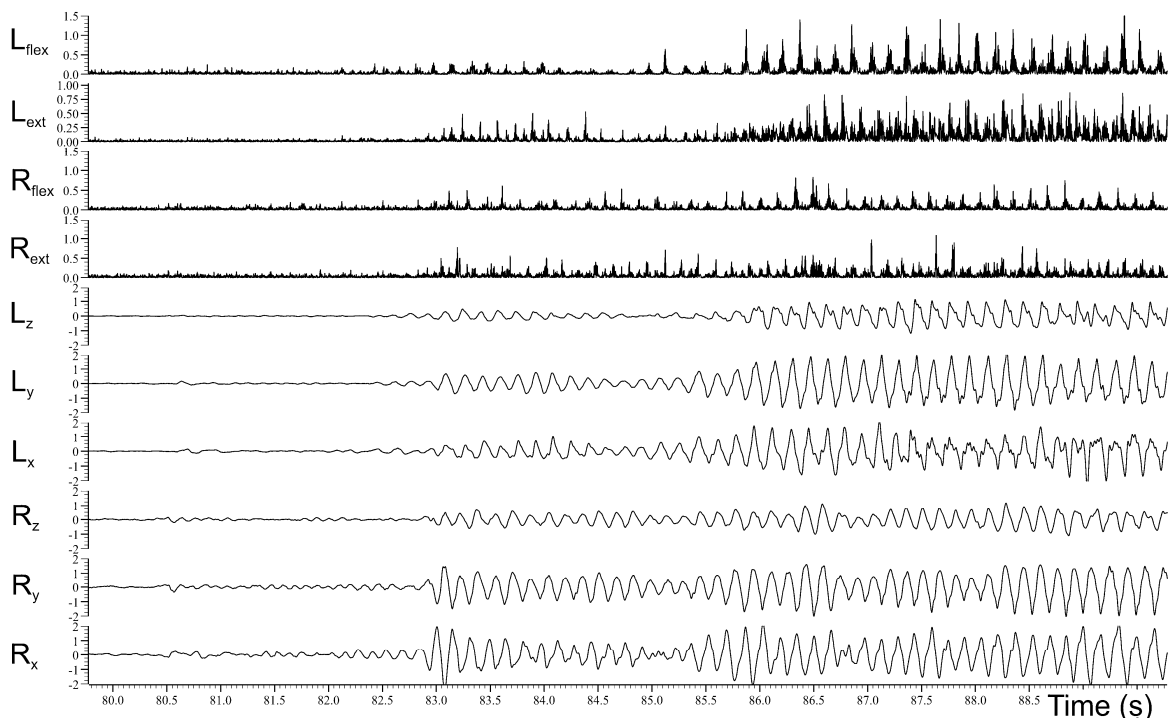
- (1) A **tremor frekvenciáját** autokorreláció segítségével határoztuk meg.
- (2) A **tremor intenzitását** gyors Fourier transzformáció segítségével számítottuk ki.

(3) A felületes EMG-n megjelenő vagy hiányzó tremor-szinkron bursting aktivitást cross-correlatio és vizuális analízis segítségével értékeltük.

Eredmények

A mély agyi stimulátor **bekapcsolt** állapotában sem a végtagokon, sem pedig a fejen nem volt látható tremor. Ezzel párhuzamosan a felületes EMG sem mutatott bursting aktivitást.

A stimulátor **kikapcsolását követően**, kétoldali végtag és középvonali fej tremor jelentkezett, amit az akcelerometria mellett a felületes EMG is igazolt. (1. ábra). A jobb kinetikus helyzetben a jobb oldali tremor intenzitása jelentősen meghaladta az ellenoldali tremor nagyságát (1268 vs. 889 milli-g²). A stimuláció újraindításával egy időben e tünetek újból megszűntek.



1. ábra. Szimultán akcelerometriás és felületes EMG regisztráció. A jobb Vim DBS stimulációt 80.5 másodpercnél kapcsoltuk ki. L= bal oldal, R = jobb oldal. Az akcelerometriás regisztrátumnál az x, y és jelölés a tér 3 dimenzióját jelöli. Felületes EMG-nél a flex = flexor és ext = extensor digitorum superficialest jelöli. Az y-tengely beosztása megfelel 1 g gyorsulásnak, ami 9.807 m/s²-mal egyezik meg.

Megbeszélés

Chung és munkatársai 2006-ban írták le, hogy a féloldali szubtalamikus mély agyi stimuláció nemcsak a kontralaterális, hanem az ipsilaterális oldalon is klinikailag releváns hatást fejt ki (közel 20%-os javulást mutat az Egyesített Parkinson-kór Pontozó Skála, a UPDRS, megfelelő pontjaiban). Ez megfigyelés arra ösztönzött bennünket, hogy ellenőrizzük vajon a talamik (Vim) stimuláció esetében is észlelhető-e hasonló jelenség. Az elmúlt 8 évben féloldali Vim DBS beültetésen átesett betegeink vizsgálata során egyetlen olyan esetet találtunk, ahol a féloldali stimuláció egyértelműen kétoldali hatást fejt ki.

- Miután a jobb Vim stimulációt kikapcsoltuk, közepes fokú kétoldali végtag- és fej tremor jelent meg. Elméletileg felmerül, hogy a jobb oldalon detektált tremor a bal oldali végtag tremor mechanikus átvezetése lenne, azonban a felületes EMG jobb oldalon is tremor-szinkron burst-aktivitást mutatott, ami aktív tremor-genezisre utal.

- Mialatt a jobb oldali felső végtag az ujj-orrhegy manővert végezte (kinetikus tremor) és a bal oldali végtag nyugalmi pozícióban helyezkedett el (nyugalmi tremor), a jobb oldali tremor intenzitása messzemenően meghaladta a bal oldalét. Hasonlóan a jobb kézzel történő spirálrajzolás során is a jobb kinetikus tremor klinikailag kifejezettebb volt a bal oldalnál. Ezen intenzitásértékek is igazolták feltételezéseinket, hogy a jobb oldali tremor nem lehet a bal oldali tremor mechanikus átvezetése.
- A stimuláció bekapcsolásával párhuzamosan a fej tremor is megszűnt. Korábbi tanulmányok egyértelműen bizonyították, hogy a fej tremor és minden egyéb axiális jellegű tremor megszüntetéséhez kétoldali talamikus stimuláció szükséges.
- Korábbi megfigyeléseink szerint a talamikus (Vim) stimuláció a tremor frekvenciáját növeli. Esetünkben a stimuláció bekapcsolását követően mind a két oldalon megnőtt a nyugalmi tremor frekvenciája.

Mind a klinikai, mind az elektrofiziológiai adatok arra utalnak, hogy esetünkben a jobb oldali Vim stimuláció kétoldali hatással rendelkezik. Az eddig elvégzett vizsgálatokkal nem tudjuk értelmezni a jelenség hátterét, illetve azt sem, hogy a többi 15 betegben miért nem jelentkezett hasonló fenomén. Csak feltételezni tudjuk, hogy jelenség hátterében betegség-specifikus okok (mitokondriális encephalomyopathia) vagy egyéni neuroanatómiai variáció, esetleg ezek kombinációja állhat. Az, hogy a többi betegnél nem jelentkezett kétoldali hatás, illetve hogy igen alacsony stimulációs feszültség (1.4 Volt) elegendő a tremor megszüntetéséhez, az egyéni neuroanatómia jelentőségét valószínűsíti. A jelenség patofiziológiai hátterének további vizsgálata (pl. funkcionális képalkotás és nagy felbontású mágneses rezonancia képalkotás segítségével), értékes kutatási eredményekkel szolgáltathat és eredményesebb műtéti célpontok kifejlesztéséhez vezethet.

Mély agyi stimuláció hatása a kognitív kiváltott potenciálokra

A kognitív kiváltott potenciálok, más néven eseményfüggő kiváltott válaszok (event-related potentials, ERPs) vizsgálata a kognitív folyamatok kutatásában nagy jelentőséggel bír. Alternatív módszerként számos neuropszichológiai teszt is alkalmazható, azonban a súlyosabb állapotú Parkinson kóros betegek, főleg gyógyszermentes állapotban, kikapcsolt mély agyi stimulátor mellett, igencsak nehézkesen képesek ezen tesztek elvégzésére. Az eseményfüggő kiváltott potenciálok vizsgálata továbbá azzal az előnnyel is jár, hogy gyorsabban, nagyobb reprodukálhatóság mellett végezhető el. Vizsgálatunk során célul tűztük ki a mély agyi stimulációnak az eseményfüggő kiváltott potenciálokra kifejtett hatásainak vizsgálatát.

Módszertan

A vizsgálatban 23 olyan idiopátiás Parkinson kórban szenvedő beteg vett részt (életkor: 61.3 ± 5.7 év, 13 férfi, betegségstartam: 8.9 ± 2.1 év), akik korábban bilaterális szubtalamikus DBS beültetésen estek át (unipoláris stimuláció, 3.10 ± 0.42 V, $60 \mu\text{s}$, 130-135 Hz). Egyéb neurológiai betegség, demencia vagy korábbi pszichotikus állapot kizáró tényező volt a beválasztás során. Tizennégy fős kontroll csoport (életkor: 62.3 ± 4.8 év, 8 férfi) tagjai nem szenvedtek a vizsgálatot befolyásoló egyéb neurológiai, pszichiátriai betegségben és demenciában.

Eseményfüggő kiváltott potenciálok (ERP) vizsgálata

Az ERP vizsgálatára leghamarabb fél évvel a stimulátor beültetése után került sor (átlagosan: 11.1 ± 2.9 hónappal később), mert ezen időre a mikroléziós effektus hatása biztosan elmúlt és a betegek kezelésében már stabil, jó mozgásállapotot értünk el.

Az általunk alkalmazott metodika a Nemzetközi Klinikai Neurofiziológiai Szövetség ajánlásait követte. Az ERP kiváltására egy egyszerű diszkriminációs feladatot, az úgynevezett oddball paradigmát használtuk. A feladat során a gyakran (kb. 80%-ban) megjelenő, 2000 Hz-es **irreleváns jelek** között véletlen sorrendben alacsonyabb tónusú (1000 Hz), ritkábban (kb. 20%-ban) megjelenő **releváns** hangokat kellett a betegeknek észrevenniük. Ezenkívül a releváns jelek megjelenését követően a lehető leggyorsabban egy gombot is le kellett nyomniuk a betegeknek. A hangok között 1,5-2,5 másodperc telt el, ami lehetővé tette a kényelmes inger feldolgozást. A vizsgálat előtt a lehető leggyorsabb gomb lenyomás és pontosság fontosságát hangsúlyoztuk a betegeknek. A méréseket legalább 12 óras (általában éjszakai alvást követő) gyógyszermegvonásban végeztük el, hogy a dopaminerg kezelés ERP-re kifejtett hatásait elimináljuk. A vizsgálatokat egyaránt elvégeztük kikapcsolt (**DBS-OFF**) és bekapcsolt (**DBS-ON**) stimulátor mellett, melyek sorrendjét véletlenszerűen határoztuk meg. Csak akkor fogadtuk el egy mérést értékelhetőnek, ha az online felvétel során kapott ERP jól konfiguráltnak és reprodukálhatónak bizonyult. A kalibrált EEG jeleket (EEG16X, Medicor Inc., Budapest) 1 kHz-es mintavételezési frekvenciával digitalizáltuk egy CED Power 1401 A/D konverter (Cambridge Electronic Devices Inc, Cambridge, UK) alkalmazásával.

Kiértékelés

Minden offline értékelést a Spike2 (version 6.03, Cambridge Electronic Devices Ltd, Cambridge, UK) program segítségével végeztünk el. Legelőször a technikai és a szemmozgásból eredő artefaktokat elimináltuk, majd a felvételeket digitálisan szűrők alkalmazásával módosítottuk.

Az ERP számítás során csak azokat a triggereket használtuk fel, melyeket gombnyomás is követett. Ezt követően a P200 és P300 komponensek amplitúdóját és latenciáját határoztuk meg. Bifurkált P300 esetében a P3b komponenst értékeltük. A **reakció idő** (a releváns hanginger megjelenésétől a gombnyomásig eltelt idő), a **gombnyomási idő** (a gomb lenyomása és felengedése között eltelt idő), **az érvényes jelek aránya** (a beteg által észrevett releváns jelek számának és az elhangzott releváns jelek számának hányadosa), **a hibás gombnyomások aránya** (a hibás –az irreleváns jelek után történt- gombnyomások száma és az elhangzott irreleváns jelek számának hányadosa) került meghatározásra. Végezetül, a fenti eredményeket a stimuláció feszültségével, illetve a betegség időtartamával **korreláltattuk**.

Mivel a vizsgálat paraméterek egyike sem követte a normál eloszlást, ezért Wilcoxon és Mann-Whitney tesztek alkalmaztunk a statisztikai szignifikancia meghatározására. A korrelációk elvégzéséhez, Kendall-féle tau-t használtuk.

Eredmények

P300 és P200 komponensek vizsgálata

A kontroll csoportban a középvonalt felett (Cz, Fz és Pz) regisztrált P200 és P300 latencia szignifikánsan kisebb volt a Parkinson betegekéhez képest, akár DBS-ON, akár DBS-OFF állapothoz hasonlítva.

A DBS-ON és DBS-OFF állapotok összevetéséből kiderült, hogy a P200 és P300 komponensek latenciájában, illetve amplitúdójában nem következett be szignifikáns változás. Azonban a topografikus elemzés számos tendenciát igazolt. A stimulátor bekapcsolását követően több középvonali (Cz, Pz és Oz) és centrális (C3 és C4) régióban a P300 latencia rövidebbé és az amplitúdó nagyobbá vált, azonban ezek a változások nem érték el a szignifikancia határát. Ezzel szemben a frontális területek felett (Fz, F8, F7, F3 és F4) a P300 latenciája hosszabbá és az amplitúdója pedig alacsonyabbá vált a stimuláció során. A P200 amplitúdója csak a középvonali területek felett mutatott tendencia-jellegű változást (nem szignifikáns csökkenést) a stimuláció bekapcsolását követően.

Reakció idő

DBS-OFF állapotban a reakció idő szignifikánsan (átlagosan 47 ms-mal) hosszabbnak bizonyult a DBS-ON állapothoz, illetve a kontroll csoporthoz képest ($p < 0.05$, 1. táblázat).

Gombnyomási idő

A DBS-OFF állapotban szignifikánsan rövidebb volt a gombnyomási idő a DBS-ON állapothoz képest ($p < 0.05$, 1. táblázat), ami várakozásainknak ellentmondó eredménynek bizonyult.

Érvényes jelek aránya

Kikapcsolt stimulátor mellett a betegek sokkal többször nem vették észre a releváns jeleket, ezáltal az érvényes jelek száma szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult ($p < 0.05$, 1. táblázat)

Hibás gombnyomások aránya

A DBS-OFF állapotban a betegek szignifikánsan többször nyomták meg a jelző gombot irreleváns jeleket követően, mint bekapcsolt stimuláció mellett ($p < 0.05$, 1. táblázat).

Feladat	DBS-OFF			DBS-ON			Kontroll csoport		
	Medián	25. percentilis	75. percentilis	Medián	25. percentilis	75. percentilis	Medián	25. percentilis	75. percentilis
Reakció idő	486 ms	398ms	710 ms	439ms	378ms	527ms	418ms	328ms	489ms
Gombnyomási idő	272ms	243ms	332ms	324ms	293ms	397ms	305ms	285ms	368ms
Érvényes jelek aránya	95.7%	92.7%	97.1%	98.3%	95.2%	98.6%	98.9%	96.9%	99.2%
Hibás gombnyomások aránya	1.34%	0.62%	3.48%	0.47%	0.22%	0.70%	0.38%	0.13%	0.68%

1. táblázat. A reakció idő, a gombnyomási idő, az érvényes jelek aránya és a hibás gombnyomások aránya Parkinson betegek esetében kikapcsolt (DBS-OFF) és bekapcsolt (DBS-ON) mély agyi stimuláció mellett, illetve a életkorhoz igazított kontroll csoportban.

Stimuláció feszültségével való korreláció vizsgálata

Aktív stimuláció mellett a Cz, F4, C4, F7, F3, T3, C3 és P3 elektródák felett regisztrált P300 amplitúdók nagysága az alkalmazott feszültség nagyságával egy kismértékű, de statisztikailag szignifikáns korrelációt mutatott (koefficiens: 0.41-0.51, $p < 0.05$); a legerősebb korrelációt az F7 esetében észleltük (koefficiens: 0.51, $p = 0.009$).

Betegségtartammal történő korreláció vizsgálata

Bekapcsolt stimuláció mellett az Fz, Cz, F8 és P3 elektródák felett kiváltott P300 latencia a betegség időtartamával kismértékű pozitív korrelációt mutatott. Továbbá a gombnyomási idő nagysága is korrelált a betegség hosszával (koefficiens: 0.43-0.58, $p < 0.01$).

Megbeszélés

A bilaterális szubtalamikus mély agyi stimulációt széles körben alkalmazzák a gyógyszer-rezisztens, előrehaladott Parkinson-kór kezelésére. Azonban a DBS kognitív folyamatokra kifejtett hatásainak vizsgálatával számos egymásnak ellentmondó adat látott napvilágot. Az eseményfüggő kiváltott válaszok analízisével célul tűztük ki kognitív folyamatok közül a figyelemnek és a diszkrimináció gyorsaságának tanulmányozását. Feltételeztük, hogy amennyiben a DBS hatással rendelkezik ezen folyamatokra, úgy a P200, P300 latencia és a reakció idő változása tükrözni fogja ezeket.

A beteg- és a kontrollcsoport összehasonlítása megerősítette a korábbi vizsgálatok eredményeit, miszerint Parkinson-kór esetében a középilonali P300 latenciák szignifikánsan hosszabbak. Ez a jól ismert jelenség a betegség okozta neurodegeneráció következményének tekinthető, nem pedig a stimulátor beültetésének.

A ki- és bekapcsolt stimulációs állapotok összevetésével nem sikerült egyértelmű változást kimutatnunk a P200 és P300 komponensek jellemzőit illetően. Azonban annak ellenére, hogy a latenciák és amplitúdók változása nem érte el a szignifikancia határát, több tendenciát detektáltunk a topografikus elemzés segítségével: A legtöbb középvonali pozícióban a stimuláció hatására rövidülést, miközben a frontális területek felett megnyúlást tapasztaltunk a P300 latencia tekintetében.

Az ERP komponensek vizsgálata során a figyelmi funkciókban szignifikáns eltéréseket észleltünk a stimuláció alatt, úgymint az érvényes és a hibás gombnyomások arányának, illetve a diszkriminációs reakcióidő hosszának javulását. A stimuláció bekapcsolását követően a betegek sokkal gyorsabban és pontosabban választották ki a releváns jeleket, ami a figyelmi funkciók javulására, illetve az akusztikus diszkrimináció folyamatának gyorsulására is utalhat.

Az optimális stimulációs feszültség nagysága kis fokú korrelációt mutatott a centrális és frontális területek felett mért P300 amplitúdóval. Ezzel szemben, a betegség tartama hossza bizonyos középvonali P300 latenciákkal korrelált. Ez utóbbi jelenség, a parkinsonos neurodegeneráció mértékének a kognitív folyamatokra és az ERP-re kifejtett hatásával magyarázható.

A mély agyi stimuláció ERP-re kifejtett hatásaival kapcsolatban kevés irodalmi adat áll rendelkezésünkre. Gerschlager és munkatársai bizonyították, hogy a stimuláció bekapcsolásával a reakcióidő rövidül, azonban tanulmányukban közölt értékek a mi eredményeinknél sokkal hosszabbak (DBS-ON: 599 ± 93 ms; DBS-OFF: 671 ± 98 ms). Hozzánk hasonlóan, P300 latencia változást e tanulmány sem tudott kimutatni, azonban az általuk közölt P300 latencia értékek szintén sokkal hosszabbak voltak az általunk mért értékeknél (DBS-ON 429 ± 36 ms; DBS-OFF 440 ± 45 ms). Ezen különbségek hátterében több ok is állhat: Vizsgálatainkba több beteget vontunk be (23 vs. 8), akiknek a betegség tartama rövidebb volt (7.1-12.3 vs. 8-22 év) és akiknél a stimulációs paraméterek homogénebbek voltak (3.10 ± 0.42 Volt, $60 \pm 0\mu\text{s}$ vs. 2.4 ± 0.76 V, 84.4 ± 12.1 μs). Továbbá, Gerschlager és munkatársai nem definiálták az alkalmazott stimulációs módot (unipoláris vs. bipoláris), illetve a mérések és a stimulátor beültetése között eltelt időtartamot sem. Ezenkívül, vizsgálatainkban csak a Cz feletti P300 latenciát analizálták 250 Hz-es mintavételezési frekvencia, 100 Hz-es aluláteresztő szűrő és konstans interstimulus intervallum használatával. Irodalmi adatok alapján e technikai eltérések is szerepet játszhattak az eltérő nagyságú eredmények kialakulásában.

Tudomásunk szerint tanulmányunk az első olyan vizsgálat, ami a mély agyi stimuláció eseményfüggő kiváltott válaszokra gyakorolt topografikus hatásait elemezte. Az előzetes várakozásainkkal szemben nem sikerült olyan egyértelmű változást kimutatni az ERP komponensekre nézve, ami összefüggésbe hozható lenne a stimulációval. Azonban a többi vizsgált paraméter, a figyelmi és a diszkriminációs funkciók pontosabbá válására utalnak bekapcsolt stimuláció alatt. Eredményeink a neuropszichológiai tesztekhez hasonlóan arra világítanak rá, hogy a DBS különböző kognitív folyamatokra valószínűleg eltérő hatást gyakorol. Mivel esetünkben a beültetés és a vizsgálat között csak rövid idő (átlagosan 1 év) telt el, terveink között szerepel a vizsgálat megismétlése ugyanazon betegcsoporton változatlan a metodikával, 5 évvel a műtétet követően is.

Következtetések

A mozgászavarok elektrofiziológiai vizsgálatával a következő eredményeket sikerült felmutatni:

1. Magyarországon elsőként, 1999-ben vezettük be a tremor elektrofiziológiai vizsgálatát, mint klinikai és tudományos kutatási eljárást.
2. Spike2 programozási nyelv használatával egy olyan szoftvert fejlesztettem ki, ami szimultán módon képes az elektrofiziológiai adatok és videó felvételére. A program nemcsak a tremorok vizsgálatára alkalmas, hanem kiváltott-válaszok, szemmozgások és szívfrekvencia variabilitás értékelésére is képes.
3. Elsőként azonosítottam egy olyan biológiai markert, amely alkalmasnak tűnik az ablatív műtétek hosszú távú hatástalanságának előre jelzésére. Annak ellenére, hogy fizikális vizsgálattal nem lehetett az ablatív műtétek kimenetelét megjósolni, a tremor frekvenciájának növekedése az eredményességet megbízható módon előre jelezte. Reményeink szerint a frekvencia analízis a műtét során is képes a hatásosságot megítélni, így e módszerrel a sikertelen műtétek aránya jelentősen csökkenthető lenne.
4. Elsőként sikerült kimutatnom, hogy a féloldali talamikus (Vim) mély agyi stimuláció kétoldali hatással rendelkezhet bizonyos esetekben. A jelenség további vizsgálata a műtéti technika és eredményesség fokozásához járulhat hozzá.
5. Igazoltuk, hogy egy évvel a műtétet követően a kétoldali szubtalamikus stimuláció nem gyakorol statisztikailag szignifikáns hatást a P200 és P300 hullámok latenciájára és amplitúdójára. Azonban a figyelmi funkciók, úgymint a gombnyomások pontossága és gyorsasága, jelentősen jobbnak bizonyultak a stimuláció során, mint a kikapcsolt állapotban. Ezen eredmények a mély agyi stimulátor kognitív folyamatokra gyakorolt esetleges pozitív hatását bizonyíthatják.

Köszönetnyilvánítás

Köszönöm témavezetőmnek, **Dr. Nagy Ferencnek**, hogy a klinikai neurológiát és elektrofiziológiát megszerettette velem, illetve a kutatásaim során felbecsülhetetlen segítséget nyújtott. Szintén hálával tartozom **Dr. Janszky Józsefnek** a tanácsaiért, az értékes együttműködéséért és az értekezés megírásában nyújtott segítségéért.

Szintén hálával tartozom korábbi és jelenlegi főnökeimnek, **Prof. Czopf Józsefnek** és **Prof. Komoly Sámuelnek**, akik támogattak és lehetővé tették a kutatásaim elvégzését.

Köszönöm **Prof. Dóczy Tamásnak** és **Dr. Balás Istvánnak**, hogy részt vehettem a funkcionális idegsebészeti munkacsoportban és egyedülálló kooperációt alakíthattunk ki.

Dr. Kellényi Lórándnak, „Lóri bácsinak” a mérésekhez szükséges berendezések kifejlesztését és segítő támogatását köszönöm.

Szintén hálás vagyok szerzőtársaimnak, **Dr. Pál Endrének**, **Dr. Carlos Llumiguanonak**, **Dr. Kövér Ferencnek**, **Dr. Illés Zsoltnak**, **Feldmann Ádámnak**, és a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinika minden munkatársának, akik nélkül jelen dolgozat nem jöhetett volna létre.

Szeretném külön megköszönni **feleségemnek**, **Dr. Horváth Krisztinának**, **kislányomnak**, **Annának**, és **kisfiamnak**, **Andrásnak**, akiknek önzetlen türelme, támogatása és segítsége végig kísérte pályafutásomat.

Publications

Publications related to the thesis:

1. **Kovács N**, Rausch P, Hernádi I, Kellényi L, Nagy F. Tremorok elektrofiziológiai vizsgálata. [Electrophysiological examinations of tremors] *Ideggyogy Sz* 2001;54(7-8):238-242.
2. **Kovács N**, Nagy F. A tremorok diagnózisa és kezelése. [Diagnosis and treatment of tremors] *Családorvosi Fórum* 2004(7):6-10.
3. **Kovacs N**, Balas I, Illes Z, Kellenyi L, Doczi T, Czopf J, Poto L, Nagy F. Uniform qualitative electrophysiological changes in postoperative rest tremor. *Mov Disord* 2006;21(3):318-324. (IF:3.323)
4. **Kovacs N**, Pal E, Balas I, Janszky J, Nagy F, Merkli H. Neurosurgical treatment of tremor in mitochondrial encephalopathy. *Mov Disord.* 2006;21(12):2227-30. (IF: 3.323)
5. **Kovács N**, Balás I, Illés Z, Kellényi L, Nagy F. Tremorometria szerepe az ablatív műtétek eredményességének előrejelzésében. [The role of tremorometry in predicting the outcome of ablative surgeries] *Ideggyogy Sz.* 2006;59(11-12):438-40.
6. **Kovacs N**, Pal E, Merkli H, Kellenyi L, Nagy F, Jozsef J, Balas I. Bilateral effects of unilateral thalamic stimulation: a case report. *Mov Disord.* 2008; 23(2):276-279. (IF: 3.323, 2006. évi érték).
7. **Kovacs N**, Balas I, Kellenyi L, Janszky J, Feldmann A, Llumiguano C, Doczi TP, Ajtay Z and Nagy F. The impact of bilateral subthalamic deep brain stimulation on long-latency event-related potentials. *Parkinsonism Relat Disord.* (Accepted for publication). (IF: 2.308, 2006. évi érték)

Impact factor of publications related to thesis: 12.277

Publications unrelated to the thesis:

1. Horváth K, Kövér F, **Kovács N**, Kállai J, Nagy F. Hippocampus és amygdala MRI volumetria [Volumetric measurements of hippocampus and amygdala with MRI in healthy adults]. *Orv Hetil* 2002;143(37):2145-2151.
2. Nagy F, **Kovács N**. A neuropathiás fájdalom diagnózisa és kezelése. [Diagnosis and treatment of neuropathic pain] *Családorvosi Fórum* 2004(7):2-5.
3. Kallai J, Csatho A, Kover F, Makany T, Nemes J, Horvath K, **Kovacs N**, Manning JT, Nadel L, Nagy F. MRI-assessed volume of left and right hippocampi in females correlates with the relative length of the second and fourth fingers (the 2D:4D ratio). *Psychiatry Res* 2005;140(2):199-210. (IF: 1.957)

- 32.
4. Tóth O, Dávid M, Habon T, Nagy Á, Keszthelyi Z, **Kovács N**, Losonczy H. I-es típusú antitrombinhiány artériás és vénás thrombosisok hátterében egy súlyosan thrombophiliás családban. [Type I antithrombin deficiency as a cause of arterial and venous thrombosis in a family with severe thrombophilia]. Orv Hetil 2005;146(41):2121-2125.
 5. Balas I, **Kovács N**, Hollody K. Staged bilateral stereotactic pallidothalamotomy for life-threatening dystonia in a child with Hallervorden-Spatz disease. Mov Disord 2006;21(1):82-85 (*IF: 3.323*)
 6. Janszky J, Fogarasi A, Magalova V, Gyimesi C, **Kovács N**, Schulz R, Ebner A. Unilateral hand automatisms in temporal lobe epilepsy. Seizure 2006; 15: 393-6. (*IF: 1.384*)
 7. Merkli H, Nagy F, Pál E, Gáti I, **Kovács N**, Komoly S, Illés Z. Amyotrophias lateralsclerosis előfordulása Baranya Megyében [Amyotrophic lateralsclerosis in county Baranya, Hungary] Ideggyogy Sz 2006;59(11-12):406-8.
 8. Gyimesi C, Fogarasi A, **Kovács N**, Toth V, Magalova V, Schulz R, Ebner A, Janszky J. Patients' ability to react before complex partial seizures. Epilepsy Behav 2007;10(1):183-6. (*IF: 2.026, 2006. évi érték*)
 9. Kallai J, Makany T, Horvath D, Csatho A, Karadi K, **Kovács N**, Kover F, Horvath K, Jacobs WJ, Nagy F, Nadel L: Thigmotaxis navigation strategy and hippocampus volumenty: A study with Morris type mazes and the neurobehavioural correlates of spatial learning and strategy in female subjects. Behavioural Brain Research (accepted for publication) (*IF: 2.591, 2006. évi érték*)
 10. **Kovács N**, Nagy F, Kover F, Feldmann A, Llumiguano C, Janszky J, Doczi TP, Kotek G, Balas I. Implanted deep brain stimulator and 1.0 Tesla magnetic resonance imaging. J Magn Reson Imaging 2006;24(6):1409-12. (*IF: 2.637*)
 11. Janszky J, Fogarasi A, Toth V, Magalova V, Gyimesi C, **Kovács N**, Schulz R, Ebner A. Peri-ictal vegetative symptoms in temporal lobe epilepsy. Epilepsy Behav 2007;11:125-129. (*IF: 2.026, 2006. évi érték*)
 12. Toth V, Rasonyi G, Fogarasi A, **Kovács N**, Auer T, Janszky J. Juvenile myoclonic epilepsy starting in the eighth decade. Epileptic Disord 2007;9(3):341-5. (*IF: 1.202, 2006. évi érték*)
 13. Feldmann A, Illes Z, Kosztolonyi P, Illes E, Mike A, Kover F, **Kovács N**, Nagy F. Morphometric changes of gray matter in Parkinson's disease with depression: A voxel-based morphometry study. Mov Disord 2008; 23(1):42-46. (*IF: 3.323, 2006. évi érték*).

Impact factor of publications unrelated to thesis: 20.469

Impact factor of all publications: 32.746

Citable abstracts

1. Tóth O, Dávid M, Habon T, Nagy A, Meng B, Keszthelyi Z, **Kovács N**, Losonczy H. I-es típusú antitrombinhiány artériás és vénás thrombosisok háttérében egy súlyosan thrombophiliás családban [Combination of arterial and venous risk factors in a family with thrombophilia]. Magyar Belorvosi Archivum 2003;56(Suppl. 1):113.
2. **Kovacs N**, Nagy F, Balas I, Illes Z, Kellenyi L. Uniform postoperative electrophysiological changes in rest tremor characteristics irrespective of the type and target of surgical intervention. Parkinsonism Relat Disord 2005;11(Suppl. 2):242.
3. **Kovacs N**, Balas I, Kellenyi L, Feldmann A, Nagy F. The way bilateral subthalamic deep brain stimulation alters Parkinsonian tremor. Clin Neurophys 2006;117(Suppl. 1):80.
4. **Kovacs N**, Balas I, Llumiguano C, Kellenyi L, Nagy F. Dichotomy of Parkinsonian rest tremor. Clin Neurophys 2006;117(Suppl. 1):182-183.
5. **Kovacs N**, Balas I, Feldmann A, Kellenyi L, Nagy F. Can the bilateral subthalamic deep brain stimulator cause P300 alterations? Clin Neurophys 2006;117(Suppl. 1):220.
6. **Kovacs N**, Balas I, Kellenyi L, Feldmann A, Nagy F. Tremor modulating effect of the bilateral subthalamic deep brain stimulation. Eur J Neurol 2006;13(Suppl. 2):91.
7. **Kovacs N**, Balas I, Kellenyi L, Nagy F. Can the bilateral subthalamic deep brain stimulation cause cognitive impairment? Eur J Neurol 2006;13(Suppl. 2):91-92.
8. Feldmann A, Illes E, Mike A, **Kovacs N**, Toth L, Kotek G, Illes Z, Nagy F. Similar changes in brain activation during hypnotic and posthypnotic state may underlie attentional inhibition to posthypnotic order. Eur J Neurol 2006;13(Suppl. 2):164-165.
9. **Kovacs N**, Balas I, Kellenyi L, Nagy F. Does the Parkinsonian rest tremor consist of two distinct components? Eur J Neurol 2006;13(Suppl. 2):216.
10. **Kovacs N**, Balas I, Kellenyi L, Nagy F. Bilateral deep brain stimulation and cognitive evoked potentials. Mov Disord 2006;21(Suppl. 15):S368
11. **Kovacs N**, Balas I, Llumiguano C, Kellenyi L, Nagy F. Fluctuations in the Parkinsonian rest tremor. Mov Disord 2006;21(Suppl. 15):1350
12. **Kovacs N.**, Balas I., Kellenyi L., Pal E., Nagy F. The impact of the use of Access Therapy Controller on the postoperative outcome. Mov Disord 2007;22(Suppl. 16):S231
13. **Kovacs N.**, Balas I., Kellenyi L., Pal E., Nagy F. Bilateral effects of unilateral deep brain stimulation. Mov Disord 2007;22(Suppl. 16):S290

Presentations

1. Rausch P, **Kovács N**, Nagy F. Tremorok differenciál-diagnosztikája. 2001. évi Kari Tudományos Diákköri Konferencia, PTE, ÁOK; Pécs, 2001.
2. Rausch P, **Kovács N**, Nagy F. Tremorok differenciál-diagnosztikája. XXV. Országos Tudományos Diákköri Konferencia; Pécs, 2001.
3. Rausch P, **Kovács N**, Nagy F. Tremorok elektrofiziológiai vizsgálata. Magyar EEG és Klinikai Neurofiziológiai Társaság 40. Kongresszusa; Nyíregyháza, 2001.
4. **Kovács N**, Rausch P, Nagy F. Egy Creutzfeldt-Jakob kórban szenvedő beteg neurofiziológiai vizsgálata (esettanulmány). Magyar EEG és Klinikai Neurofiziológiai Társaság 40. Kongresszusa; Nyíregyháza, 2001.
5. **Kovács N**, Nagy F. Tremorok neurofiziológiai elkülönítési lehetőségei. Fiatal Neurológusok Fóruma; Budapest, 2001.
6. **Kovács N**, Nagy F. Egy Creutzfeldt-Jakob kórban szenvedő beteg neurofiziológiai vizsgálata (esettanulmány). Fiatal Neurológusok Fóruma; Budapest, 2001.
7. Horváth K, **Kovács N**, Nagy F. Hippocampus és amygdala MRI volumetria. Fiatal Neurológusok Fóruma; Budapest, 2001.
8. Kellényi L, Balás I, Hernádi I, **Kovács N**. Tremorometriai célokra kifejlesztett mérőrendszerünk diagnosztikai lehetőségei. Magyar Tudományos Parkinson Társaság Konferenciája; Budapest, 2002.
9. **Kovács N**, Balás I, Nagy F, Hernádi I, Kellényi L. Tremorometria klinikai alkalmazása. Magyar Tudományos Parkinson Társaság Konferenciája; Budapest, 2002.
10. **Kovács N**. Tremorometria klinikai alkalmazási lehetőségei. Tudományos Diákköri Konferencia, PTE, ÁOK; Pécs, 2002.
11. *Llumiguano C, Kovacs N, Horvath Z, Kover F, Doczi T, Balas I. Ablative stereotactic surgery improves manual performance time in Parkinson's disease. 4th European Parkinson's Disease Association Conference; Sevilla, Spain, 2003.*
12. Tóth O, Nagy Á, Meng B, Keszthelyi Z, **Kovács N**, Losonczy H. Artériás és vénás rizikófaktorok kombinációja egy thrombophilias családban. A Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának 50. Vándorgyűlése; Pécs, Hungary, 2003
13. **Kovács N**, Balás I, Nagy F, Hernádi I, Kellényi L. Kvantitatív elektrofiziológiai vizsgálatok szerepe a mozgászavarok sebészi terápiájában. Magyar Tudományos Parkinson Társaság Konferenciája; Budapest, 2003.

14. Balás I, Kellényi L, **Kovács N**, Kosztolányi P, Csala B, Dóczi T. Neuro-pacemaker beültetéssel szerzett tapasztalatok Parkinson-kór és egyéb mozgászavarok kezelése kapcsán, Magyar Tudományos Parkinson Társaság Konferenciája; Budapest, 2003.
15. Balás I, Csala B, Nagy F, **Kovács N**, Dóczi T. Funkcionális idegsebészeti lehetőségek szerepe a mozgászavarban és krónikus fájdalom szindrómában szenvedő betegek rehabilitációjában, Orvosi Rehabilitáció és Fizikális Medicina Magyarországi Társasága XXIII.Vándorgyűlése; Szigetvár, 2004.
16. Kállai J, Nagy F, Kövér F, Makány T, Horváth K, **Kovács N**. Az agy különböző részeinek MRI révén nyert volumen adatainak összefüggése a Cloninger-féle temperamentum kérdőív dimenzióival. Magyar Pszichológiai Társaság XVI. Nagygyűlése; Debrecen, 2004.
17. Balás I, Csala B, Nagy F, **Kovács N**, Kellényi L, Dóczi T. Multimodál célpontmeghatározás módszere mozgászavarban szenvedő betegek funkcionális idegsebészeti kezelése során. Magyar Idegtudományi Társaság XI. Kongresszusa; Pécs 2005.
18. **Kovacs N**, Nagy F, Balas I, Illes Z, Kellenyi L. *Uniform postoperative electrophysiological changes in rest tremor characteristics irrespective of the type and target of surgical intervention. The 16th International Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders; Berlin, 2005.*
19. **Kovács N**, Nagy F, Kellényi L, Balás I. Mozcászavarok miatt elvégzett idegsebészeti beavatkozások elektrofiziológiai követése. Magyar Idegtudományi Társaság 11. konferenciája; Pécs, 2005.
20. Balás I, **Kovács N**, Kellényi L, Nagy F. Mozcászavarok funkcionális idegsebészeti kezelése. Magyar Idegtudományi Társaság 11. konferenciája; Pécs, 2005.
21. **Kovacs N**, Balas I, Illes Z, Nagy F. *Predictivity of postsurgical tremorometry. 37th International Danube Symposium for Neurological Sciences and Continuing Education; Ljubljana, Slovenia, 2005.*
22. Feldmann Á, **Kovács N**, Kállai J, Horváth K, Nagy F. A hippocampus, az amygdala MRI volumetria diagnosztikai értéke. Magyar Idegtudományi Társaság 11. Konferenciája; Pécs, 2005.
23. Merkli H, Nagy F, Gáti I, **Kovács N**, Pál E, Illés Z. Amyotrophias lateralsclerosis Baranya Megyében az elmúlt 54 év tükrében. Magyar Ideg- és Elmeorvosok Társaságának 34. Nagygyűlése; Szeged, 2005.
24. **Kovács N**, Nagy F, Kellényi L, Balás I. Posztoperatív tremorometria prediktív értéke. Magyar Ideg- és Elmeorvosok Társaságának 34. Nagygyűlése; Szeged, 2005.
25. Szóts M, Nagy F, **Kovács N**, Vető F, Szapáry L, Komoly S. Gyermekkori agytörzsi glioma ritka megjelenési formája -esetismertetés. Magyar Ideg- és Elmeorvosok Társaságának 34. Nagygyűlése; Szeged, 2005.

- 36.
26. **Kovács N.** Hippocampus és amygdala MRI volumetria kivitelezése és jelentősége az epilepszia sebészi kezelésében. Magyar Epilepszia Liga 2005. évi gyűlése; Győr, 2005.
27. **Kovacs N, Balas I, Kellenyi L, Feldmann A, Nagy F.** *The way bilateral subthalamic deep brain stimulation alters Parkinsonian tremor. 28th International Congress of Clinical Neurophysiology; Edinburgh, UK, 2006.*
28. **Kovacs N, Balas I, Llumiguano C, Kellenyi L, Nagy F.** *Dichotomy of Parkinsonian rest tremor. 28th International Congress of Clinical Neurophysiology; Edinburgh, UK, 2006.*
29. **Kovacs N, Balas I, Feldmann A, Kellenyi L, Nagy F.** *Can the bilateral subthalamic deep brain stimulator cause P300 alterations? 28th International Congress of Clinical Neurophysiology; Edinburgh, UK, 2006.*
30. **Kovacs N, Balas I, Kellenyi L, Feldmann A, Nagy F.** *Tremor modulating effect of the bilateral subthalamic deep brain stimulation. 10th Congress of the European Federation of Neurological Societies; Glasgow, UK, 2006.*
31. **Kovacs N, Balas I, Kellenyi L, Nagy F.** *Can the bilateral subthalamic deep brain stimulation cause cognitive impairment? 10th Congress of the European Federation of Neurological Societies, Glasgow; UK, 2006.*
32. **Feldmann A, Illes E, Mike A, Kovacs N, Toth L, Kotek G, Illes Z, Nagy F.** *Similar changes in brain activation during hypnotic and posthypnotic state may underlie attentional inhibition to posthypnotic order. 10th Congress of the European Federation of Neurological Societies; Glasgow, UK, 2006.*
33. **Kovacs N, Balas I, Kellenyi L, Nagy F.** *Does the Parkinsonian rest tremor consist of two distinct components? 10th Congress of the European Federation of Neurological Societies; Glasgow, UK, 2006.*
34. Balás I, **Kovács N**, Nagy F, Kosztolányi P, Aschermann Z, Csala B, Dóczy T, Komoly S. Subthalamicus stimuláció Parkinson-kórbán. Nemzetközi és pécsi adatok, Magyar Tudományos Parkinson Társaság Kongresszusa; Budapest, 2006.
35. **Kovács N**, Nagy F, Kellényi L, Llumiguano C, Balás I. Pre- és postoperatív tremometria prediktív értéke. Magyar Tudományos Parkinson Társaság Kongresszusa; Budapest, 2006.
36. **Kovács N**, Kellényi L, Balás I, Nagy F. Szubthalamicus DBS hatása a kognitív eseményfüggő kiváltott válaszokra Parkinson-kóros betegekben. Magyar Tudományos Parkinson Társaság Kongresszusa; Budapest, 2006.
37. Feldmann Á, **Kovács N**, Aschermann Z, Nagy F. Depressziós és nem depressziós Parkinson-kóros betegcsoportok összehasonlítása MR volumetria és voxel-alapú morfometria eljárásokkal. Magyar Tudományos Parkinson Társaság Kongresszusa; Budapest, 2006.

38. Llumiguano C, Kosztolányi P, **Kovács N**, Balás I. MRI-spektroszkópiás tapasztalatok DBS és ablatív műtétek során Parkinson-kórban. Magyar Tudományos Parkinson Társaság Kongresszusa; Budapest, 2006.
39. Kosztolányi P, Llumiguano C, Schwarcz A, **Kovács N**, Nagy F, Balás I. Neuropsychológiai megfigyelések DBS műtétek kapcsán. Magyar Tudományos Parkinson Társaság Kongresszusa; Budapest, 2006.
40. Kövér F, Feldmann Á, **Kovács N**, Tasnádi E, Illés Z, Nagy F. In vivo MRI morfometria diagnosztikai alkalmazásai. Magyar Neuroradiológus Társaság XV. Ülése; Szeged, 2006.
41. *Illes E., Feldmann A., Mike A, Kovacs N, Toth L, Kotek G, Illes Z, Nagy F. Similar changes in brain activation during hypnotic and posthypnotic state may underlie attentional inhibition to posthypnotic order. 13th European Conference of Personality; Athens, Greece, 2006.*
42. Feldmann Á, Illés Z, Kosztolányi P, Illés E, Mike A, **Kovács N**, Nagy F. A Parkinson-kórban megjelenő depresszió vizsgálata voxel-alapú morfometriával. Magyar Neuroradiológus Társaság XV. Ülése; Szeged, 2006.
43. **Kovacs N**, Balas I, Kellenyi L, Nagy F. *Bilateral deep brain stimulation and cognitive evoked potentials. 10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders; Kyoto, Japan, 2006.*
44. **Kovacs N**, Balas I, Llumiguano C, Kellenyi L, Nagy F. *Fluctuations in the Parkinsonian rest tremor. 10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Kyoto; Japan, 2006.*
45. **Kovács N**. Elektrofiziológiai vizsgálatok mozgászavarok funkcionális idegsebészeti műtéteket követően. Pécsi Környey Társaság Tudományos Gyűlése; Pécs, 2007.
46. Nagy F, **Kovács N**, Pfund Z. Kiváltott válasz vizsgálatok szokásostól eltérő alkalmazásai. Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság 43. Kongresszusa; Pécs, 2007.
47. **Kovács N**, Pál E, Merkli H, Balás I, Nagy F. Unilaterális thalamicus mélyagyi stimuláció kétoldali hatásai. Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság 43. Kongresszusa; Pécs, 2007.
48. **Kovacs N**, Balas I, Kellenyi L, Pal E, Nagy F. *The impact of the use of Access Therapy Controller on the postoperative outcome. 11th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders; Istanbul, Turkey, 2007.*
49. **Kovacs N**, Balas I, Kellenyi L, Pal E, Nagy F. *Bilateral effects of unilateral deep brain stimulation. 11th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders; Istanbul, Turkey, 2007.*
50. Llumiguano C, Auer T, Kosztolányi P, **Kovacs N**, Schwarcz A, Doczi T, Balas I. *¹H-MRS experiences after bilateral DBS of the STN in Parkinson's disease. 11th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders; Istanbul, Turkey, 2007.*

- 38.
51. Auer T, **Kovács N**, Schwarcz A, Balás I, Zámbo K, Tasnádi E, Klivenyi P, Jokeit H, Nagy F, Janszky J. Globus pallidus mélyagyi stimulációja (DBS) által kiváltott déjá vu: SPECT- és neuropszichológiai vizsgálata. Magyar Neuroradiológus Társaság XVI. Kongresszusa; Debrecen, 2007.
- 52 **Kovacs N**, Balas I, Kellenyi L, Nagy F, Llumiguano C, Janszky J. *The impact of the use of Access Therapy Controller on the postoperative outcome. XVII WFN World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders; Amsterdam, The Netherlands, 2007.*
- 53 **Kovacs N**, Balas I, Kellenyi L, Nagy F, Llumiguano C, Janszky J. *Bilateral effects of unilateral deep brain stimulation. XVII WFN World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders; Amsterdam, The Netherlands, 2007.*