

Pražská vysoká škola psychosociálních studií



**Asociace mezi přibýváním na váze a neuropsychiatrickými
projevy u pacientů s Parkinsonovou nemocí po hluboké mozkové
stimulaci**

Bc. Barbora Havlíková Popelková

Bakalářská práce

Studijní program: Psychologie (N7701)

Vedoucí práce: prof. Mgr. Ondřej Bezdíček, Ph.D.

Praha 2024

Prague College of Psychosocial Studies



**Association between weight gain and neuropsychiatric symptoms
in Parkinson's disease patients after deep brain stimulation**

Bc. Barbora Havlíková Popelková

The Bachelor Thesis

The Bachelor Work Supervisor: prof. Mgr. Ondřej Bezdíček, Ph.D.

Praha 2024

Prohlášení:

1. Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracovala samostatně a výhradně s použitím citovaných pramenů, literatury a dalších odborných zdrojů.
2. Prohlašuji, že práce nebyla využita v rámci jiného vysokoškolského studia či k získání jiného nebo stejného titulu.
3. Souhlasím s tím, aby práce byla zpřístupněna pro studijní a výzkumné účely.

V Praze dne 14.4.2024

Podpis

Poděkování

Tímto bych chtěla velice poděkovat prof. Mgr. Ondřeji Bezdíčkovi, PhD za neuvěřitelnou ochotu, důslednost a pečlivost při vedení práce a Mgr. Josefu Manovi za konzultaci v oblasti statistické analýzy.

Anotace

Parkinsonova nemoc (PN) se projevuje mimo jiné non-motorickými symptomy mezi něž můžeme zařadit změnu tělesné hmotnosti nebo depresivními symptomy. Jak tělesná hmotnost, tak depresivní symptomy mohou být ovlivněny hlubokou mozkovou stimulací (DBS). Dosud však nebylo zjištěno, zda jsou tyto symptomy ovlivněny stejně, respektive, zda je mezi nimi po operaci určitý vztah. Do této studie bylo rekrutováno 68 pacientů s PN, kteří podstoupili před a rok po DBS vyšetření depresivních symptomů a tělesné hmotnosti. Vzorek byl rozdělen dle příbytku/úbytku na váze před a po operaci na dva podsoubory. Pomocí Pearsonovy korelace byla zjištěna asociace mezi tělesnou hmotností a mírou depresivních symptomů po operaci, dále pak byl pomocí párového t-testu testován rozdíl mezi podsoubory v průměrné změně depresivních symptomů. Výsledky analýz ukázaly významnou kooperativní asociaci mezi tělesnou hmotností a depresivními symptomy ($r = -0,254$, $p = 0,037$) a nevýznamný rozdíl v průměrné změně v depresivních symptomech mezi pacienty, kteří přibrali nebo zhubli po DBS ($t = 1,94$, $p = 0,058$). Tato studie jako první dokládá asociaci po DBS mezi depresivními symptomy a tělesnou hmotností. Zároveň tak i poskytuje cenné informace pro případnou intervenci v symptomatologické léčbě po DBS.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, hluboká mozková stimulace, depresivita, váha

Abstract

Parkinson's disease (PD) is manifested by non-motor symptoms, including weight change or depressive symptoms. Both body weight and depressive symptoms can be affected by deep brain stimulation (DBS). However, it has not yet been established whether these symptoms are equally affected or whether there is a relationship between them after surgery. In this study, 68 patients with PD who underwent depressive symptoms and body weight assessment before and one year after DBS were recruited. The sample was divided according to pre- and postoperative weight gain/loss into two subsamples. Pearson's correlation was used to examine the association between body weight and the rate of depressive symptoms after surgery, and a paired t-test was used to test the difference between the subsamples in the mean change in depressive symptoms. The results of the analyses showed a significant post-operative association between body weight and depressive symptoms ($r = -0.254$, $p = 0.037$) and a non-significant difference in mean change in depressive symptoms between patients who gained or lost weight after DBS ($t = 1.94$, $p = 0.058$). This study is the first to demonstrate an association after DBS between depressive symptoms and body weight. It also provides valuable information for potential intervention in symptom management after DBS.

Key words: Parkinson's disease, deep brain stimulation, depression, weight

Obsah

Úvod	8
1 Parkinsonova nemoc	10
1.1 Etiopatogeneze Parkinsonovi nemoci	11
1.2 Klinický obraz Parkinsonovi nemoci	12
1.2.1 Motorické symptomy	12
1.2.2 Non-motorické symptomy.....	13
1.2.2.1 Neuropsychiatrické poruchy.....	13
1.2.2.1.1 Depresivní poruchy u Parkinsonovi nemoci	15
1.3 Diagnostická kritéria PN	18
1.3.1 MDS diagnostická kritéria pro Parkinsonovu nemoc	19
2 Tělesná hmotnost u Parkinsonovi nemoci.....	22
2.1 Tělesná hmotnost ve vztahu k depresivním symptomům	23
3 Léčba Parkinsonovi nemoci	26
3.1 Farmakoterapie.....	26
3.2 Chirurgická léčba	28
4 Hluboká mozková stimulace	29
4.1 DBS STN a depresivní symptomy	31
4.2 Přírůstek hmotnosti po implantaci DBS STN	32
5 Metodika.....	34
5.1 Cíl a záměr výzkumu.....	34
5.2 Hypotézy	34
5.3 Metody	34
5.4 Popis výzkumného vzorku	36
5.5 Statistická analýza	37
5.6 Výsledky.....	39
6 Diskuze	42
Reference	45
Seznam zkratek	55

Úvod

Parkinsonova nemoc je neurodegenerativní onemocnění, které se projevuje především motorickými symptomy, jako jsou bradykineze, rigidita, klidový třes a posturální nestabilita. Stejně významnou součástí klinického obrazu u Parkinsonovi nemoci jsou také non-motorické symptomy mezi něž patří řada neuropsychiatrických poruch. Nejčastějším neuropsychiatrickým symptomem je deprese, která může předcházet samotné motorické symptomy. Parkinsonova nemoc je v různých stádiích onemocnění spojena také se změnami tělesné hmotnosti. Úbytek hmotnosti je multifaktoriální a koreluje se stádiem onemocnění, přičemž může začít několik let před klinickou diagnózou. Ukazuje se, že mezi depresí a změnou tělesné hmotnosti existuje vztah. Řada studií naznačuje že depresivní prožívání je spojeno jak s přírůstkem, tak úbytkem hmotnosti a také naopak, že změna tělesné hmotnosti z různých příčin může vést k rozvoji depresivní symptomatiky. U pacientů může být deprese, společně s dalšími neuropsychiatrickými projevy, příčinou změny hmotnosti či rozvoje poruchy příjmu potravy. Léčba Parkinsonovi nemoci pomocí hluboké mozkové stimulace subtalamického jádra ovlivňuje oba dva zmíněné symptomy, depresi i změny hmotnosti. Studie věnující se sledování neuropsychiatrických symptomů, po hluboké mozkové stimulaci, dokládají jak zlepšení, tak i zhoršení depresivní symptomatiky. Naproti tomu pozorování změn v hmotnosti po hluboké mozkové stimulaci přináší poměrně jednoznačné výsledky, kdy u pacientů dochází k přibývání na váze. Nicméně, mechanismy spojující přibývání na váze a neuropsychiatrické, zejména depresivní, symptomy u pacientů s Parkinsonovou nemocí po hluboké mozkové stimulaci nejsou zcela objasněny. Tato práce si klade za cíl prozkoumat, zda se na změně depresivních symptomů po hluboké mozkové stimulaci nemůže podílet změna v hmotnosti.

Práce je rozdělena na dvě části, teoretickou a praktickou. V teoretické části je několik prvních kapitol zaměřených na Parkinsonovu nemoc s důrazem na etiopatogenezi, klinický

obraz, popis motorických a non-motorických, zejména neuropsychiatrických, symptomů a diagnostická kritéria. Dále je v teoretické části větší pozornost věnována souvislosti mezi tělesnou hmotností a Parkinsonovou nemocí a tělesnou hmotností ve vztahu k depresivním symptomům. Závěr teoretické části je věnován léčbě Parkinsonovi nemoci s důrazem na hlubokou mozkovou stimulaci subthalamického jádra, a tedy souvislosti této léčebné metody s depresivní symptomatikou a také změnou tělesné hmotnosti. Ve výzkumné části jsou ověřovány hypotézy vyplývající z teoretické části a jsou zde prezentovány výsledky analýz, jež jsou následně diskutovány v kontextu současného poznání.

1 Parkinsonova nemoc

Parkinsonova nemoc (PN) je neurodegenerativní onemocnění, při němž dochází k úbytku dopaminergních neuronů, jehož důsledkem dochází k nedostatku dopaminu v oblasti bazálních ganglií (Berg et al., 2014; Postuma et al., 2015). Nejvýznamnějším rizikovým faktorem je věk, přičemž incidence a prevalence se s přibývajícím věkem neustále zvyšuje. Je však nutné upozornit na to, že PN nepostihuje výhradně starší populaci. Výsledky některých studií naznačují, že téměř u 25 % postižených osob je věk nástupu nemoci méně než 65 let a u 5 až 10 % dokonce nižší než 50 let (Bloem et al., 2021). Dalším rizikovým faktorem PN je pohlaví. Celosvětově bylo prokázáno, že ve věkové skupině 50 až 59 let měli muži významně zvýšenou prevalenci, a to o 134 případů více na 100 000 obyvatel ve srovnání se ženami. Mírná, avšak nesignifikantní převaha PN u mužů se ale ukázala také ve většině ostatních věkových skupin (Pringsheim et al., 2014). Kromě uvedeného bylo identifikováno několik dalších faktorů, buď jako přímo či potenciálně rizikových. Například vlivy prostředí jako je expozice pesticidům nebo herbicidům či insekticidům, dále pak předchozí úrazy hlavy nebo výskyt PN v rodinné anamnéze (Noyce et al., 2012).

PN můžeme rozdělit na sporadickou, též idiopatickou, a geneticky podmíněnou, přičemž až 90 % všech případů PN je zjevně sporadických (de Lau & Breteler, 2006). Z hlediska rozvinutí geneticky podmíněné PN se jeví rizikové mutace genů SNCA, LRRK2, PRKN, PINK1 a GBA (Bloem et al., 2021). Nové studie však naznačují, že i sporadická PN může vznikat na genetickém podkladu. Ukazuje se, že některé geny, mohou přispívat ke zvýšenému riziku rozvoje sporadické PN, z nichž nejčastější a nejdůležitější jsou heterozygotní mutace v GBA (Poewe et al., 2017). Také mutace LRRK2 mohou být v menší míře pozorovány u zjevně sporadických případů PN (Bloem et al., 2021). U malého množství případů sporadické PN byly pozorovány také mutace genů PRKN a PINK1 (Kalia & Lang, 2015).

1.1 Etiopatogeneze Parkinsonovi nemoci

Charakteristickým patologickým znakem PN je agregace abnormálně složených proteinů α -synukleinů (Poewe et al., 2017). Tyto agregace se mohou objevovat buď v perykarionu neuronů, ty označujeme pojmem Lewyho tělíska, nebo se mohou vyskytovat v neuronálních výběžcích, tyto agregace nazýváme Lewyho neurity (Dickson, 2012). V důsledku agregace α -synukleinů dochází ke ztrátě dopaminergních neuronů v substantia nigra pars compacta (SNpc) přičemž nejvíce postiženou oblastí SNpc je obvykle ventrolaterální část obsahující neurony s projekcemi do putamenu (Kalia & Lang, 2015). K patologickým změnám dochází i v mnoha dalších oblastech mozku, například locus coeruleus, nucleus basalis Meynerti, nucleus pedunculopontinus, nuclei raphes, amygdale, nebo hypothalamu (Dickson, 2012). S tím následně souvisí mimo jiné také změny dalších neurotransmiterů, například serotoninu a GABA. V důsledku neuromediátorového deficitu u PN dochází k rozsáhlé poruše regulace systému bazálních ganglií a jejich spojů (Roth et al., 1999). Braak et al. (2004) předpokládá, že se Lewyho patologie vyvíjí v průběhu PN předvídatelně. Na základě tohoto předpokladu definuje šest stádií PN. Během presymptomatických stádií 1 a 2 je Lewyho patologií zasaženo dorsální motorické jádro nervus vagus, bulbus olfactorius. Locus coeruleus a substantia nigra jsou postiženy od 3. stadia. Ve 4. stadiu postupuje patologický proces dále do mesencefala a postihuje magnocelulární cholinergní jádra, zároveň je postižen i temporální mesocortex. Konečně v 5. a 6. stadiu postihuje i primární a asociační oblasti neocortexu (Roth et al., 1999). Řada studií z poslední let však prokázala, že patologie PN je mnohem komplexnější a podílí se na ní mnohé další faktory. Jsou to různé jiné typy shluků α -synukleinu, dále pak shluky složené z jiných proteinů, například β -amyloidní plaky a neurofibrilární klubka obsahující tau protein a v neposlední řadě se PN může projevit bez nálezu Lewyho patologie

(Kalia & Lang, 2015). Významnou roli v patologii PN hraje také zánět nervové tkáně, konkrétně aktiva astrocytů a mikroglíí (Phani et al., 2012).

1.2 Klinický obraz Parkinsonovi nemoci

Parkinsonova nemoc zahrnuje řadu symptomů, které se u jednotlivých pacientů mohou do určité míry lišit (Postuma et al., 2015). Z historického hlediska byly za hlavní příznaky považovány motorické příznaky a bylo předpokládáno, že u tohoto onemocnění nedochází k významným změnám například v kognici, jako tomu je u jiných neurodegenerativních onemocnění (Obeso et al., 2017). Pozdějšími výzkumy bylo však prokázáno, že klinický obraz PN se také významně sestává z non-motorických symptomů (Obeso et al., 2017). Z tohoto důvodu se zavedlo dělení příznaků PN do kategorií motorických a non-motorických, což je využíváno i v této práci v následujících kapitolách.

1.2.1 Motorické symptomy

Mezi hlavní motorické příznaky PN patří bradykineze, hypokineze, akineze, rigidita, která je obvykle asymetrická, klidový třes a posturální nestabilita (Balestrino & Schapira, 2020). Dalšími motorickými příznaky jsou posturální abnormality (kamptokormie a Pisa syndrom), poruchy chůze a "zamrzání", mikrografie, poruchy řeči, hypomimie, změny mrkání a očních pohybů (Balestrino & Schapira, 2020).

Z hlediska diagnostiky jsou významné především bradykineze, rigidita a klidový třes. Bradykineze je zpomalení pohybu a pokles amplitudy nebo rychlosti (nebo postupné váhání/pauzy) při probíhajícím pohybu. Lze ji hodnotit pomocí poklepávání prstů na ruku, pohybů rukou, pronačně-supinačních pohybů, poklepávání prstů na nohu a poklepávání nohou. Bradykineze se vyskytuje také v obličejové, hlasové oblasti a oblasti chůze. Z hlediska diagnostiky PN je však stěžejní bradykineze končetin (Postuma et al., 2015). Rigidita se

vztahuje k odporu pasivního pohybu nezávislého na rychlosti, který neodráží pouze neschopnost uvolnění a relaxace (Postuma et al., 2015). Klidový třes označuje třes o frekvenci 4 až 6 Hz v klidové končetině, který je při iniciaci a zahájení pohybu potlačen (Postuma et al., 2015).

1.2.2 Non-motorické symptomy

Klinickou diagnózu PN lze stanovit až po výskytu prvních motorických symptomů. Ty se začínají objevovat až když se hladina dopaminu ve striatu sníží o 70 až 80 %, což přibližně odpovídá ztrátě 50 % všech synapsí SNpc směrem do striata (Gonzalez-Usigli et al., 2023). Před rozvinutím motorických symptomů se ale mohou, již v tzv. prodromálním stádiu, vyskytnout non-motorické symptomy, mezi které patří poruchy čichu, porucha chování v REM spánku, zácpa a deprese (Postuma et al., 2012). Výsledky nedávné studie ukázaly, že symptomy charakteristické pro prodromální stádium PN se mohou rozvinout až 20 let před rozvojem motorickým symptomů PN (Fereshtehnejad et al., 2019) a jedná se tedy o prominentní markery onemocnění. Tyto non-motorické symptomy se hojně objevují i v pozdějších stádiích PN a mohou zahrnovat celou řadu obtíží od dysfagie a sialorey až po autonomní, gastrointestinální, spánkové, senzorické, kognitivní a neuropsychiatrické poruchy (Balestrino & Schapira, 2020).

1.2.2.1 Neuropsychiatrické poruchy

Mezi hlavní neuropsychiatrické symptomy PN patří deprese, úzkost, apatie, psychóza spojená se zrakovými halucinacemi a kognitivní porucha, která může progredovat do demence (Chaudhuri et al., 2006). Výsledky systematické metaanalýzy prokázaly, že prevalence velké depresivní poruchy u PN je 17 %, lehké deprese 22 % a dystymie 13 % (Reijnders et al., 2008).

Jelikož je deprese nejvýznamnější neuropsychiatrickým symptomem, bude jí věnována samostatná kapitola níže.

Prevalence úzkostných poruch u PN je více než 50 % (Dissanayaka et al., 2015). Může se projevit ve formě panických atak, fobie nebo generalizované úzkostné poruchy (Chaudhuri et al., 2006). Často se vyskytuje v koexistenci s depresí a může být také projevem kognitivních poruch (Thanvi et al., 2003). Úzkostné poruchy souvisí také s on-off fluktuací¹, kdy dochází ke kolísání hladiny L-DOPA v organismu, přičemž úzkostné příznaky jsou zvláště zvýrazněny zejména během off fáze (Gonzalez-Usigli et al., 2023).

Dalším prokázaným neuropsychiatrickým symptomem je apatie (Aarsland et al., 2009) jejíž míra je vyšší než například u stejně postižených pacientů s osteoartritidou (Pluck & Brown, 2002). Prevalence se pohybuje mezi 16,5 a 45 % (Isella et al., 2002). Apatie u PN se projevuje nezávisle na depresivních poruchách a je charakterizována neschopností aktivovat myšlenky nebo iniciovat akce v důsledku patologických změn bazálních ganglií (Gonzalez-Usigli et al., 2023).

Mezi hlavní psychotické příznaky hlášené přibližně u 30 % pacientů s PN v pokročilém stadiu onemocnění patří halucinace a bludy, přičemž halucinace jsou převážně zrakové a obvykle se objevují v druhé polovině onemocnění. Psychotickým příznakům může předcházet abnormální snění a zvýšený výskyt poruch spánku vyskytující se několik týdnů až měsíců před jejich rozvojem (Thanvi et al., 2003). Psychotické příznaky mohou souviset se samotným onemocněním, léčbou či obojím (Gonzalez-Usigli et al., 2023). Konkrétně byl podíl na vzniku přičítán farmakologickým látkám, kognitivní poruše, poruše cyklu spánku a bdění a dalším faktorům souvisejícím s délkou trvání onemocnění (Fénelon et al., 2000). Bludy se

¹ On stav popisuje fázi onemocnění, kdy antiparkinsonika fungují dobře a pacient se může bez problémů pohybovat. Off stav označuje stav, kdy předepsané antiparkinsonikum nevykazuje žádný účinek. Je to způsobeno tím, že s progresí onemocnění se v mozku tvoří čím dál méně dopaminu. Kromě toho je mozek čím dál méně schopen dodanou L-DOPU skladovat a postupně ji spotřebovává.

objevují zřídka, ale mají často paranoidní nebo obviňující charakter (Chaudhuri et al., 2006).

Odhadovaná prevalence výskytu se pohybuje mezi 5 a 16 % (Warren et al., 2018).

Změny kognitivních funkcí tvoří nedílnou součást klinického obrazu PN. Mírná kognitivních poruch v podobě zpomaleného myšlení (bradyfrenie) a zhoršeného vyjadřování, důsledkem obtížného hledání slov se vyskytuje u většiny pacientů (Thanvi et al., 2003). Demence se rozvine přibližně u 40 % pacientů, přičemž výskyt demence je u pacientů s PN až šestkrát vyšší než u běžné populace (Emre, 2003). Po 20 letech onemocnění se demence objevuje až u 83 % pacientů a jejich průměrný věk je 74 let (Hely et al., 2008). Výsledky novější studie dokazují, že přibližně u poloviny pacientů s PN, jejichž kognitivní funkce jsou na počátku onemocnění v normě, dojde do 6 let ke zhoršení kognice a kromě toho se u PN pacientů s nově diagnostikovanou mírnou kognitivní poruchou rozvine do 5 let demence (Pigott et al., 2015). Při rozvoji demence nehraje tak velkou roli délka onemocnění, důležitý je spíše věk nástupu nemoci, neboť demence se častěji vyskytuje u pacientů s pozdním začátkem onemocnění - tedy po 65. roce života (Thanvi et al., 2003). Demence je progresivní a klinicky ji charakterizuje dysexekutivní syndrom s poruchou vizuoprostorových schopností a paměti (Chaudhuri et al., 2006). Příčiny demence u PN jsou různorodé a mohou zahrnovat subkortikální patologii, limbickou nebo kortikální degeneraci typu Lewyho tělísek a koincidenční patologii, která se vyskytuje také u Alzheimerovy nemoci (Emre, 2003).

1.2.2.1.1 Depresivní poruchy u Parkinsonovi nemoci

Deprese je nejčastějším neuropsychiatrickým symptomem vyskytujícím se u pacientů s PN a je také nejvýznamnějším prediktorem kvality života (Global Parkinson's Disease Survey Steering, 2002). Dle uvedené studie, zahrnující 902 pacientů, se u 50 % účastníků vyskytovaly depresivní příznaky (BDI skóre vyšší jak 10), což ukazuje na skutečně vysoký klinický význam. Novější studie sice uvádějí nižší prevalenci, např. metaanalýza z roku 2022

udává celkovou frekvenci depresivních poruch u 30,7 % a velké depresivní poruchy u 14 % pacientů (Chendo et al., 2022), přesto jde o zcela zásadní symptom. U PN se deprese vyskytuje častěji než v běžné populaci bez ohledu na stádium onemocnění a může předcházet motorickým symptomům a tak předznamenávat progresi onemocnění (Ishihara & Brayne, 2006). Například Foubert-Samier et al. (2020) v nedávné studii ukazují, že osoby, jež rozvinou klinickou PN, vykazují více depresivních symptomů než zdravé kontroly, a to až 12 let před stanovením diagnózy. Není však jasné, zda je deprese časným prodromálním symptomem PN nebo kauzálním rizikovým faktorem (Gustafsson et al., 2015). Jacob et al. (2010) se domnívají, že deprese je prodromálním symptomem PN, a nikoli rizikovým faktorem. Foubert-Samier et al. (2020) se přiklání k hypotéze, že depresivní symptomatiku, která se objeví dlouho před stanovením diagnózy PN, lze považovat spíše za rizikový faktor než za prodromální symptom.

Zda je pacient s PN v ohrožení vzniku deprese může být do jisté míry spojeno také s výskytem rizikových faktorů. Ty lze obecně rozdělit do dvou kategorií. První kategorií jsou nespecifické rizikové faktory (pohlaví, věk, deprese v předchozí anamnéze, pozitivní rodinná anamnéza deprese a přítomnost komorbidních somatických poruch), na základě nichž můžeme odhadnout rozvoj deprese jak v běžné populaci, tak u pacientů s PN (Leentjens et al., 2002). Druhou kategorií jsou rizikové faktory specifické pro PN, jako je delší trvání nemoci, závažnější motorické symptomy a užívání L-DOPA, přičemž daleko významnější prediktorem deprese u PN jsou spíše faktory nespecifické (Leentjens et al., 2013). Deprese se častěji vyskytuje u žen než u mužů, u osob v pokročilých stádiích PN a u pacientů s demencí (Riedel et al., 2010).

Stejně jako v běžné populaci, vyskytují se u PN depresivní projevy různé závažnosti (Marsh, 2013), nicméně depresivní profil se může od jiných depresivních pacientů lišit. Ehrh et al. (2006) reportuje, že deprese se u PN pacientů projevuje výrazně menším smutkem, menší

anhedonií, menšími pocity viny a o něco menší ztrátou energie, ale výraznějšími problémy s koncentrací. Jiná studie oproti tomu spíše ukazuje na důležitost ztráty radosti, pocitůvání nespokojenosti, ztrátu chuti k jídlu, méně však na pocity viny, pocity sebestenávisti a ztrátu libida (Kritzinger et al., 2015). PN depresivní pacienti, oproti pacientům bez deprese, vykazovali až v trojnásobně větší míře symptomy jako nedostatek zájmu, pocity bezcennosti, pocity beznaděje, pocity smutku a obviňování sebe sama (Farabaugh et al., 2009). Ačkoliv se Myslobodsky et al. (2001) domnívali, že snížené riziko sebevraždy je jedním z charakteristických rysů deprese, ukazuje se, že pravděpodobnost pokusu o sebevraždu či vykonání sebevraždy může být v PN populaci nezměněná nebo zvýšená, to však záleží na dalších faktorech (Shepard et al., 2019). Výrazným a běžným symptomem jsou suicidální myšlenky, které se vyskytují až u jedné třetiny pacientů (Kostic et al., 2010).

Deprese může mít reaktivní charakter nebo se objevit náhodně, ale díky prokázané patofyziologii můžeme říci, že se přinejmenším zčásti jedná o nedílnou součást PN (Aarstrand et al., 2009). Starší model vývoje deprese předpokládá, že degenerace mezokortikálních a mezolimbických dopaminergních neuronů způsobuje orbitofrontální dysfunkci, která narušuje serotoninergní neurony v dorzální části nuclei raphe a vede k dysfunkci orbitofrontálních bazálních ganglií a thalamických okruhů souvisejících s depresí (Marsh, 2013). Moderní zobrazovací, neurochemické a neuropatologické studie naznačují, že PN deprese je spojena s komplexní dysfunkcí mnoha neurotransmiterových jader a drah, zejména s rozsáhlou degenerací dopaminergního i serotoninergního systému, jakož i s časnou noradrenergí poruchou v důsledku brzké degenerace locus coeruleus (Jellinger, 2022). Dále souvisí zejména se sníženou funkční konektivitou mezi orbitofrontálním, hipokampálním, cingulárním kortexem, striatem, thalamem a limbickým systémem (Jellinger, 2022). Za hypotetické mechanismy deprese můžeme považovat neuroinfamaci, neuroimunitní dysregulaci, stresové hormony, neurotrofické, toxické nebo metabolické faktory (Jellinger,

2022). Tyto příčiny mohou být doprovázeny nebo částečně mediovány také genetickými aberacemi. Ukazuje se, že deprese je zvláště častá u pacientů s mutací genu PARK2 (Srivastava et al., 2011). Rozporuplné výsledky přináší studie zabývající se rolí genu LRRK2. Na základě několika studií existuje předpoklad, že u nositelů tohoto genu se častěji vyskytují depresivní symptomy, jiné studie však toto zjištění nepotvrzují (D'Souza & Rajkumar, 2020). O jistém zapojení se pak dále hovoří také v případě triplikací genu SNCA a mutací GBA, BDNF, CRY1 u nichž byla objevena asociace s počtem depresivních symptomů přímo u PN (D'Souza & Rajkumar, 2020; Piredda et al., 2020).

1.3 Diagnostická kritéria PN

Klinicky je PN diagnostikována na základě řady symptomů včetně bradykineze, třesu, rigidity a posturální nestability. Tyto projevy jsou však společné pro řadu dalších onemocnění, resp. syndromů včetně parkinsonismu (Dickson, 2012; Postuma et al., 2015) a nestačí pro definitivní stanovení diagnózy PN. Proto se stanovuje pouze pravděpodobná diagnóza a definitivní až na základě histopatologického vyšetření post-mortem (Bloem et al., 2021). Klinická diagnostika se tedy provádí na základě podpůrných a vylučujících příznaků.

Pro účely této bakalářské práce jsou užitá diagnostická kritéria Mezinárodní společnosti pro poruchy hybnosti (MDS) pro Parkinsonovu nemoc (MDS-PD). Kritéria byla navržena tak, aby je bylo možno použít ve výzkumu. Lze je však použít i jako obecné vodítko pro klinickou diagnostiku PN (Postuma et al., 2015). Kritéria MDS užívají dvoustupňový proces diagnostiky PN. Nejprve je stanoven parkinsonismus. Jakmile je parkinsonismus diagnostikován, kritéria dále určují, zda je možné jej přičíst PN. Pro parkinsonismus jsou charakteristické tři kardinální motorické projevy, kterými jsou bradykineze v kombinaci s klidovým třesem, rigiditou nebo obojím (Postuma et al., 2015). Následující kapitola přebírá a detailně rozpracovává body z těchto MDS kritérií.

1.3.1 MDS diagnostická kritéria pro Parkinsonovu nemoc

Poté co je u pacienta prokazatelně diagnostikován parkinsonismus, můžeme stanovit, zda pacient splňuje kritéria pro PN, jakožto příčinu parkinsonismu. Diagnostiku PN můžeme dále rozčlenit na diagnózu klinicky prokázané PN a diagnózu pravděpodobné PN (Postuma et al., 2015), viz níže.

Diagnóza klinicky prokázané PD vyžaduje:

1. Nepřítomnost absolutních vylučujících kritérií, což znamená přítomnost jakéhokoliv z následujících znaků vylučuje PN. Jasně cerebelární abnormality při vyšetření, svíslé vertikální supranukleární obrna nebo selektivní zpomalení vertikálních sakád, přítomnost behaviorální frontotemporální demence nebo primární progresivní afázie, parkinsonské příznaky omezené na dolní končetiny trvající déle než 3 roky, léčba blokátorem dopaminových receptorů nebo látkou snižující hladinu dopaminu, nepřítomnost pozorovatelné odpovědi na vysoké dávky levodopy navzdory střednímu stádiu závažnosti onemocnění, nepochybná ztráta kortikálních sensorických funkcí, zřetelná ideomotorická apraxie končetin, nebo progresivní afázie, normální funkční zobrazení presynaptického dopaminergního systému, alternativního onemocnění, o němž je známo, že vyvolává parkinsonismus, a které pravděpodobně souvisí s příznaky pacienta či přesvědčení posuzujícího lékaře, že alternativní syndrom je pravděpodobnější než PN.
2. Přítomnost alespoň dvou podpůrných kritérií. Mezi tato podpůrná kritéria patří jasná a pozitivní odpověď na dopaminergní léčbu, dále přítomnost levodopou vyvolané dyskineze, klidový třes končetin dokumentovaný během klinického vyšetření a pozitivní výsledek alespoň jednoho pomocného diagnostického testu se specificitou vyšší než 80 % pro diferenciální diagnostiku PN od jiných parkinsonských syndromů.

3. Absence varovných signálů. Varovné signály zahrnují rychlou progresi poruchy chůze vyžadující pravidelné používání invalidního vozíku během prvních 5 let od začátku onemocnění, úplnou absenci šíření motorických symptomů po dobu 5 nebo více let, raný bulbární syndrom, definovaný jako závažná dysfonie, dysartrie nebo těžká dysfagie objevující se v prvních 5 letech onemocnění, inspirační respirační dysfunkci definovanou jako denní nebo noční inspirační stridor nebo také časté inspirační vzdechy, těžké autonomní selhání v prvních 5 letech onemocnění, opakované pády (>1/rok) z důvodu poruchy rovnováhy během prvních 3 let onemocnění, přítomnost disproportionální anterocollis (dystonické povahy) nebo kontraktur horních či dolních končetin během prvních 10 let onemocnění, nepřítomnost některého z běžných nemotorických znaků po 5 letech od začátku onemocnění, jinak nevysvětlitelné symptomy pyramidové dráhy a oboustranný symetrický parkinsonismus v průběhu onemocnění.

Diagnózu klinicky pravděpodobné PD lze stanovit u:

1. Nepřítomnost absolutních vylučujících kritérií, jejichž výčet jsme poskytli výše
2. Přítomnost varovných signálů a podpůrnými kritérii je vyvážená. To znamená, že pokud je přítomen jeden varovný signál, musí existovat také alespoň jedno podpůrné kritérium. Pokud jsou přítomny dva varovné signály, jsou zapotřebí alespoň dvě podpůrná kritéria. Pokud jsou přítomny více než dva varovné signály, nelze diagnostikovat klinicky pravděpodobnou PD (Postuma et al., 2015).

Hlavním cílem těchto kritérií bylo stanovit a kodifikovat odborný klinický diagnostický proces a pomoci standardizovat diagnostiku ve výzkumném a klinickém prostředí. Dosažení tohoto cíle dokládá například skrze vysokou senzitivitu MDS kritérií studie Malek et al. (2017). Totéž ukazuje i o rok později publikovaná validizační studie prokazující vysokou citlivost a specifičnost těchto diagnostických kritérií ve srovnání s diagnózou stanovou

odborníkem, ošetřujícím neurologem s více než desetiletou zkušeností s diagnostikou PN, a ve srovnání s UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria.

Celková míra přesnosti je 92,4 %, se senzitivitou 94,5 % a specificitou 88,5 % (Postuma et al., 2018).

2 Tělesná hmotnost u Parkinsonovi nemoci

PN je v různých stádiích onemocnění spojena s úbytkem i přírůstkem hmotnosti. Studie zkoumající změnu hmotnosti, poukazuje na to, že úbytek hmotnosti je častější než nárůst hmotnosti, kdy při stanovení hranice 5% změny tělesné hmotnosti za období 2 let, došlo k úbytku hmotnosti u 22,6 % pacientů a k přírůstku hmotnosti u 15,7 % pacientů, přičemž velikost výzkumného vzorku byla 668 pacientů (Ghourchian et al., 2021). Stejná studie poukazuje na to, že pokud si stanovíme ještě nižší hranici, v podobě 3% změny tělesné hmotnosti za období 2 let, pak je podíl pacientů s úbytkem nebo přírůstkem tělesné hmotnosti ještě vyšší, a to konkrétně 32.6 % s úbytkem hmotnosti, 23.1 % s přírůstkem hmotnosti (Ghourchian et al., 2021).

Úbytek tělesné hmotnosti je způsobem především úbytkem tuku, nikoliv úbytkem svalové hmoty, což naznačuje, že hlavní příčina úbytku hmotnosti nesouvisí se svalovou atrofií, která je způsobena poruchou motoriky (Kashihara, 2006). Koreluje se stádiem onemocnění a může začít několik let před klinickou diagnózou (Chen et al., 2003). Tyto závěry podporuje i metanalýza, která prokázala, že PN pacienti mají nižší hodnoty BMI než zdravé kontroly a nízká tělesná hmotnost byla výraznější u pacientů s větší závažností onemocnění (van der Marck et al., 2012). Ukázalo se, že PN pacienti ztráceli na váze, přestože se jejich energetický příjem zvýšil, což bylo vysvětlováno vyšším energetickým výdejem (Chen et al., 2003). Zvýšený výdej energie může být zapříčiněn buď rigiditou, třesem nebo dyskinezi (Kashihara, 2006). Novější studie však naznačuje, že úbytek hmotnosti pravděpodobně nelze plně vysvětlit abnormálně zvýšeným energetickým výdejem a negativní denní energetickou rovnováhou (Delikanaki-Skaribas et al., 2009). Jiným vysvětlení by mohl být nedostatečný energetický příjem, který je způsoben faktory jako je zácpa, obtíže při polykání nebo žvýkání, ztráta chuti nebo čichu či nausea (Kashihara, 2006). Nedostatečný energetický příjem může být zapříčiněn také motorickými projevy, kdy nemocný jedinec není

schopen vykonávat běžné denní aktivity, například provést nákup nebo si uvařit (Barichella et al., 2009). Významným činitelem úbytku hmotnosti je také zhoršení kognitivních funkcí a s ním spojený rozvoj demence a výskyt halucinací (Uc et al., 2006). Příjem potravy je ovlivněn také náladou, zde hraje důležitou roli deprese, a motivací (Aiello et al., 2015).

K přírůstku hmotnosti dochází téměř výhradně jen na podkladě vedlejších efektů léčby PN. Může jej vyvolat farmakologická substituční dopaminová terapie (Kistner et al., 2014). Dále je prokázáno, že k přírůstku hmotnosti dochází v důsledku chirurgické léčby PN, která zahrnuje palidotomii a hlubokou mozkovou stimulaci (DBS) (Kistner et al., 2014), jež je detailně rozpracována v dalších kapitolách.

Tyto léčebné metody ovlivňují změnu hmotnosti pravděpodobně prostřednictvím vlivu na dopaminergní systém, který má roli v regulaci příjmu potravy skrze odměňování a motivaci k příjmu potravy, a serotoninergní systém, který moduluje nejen náladu a emoce, ale také chuť k jídlu (Aiello et al., 2015). Z animálních studií se ukazuje také možný vliv skrze noradrenergní systém, kdy byla nalezena souvislost neurodegenerace hlavního jádra pro tvorbu noradrenalinu locus coeruleus a změnou hmotnosti u studovaných zvířat (Guimaraes et al., 2013).

2.1 Tělesná hmotnost ve vztahu k depresivním symptomům

Mezi tělesnou hmotností a depresí existuje vztah, který dosud není zcela objasněn. Bylo prokázáno, že depresivní symptomy, u lidí ve věku 53 – 63 let, předpovídaly úbytek hmotnosti u mužů a úbytek i přírůstek hmotnosti u žen (Forman-Hoffman et al., 2007).

Výsledky jiné studie provedené na osobách ve středním věku a jejich pozorování po dobu tří let také dokládají, že depresivní symptomy předpovídaly jak přírůstek, tak úbytek hmotnosti (Haukkala et al., 2001). Mannan et al. (2016) se na základě výsledků metaanalýzy domnívají, že u dospělých s depresí se zvyšuje riziko obezity o 37 %. Nárůst hmotnosti v důsledku

deprese může být způsoben neuroendokrinními poruchami, nezdravým životním stylem spojeným s nedostatečnou fyzickou aktivitou a nezdravými stravovacími preferencemi či užíváním antidepresiv (Luppino et al., 2010). Naopak k úbytku hmotnosti může docházet v průběhu aktuálně probíhající epizody velké depresivní poruchy, zde je však nutno upozornit na to, že stejně jako v úbytku hmotnosti může docházet i k přibývání na váze, dále ve fázi remise a při rozvoji dystymie (de Wit et al., 2015).

Koster et al. (2010) upozorňují i na opačný vztah, kdy změny hmotnosti, konkrétně úbytek hmotnosti, který může být spojeny s řadou nepříznivých zdravotních výsledků, může vést k depresivním symptomům. Metanalýza, která se zaměřila na vztah mezi změnou tělesné hmotnosti a depresivitou předkládá v tomto ohledu několik závěrů. Zprv ukazuje, že nízká váha nebo podváha zvyšovala riziko či pravděpodobnost deprese, a to bez ohledu na pohlaví (Jung et al., 2017). Tento fenomén vysvětluje studie provedená na čínské dospělé populaci sociokulturními faktory, kdy mohou mít lidé s podváhou negativní představu o svém těle, která způsobuje nízké sebevědomí a následně depresivní příznaky, které mohou dále vést ke špatné chuti k jídlu a ztrátě tělesné hmotnosti (Yu et al., 2011). Souvislost mezi podváhou a depresivitou lze vysvětlit i biologickými faktory. Hladiny leptinu, hormonu, který signalizuje pocit sytosti, jsou výrazně sníženy u žen s nízkým indexem tělesné hmotnosti a vysoké u žen s obezitou. Ukazuje se, že leptin je silným antidepresivem a nízká hladina leptinu je spojena se zvýšenými příznaky deprese (Lawson et al., 2012). Zadruhé výsledky metaanalýzy naznačují, že nadváha snižuje riziko deprese u mužů a zvyšuje riziko u žen, přičemž obezita zvyšovala riziko a pravděpodobnost deprese, a to bez ohledu na pohlaví (Jung et al., 2017). Tyto výsledky vysvětlují autoři tím, že ženy jsou více zatíženy ideálem štíhlosti, což může následně vést k depresi a dále předkládají hypotézu, že nadváha či obezita vyvolává subjektivně depresivní náladu, zatímco na rozvoj klinické deprese má menší vliv (Jung et al., 2017). Vztahu mezi obezitou a depresí se věnují Luppino et al. (2010), kteří zmiňují, že

obezita může mít vliv na depresivní symptomy především skrze biologické faktory, které jsou s ní spojené, jako je zánět, dysregulace HPA osy, diabetes mellitus a tedy zvýšená inzulínová rezistence. Jistou roli mohou hrát také psychologické faktory, tedy poruchy příjmu potravy či fyzická bolest, které jsou s obezitou spojené (Luppino et al., 2010). Starší studie dokládají, že muži s nadváhou vykazovali výrazně nižší riziko deprese (Palinkas et al., 1996). Zatřetí Jung et al. (2017) také upozorňují na to, že výsledky některých studií jsou silně ovlivněny kulturními fenomény spojenými s prostředím ve které člověk žije.

U nově diagnostikovaných PN pacientů je deprese, společně s úzkostí a apatií, možnou příčinou poruch příjmu potravy a změny stravovacího chování (Kistner et al., 2014). Vliv depresivních symptomů na změny hmotnosti a chuť k jídlu u PN pacientů dokládá také studie Starkstein et al. (2008). Tento vztah podrobněji zkoumala studie provedená na 215 PN pacientech, jejíž výsledky naznačují, že přítomnost a závažnost komorbidních depresivních symptomů koreluje se sníženou hodnotou BMI u mužů, nikoli však u žen (Pilhatsch et al., 2013). Jiná studie poukazuje na souvislost mezi depresivními symptomy a podvýživou, kdy podvyživení pacienti dosahovali významně vyššího skóre v BDI než pacienti, kteří s podvýživou neměli obtíže (Sheard et al., 2013). Existují však i studie, které neprokázaly žádnou korelaci mezi depresí a změnami BMI (Politis et al., 2011). Závěrem lze říci, že dosavadní výzkumy korelace depresivity a tělesné hmotnosti u PN pacientů předložily nejednoznačné závěry.

3 Léčba Parkinsonovi nemoci

Dostupná léčba se soustředí na zmírnění symptomů onemocnění, neboť v současné době neexistuje žádná kauzální léčba, která by zpomalila nebo zastavila základní neurodegenerativní proces (Balestrino & Schapira, 2020). Zaměřuje se především na kardinální motorické symptomy, a to skrze působení na dopaminergní dráhu, neboť úbytek těchto neuronů v SNpc vede k vyčerpání striatálního dopaminu a je základním mechanismem pro vznik bradykineze, rigidity a klidového třesu (Poewe et al., 2017). V časně fázi onemocnění je farmakoterapie účinná při zvládnání motorických příznaků a zlepšování kvality života u většiny pacientů, ale s progresí onemocnění a chronickým užíváním dopaminergní terapie se mohou objevit motorické výkyvy, dyskineze a vedlejší účinky léků vedou k omezení jejich terapeutického účinku (Sharma et al., 2020). U pacientů, jejichž příznaky nelze adekvátně zvládnout pouze perorálními léky, je proto třeba zvážit neurochirurgickou léčbu (Sharma et al., 2020). V současné době se výzkum léčby PN zaměřuje na dvě experimentální techniky, které cílí na dosažení strukturální nebo neurochemické opravy mozku u Parkinsonovy choroby, a to je genová terapie a transplantace buněk (Poewe et al., 2017). Léčba PN se mimo motorické funkce zaměřuje také na autonomní funkce, kognitivní schopnosti, poruchy spánku a psychiatrické příznaky (Macphee & Stewart, 2012).

3.1 Farmakoterapie

Základem léčby motorických symptomů je farmakoterapie, konkrétně léčiva, která zvyšují intracerebrální koncentraci dopaminu nebo stimulují dopaminové receptory (Kalia & Lang, 2015). Nejběžnějším a nejúčinnějším léčivem spadajícím do této kategorie je L-DOPA (Fox et al., 2011). L-DOPA se v organismu přeměňuje na dopamin. Dlouhodobé užívání v podobě

tablet však vede k motorickým komplikacím v podobě dyskineze, dystonie, wearing-off² a motorických fluktuací (Balestrino & Schapira, 2020). Tyto motorické fluktuace jsou u většiny pacientů doprovázeny non-motorickými fluktuacemi, které lze rozdělit do tří kategorií: dysautonomní, mentální, tedy kognitivní či psychiatrické, a sensorické, neboli bolestivé (Witjas et al., 2002). Zlepšení motorických komplikací se dá docílit dávkováním, v podobě L-DOPA - karbidopa střevního gelu (LCIG), perkutánní endoskopickou gastrostomickou sondou (PEG) (Fernandez et al., 2015). Mezi další léčiva patří antagonisté dopaminu, kteří přímo stimulují postsynaptické dopaminové receptory D1-3 ve striatu. Nejsou však tak účinné jako L-DOPA, ale jsou spojeny s nižším rizikem dyskineze (Balestrino & Schapira, 2020). L-DOPA i antagonisté dopaminu mají podobné vedlejší účinky, které se mohou projevovat jako nausea, denní somnolence či otoky (Kalia & Lang, 2015). Z hlediska příbytku hmotnosti jsou významným vedlejším účinkem poruchy kontroly impulzů, které se mohou projevovat jako patologické hráčství, hypersexualita, nutkavé utrácení či právě záchvatovitě přejídání (Nirenberg & Waters, 2006; Weintraub, 2009). K léčbě PN můžeme užít také inhibitory monoaminoxidázy B (MAO-B), které se podávají v raných tak v pokročilejších stádiích PN ke snížení motorických fluktuací a mají schopnost snižovat metabolismus dopaminu, což znamená, že prodlužují a potencují dopaminergní stimulaci (Balestrino & Schapira, 2020). Další inhibitory katechol-O-metyltransferázy (COMT) se užívají jako doplněk k L-DOPA pro zlepšení motorických fluktuací, protože zvyšují poločas rozpadu L-DOPA (Balestrino & Schapira, 2020). V raných fázích onemocnění mohou přinést uspokojivou úlevu od symptomů nedopaminergní léky jako jsou anticholinergika, amantadin či tricyklická léčiva (Jankovic & Aguilar, 2008).

² Termín označuje komplikaci, která se může objevit po několika letech užívání L-DOPA. Wearing-off se projevuje tím, účinek L-DOPA vyprchá nebo se sníží ještě předtím, než je čas na další dávku. Pacient tak má pocit, že další dávku léku potřebuje dříve než obvykle.

3.2 Chirurgická léčba

Kromě farmakoterapie je možné PN léčit také neurochirurgickou operací, která je určena pro pacienty s těžkým motorickým postižením v důsledku PN a motorickými komplikacemi v podobě fluktuací a dyskinezi (Goetz et al., 2005). Současným nejběžnějším neurochirurgickým zákrokem pro zmírnění motorických symptomů je DBS (Lee et al., 2018). Vzhledem k cílům práce je DBS věnována celá následující kapitola. Dalšími užívanými neurochirurgickými postupy jsou thalamotomie, během níž dochází k ablaci ventrálního intermediálního jádra v thalamu, a pallidotomie, což je operace zaměřená na ablacii globus pallidus medialis (Azevedo et al., 2021). Obecně má thalamotomie vysoký účinek na zmírnění třesu, pallidotomie může navíc zlepšit bradykinezi a rigiditu (Sharma et al., 2020). Subthalamotomie, neboli ablace subthalamického jádra, je další možnou léčbou motorických symptomů (Jourdain et al., 2014). Ablace jsou nejvhodnější pro unilaterální nebo asymetrické PN symptomy a pro pacienty se špatnou dostupností péče pro údržbu DBS hardwaru nebo s přáním vyhnout se implantovaným zařízením (Mitchell & Ostrem, 2020). Hlavní komplikací chirurgické ablace, jakožto invazivního chirurgického zákroku, je potenciální riziko trvalého deficitu (Azevedo et al., 2021).

4 Hluboká mozková stimulace

Hluboká mozková stimulace neboli deep brain stimulation (DBS) je technika používaná ve funkční neurochirurgii, která spočívá v dodávání cílové nervové struktury mozku nepřetržitou elektrickou stimulací prostřednictvím implantovaných elektrod připojených k stimulatoru (Benabid, 2003). Od představení L-DOPA se jedná o druhý nejdůležitější průlom v léčbě PN. Klinické výsledky DBS však závisí na výběru pacienta, přesném umístění elektrody, pooperačním programování parametrů stimulace a úpravě medikace (Sharma et al., 2020). Cílem implantace elektrod jsou v současné době primárně globus pallidus internus (GPi) a subthalamické jádro (STN) (Sharma et al., 2020). Nejčastěji je elektroda umísťována do STN, i přesto, že srovnávací analýzy nenaznačují dosažení lepších účinků vůči GPi (Hartmann et al., 2019).

Primárním cílem DBS STN je zlepšení a redukce motorických symptomů. Systematická metaanalýza naznačila, že po DBS STN došlo u pacientů k průměrnému zlepšení v oblasti motorických symptomů o 52 %, dále došlo k průměrnému snížení ekvivalentní dávky L-DOPA, dyskineze a denních off fází o 55,9 %, 69,1 % a 68,2 % (Kleiner-Fisman et al., 2006). Podobné závěry přináší také novější metaanalýza, která udává zlepšení motorických symptomů o 50,5 %, snížení ekvivalentní denní dávky L-DOPA o 50 %, zlepšení dyskineze o 64 % a denních off fází o 69,1 % (Lachenmayer et al., 2021). Kromě efektu na motorické symptomy můžeme pozorovat také zlepšení non-motorických symptomů. Dostupné studie poukazují na pozitivní účinek DBS STN na non-motorické fluktuační symptomy. Konkrétně na dystonickou a muskuloskeletální bolest, močové a gastrointestinální symptomy a kognitivní funkce, dále pozitivně působí na spánek a úbytek hmotnosti (Kurtis et al., 2017). Zlepšení nastává také v oblasti neuropsychiatrických poruch, konkrétně depresivních poruch, úzkostných poruch a poruch kontroly impulzů (Castrìo et al., 2014). Přítomný může však

být také negativní efekt, a to například na počet vybavených slov ve verbální fluenci, nebo zhoršení apatických projevů (Parsons et al., 2006).

Z hlediska vhodnosti jsou nejvhodnějšími kandidáty pro DBS STN pacienti s idiopatickou PN, s motorickými fluktuacemi a dyskinezemi vyvolanými L-DOPOu (Benabid, 2003). Naopak u pacientů s posturální nestabilitou, nekontrolovanými neuropsychiatrickými poruchami a dalšími komorbiditami není tato léčebná metoda příliš vhodná, přičemž demence a atypický parkinsonismus jsou kontraindikací (Sharma et al., 2020). Vylučujícími kritérii jsou pak také běžné chirurgické kontraindikace spojené s rizikem invazivního zákroku v mozku (Limousin & Martinez-Torres, 2008). Věk pacienta nepředstavuje významnou kontraindikaci a není jasným vylučujícím faktorem. Některé studie naznačují, že věk koreluje s účinností DBS a u mladších pacientů můžeme očekávat významnější zlepšení motorických symptomů (Charles et al., 2002; Welter et al., 2002). Jiné studie však tyto závěry nepotvrdily a naopak ukazují, že u obou skupin pacientů můžeme očekávat podobný účinek na motorické symptomy (Derost et al., 2007; Russmann et al., 2004). Věk však hraje významnou roli při predikci účinků DBS STN na kvalitu života. Ukazuje se, že příznivý vliv na celkovou kvalitu života byl výraznější u mladších pacientů, kdy zlepšení kvality života reflektovalo 68 % pacientů mladších 60 let oproti 45 % ve věku 70 let (Dafsari, Reker, et al., 2018). Ani délka onemocnění, stejně jako věk, není při výběru pacienta primárním faktorem. Kleiner-Fisman et al. (2006) uvádí, že kvůli velkému riziku se chirurgický zákrok nabízí pacientům pouze v případě, že selhala medikamentózní léčba a všechny ostatní možnosti byly vyčerpány. Historicky se jednalo o PN trvající 10-15 let (Pollak, 2013). Novější studie naznačují, že DBS STN může být doporučena pacientům v dřívějším stádiu, kteří jsou postiženi motorickými fluktuacemi a délka trvání PN je nejméně 4 roky, přičemž stimulace provedená po průměrné době trvání onemocnění 7,5 roku, a během prvních 3 let po vzniku motorických fluktuací

způsobených L-DOPOu, dosahuje lepších výsledků než farmakoterapie (Schuepbach et al., 2013).

4.1 DBS STN a depresivní symptomy

Celkové výsledky nedávné metaanalýzy sice poukazují na to, že u pacientů dochází po DBS STN ke snížení depresivních symptomů, ale zároveň také na to, že u části pacientů může dojít i ke zhoršení (Cartmill et al., 2021), nebo dokonce k výskytu přechodných či chronických depresivních epizod (Castrियो et al., 2014). Tyto protikladné výsledky lze vysvětlit částečně dvojitým mechanismem. Zlepšení neuropsychiatrických symptomů je významně ovlivněno místem stimulace, kdy možnou příčinou je modulace limbického okruhu a mediálního svazku předního mozku (Dafsari, Petry-Schmelzer, et al., 2018). Zatímco deprese se u 20-25 % PN pacientů může objevit jako vedlejší účinek DBS, přičemž kritické pro vznik pooperační deprese je rychlé a nadměrné vysazení dopaminergní medikace a předchozí anamnéza deprese (Witt et al., 2012).

S mozkovou stimulací je spojen také zvýšený výskyt suicidálních ideací a jednání. Odhaduje se, že riziko sebevraždy u pacientů po operaci je vyšší než průměr v obecné populaci a také vyšší než průměr u pacientů s PN, kteří nepodstoupili léčbu DBS STN (Cartmill et al., 2021). Rizikovými faktory pro suicidální chování pacientů je pooperační deprese, absence partnera a anamnéza poruchy kontroly impulzů (Voon et al., 2008). Dalšími rizikovými faktory mohou být časný nástup PN, anamnéza deprese či změny v nastavení stimulace (Shepard et al., 2019). Pacienti mohou být vystaveni zvýšenému riziku sebevražedného jednání, pokud měli nerealistická očekávání a po operaci nastává neúspěch a z něj vyplývající zklamání (Castrियो et al., 2014). Existují však i studie, které nezjistily žádný významný rozdíl v suicidálních ideacích či suicidálním jednání u osob, které podstoupili DBS STN (Weintraub et al., 2013). Pozorování suicidálních ideací a jednání je významné také z ekonomického hlediska vzhledem k extrémní finanční náročnosti DBS STN.

4.2 Přírůstek hmotnosti po implantaci DBS STN

Jedním z reportovaných vedlejších účinků mozkové stimulace je přírůstek hmotnosti (Barichella et al., 2003). K přírůstku hmotnosti dochází již v prvních měsících po implantaci. Maximální pozorovaný přírůstek hmotnosti je 5,9 kg za jeden měsíc po operaci a 11,1 kg za jeden rok po DBS STN, přičemž průměrný přírůstek tělesné hmotnosti 3 měsíce po operaci je 3,25 kg (Steinhardt et al., 2020). Bannier et al. (2009) upozorňují, že tento nárůst může u pacientů vést až k nadváze či dokonce obezitě. V případě české populace můžeme pozorovat průměrný nárůst okolo 9,4 kg za období 1 až 45 měsíců po operaci (Novakova et al., 2007). Výsledky jiné české studie naznačují, že vzdálenost elektrody od stěny třetí mozkové komory v mediolaterálním směru koreluje s přírůstkem hmotnosti, přičemž k signifikantně vyššímu přírůstku hmotnosti dochází v případě, kdy je alespoň jedna z elektrod vzdálena do 9,3 mm od třetí mozkové komory (Ruzicka et al., 2012).

Přírůstek tělesné hmotnosti u pacientů po DBS je pravděpodobně multifaktoriální. Balestrino et al. (2017) poukazují na to, že příčinou přibývání na váze může být snížení dyskineze, které u pacientů pravděpodobně vede ke snížení energetického výdeje. Přírůstek hmotnosti může souviset také se změnami v medikaci. Léčiva, např. L-DOPA, mohou způsobovat gastrointestinální potíže, neaseu a zvracení. Jejich vysazení či snížení dávky v důsledku zavedení DBS pak může mít pozitivní dopad na apetit a příjem potravy (Novakova et al., 2007). Skutečnost, že pacienti přibývají na váze, by také mohla souviset s účinkem stimulace na hypotalamus jakožto strukturu regulujících energetický metabolismus (Steinhardt et al., 2023), nebo stimulací limbického systému (Steinhardt et al., 2023). Ruzicka et al. (2012) uvádí, že mediální hrot STN se podílí na limbických a motivačních funkcích bazálních ganglií. Je propojen s klíčovými strukturami systému odměn, jako je ventrální pallidum a ventrální tegmentální oblast. DBS STN tedy může ovlivnit nervovou aktivitu

těchto struktur a také zvýšit dopaminergní přenos ve striatu. Mediální část STN navíc sousedí s mediálním svazkem předního mozku, který se váže na systém odměn (Ruzicka et al., 2012). Dále hned několik studií naznačilo úzký vztah mezi mezolimbickým systémem, mediálním svazkem předního mozku a ventrálním pallidem při motivační touze po potravinové odměně, zvýšení příjmu potravy a obezitě (Ruzicka et al., 2012). Roli DBS STN v emočním a motivačním zpracování, které může potenciálně ovlivňovat chování při příjmu potravy a sociální interakci ukazuje studie Serranova et al. (2011), kde pooperační přírůstek hmotnosti u pacientů s PN koreloval se vzrušivostí u obrázků jídla ve stavu STN DBS ON. Důsledkem působení na limbický systém může být rozvoj poruchy příjmu potravy vedoucí k přibývání na váze (Rieu et al., 2011). Na tomto místě je nutno zmínit, že přírůstek hmotnosti může být u řady pacientů žádoucí vzhledem k jejich úbytku na váze v důsledku PN, který je způsoben dopaminergní terapií a posturální instabilitou (Wills et al., 2017).

Novakova et al. (2011) ve své studii naopak ukazuje, že změny hormonů souvisejících s přijímáním potravy nezpůsobovaly přírůstek hmotnosti u pacientů s PN. Stejná studie rovněž nepotvrdila ani přímé účinky DBS STN na hypotalamickou katabolickou či anabolickou peptidovou rovnováhu (Novakova et al., 2011). Ačkoliv se tedy předpokládá multifaktoriální příčina, není doposud znám přesný mechanismus a to, jak se tyto faktory navzájem mohou ovlivňovat.

5 Metodika

5.1 Cíl a záměr výzkumu

Depresivním symptomů po DBS STN se věnuje řada zahraničních studií (Cartmill et al., 2021; Castrioto et al., 2014; Dafsari, Petry-Schmelzer, et al., 2018; Witt et al., 2012). Stejně tomu je u přibývání na váze po DBS STN (Balestrino et al., 2017; Bannier et al., 2009; Rieu et al., 2011; Steinhardt et al., 2023; Steinhardt et al., 2020). Souvislostí mezi DBS STN a přibývání na váze se věnují také české studie (Novakova et al., 2011; Novakova et al., 2007; Ruzicka et al., 2012). Do doby zpracování bakalářské práce však stále chybí studie jak v rámci mezinárodního, tak českého prostředí zabývající se asociací mezi přibýváním na váze a depresivními symptomy u pacientů s PN po DBS STN. Není tedy stále jasné, zda zvýšení či snížení depresivních symptomů po DBS souvisí se změnou v hmotnosti. Cílem práce tedy je zjistit, zda je změna hmotnosti korelována s mírou depresivních symptomů po DBS STN.

5.2 Hypotézy

H₁: Pacienti s PN, u kterých rok po zahájení léčby DBS STN dochází k přibývání na váze, vykazují stejnou změnu (zvýšení či snížení) depresivních symptomů rok po zahájení DBS STN jako pacienti, u kterých k přibývání na váze nedochází.

H₂: Počet kilogramů přibraných na váze po zahájení DBS STN nekoreluje s pooperační změnou v BDI-II.

5.3 Metody

Všichni pacienti byli vyšetřeni dvakrát, před a po operaci. Předoperační vyšetření zahrnovalo neuropsychologické, psychiatrické a neurologické vyšetření. Komplexní klinické předoperační vyšetření obsahovalo anamnézu, stav medikace a motorický stav podle stupnice

Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, part three (MDS-UPDRS-III). Skóre pacientů, kteří podstoupili starší verzi Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III), bylo převedeno na škálu MDS-UPDRS III metodou popsanou Hentz et al. (2015). Váha i výška byly měřeny standardními nástroji bez speciálních úprav.

Neuropsychologické vyšetření probíhalo podle standardní neuropsychologické baterie Movement Disorder Society na úrovni I pro PD-MCI (Bezdicek, Nikolai, et al., 2017; Bezdicek, Sulc, et al., 2017; Litvan et al., 2012). Depresivní symptomy byly hodnoceny pomocí Beckovy škály deprese, druhé revize (BDI-II) (Beck et al., 1996; Ciharova et al., 2020).

BDI-II je sebeposuzovací škála sestávající z 21 položek, které se zaměřují na kognitivní, afektivní, motivační a fyziologické příznaky deprese (Ciharova et al., 2020). Každá položka škály může nabývat hodnoty 0-3. Škálu lze použít k subjektivnímu zhodnocení depresivních symptomů, které pacient prožíval v posledních 14 dnech, a to u osob starších 13 let. Poté, co pacient vyplní škálu, administrátor sečte hodnoty jednotlivých položek, přičemž maximální hodnota skóru může dosáhnout 63 bodů. Základní cut-off skóry pro českou populaci jsou 0–13 minimální; 14–19 mírná; 20–28 střední; 29–63 těžká deprese (Beck et al., 1996; Preiss & Vacíř, 1999). Tento sebeposuzovací nástroj má vysokou validitu a vnitřní konzistenci, dobrou citlivost a uspokojivou test-retest reliabilitu (Ciharova et al., 2020; Ociskova et al., 2017; Ptáček et al., 2016).

Psychiatrické vyšetření sloužilo k vyloučení prepsychotických nebo floridních psychotických příznaků či poruch nálady včetně sebevražedných myšlenek nebo jiných potenciálních rizikových neuropsychiatrických komplikací po neurochirurgickém výkonu (Foley et al., 2018).

Po předoperačních vyšetřeních byla provedena samotná operace, která sestávala z bilaterální implantace DBS STN. Ta byla provedena ve dvou krocích. V prvním kroku došlo

ke stereotaktickému bilaterálnímu zavedení permanentních kvadripolárních elektrod do STN. Ve druhém kroku došlo k implantaci spojovacích vodičů a neurostimulátoru do podklíčkové oblasti. Předoperační plánování bylo založeno na MRI vyšetření s přímou vizualizací cíle. Centrální trajektorie byla záměrně zaměřena na centrum STN v blízkosti přední části nucleus ruber (Jech et al., 2012). Podrobnější popis implantace je poskytnut ve studiích Jech et al. (2012) a Jech et al. (2006).

Následně rok po operaci byl proveden screening kognitivních funkcí pomocí Mattisovy škály demence (DRS-2), neuropsychiatrický screening, a změřena výška a váha opět stejnými metodami jako v předoperačních vyšetřeních.

Během všech vyšetření jak v předoperačních, tak pooperačních, byli pacienti ve stavu ON medikace a v pooperačních zároveň také ON stavu DBS stimulace.

5.4 Popis výzkumného vzorku

Výzkumný vzorek čítal 68 pacientů s PN léčených v Centru pro intervenční terapii motorických poruch (iTEMPO) na Neurologické klinice 1. LF UK a VFN v Praze, diagnostikovaných dle Movement Disorder Society (MDS) criteria (Postuma et al., 2015), kteří podstoupili operaci DBS STN.

Jako vylučující kritéria pro tento soubor byla zvolena: syndrom demence v důsledku PN podle kritérií MDS (Emre et al., 2007), atypický nebo sekundární parkinsonismus, těžká nebo nestabilní deprese, psychotické příznaky (halucinace nebo bludy) včetně těch, které jsou způsobeny léky, anticholinergní léky a jiné zdravotní nebo neurologické stavy, které mohou vést k poruše kognitivních funkcí (např. anamnéza záchvatu, mrtvice nebo úrazu hlavy). Všichni participanti podstoupili před DBS STN komplexní neuropsychologické vyšetření, byla změřena jejich výška, váha a vyplnili dotazníky na neuropsychiatrické symptomy. Rok po operaci proběhlo screeningové vyšetření kognitivních funkcí, opět byla změřena jejich

výška a váha, a vyplnili dotazníky postihující neuropsychiatrické symptomy. Dále byla sledována medikace a vypočtena ekvivalentní denní dávka L-DOPA (LEDD) (Tomlinson et al., 2010), viz Tabulka 1.

Tabulka 1

Demografické a klinické údaje

	Popisná statistika		Inferenční statistika	
	Před operací ¹	Po operaci ¹	Pooperační změna ²	Test nulové hypotézy
Čas od operace (roky)	-0,41 ± 0,28	1,15 ± 0,25	-	-
Věk (roky)	56,13 ± 8,78	57,68 ± 8,82	-	-
Vzdělání (roky)	13,86 ± 2,96	-	-	-
Pohlaví (ženy/muži)	29/39	-	-	-
Trvání nemoci (roky)	10,54 ± 4,26	-	-	-
LEDD (mg)	1747,34 ± 704,41	827,32 ± 473,83	-933,55 [-1120,39, -746,71]	t(61) = -9,99; p < 0,001
Hmotnost (kg)	82,57 ± 17,52	88,41 ± 18,35	5,84 [3,58, 8,10]	t(67) = 5,16; p < 0,001
BMI (kg/m ²)	27,28 ± 5,37	29,52 ± 5,36	2,00 [1,24, 2,77]	t(63) = 5,23; p < 0,001
BDI-II (rozsah 0-63)	10,41 ± 6,79	9,06 ± 7,09	-1,35 [-3,30, 0,60]	t(67) = -1,38; p = 0,171
DRS-2 (rozsah 0-144)	139,28 ± 4,30	139,12 ± 3,84	-0,16 [-1,24, 0,92]	t(67) = -0,30; p = 0,766

¹Hodnoty reprezentují průměr ± směrodatnou odchylku pro spojité proměnné a počty pro nominální proměnné

²Hodnoty reprezentují odhad průměrného rozdílu [95% interval spolehlivosti]

LEDD = ekvivalentní denní dávka L-DOPA, BMI = body mass index, BDI-II = Beckův inventář depresivity, druhá edice, DRS-2 = Mattisova škála demence, druhá edice

5.5 Statistická analýza

Spojité proměnné byly popsány průměrem a směrodatnou odchylkou zvlášť před a po operaci.

Nulová hypotéza žádné průměrné pooperační změny byla testována párovým t-testem pro

neuropsychologické proměnné, klinické proměnné a tělesnou hmotnost. Abychom charakterizovali vztah mezi pooperačními změnami (příbytkem či úbytkem) neuropsychologických proměnných, medikace a tělesnou hmotností jsme nejprve spočítali pooperační změnu každé proměnné (jako pooperační hodnota minus předoperační hodnota) a následně jsme spočítali Pearsonovy korelace (r_{XY}) pro každý pár těchto rozdílových skóre (proměnné X a Y). Statistický test nulové hypotézy $r_{XY} = 0$ pro každý pár korelací jsme testovali pomocí p-hodnoty spočtené t-testem na základě testové statistiky: se standardní chybou:

$$t = \frac{r_{XY}\sqrt{(n-2)}}{\sqrt{(1-r_{XY}^2)}}$$

$$se = \sqrt{\left(\frac{1-r_{XY}^2}{n-2}\right)}$$

kde n = počet pozorování. Výsledek této korelační analýzy pro pár proměnných změna BDI-II a změna hmotnosti po operaci tvoří estimand³ pro dílčí hypotézu H_2 . Průměrnou pooperační změnu BDI-II na každý kilogram pooperační změny hmotnosti jsme spočítali regresi pooperační změny BDI-II na pooperační změnu hmotnosti metodou nejmenších čtverců s QR dekompozicí.

Abychom otestovali hypotézu H_1 jsme nejprve rozdělili data set na skupinu pacientů, kteří rok po operaci přibyli na váze (tj. pacienti, u nichž změna hmotnosti > 0) a pacienty, kteří na váze nepřibyli (tj. pacienti, u nichž změna hmotnosti ≤ 0). Následně jsme spočítali t-test pro nezávislé skupiny s Welchovou aproximací stupňů volnosti pro nulovou hypotézu

$\bar{BDI}_0 = \bar{BDI}_1$ (kde \bar{BDI} označuje střední hodnotu pooperační změny BDI-II pro 0 označující

³ Estimand je základní koncept v oblasti statistiky a analýzy dat, který označuje kvantitativní parametr, který je cílem odhadu nebo inference v rámci studie nebo experimentu. Jedná se o definovanou kvantitativní veličinu, která má být odhadnuta na základě dostupných dat.

skupinu pacientů, kteří nepřibrali na váze a 1 označující skupinu pacientů, kteří na váze přibrali).

Napříč analýzami bylo za výsledek statisticky významně odlišný od nulového hypotézy považováno $p < 0,05$. Analýzy byly provedeny v statistickém programovacím jazyku R (verze 4.2.0) za použití balíčku “psych” (Revelle, 2022).

5.6 Výsledky

U pacientů došlo po operaci k výraznému snížení L-DOPA a statisticky významnému zvýšení hmotnosti a BMI. Po operaci pacienti rovněž udávali relativně menší množství depresivních symptomů v porovnání se stavem před operací, tento rozdíl ovšem nedosáhl hladiny statistické významnosti. Ve vzorku jsme nepozorovali zřetelné snížení či zvýšení průměrného kognitivního výkonu. Tento poslední výsledek ovšem mohl být ovlivněn výrazným outlierem se změnou ve smyslu nárůstu DRS-2 třiatvácet bodů po operaci (viz Obrázek 1), avšak pooperační DRS-2 se statisticky významně nelišilo od předoperačního DRS-2 ani po vyloučení tohoto pozorování (průměrná pooperační změna = -0,51, 95% interval spolehlivosti (IS) [-1,35; 0,34], $t(66) = -1,20$, $p = 0,236$).

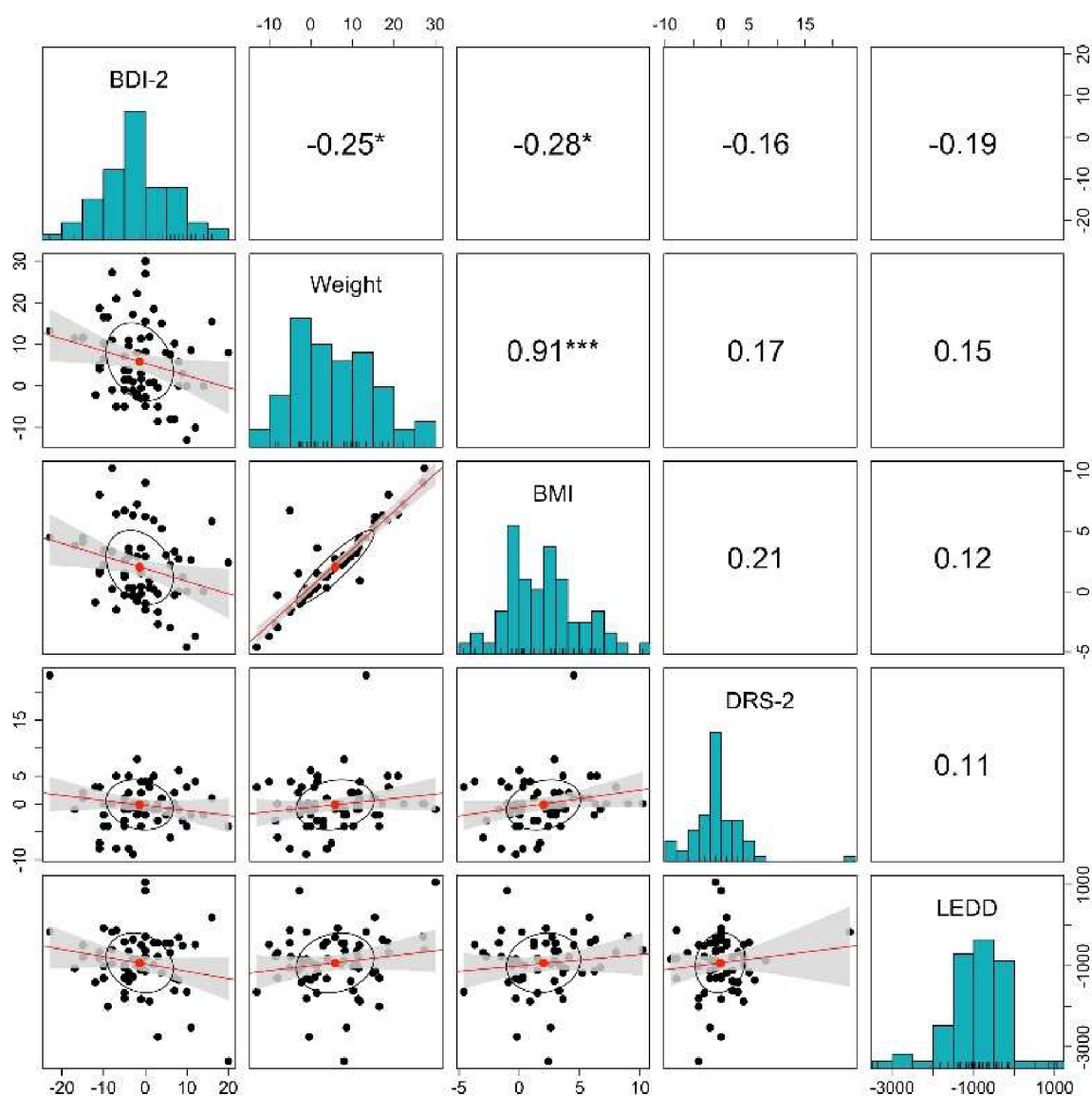
Pacienti, kteří rok po operaci přibrali na váze, skórovali v průměru o 2,60 bodu níže v BDI-II než před operací, zatímco pacienti, kteří rok po operaci nepřibrali na váze, skórovali v průměru o 1,09 bodu více v BDI-II než před operací. Rozdíl mezi těmito průměry nedosáhl statistické významnosti (95% IS [-0,13; 7,51], $t(53,01) = 1,94$, $p = 0,058$) a H_1 tudíž nebyla zamítnuta.

Korelační matice proměnných vyjadřujících pooperační změnu je prezentována na Obrázku 1. Korelace mezi pooperační změnou BDI-II a pooperační změnou na váze byla negativní a statisticky významná ($r = -0,254$, 95% IS [-0,464; -0,016], $t = -2,132$, $p = 0,037$).

S každým přibráním kilogramem na váze se očekávaná hodnota BDI-II rok po operaci snížila o 0,22 bodu (95% IS [-0,42;-0,01], $t = -2,132$, $p = 0,037$). Dílčí hypotéza H_2 tudíž byla zamítnuta.

Obrázek 1

Korelační matice sledovaných klinických proměnných



Pozn. BDI-2 = Beckova sebeposuzovací škála depresivity pro dospělé, druhá revize; BMI = Body mass index (Index tělesné hmotnosti); DRS-2 = Mattisova škála demence; LEDD = L-DOPA ekvivalent

6 Diskuze

PN se projevuje jak motorickými symptomy, tak také non-motorickými symptomy mezi něž patří také neuropsychiatrické poruchy, přičemž jedním z nejvýznamnějších symptomů z této kategorie je deprese (Global Parkinson's Disease Survey Steering, 2002; Chendo et al., 2022). Dalším významným symptomem spojeným s PN je úbytek váhy (Ghourchian et al., 2021). Mezi váhou a depresivitou existuje vztah, kterému se věnuje v obecné rovině řada studií (de Wit et al., 2015; Forman-Hoffman et al., 2007; Haukkala et al., 2001; Luppino et al., 2010; Mannan et al., 2016). Některé studie naznačují, že úbytek hmotnosti u zdravé populace, může vést k rozvoji depresivních symptomů (Jung et al., 2017; Koster et al., 2010; Lawson et al., 2012; Yu et al., 2011). Studie provedené na PN pacientech naznačují podobný trend, kdy přítomnost depresivních symptomů koreluje se sníženou hmotností, chutí k jídlu a výskytem poruch příjmu potravy (Kistner et al., 2014; Pilhatsch et al., 2013; Sheard et al., 2013; Starkstein et al., 2008). V případě PN se také ukazuje, že oba výše zmíněné symptomy mohou být společně ovlivněny DBS STN. Způsob ovlivnění je však nejasný a v případě depresivních symptomů může být od zlepšení po zhoršení, či dokonce vést k novému výskytu symptomů, suicidálních ideací a jednání (Cartmill et al., 2021; Castrioto et al., 2014; Dafsari, Petry-Schmelzer, et al., 2018; Witt et al., 2012). V oblasti tělesné hmotnosti se dosavadní studie vesměs shodují na modulaci tělesné hmotnosti DBS STN směrem k výraznému příbytku na váze (Bannier et al., 2009; Barichella et al., 2003; Novakova et al., 2007; Steinhardt et al., 2020). Dosud se však žádná studie nevěnovala současně oběma symptomům navzájem, tj. vztahu mezi přibýváním na váze a depresivními symptomy po DBS STN. Hlavním cílem této práce tedy bylo zjistit, zda existuje vztah mezi změnou depresivních symptomů a přírůstkem hmotnosti po DBS STN.

Výsledky této studie ukazují, že pacienti, kteří rok po operaci DBS STN přibrali na váze vykazovali nižší skóre v BDI-II v průměru o 2,60 bodů ve srovnání s jejich

předoperačním skóre. Pacienti, kteří rok po operaci nepřibrali na váze vykazovali mírný nárůst o 1,09 bodů v BDI-II oproti jejich předoperačním výsledkům. Rozdíly v pooperační změně u těchto dvou skupin nedosáhli statistické významnosti, přesto opačný trend u obou skupin je z hlediska teorie významný. Výsledky jsou tedy v souladu s formulovanou nulovou hypotézou, že pacienti s PN, u kterých rok po zahájení léčby DBS STN dochází k přibývání na váze, vykazují stejnou změnu (zvýšení či snížení) depresivních symptomů rok po zahájení DBS STN jako pacienti, u kterých k přibývání na váze nedochází.

Oproti tomu byla zamítnuta hypotéza o nulové korelaci váhy po zahájení DBS STN a pooperační změnou v úrovni depresivních symptomů, kdy se mezi těmito proměnnými ukázala negativní korelace ($r = -0,254$, $p = 0,037$). Prezentované výsledky naznačují, že změna hmotnosti je faktorem, který může ovlivňovat depresivní symptomatiku u PN pacientů. Vezmeme-li v úvahu dostupná data, která naznačují, že rozvoj depresivní symptomatiky může být u zdravé populace spojen s přibýváním na váze a obezitou (de Wit et al., 2015; Forman-Hoffman et al., 2007; Haukkala et al., 2001; Luppino et al., 2010; Mannan et al., 2016), můžeme říci, že výsledná korelace je překvapivá. Na druhou stranu je nutné upozornit na to, že u zdravé populace můžeme pozorovat i opačný trend, tedy rozvoj depresivní symptomatiky, který je spojen s úbytkem hmotnosti (de Wit et al., 2015; Forman-Hoffman et al., 2007; Haukkala et al., 2001; Jung et al., 2017; Koster et al., 2010). Stejně nejednoznačně tomu je i v případě PN (Kistner et al., 2014; Pilhatsch et al., 2013; Sheard et al., 2013; Starkstein et al., 2008).

V kontextu této práce a dalších studií se tedy lze domnívat, že DBS STN operace vede u části pacientů ke zlepšení motorických symptomů, ty následně zprostředkovaně pozitivně ovlivňují tělesnou hmotnost, což opět může vést ke zlepšení depresivních symptomů. Prozatím však nelze vyloučit ani vztah opačným směrem u hmotnosti a depresivních symptomů, ani to, že DBS STN může přímo ovlivňovat nezávisle na sobě jak depresivní

symptomy, tak hmotnost (Balestrino et al., 2017; Novakova et al., 2007; Ruzicka et al., 2012; Serranova et al., 2011; Steinhardt et al., 2023).

Při interpretaci výsledků je však třeba zohlednit některá omezení této studie. Jedním z nich je omezený rozsah vzorku pacientů, který by mohl ovlivnit obecnost prezentovaných výsledků. V naší analýze jsme navíc nezkoumali další potenciální faktory, jako je například dieta či fyzická aktivita. Posledním omezením je absence hodnocení kauzálních vztahů, kdy přes nalezení asociace depresivních symptomů a tělesné hmotnosti není stále jasné, který z faktorů je příčinou a následkem, resp. zda tělesná hmotnost vede ke zlepšení nálady, či zlepšená nálada vede k příbytku na váze, případně to, že existuje ještě jiný vztah.

Závěrem lze říci, že tato studie ukazuje negativní asociaci tělesné hmotnosti a depresivních symptomů po DBS, kdy o obou z těchto faktorů lze uvažovat jako o potenciálních indikátorech stavu pacienta po DBS využitelných pro zahájení příslušné symptomatické léčby. Je však stále třeba zodpovědět otázku, zda existuje mezi těmito faktory kauzální vztah a případně v jakém směru.

Reference

- Aarsland, D., Marsh, L., & Schrag, A. (2009). Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 24(15), 2175-2186. <https://doi.org/10.1002/mds.22589>
- Aiello, M., Eleopra, R., & Rumiati, R. I. (2015). Body weight and food intake in Parkinson's disease. A review of the association to non-motor symptoms. *Appetite*, 84, 204-211. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2014.10.011>
- Azevedo, P., Aquino, C. C., & Fasano, A. (2021). Surgical Management of Parkinson's Disease in the Elderly. *Mov Disord Clin Pract*, 8(4), 500-509. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13161>
- Balestrino, R., Baroncini, D., Fichera, M., Donofrio, C. A., Franzin, A., Mortini, P., Comi, G., & Volonte, M. A. (2017). Weight gain after subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease is influenced by dyskinesias' reduction and electrodes' position. *Neurol Sci*, 38(12), 2123-2129. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3102-7>
- Balestrino, R., & Schapira, A. H. V. (2020). Parkinson disease. *Eur J Neurol*, 27(1), 27-42. <https://doi.org/10.1111/ene.14108>
- Banner, S., Montaurier, C., Derost, P. P., Ulla, M., Lemaire, J. J., Boirie, Y., Morio, B., & Durif, F. (2009). Overweight after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease: long term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80(5), 484-488. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.158576>
- Barichella, M., Cereda, E., & Pezzoli, G. (2009). Major nutritional issues in the management of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 24(13), 1881-1892. <https://doi.org/10.1002/mds.22705>
- Barichella, M., Marczevska, A. M., Mariani, C., Landi, A., Vairo, A., & Pezzoli, G. (2003). Body weight gain rate in patients with Parkinson's disease and deep brain stimulation. *Mov Disord*, 18(11), 1337-1340. <https://doi.org/10.1002/mds.10543>
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. (1996). *Beck depression inventory-II*. Psychological assessment.
- Benabid, A. L. (2003). Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Curr Opin Neurobiol*, 13(6), 696-706. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2003.11.001>
- Berg, D., Postuma, R. B., Bloem, B., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., Goetz, C. G., Halliday, G. M., Hardy, J., Lang, A. E., Litvan, I., Marek, K., Obeso, J., Oertel, W., Olanow, C. W., Poewe, W., Stern, M., & Deuschl, G. (2014). Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 29(4), 454-462. <https://doi.org/10.1002/mds.25844>
- Bezdicek, O., Nikolai, T., Michalec, J., Ruzicka, F., Havrankova, P., Roth, J., Jech, R., & Ruzicka, E. (2017). The Diagnostic Accuracy of Parkinson's Disease Mild Cognitive Impairment Battery Using the Movement Disorder Society Task Force Criteria. *Mov Disord Clin Pract*, 4(2), 237-244. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12391>
- Bezdicek, O., Sulc, Z., Nikolai, T., Stepankova, H., Kopecek, M., Jech, R., & Ruzicka, E. (2017). A parsimonious scoring and normative calculator for the Parkinson's disease mild cognitive impairment battery. *Clin Neuropsychol*, 31(6-7), 1231-1247. <https://doi.org/10.1080/13854046.2017.1293161>
- Bloem, B. R., Okun, M. S., & Klein, C. (2021). Parkinson's disease. *Lancet*, 397(10291), 2284-2303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00218-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X)
- Braak, H., Ghebremedhin, E., Rub, U., Bratzke, H., & Del Tredici, K. (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*, 318(1), 121-134. <https://doi.org/10.1007/s00441-004-0956-9>

- Cartmill, T., Skvarc, D., Bittar, R., McGillivray, J., Berk, M., & Byrne, L. K. (2021). Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Mood Effects. *Neuropsychol Rev*, 31(3), 385-401. <https://doi.org/10.1007/s11065-020-09467-z>
- Castrioto, A., Lhomme, E., Moro, E., & Krack, P. (2014). Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 13(3), 287-305. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70294-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70294-1)
- Ciharova, M., Cigler, H., Dostalova, V., Sivicova, G., & Bezdicek, O. (2020). Beck depression inventory, second edition, Czech version: demographic correlates, factor structure and comparison with foreign data. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 24(4), 371-379. <https://doi.org/10.1080/13651501.2020.1775854>
- D'Souza, T., & Rajkumar, A. P. (2020). Systematic review of genetic variants associated with cognitive impairment and depressive symptoms in Parkinson's disease. *Acta Neuropsychiatr*, 32(1), 10-22. <https://doi.org/10.1017/neu.2019.28>
- Dafsari, H. S., Petry-Schmelzer, J. N., Ray-Chaudhuri, K., Ashkan, K., Weis, L., Dembek, T. A., Samuel, M., Rizos, A., Silverdale, M., Barbe, M. T., Fink, G. R., Evans, J., Martinez-Martin, P., Antonini, A., Visser-Vandewalle, V., Timmermann, L., Europar, & Group, I. N. M. P. S. (2018). Non-motor outcomes of subthalamic stimulation in Parkinson's disease depend on location of active contacts. *Brain Stimul*, 11(4), 904-912. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.03.009>
- Dafsari, H. S., Reker, P., Stalinski, L., Silverdale, M., Rizos, A., Ashkan, K., Barbe, M. T., Fink, G. R., Evans, J., Steffen, J., Samuel, M., Dembek, T. A., Visser-Vandewalle, V., Antonini, A., Ray-Chaudhuri, K., Martinez-Martin, P., Timmermann, L., Europar, & the, I. N.-M. P. S. D. S. G. (2018). Quality of life outcome after subthalamic stimulation in Parkinson's disease depends on age. *Mov Disord*, 33(1), 99-107. <https://doi.org/10.1002/mds.27222>
- de Lau, L. M., & Breteler, M. M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 5(6), 525-535. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70471-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70471-9)
- de Wit, L. M., van Straten, A., Lamers, F., Cuijpers, P., & Penninx, B. W. (2015). Depressive and anxiety disorders: Associated with losing or gaining weight over 2 years? *Psychiatry Res*, 227(2-3), 230-237. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.02.025>
- Delikanaki-Skaribas, E., Trail, M., Wong, W. W., & Lai, E. C. (2009). Daily energy expenditure, physical activity, and weight loss in Parkinson's disease patients. *Mov Disord*, 24(5), 667-671. <https://doi.org/10.1002/mds.22372>
- Derost, P. P., Ouchchane, L., Morand, D., Ulla, M., Llorca, P. M., Barget, M., Debilly, B., Lemaire, J. J., & Durif, F. (2007). Is DBS-STN appropriate to treat severe Parkinson disease in an elderly population? *Neurology*, 68(17), 1345-1355. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000260059.77107.c2>
- Dickson, D. W. (2012). Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2(8). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009258>
- Dissanayaka, N. N. W., White, E., O'Sullivan, J. D., Marsh, R., Silburn, P. A., Copland, D. A., Mellick, G. D., & Byrne, G. J. (2015). Characteristics and Treatment of Anxiety Disorders in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract*, 2(2), 155-162. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12157>
- Ehrt, U., Bronnick, K., Leentjens, A. F., Larsen, J. P., & Aarsland, D. (2006). Depressive symptom profile in Parkinson's disease: a comparison with depression in elderly patients without Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 21(3), 252-258. <https://doi.org/10.1002/gps.1456>
- Emre, M. (2003). Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2(4), 229-237. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(03\)00351-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(03)00351-x)

- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., Broe, G. A., Cummings, J., Dickson, D. W., Gauthier, S., Goldman, J., Goetz, C., Korezyn, A., Lees, A., Levy, R., Litvan, I., McKeith, I., Olanow, W., Poewe, W., . . . Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 22(12), 1689-1707; quiz 1837. <https://doi.org/10.1002/mds.21507>
- Farabaugh, A. H., Locascio, J. J., Yap, L., Weintraub, D., McDonald, W. M., Agoston, M., Alpert, J. E., Growdon, J., & Fava, M. (2009). Pattern of Depressive Symptoms in Parkinson's Disease. *Psychosomatics*, 50(5), 448-454. [https://doi.org/10.1016/s0033-3182\(09\)70836-9](https://doi.org/10.1016/s0033-3182(09)70836-9)
- Fénelon, G., Mahieux, F., Huon, R., & Ziegler, M. (2000). Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*, 123(4), 733-745.
- Fereshtehnejad, S. M., Yao, C., Pelletier, A., Montplaisir, J. Y., Gagnon, J. F., & Postuma, R. B. (2019). Evolution of prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a prospective study. *Brain*, 142(7), 2051-2067. <https://doi.org/10.1093/brain/awz111>
- Fernandez, H. H., Standaert, D. G., Hauser, R. A., Lang, A. E., Fung, V. S., Klostermann, F., Lew, M. F., Odin, P., Steiger, M., Yakupov, E. Z., Chouinard, S., Suchowersky, O., Dubow, J., Hall, C. M., Chatamra, K., Robieson, W. Z., Benesh, J. A., & Espay, A. J. (2015). Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: final 12-month, open-label results. *Mov Disord*, 30(4), 500-509. <https://doi.org/10.1002/mds.26123>
- Foley, J. A., Foltynie, T., Limousin, P., & Cipolotti, L. (2018). Standardised Neuropsychological Assessment for the Selection of Patients Undergoing DBS for Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis*, 2018, 4328371. <https://doi.org/10.1155/2018/4328371>
- Forman-Hoffman, V. L., Yankey, J. W., Hillis, S. L., Wallace, R. B., & Wolinsky, F. D. (2007). Weight and depressive symptoms in older adults: direction of influence? *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 62(1), S43-51. <https://doi.org/10.1093/geronb/62.1.s43>
- Foubert-Samier, A., Helmer, C., Le Goff, M., Guillet, F., Proust-Lima, C., Jacqmin-Gadda, H., Dartigues, J. F., Amieva, H., & Tison, F. (2020). Cognitive and functional changes in prediagnostic phase of Parkinson disease: A population-based study. *Parkinsonism Relat Disord*, 79, 40-46. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.08.022>
- Fox, S. H., Katzenschlager, R., Lim, S. Y., Ravina, B., Seppi, K., Coelho, M., Poewe, W., Rascol, O., Goetz, C. G., & Sampaio, C. (2011). The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 26 Suppl 3, S2-41. <https://doi.org/10.1002/mds.23829>
- Ghourchian, S., Gruber-Baldini, A. L., Shakya, S., Hemdon, J., Reich, S. G., von Coelln, R., Savitt, J. M., & Shulman, L. M. (2021). Weight loss and weight gain in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 83, 31-36. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.12.018>
- Global Parkinson's Disease Survey Steering, C. (2002). Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Mov Disord*, 17(1), 60-67. <https://doi.org/10.1002/mds.10010>
- Goetz, C. G., Poewe, W., Rascol, O., & Sampaio, C. (2005). Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord*, 20(5), 523-539. <https://doi.org/10.1002/mds.20464>
- Gonzalez-Usigli, H. A., Ortiz, G. G., Charles-Nino, C., Mireles-Ramirez, M. A., Pacheco-Moises, F. P., Torres-Mendoza, B. M. G., Hernandez-Cruz, J. J., Delgado-Lara, D., & Ramirez-Jirano, L. J. (2023). Neurocognitive Psychiatric and Neuropsychological

- Alterations in Parkinson's Disease: A Basic and Clinical Approach. *Brain Sci*, 13(3). <https://doi.org/10.3390/brainsci13030508>
- Guimaraes, J., Moura, E., Silva, E., Aguiar, P., Garrett, C., & Vieira-Coelho, M. A. (2013). Locus coeruleus is involved in weight loss in a rat model of Parkinson's disease: an effect reversed by deep brain stimulation. *Brain Stimul*, 6(6), 845-855. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.06.002>
- Gustafsson, H., Nordstrom, A., & Nordstrom, P. (2015). Depression and subsequent risk of Parkinson disease: A nationwide cohort study. *Neurology*, 84(24), 2422-2429. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001684>
- Hartmann, C. J., Fliegen, S., Groiss, S. J., Wojtecki, L., & Schnitzler, A. (2019). An update on best practice of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord*, 12, 1756286419838096. <https://doi.org/10.1177/1756286419838096>
- Haukkala, A., Uutela, A., & Salomaa, V. (2001). Depressive symptoms, cynical hostility, and weight change: A 3-year follow-up among middle-aged men and women. *International Journal of Behavioral Medicine*, 8(2), 116-133. https://doi.org/10.1207/S15327558IJBM0802_03
- Hely, M. A., Reid, W. G., Adena, M. A., Halliday, G. M., & Morris, J. G. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*, 23(6), 837-844. <https://doi.org/10.1002/mds.21956>
- Hentz, J. G., Mehta, S. H., Shill, H. A., Driver-Dunckley, E., Beach, T. G., & Adler, C. H. (2015). Simplified conversion method for unified Parkinson's disease rating scale motor examinations. *Mov Disord*, 30(14), 1967-1970. <https://doi.org/10.1002/mds.26435>
- Charles, P. D., Van Blercom, N., Krack, P., Lee, S. L., Xie, J., Besson, G., Benabid, A. L., & Pollak, P. (2002). Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology*, 59(6), 932-934. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.6.932>
- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., Schapira, A. H., & National Institute for Clinical, E. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*, 5(3), 235-245. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70373-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70373-8)
- Chen, H., Zhang, S. M., Hernan, M. A., Willett, W. C., & Ascherio, A. (2003). Weight loss in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 53(5), 676-679. <https://doi.org/10.1002/ana.10577>
- Chendo, I., Silva, C., Duarte, G. S., Prada, L., Vian, J., Quintao, A., Voon, V., & Ferreira, J. J. (2022). Frequency of Depressive Disorders in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Parkinsons Dis*, 12(5), 1409-1418. <https://doi.org/10.3233/JPD-223207>
- Isella, V., Melzi, P., Grimaldi, M., Iurlaro, S., Piolti, R., Ferrarese, C., Frattola, L., & Appollonio, I. (2002). Clinical, neuropsychological, and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 17(2), 366-371. <https://doi.org/10.1002/mds.10041>
- Ishihara, L., & Brayne, C. (2006). A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*, 113(4), 211-220. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2006.00579.x>
- Jacob, E. L., Gatto, N. M., Thompson, A., Bordelon, Y., & Ritz, B. (2010). Occurrence of depression and anxiety prior to Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 16(9), 576-581. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.06.014>
- Jankovic, J., & Aguilar, L. G. (2008). Current approaches to the treatment of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 4(4), 743-757. <https://doi.org/10.2147/ndt.s2006>
- Jech, R., Mueller, K., Urgosik, D., Sieger, T., Holiga, S., Ruzicka, F., Dusek, P., Havrankova, P., Vymazal, J., & Ruzicka, E. (2012). The subthalamic microlesion story in Parkinson's disease: electrode insertion-related motor improvement with relative

- cortico-subcortical hypoactivation in fMRI. *PLoS One*, 7(11), e49056.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049056>
- Jech, R., Ruzicka, E., Urgosik, D., Serranova, T., Volfova, M., Novakova, O., Roth, J., Dusek, P., & Mecir, P. (2006). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus affects resting EEG and visual evoked potentials in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*, 117(5), 1017-1028. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.01.009>
- Jellinger, K. A. (2022). The pathobiological basis of depression in Parkinson disease: challenges and outlooks. *J Neural Transm (Vienna)*, 129(12), 1397-1418.
<https://doi.org/10.1007/s00702-022-02559-5>
- Jourdain, V. A., Schechtmann, G., & Di Paolo, T. (2014). Subthalamotomy in the treatment of Parkinson's disease: clinical aspects and mechanisms of action. *J Neurosurg*, 120(1), 140-151. <https://doi.org/10.3171/2013.10.JNS13332>
- Jung, S. J., Woo, H. T., Cho, S., Park, K., Jeong, S., Lee, Y. J., Kang, D., & Shin, A. (2017). Association between body size, weight change and depression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 211(1), 14-21.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.186726>
- Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *Lancet*, 386(9996), 896-912.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- Kashihara, K. (2006). Weight loss in Parkinson's disease. *J Neurol*, 253 Suppl 7, VII38-41.
<https://doi.org/10.1007/s00415-006-7009-0>
- Kistner, A., Lhomme, E., & Krack, P. (2014). Mechanisms of body weight fluctuations in Parkinson's disease. *Front Neurol*, 5, 84. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00084>
- Kleiner-Fisman, G., Herzog, J., Fisman, D. N., Tamma, F., Lyons, K. E., Pahwa, R., Lang, A. E., & Deuschl, G. (2006). Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord*, 21 Suppl 14, S290-304.
<https://doi.org/10.1002/mds.20962>
- Koster, A., van Gool, C. H., Kempen, G. I. J. M., Penninx, B. W. J. H., Lee, J. S., Rubin, S. M., Tylavsky, F. A., Yaffe, K., Newman, A. B., Harris, T. B., Pahor, M., Ayonayon, H. N., van Eijk, J. T. M., & Kritchevsky, S. B. (2010). Late-Life Depressed Mood and Weight Change Contribute to the Risk of Each Other. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18(3), 236-244.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181c65837>
- Kostic, V. S., Pekmezovic, T., Tomic, A., Jecmenica-Lukic, M., Stojkovic, T., Spica, V., Svetel, M., Stefanova, E., Petrovic, I., & Dzoljic, E. (2010). Suicide and suicidal ideation in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 289(1-2), 40-43.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.08.016>
- Kritzinger, C., Vollstedt, E. J., Huckelheim, K., Lorwin, A., Graf, J., Tunc, S., Klein, C., & Kasten, M. (2015). Qualitative Characteristics of Depression in Parkinson's Patients and Controls. *Behav Neurol*, 2015, 961372. <https://doi.org/10.1155/2015/961372>
- Kurtis, M. M., Rajah, T., Delgado, L. F., & Dafsari, H. S. (2017). The effect of deep brain stimulation on the non-motor symptoms of Parkinson's disease: a critical review of the current evidence. *NPJ Parkinsons Dis*, 3, 16024.
<https://doi.org/10.1038/npjparkd.2016.24>
- Lachenmayer, M. L., Murset, M., Antih, N., Debove, I., Muellner, J., Bompert, M., Schlaeppli, J. A., Nowacki, A., You, H., Michelis, J. P., Dransart, A., Pollo, C., Deuschl, G., & Krack, P. (2021). Subthalamic and pallidal deep brain stimulation for Parkinson's disease-meta-analysis of outcomes. *NPJ Parkinsons Dis*, 7(1), 77.
<https://doi.org/10.1038/s41531-021-00223-5>
- Lawson, E. A., Miller, K. K., Blum, J. I., Meenaghan, E., Misra, M., Eddy, K. T., Herzog, D. B., & Klibanski, A. (2012). Leptin levels are associated with decreased depressive

- symptoms in women across the weight spectrum, independent of body fat. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 76(4), 520-525. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04182.x>
- Lee, D. J., Dallapiazza, R. F., De Vloo, P., & Lozano, A. M. (2018). Current surgical treatments for Parkinson's disease and potential therapeutic targets. *Neural Regen Res*, 13(8), 1342-1345. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.235220>
- Leentjens, A. F., Lousberg, R., & Verhey, F. R. (2002). Markers for depression in Parkinson's disease. *Acta Psychiatr Scand*, 106(3), 196-201. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2002.02045.x>
- Leentjens, A. F., Moonen, A. J., Dujardin, K., Marsh, L., Martinez-Martin, P., Richard, I. H., Starkstein, S. E., & Kohler, S. (2013). Modeling depression in Parkinson disease: disease-specific and nonspecific risk factors. *Neurology*, 81(12), 1036-1043. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a4a503>
- Limousin, P., & Martinez-Torres, I. (2008). Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurotherapeutics*, 5(2), 309-319. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2008.01.006>
- Litvan, I., Goldman, J. G., Troster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., Mollenhauer, B., Adler, C. H., Marder, K., Williams-Gray, C. H., Aarsland, D., Kulisevsky, J., Rodriguez-Oroz, M. C., Burn, D. J., Barker, R. A., & Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*, 27(3), 349-356. <https://doi.org/10.1002/mds.24893>
- Luppino, F. S., de Wit, L. M., Bouvy, P. F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B. W. J. H., & Zitman, F. G. (2010). Overweight, Obesity, and Depression: A Systematic Review and Meta-analysis of Longitudinal Studies. *Archives of General Psychiatry*, 67(3), 220-229. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.2>
- Macphee, G. J. A., & Stewart, D. A. (2012). Parkinson's disease: treatment and non-motor features. *Reviews in Clinical Gerontology*, 22(4), 243-260. <https://doi.org/10.1017/s0959259812000093>
- Malek, N., Lawton, M. A., Grosset, K. A., Bajaj, N., Barker, R. A., Ben-Shlomo, Y., Burn, D. J., Foltynie, T., Hardy, J., Morris, H. R., Williams, N. M., Wood, N., Grosset, D. G., & consortium, P. R. c. (2017). Utility of the new Movement Disorder Society clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease applied retrospectively in a large cohort study of recent onset cases. *Parkinsonism Relat Disord*, 40, 40-46. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.04.006>
- Mannan, M., Mamun, A., Doi, S., & Clavarino, A. (2016). Is there a bi-directional relationship between depression and obesity among adult men and women? Systematic review and bias-adjusted meta analysis. *Asian J Psychiatry*, 21, 51-66. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2015.12.008>
- Marsh, L. (2013). Depression and Parkinson's disease: current knowledge. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 13(12), 409. <https://doi.org/10.1007/s11910-013-0409-5>
- Mitchell, K. T., & Ostrem, J. L. (2020). Surgical treatment of Parkinson disease. *Neurologic Clinics*, 38(2), 293-307. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2020.01.001>
- Myslobodsky, M., Lalonde, F. M., & Hicks, L. (2001). Are patients with Parkinson's disease suicidal? *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 14(3), 120-124. <https://doi.org/10.1177/089198870101400304>
- Nirenberg, M. J., & Waters, C. (2006). Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov Disord*, 21(4), 524-529. <https://doi.org/10.1002/mds.20757>
- Novakova, L., Haluzik, M., Jech, R., Urgosik, D., Ruzicka, F., & Ruzicka, E. (2011). Hormonal regulators of food intake and weight gain in Parkinson's disease after subthalamic nucleus stimulation. *Neuro Endocrinol Lett*, 32(4), 437-441. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21876505>

- Novakova, L., Ruzicka, E., Jech, R., Serranova, T., Dusek, P., & Urgosik, D. (2007). Increase in body weight is a non-motor side effect of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Neuro Endocrinol Lett*, 28(1), 21-25.
- Noyce, A. J., Bestwick, J. P., Silveira-Moriyama, L., Hawkes, C. H., Giovannoni, G., Lees, A. J., & Schrag, A. (2012). Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol*, 72(6), 893-901. <https://doi.org/10.1002/ana.23687>
- Obeso, J. A., Stamelou, M., Goetz, C. G., Poewe, W., Lang, A. E., Weintraub, D., Burn, D., Halliday, G. M., Bezard, E., Przedborski, S., Lehericy, S., Brooks, D. J., Rothwell, J. C., Hallett, M., DeLong, M. R., Marras, C., Tanner, C. M., Ross, G. W., Langston, J. W., . . . Stoessl, A. J. (2017). Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord*, 32(9), 1264-1310. <https://doi.org/10.1002/mds.27115>
- Ociskova, M., Prasko, J., Kupka, M., Marackova, M., Latalova, K., Cinculova, A., Grambal, A., Kasalova, P., Krnacova, B., & Kubinek, R. (2017). Psychometric evaluation of the Czech Beck Depression Inventory-II in a sample of depressed patients and healthy controls. *Neuroendocrinol Lett*, 38(2), 98-106.
- Palinkas, L. A., Wingard, D. L., & Barrett-Connor, E. (1996). Depressive symptoms in overweight and obese older adults: a test of the "jolly fat" hypothesis. *J Psychosom Res*, 40(1), 59-66. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(95\)00542-0](https://doi.org/10.1016/0022-3999(95)00542-0)
- Parsons, T. D., Rogers, S. A., Braaten, A. J., Woods, S. P., & Troster, A. I. (2006). Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol*, 5(7), 578-588. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70475-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70475-6)
- Phani, S., Loike, J. D., & Przedborski, S. (2012). Neurodegeneration and inflammation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 18 Suppl 1, S207-209. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(11\)70064-5](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(11)70064-5)
- Pigott, K., Rick, J., Xie, S. X., Hurtig, H., Chen-Plotkin, A., Duda, J. E., Morley, J. F., Chahine, L. M., Dahodwala, N., Akhtar, R. S., Siderowf, A., Trojanowski, J. Q., & Weintraub, D. (2015). Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease. *Neurology*, 85(15), 1276-1282. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002001>
- Pilhatsch, M., Kroemer, N. B., Schneider, C., Ebersbach, G., Jost, W. H., Fuchs, G., Odin, P., Reifschneider, G., Bauer, M., Reichmann, H., & Storch, A. (2013). Reduced body mass index in Parkinson's disease: contribution of comorbid depression. *J Nerv Ment Dis*, 201(1), 76-79. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e31827ab2cc>
- Piredda, R., Desmarais, P., Masellis, M., & Gasca-Salas, C. (2020). Cognitive and psychiatric symptoms in genetically determined Parkinson's disease: a systematic review. *Eur J Neurol*, 27(2), 229-234. <https://doi.org/10.1111/ene.14115>
- Pluck, G. C., & Brown, R. G. (2002). Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73(6), 636-642. <https://doi.org/10.1136/jnnp.73.6.636>
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A. E., & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*, 3, 17013. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
- Politis, M., Loane, C., Wu, K., Brooks, D. J., & Piccini, P. (2011). Serotonergic mediated body mass index changes in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 43(3), 609-615. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.05.009>
- Pollak, P. (2013). Deep brain stimulation for Parkinson's disease - patient selection. *Handb Clin Neurol*, 116, 97-105. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53497-2.00009-7>
- Postuma, R. B., Aarsland, D., Barone, P., Burn, D. J., Hawkes, C. H., Oertel, W., & Ziemssen, T. (2012). Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 27(5), 617-626. <https://doi.org/10.1002/mds.24996>

- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*, *30*(12), 1591-1601.
<https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Postuma, R. B., Poewe, W., Litvan, I., Lewis, S., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Chan, P., Slow, E., Seppi, K., Schaffer, E., Rios-Romenets, S., Mi, T., Maetzler, C., Li, Y., Heim, B., Bledsoe, I. O., & Berg, D. (2018). Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*, *33*(10), 1601-1608.
<https://doi.org/10.1002/mds.27362>
- Preiss, M., & Vacíř, K. (1999). *Beckova sebezpozovaci škála depresivity pro dospělé*. Psychodiagnostika.
- Pringsheim, T., Jette, N., Frolkis, A., & Steeves, T. D. (2014). The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*, *29*(13), 1583-1590.
<https://doi.org/10.1002/mds.25945>
- Ptáček, R., Raboch, J., Vňuková, M., Hlinka, J., & Anders, M. (2016). BECKOVA ŠKÁLA DEPRESE BDI-II-STANDARDIZACE A V YUŽITÍV PRAXI. *Ceská a Slovenská Psychiatrie*, *112*(6).
- Reijnders, J. S., Ehrt, U., Weber, W. E., Aarsland, D., & Leentjens, A. F. (2008). A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*, *23*(2), 183-189; quiz 313. <https://doi.org/10.1002/mds.21803>
- Revelle, W. (2022). *psych: Procedures for Psychological, Psychometric, and Personality Research*. In <https://CRAN.R-project.org/package=psych>.
- Riedel, O., Heuser, I., Klotsche, J., Dodel, R., Wittchen, H. U., & Group, G. S. (2010). Occurrence risk and structure of depression in Parkinson disease with and without dementia: results from the GEPAD Study. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, *23*(1), 27-34.
<https://doi.org/10.1177/0891988709351833>
- Rieu, I., Derost, P., Ulla, M., Marques, A., Debilly, B., De Chazeron, I., Chereau, I., Lemaire, J. J., Boirie, Y., Llorca, P. M., & Durif, F. (2011). Body weight gain and deep brain stimulation. *J Neurol Sci*, *310*(1-2), 267-270. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.06.055>
- Roth, J., Sekyrová, M., & Růžička, E. (1999). *Parkinsonova nemoc*. Maxdorf.
- Russmann, H., Ghika, J., Villemure, J. G., Robert, B., Bogousslavsky, J., Burkhard, P. R., & Vingerhoets, F. J. (2004). Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years. *Neurology*, *63*(10), 1952-1954.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000144198.26309.d8>
- Ruzicka, F., Jech, R., Novakova, L., Urgosik, D., Vymazal, J., & Ruzicka, E. (2012). Weight gain is associated with medial contact site of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *PLoS One*, *7*(5), e38020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038020>
- Serranova, T., Jech, R., Dusek, P., Sieger, T., Ruzicka, F., Urgosik, D., & Ruzicka, E. (2011). Subthalamic nucleus stimulation affects incentive salience attribution in Parkinson's disease. *Mov Disord*, *26*(12), 2260-2266. <https://doi.org/10.1002/mds.23880>
- Sharma, V. D., Patel, M., & Miocinovic, S. (2020). Surgical Treatment of Parkinson's Disease: Devices and Lesion Approaches. *Neurotherapeutics*, *17*(4), 1525-1538.
<https://doi.org/10.1007/s13311-020-00939-x>
- Sheard, J. M., Ash, S., Mellick, G. D., Silburn, P. A., & Kerr, G. K. (2013). Markers of disease severity are associated with malnutrition in Parkinson's disease. *PLoS One*, *8*(3), e57986. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057986>
- Shepard, M. D., Perepezko, K., Broen, M. P. G., Hinkle, J. T., Butala, A., Mills, K. A., Nanavati, J., Fischer, N. M., Nestadt, P., & Pontone, G. (2019). Suicide in Parkinson's

- disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 90(7), 822-829. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-319815>
- Schuepbach, W. M., Rau, J., Knudsen, K., Volkmann, J., Krack, P., Timmermann, L., Halbig, T. D., Hesekamp, H., Navarro, S. M., Meier, N., Falk, D., Mehdorn, M., Paschen, S., Maarouf, M., Barbe, M. T., Fink, G. R., Kupsch, A., Gruber, D., Schneider, G. H., . . . Group, E. S. (2013). Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*, 368(7), 610-622. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205158>
- Srivastava, A., Tang, M. X., Mejia-Santana, H., Rosado, L., Louis, E. D., Caccappolo, E., Comella, C., Colcher, A., Siderowf, A., Jennings, D., Nance, M., Bressman, S., Scott, W. K., Tanner, C., Mickel, S., Andrews, H., Waters, C., Fahn, S., Cote, L., . . . Marder, K. (2011). The relation between depression and parkin genotype: the CORE-PD study. *Parkinsonism Relat Disord*, 17(10), 740-744. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.07.008>
- Starkstein, S. E., Merello, M., Jorge, R., Brockman, S., Bruce, D., Petracca, G., & Robinson, R. G. (2008). A validation study of depressive syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 23(4), 538-546. <https://doi.org/10.1002/mds.21866>
- Steinhardt, J., Lokowandt, L., Rasche, D., Koch, A., Tronnier, V., Munte, T. F., Meyhofer, S. M., Wilms, B., & Bruggemann, N. (2023). Mechanisms and consequences of weight gain after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *Sci Rep*, 13(1), 14202. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40316-0>
- Steinhardt, J., Munte, T. F., Schmid, S. M., Wilms, B., & Bruggemann, N. (2020). A systematic review of body mass gain after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *Obes Rev*, 21(2), e12955. <https://doi.org/10.1111/obr.12955>
- Thanvi, B. R., Munshi, S. K., Vijaykumar, N., & Lo, T. C. (2003). Neuropsychiatric non-motor aspects of Parkinson's disease. *Postgrad Med J*, 79(936), 561-565. <https://doi.org/10.1136/pmj.79.936.561>
- Tomlinson, C. L., Stowe, R., Patel, S., Rick, C., Gray, R., & Clarke, C. E. (2010). Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 25(15), 2649-2653. <https://doi.org/10.1002/mds.23429>
- Uc, E. Y., Struck, L. K., Rodnitzky, R. L., Zimmerman, B., Dobson, J., & Evans, W. J. (2006). Predictors of weight loss in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 21(7), 930-936. <https://doi.org/10.1002/mds.20837>
- van der Marck, M. A., Dicke, H. C., Uc, E. Y., Kentin, Z. H., Borm, G. F., Bloem, B. R., Overeem, S., & Munneke, M. (2012). Body mass index in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*, 18(3), 263-267. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.10.016>
- Voon, V., Krack, P., Lang, A. E., Lozano, A. M., Dujardin, K., Schuepbach, M., D'Ambrosia, J., Thobois, S., Tamma, F., Herzog, J., Speelman, J. D., Samanta, J., Kubu, C., Rossignol, H., Poon, Y. Y., Saint-Cyr, J. A., Ardouin, C., & Moro, E. (2008). A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain*, 131(Pt 10), 2720-2728. <https://doi.org/10.1093/brain/awn214>
- Warren, N., O'Gorman, C., Hume, Z., Kisely, S., & Siskind, D. (2018). Delusions in Parkinson's Disease: A Systematic Review of Published Cases. *Neuropsychol Rev*, 28(3), 310-316. <https://doi.org/10.1007/s11065-018-9379-3>
- Weintraub, D. (2009). Impulse control disorders in Parkinson's disease: prevalence and possible risk factors. *Parkinsonism Relat Disord*, 15 Suppl 3, S110-113. [https://doi.org/10.1016/s1353-8020\(09\)70794-1](https://doi.org/10.1016/s1353-8020(09)70794-1)

- Weintraub, D., Duda, J. E., Carlson, K., Luo, P., Sagher, O., Stern, M., Follett, K. A., Reda, D., Weaver, F. M., & Group, C. S. P. S. (2013). Suicide ideation and behaviours after STN and GPi DBS surgery for Parkinson's disease: results from a randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *84*(10), 1113-1118. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304396>
- Welter, M. L., Houeto, J. L., Tezenas du Montcel, S., Mesnage, V., Bonnet, A. M., Pillon, B., Arnulf, I., Pidoux, B., Dormont, D., Cornu, P., & Agid, Y. (2002). Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain*, *125*(Pt 3), 575-583. <https://doi.org/10.1093/brain/awf050>
- Wills, A. M., Li, R., Perez, A., Ren, X., Boyd, J., & Investigators, N. N.-P. (2017). Predictors of weight loss in early treated Parkinson's disease from the NET-PD LS-1 cohort. *J Neurol*, *264*(8), 1746-1753. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8562-4>
- Witjas, T., Kaphan, E., Azulay, J. P., Blin, O., Ceccaldi, M., Pouget, J., Poncet, M., & Cherif, A. A. (2002). Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology*, *59*(3), 408-413. <https://doi.org/10.1212/vnl.59.3.408>
- Witt, K., Daniels, C., & Volkmann, J. (2012). Factors associated with neuropsychiatric side effects after STN-DBS in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, *18 Suppl 1*, S168-170. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(11\)70052-9](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(11)70052-9)
- Yu, N. W., Chen, C. Y., Liu, C. Y., Chau, Y. L., & Chang, C. M. (2011). Association of body mass index and depressive symptoms in a Chinese community population: results from the Health Promotion Knowledge, Attitudes, and Performance Survey in Taiwan. *Chang Gung Med J*, *34*(6), 620-627.

Seznam zkratk

BDI – Beckova sebeposuzovací škála depresivity pro dospělé (Beck Depression Inventory)

BDI – II - Beckova sebeposuzovací škála depresivity pro dospělé, druhá revize (Beck Depression Inventory, second edition)

DBS – Hluboká mozková stimulace (Deep brain stimulation)

DBS STN – Hluboká mozková stimulace subthalamického jádra (Deep brain stimulation of subthalamic nucleus)

GPI – Globus pallidus internus

MDS – Movement Disorder Society

PN – Parkinsonova nemoc

STN – Subthalamické jádro

STAI – State-Trait Anxiety Inventory

BIBLIOGRAFICKÉ ÚDAJE

Jméno a příjmení autora/ky: Bc. Barbora Havlíková Popelková

Studijní program: Psychologie (N7701)

Název práce: Asociace mezi přibýváním na váze a neuropsychiatrickými projevy u pacientů s Parkinsonovou nemocí po hluboké mozkové stimulaci

Vedoucí práce: prof. Mgr. Ondřej Bezdíček, Ph.D.

Rok dokončení práce: 2024

Počty znaků hlavního textu práce (včetně literatury, bez příloh)

Přímé citace: 0

Ostatní text: 103 699

Celkový počet znaků: 103 699

Počet pramenů a literatury: 134

Názvy souborů umístěných na doprovodném CD

Text práce ve formátu PDF: BP_Havlikova Popelkova_DBS_deprese_váha

Text práce ve formátu DOC nebo DOCX: BP_Havlikova Popelkova_DBS_deprese_váha

Další soubory: –