

Kognitivne funkcije u oboljelih od Parkinsonove bolesti pri ugradnji duboke mozgovne stimulacije: sustavni pregled

Rožmarić, Gloria

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:601433>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Gloria Rožmarić

KOGNITIVNE FUNKCIJE U OBOLJELIH OD PARKINSONOVE BOLESTI PRI UGRADNJI DUBOKE
MOZGOVNE STIMULACIJE: SUSTAVNI PREGLED

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Gloria Rožmarić

KOGNITIVNE FUNKCIJE U OBOLJELIH OD PARKINSONOVE BOLESTI PRI UGRADNJI DUBOKE
MOZGOVNE STIMULACIJE: SUSTAVNI PREGLED

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: Doc.prim..dr.sc. Vladimira Vuletić, dr. med., FRCP, FEAN

Diplomski rad ocjenjen je 24. lipnja 2022. godine na Klinici za neurologiju, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv.prof.dr.sc. Olivio Perković, dr.med.

2. Doc.dr.sc. David Bonifačić, dr.med.

3. Doc.dr.sc. Siniša Dunatov, dr.med.

Rad sadrži 50 stranica, 1 sliku, 1 tablicu, 82 literaturna navoda

SADRŽAJ

| | |
|--|----|
| 1. UVOD..... | 1 |
| 2. MATERIJALI I POSTUPCI | 2 |
| 2.1. METODE PRETRAŽIVANJA | 2 |
| 2.2. UKLJUČNI I ISKLJUČNI KRITERIJI | 4 |
| 3. REZULTATI | 4 |
| 3.1. UTECAJ DBS UREĐAJA NA KOGNITIVNE FUNKCIJE..... | 5 |
| 3.1.1. UTJECAJ NA GLOBALNU KOGNICIJU..... | 5 |
| 3.1.2. UTJECAJ NA SPECIFIČNE KOGNITIVNE DOMENE..... | 6 |
| 3.1.2.1. GOVOR | 6 |
| 3.1.2.2. IZVRŠNE FUNKCIJE..... | 7 |
| 3.1.2.3. BRZINA OBRADJE INFORMACIJA | 7 |
| 3.1.2.4. PAŽNJA | 8 |
| 3.1.2.5. UČENJE I PAMĆENJE..... | 9 |
| 3.1.2.6. VIZUOSPACIJALNE FUNKCIJE..... | 9 |
| 3.2. UTJECAJ KOGNITIVNIH PROMJENA NA KVALITETU ŽIVOTA..... | 10 |
| 4. RASPRAVA | 10 |
| 5. ZAKLJUČAK | 14 |
| 6. SAŽETAK | 14 |
| 7. SUMMARY | 16 |
| 8. LITERATURA | 33 |
| 9. ŽIVOTOPIS | 50 |

ZAHVALA

Veliku zahvalnost, u prvom redu, dugujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Vladimiri Vuletić, dr.med., na velikodušnom pristupu, prenošenju znanja te uloženom trudu i pruženoj pomoći prilikom pisanja diplomskog rada, ali i na tome što mi je približila znanost uključivši me u Sekciju za neuroznanost.

Zahvaljujem se svim prijateljima zbog kojih će mi period studiranja ostati u najljepšem sjećanju.

Posebnu zahvalnost iskazujem Ani i Miri Saraf koji su mi neizmjereno olakšali put studiranja.

I na kraju, najveću zaslugu za sve postignuto pripisujem svojim roditeljima, koji su uvijek bili uz mene i bez kojih sve što sam dosad postigla ne bi bilo moguće.

POPIS KRATICA

1. BMT (eng. *Best Medical Therapy*) – Optimalna medikamentozna terapija
2. DBS (eng. *Deep Brain Stimulation*) – Duboka mozgovna stimulacija
3. GPi – Globus pallidus internus
4. MDRS (eng. *Mattis Dementia Rating Scale*) – Mattisova skala za procjenu demencije
5. MMSE (eng. *Mini-Mental State Examination*) – Mini mental test
6. PB (eng. *Parkinson's Disease*) – Parkinsonova bolest
7. PPN – Pedunkulopontina jezgra
8. RBANS - *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*
9. STN – Subtalamička jezgra
10. UPDRS (eng. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) - Jedinствena ocjenska ljestvica za procjenu Parkinsonove bolesti
11. ViM – Ventralna intermedijalna jezgra talamusa

1. UVOD

Parkinsonova bolest (PB) je progresivna neurodegenerativna bolest uzrokovana degeneracijom dopaminergičkih neurona substantie nigre (1). PB ima najveću prevalenciju u starijih od 65 godina, što je čini značajnim opterećenjem za stariju populaciju (2). U kliničkoj slici prevladavaju četiri simptoma koja spadaju u motoričke simptome bolesti, a to su akinetički tremor, bradikineza, rigor te posturalna nestabilnost. Osim tipičnih poremećaja motoričkih funkcija u velikoga broja bolesnika pojavljuju se nemotorički simptomi bolesti koji obuhvaćaju poremećaje kognitivnih i autonomnih funkcija te poremećaje raspoloženja (1). Mehanizam nastanka PB uključuje unutarstaničnu agregaciju α -sinukleina što uzrokuje stvaranje Lewyjevih tjelešaca, eozinofilnih citoplazmatskih inkluzija, te dovodi do posljedičnog gubitka dopaminergičkih neurona (3). Oštećenje neurona započinje u području substantie nigre, ali kako bolest napreduje i zahvaćeno područje se povećava (4). Braak i sur. opisali su progresivnu patologiju bolesti te odgovarajuću korelaciju sa simptomima, počevši od donjeg moždanog debla, s progresijom u limbičke i neokortikalne regije mozga u kasnijim stadijima bolesti (5). Istraživanja su pokazala da pacijenti s PB imaju značajno veći rizik za razvoj demencije u kasnijim stadijima bolesti, što posljedično ima negativan učinak na kvalitetu života i dovodi do deficita u samofunkcioniranju (6). Prevalencija blagog kognitivnog oštećenja uočena je u 27% pacijenata, od čega mnogi naposljetku napreduju do teškog kognitivnog oštećenja (7). Nadalje, distribucija kognitivnog deficita usmjerena je na dva različita dopaminergička puta u frontalnom i temporalnom režnju, s poteškoćama u planiranju, radnoj memoriji, izvršnim funkcijama, semantičkoj verbalnoj fluentnosti i vizuospcijalnim funkcijama (6). Temelj liječenja u ranijim stadijima bolesti je

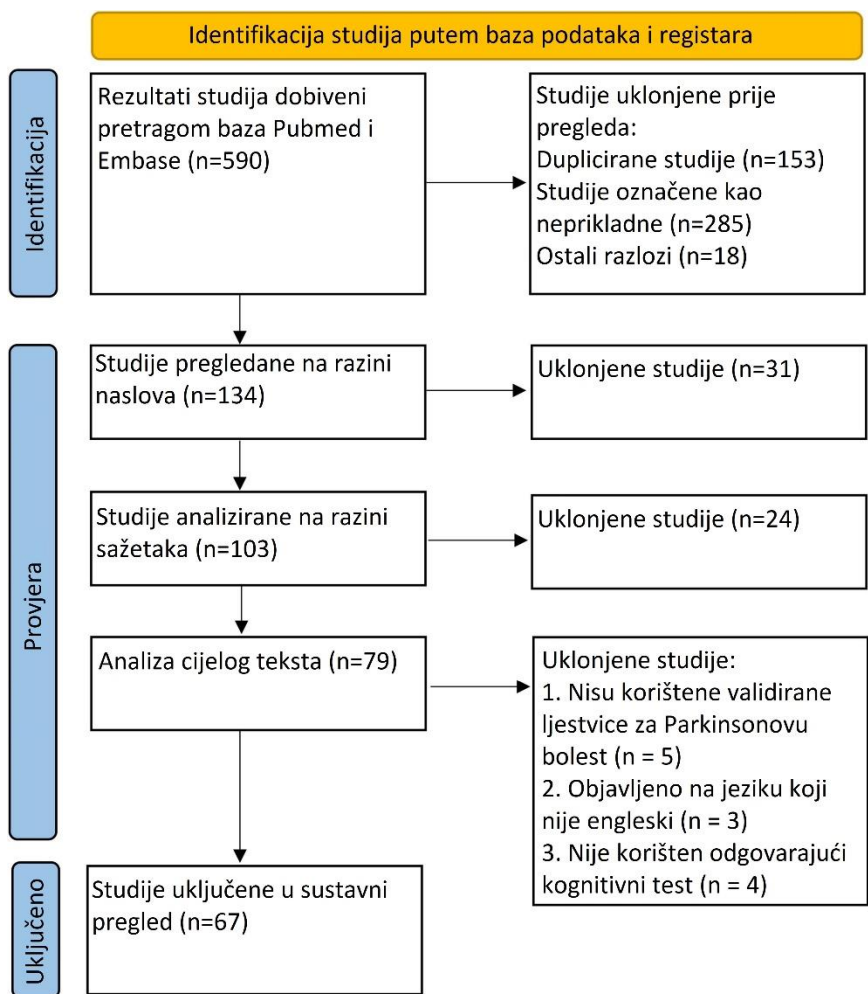
medikamentozna terapija, dok se u uznapređovalim stadijima koriste napredne invazivne metode liječenja, kada se lijekovima ne može adekvatno kontrolirati bolest (8). Duboka mozgovna stimulacija (DBS) funkcionalni je neurokirurški zahvat koji se koristi u terapiji bolesti pokreta, neurodegenerativnih i psihijatrijskih poremećaja, a temelji se na modulaciji neuronskih puteva (9). DBS se uspješno koristi u terapiji motoričkih simptoma bolesti, uz nešto slabiji učinak na nemotoričke simptome, pa čak i pogoršanje određenih kognitivnih funkcija (10). Ciljne jezgre za postavljanje elektroda su subtalamička jezgra (STN) i globus pallidus internus (GPi), dok se znatno rjeđe koriste ventralna intermedijalna jezgra talamusa (ViM) i pendunkulopontina jezgra (PPN) (9). Trenutna klinička praksa odabira pacijenata za ugradnju DBS uređaja obuhvaća bolesnike s motoričkim simptomima koji nisu dobro kontrolirani optimalnom medikamentoznom terapijom (eng. *best medical therapy*, BMT), dok aksijalni, govorni, afektivni i kognitivni simptomi moraju biti u granicama normale ili minimalno zahvaćeni (11). Međutim, kako je korištenje DBS uređaja sve učestalije, otvaraju se nova pitanja, a to su kako DBS utječe na kognitivne funkcije te na koji način individualizirati terapiju i smanjiti rizik od štetnih posljedica. Cilj ovog sustavnog pregleda je procijeniti dosadašnje znanje u tom području i utvrditi mogu li nalazi utjecati na kliničku praksu.

2. MATERIJALI I POSTUPCI

2.1. METODE PRETRAŽIVANJA

Sustavni pregled napisan je prema PRISMA smjernicama (12). Pretraga je bila usmjerena na baze podataka MEDLINE i Embase. Pretraživanje je izvršeno na studijama objavljenim do prosinca 2021. Korištene su sljedeće ključne riječi u svim područjima i MeSH pojmovima: “deep brain stimulation,” “Parkinson's disease”, “cognitive effects”, „cognitive impact“, „cognitive outcome“,

„cognition“, „subthalamic nucleus“, „globus pallidus internus“, „pedunculopontine nucleus“, „ventral intermediate nucleus of thalamus“, zajedno s Booleovim terminima “AND” i “OR”. Nakon primjene odgovarajućih filtera pretraživanje je prikazalo 590 studija te su određene odabrane na temelju uključnih i isključnih kriterija (Slika 1.). Studije su prvo pregledane na temelju naslova i sažetka, nakon čega je slijedila provjera prihvatljivosti cijelog teksta.



Slika 1. PRISMA dijagram toka sustavnog pregleda.

2.2. UKLUČNI I ISKLJUČNI KRITERIJI

Uključni kriteriji: (a) studije s pacijentima s dijagnozom Parkinsonove bolesti; (b) studije objavljene do prosinca 2021.; (c) studije objavljene na engleskom jeziku; (d) studije objavljene u indeksiranim i recenziranim časopisima; (e) procijenjena kognicija pomoću provjerenih skala i sustava bodovanja. Isključni kriteriji: (a) studije objavljene na ostalim jezicima izuzev engleskog, (b) studije bez opisa jasne kognitivne metodologije ili parametara testiranja. Nakon detaljne provjere uključeno je 67 studija (Slika 1.).

3. REZULTATI

Koristeći opisane metode i parametre pretraživanja, primarnom se pretragom dobilo 590 studija. Nakon filtriranja i isključivanja duplikata ostale su 134 studije koje su pregledane na razini naslova te je 31 studija isključena. Preostale 103 studije analizirane su na razini sažetaka, pri čemu su dodatne 24 isključene. Cijeli je tekst analiziran za 79 studija, a isključeno je dodatnih 12 (nisu korištene validirane skale za Parkinsonovu bolest, $n = 5$; objavljeno na jeziku koji nije engleski, $n = 3$; nije korišten odgovarajući kognitivni test, $n = 4$). Stoga je, prema odabranim kriterijima, u ovaj sustavni pregled uključeno 67 studija. Potpuni PRISMA dijagram toka za ovaj sustavni pregled prikazan je na Slici 1. Gledajući vrste studija, pretraživanje je prikazalo 6 meta-analiza, 18 randomiziranih kontroliranih ispitivanja, 17 kontroliranih kliničkih ispitivanja i 26 opservacijskih ispitivanja bez kontrolnih skupina. Ukupan broj pacijenata s Parkinsonovom bolešću obuhvaćenih u studijama citiranim u ovom radu je 3194, ne uključujući meta-analize.

3.1. UTECAJ DBS UREĐAJA NA KOGNITIVNE FUNKCIJE

3.1.1. UTJECAJ NA GLOBALNU KOGNICIJU

Utjecaj DBS uređaja na kognitivne funkcije može se promatrati kroz promjene u globalnom kognitivnom funkcioniranju što je mjereno skalama kao što su Mattisova skala za procjenu demencije (MDRS), Mini mental test (MMSE) ili specijaliziranim skalama koje su usmjerene na određene aspekte kognitivnog funkcioniranja. Objavljene studije o globalnom funkcioniranju pokazuju donekle oprečne rezultate. Naime, meta-analize Xiea i sur. te Combsa i sur. prikazuju statistički značajno smanjenje globalne kognicije pri usporedbi STN-DBS pacijenata s pacijentima liječenim s BMT-om i GPI-DBS-om, iako ukupna promjena nije bila velika (13, 14). S druge strane, nekoliko randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja, kontroliranih kliničkih ispitivanja i opservacijskih ispitivanja nije pokazalo promjene u globalnom kognitivnom funkcioniranju (15-30, 78, 80-82). Pri usporedbi ciljnih stimulacijskih jezgara, meta-analiza Wanga i sur. te randomizirano kontrolirano ispitivanje Weavera i sur. prikazuju da se globalna kognicija STN-DBS pacijenata pogoršava češće od GPI-DBS pacijenata (31, 32), dok nekoliko randomiziranih kontroliranih ispitivanja nije pronašlo razlike u globalnoj kogniciji ili kognitivnoj funkcionalnoj izvedbi (24, 33-35). Opservacijsko ispitivanje s najdužim vremenskim okvirom praćenja izvijestilo je o padu globalnog funkcioniranja koji je bio najizraženiji do devet godina nakon kirurškog zahvata, a ostao je stabilan u posljednjem testiranom razdoblju četrnaest godina nakon zahvata (77). Nadalje, procjenom globalne kognitivne funkcije u pojedinim skupina pacijenata otkriveno je da su lošiji rezultati kognitivnih funkcija prije kirurškog zahvata negativni prediktivni čimbenici za ishode nakon ugradnje STN-DBS uređaja (36-41, 78).

3.1.2. UTJECAJ NA SPECIFIČNE KOGNITIVNE DOMENE

Većina studija procjenjivala je specifične kognitivne domene korištenjem specijaliziranih testiranja. Spomenute domene uključuju govor, izvršne funkcije, pažnju i koncentraciju, pamćenje i brzinu obrade informacija.

3.1.2.1. GOVOR

Pogoršanje govora bilo je zabilježeno u brojnim studijama. Analizirajući meta-analize, uočen je statistički značajan pad semantičke i fonemske fluentnosti u pacijenata s ugrađenim STN-DBS uređajem u usporedbi s onima koji su liječeni s GPi-DBS uređajem (13, 32, 43) i BMT-om (14, 42), kao i u onih kod kojih je praćena prirodna progresija bolesti, a nisu bili dio kontrolnih skupina (44). U nekoliko randomiziranih kontroliranih ispitivanja uočen je pad verbalne fluentnosti kod pacijenata s STN-DBS uređajem (15, 23, 24, 26, 45-50), iako spomenuto nije viđeno u svim studijama koje su uspoređivale STN-DBS s BMT-om ili GPi-DBS-om (22, 26, 33-35, 51, 81). Pinto i sur. u svom su istraživanju procijenili razlike između pacijenata sa STN-DBS i PPN-DBS uređajima te su otkrili da su pacijenti s PPN-DBS-om, u malom uzorku ispitanika, doživjeli veće pogoršanje govora (49). Slično je uočeno u studiji koja je uspoređivala funkcije govora pri lokalizaciji bliže VIM-u, a ne STN-u, s povećanim pogoršanjem verbalne fluentnosti (48). U nekoliko kontroliranih kliničkih ispitivanja uočen je blagi pad verbalne fluentnosti u STN-DBS pacijenata u usporedbi s BMT kontrolnim pacijentima (18, 25, 27, 52-58, 80), pri čemu samo jedna studija nije prijavila nikakve promjene (22). Isti trend uočen je i u opservacijskim studijama (19, 21, 29, 59-65, 78). Osim verbalne ili fonemske fluentnosti, obrada govora procijenjena je u nekoliko studija koje nisu pronašle značajne promjene kod pacijenata s GPi-DBS-om (51) i STN-DBS-om (21, 25, 28, 51, 57).

3.1.2.2. IZVRŠNE FUNKCIJE

Dostupne meta-analize u kojima su testirane izvršne funkcije pokazuju oprečne rezultate. Pogoršanje izvršnih funkcija uočeno je u dvije studije, jedna je uspoređivala STN-DBS i GPi-DBS (13), a druga je uspoređivala STN-DBS s kontrolnim pacijentima liječenim s BMT-om (16). S druge strane, preostale četiri analizirane meta-analize nisu pronašle značajne promjene u izvršnim funkcijama, dvije su uspoređivale STN-DBS i GPi-DBS (32, 43), jedna je uspoređivala STN-DBS s kontrolnim pacijentima liječenim s BMT-om (32) i jedna meta-analiza koja je analizirala samo STN-DBS pacijente (44). Četiri randomizirana klinička ispitivanja izvijestila su o različitim promjenama u izvršnim funkcijama. Naime, izvršne funkcije bile su kratkoročno oslabljene u pacijenata s STN-DBS-om (26), ali je u kasnijim vremenskim okvirima došlo do značajnog poboljšanja (50, 51, 81). Kontrolirana klinička ispitivanja koja su uspoređivala STN-DBS s kontrolnim pacijentima liječenim s BMT-om uglavnom nisu izvijestila o promjenama izvršnih funkcija (18, 22, 25, 52, 57). Iznimka je bila dvodijelna studija s unilateralnim STN-DBS-om i GPi-DBS-om koja je uočila pad izvršnog funkcioniranja u usporedbi s kontrolnim pacijentima (66, 67). Slični podaci uočeni su u dugotrajnijoj trogodišnjoj studiji koja je uspoređivala STN-DBS i kontrolne pacijente s BMT-om (53). Konačno, oprečni se rezultati uočavaju u opservacijskim studijama koje izvješćuju o blagim promjenama ili bez pogoršanja kliničkog tijeka u pacijenata sa STN-DBS uređajem (20, 28, 59, 60, 63, 68-71, 80).

3.1.2.3. BRZINA OBRADJE INFORMACIJA

Obradom meta-analiza uočeni su različiti podaci u vidu brzine obrade informacija. Naime, meta-analiza i opservacijska studija, koje uključuju samo pacijente sa STN-DBS-om, nisu otkrile značajne

promjene u brzini obrade informacija (44, 60), dok je jedna studija pokazala da STN-DBS poboljšava vrijeme reakcije (72). Slični rezultati pronađeni su u dvije nedavne meta-analize i kontroliranom kliničkom ispitivanju u kojem se uspoređuju STN-DBS i kontrolni pacijenti s BMT-om (14, 27, 42). U nekoliko su studija uočeni lošiji rezultati testiranja kod pacijenata sa STN-DBS-om u usporedbi s GPi-DBS-om (13, 32, 43). Isto je viđeno u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima Rothlinda i sur. te Weavera i sur. (24, 51). Kod pacijenata s unilateralnim STN-DBS i GPi-DBS uređajima uočen je pad brzine obrade informacija (66, 67), kao i kod pacijenata s PPN-DBS uređajem (65).

3.1.2.4. PAŽNJA

Podaci o rezultatima kognitivnog testiranja u području pažnje nisu često objavljeni. Meta-analize koje su uspoređivale STN-DBS s BMT-om te jedna studija koja obuhvaća samo STN-DBS pacijente nisu otkrile značajne promjene u vidu pažnje (14, 42, 44). Uočene su tek blage promjene pri usporedbi STN-DBS i GPi-DBS pacijenata, s lošijim rezultatima u STN-DBS skupini (13, 32). Većina kontroliranih kliničkih ispitivanja nije pronašla promjene u STN-DBS pacijenata u usporedbi s pacijentima s BMT-om (25, 52, 53, 55-57, 80), s izuzetkom jedne studije koja je otkrila pogoršanje simptoma u STN-DBS skupini (18). Tramontana i sur. proveli su randomizirano kontrolirano ispitivanje te uočili pogoršanje pažnje pri prvom kontrolnom pregledu 12 mjeseci nakon zahvata, koje se uvelike smanjilo 24 mjeseca nakon zahvata (50), dok su Dafsari i sur. uočili poboljšanje pažnje nakon ugradnje STN-DBS uređaja u usporedbi s pacijentima s BMT-om (73).

3.1.2.5. UČENJE I PAMĆENJE

Kognitivna domena pamćenja procjenjivana je u brojnim studijama, no s oprečnim rezultatima. Općenito, meta-analize upućuju na blagi pad radne i opće memorije i to uglavnom kod pacijenata sa STN-DBS-om u usporedbi s pacijentima s GPi-DBS-om i BMT-om (13, 14, 32). Jedino u slučaju studije provedene od strane Wanga i sur. nema značajnih promjena, ali je uočen trend pogoršanja kod pacijenata sa STN-DBS-om u usporedbi s BMT-om (42). Oprečniji podaci pronađeni su u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima i kontroliranim kliničkim ispitivanjima, s nešto manje studija koje pronalaze pogoršanje pamćenja i nepromjenjeno učenje (18, 22, 24, 31, 51) te one bez promjena u usporedbi s BMT kontrolama ili između STN-DBS i GPi-DBS pacijenata (25, 26, 50, 52-54, 56, 57, 81).

3.1.2.6. VIZUOSPACIJALNE FUNKCIJE

Meta-analize (14, 42), većina randomiziranih kliničkih ispitivanja (24, 50) i kontroliranih kliničkih ispitivanja (22, 52, 54, 78) nisu pokazale značajne promjene pri testiranju vizuospacijalne funkcije kod pacijenata sa STN-DBS-om u odnosu na pacijente s BMT-om. Jedno randomizirano kontrolirano ispitivanje izvijestilo je o blagom padu vizuospacijalne funkcije u pacijenata sa STN-DBS-om u usporedbi s pacijentima s GPi-DBS-om (31), što nije uočeno u drugom ispitivanju koje je provedeno u sličnom vremenskom okviru (81). Tri su kontrolirana klinička ispitivanja i jedna opservacijska studija izvijestili o poboljšanju vizuospacijalne funkcije i vizuokonstruktivnih sposobnosti u pacijenata sa STN-DBS-om (61, 66, 67, 80).

3.2. UTJECAJ KOGNITIVNIH PROMJENA NA KVALITETU ŽIVOTA

Kvaliteta života bitan je pokazatelj i mjerilo uspješnosti liječenja. Meta-analize koje izvještavaju o rezultatima u ovoj kategoriji ukazuju na povećanje ukupne kvalitete života kod bolesnika s ugrađenim DBS uređajem. Jedna o spomenutih izvijestila je o značajnijem poboljšanju kod pacijenata s GPi-DBS-om, dok druga nije izvijestila o promjenama između STN-DBS i GPi-DBS uređaja (32, 43). Isto je uočeno u dvije randomizirane kontrolirane studije, jedna je uspoređivala STN-DBS i GPi-DBS, a druga je uspoređivala STN-DBS s pacijentima s BMT-om (18, 31). Jedno randomizirano kontrolirano ispitivanje usmjereno na ranu DBS intervenciju otkrilo je značajno poboljšanje kvalitete života u STN-DBS pacijenata u usporedbi s BMT-om (82). Međutim, čini se da je kvaliteta života povezana s osnovnim kognitivnim funkcioniranjem, budući da je niža početna kognicija bila povezana s lošijim ishodima u nekoliko studija (40, 46, 74). Nadalje, STN-DBS doveo je do smanjenja kvalitete života pri mjerenju sposobnosti komunikacije, što je bilo povezano s padom verbalne fluentnosti (46), uz napomenu da poremećaj verbalne fluentnosti dugoročno nije imao značajan učinak na svakodnevne aktivnosti te posljedičnom smanjenju kvalitete života (19).

4. RASPRAVA

Poboljšanje motornih funkcija nakon ugradnje DBS-a dobro je poznato i opisano u dosadašnjoj literaturi (75). Promatranjem kognitivnih funkcija pri ugradnji DBS-a brojni su učinci nepoznati zbog pojedinih ograničenja u tom području. Postoji značajna razlika u broju pacijenata s obzirom na ciljna mjesta DBS-a, pa je tako najveći broj pacijenata sa STN-DBS i GPi-DBS uređajem zbog poznatih i dobrih motoričkih učinaka, dok postoje vrlo rijetke studije s VIM-DBS ili PPN-DBS

uređajima (13, 32, 43), obzirom na uže indikacije za ta ciljna mjesta. Dodatna ograničenja su nedostatak dugotrajnih studija, budući da su pacijenti u rutinskoj praksi nerijetko liječeni DBS-om više godina nego što je to bilo u najdužim studijama citiranim u ovom radu (76), kao i mali udio randomiziranih kontroliranih ispitivanja s velikim uzorcima. Primarna pitanja koja se obrađuju u ovom sustavnom pregledu su kako DBS utječe na kognitivne funkcije te mogu li se ti podaci koristiti za primjenu individualiziranih pristupa terapiji, čime se izbjegavaju potencijalni štetni učinci. Gledajući globalnu kogniciju, studije s najvišom kvalitetom dokaza pokazuju da postoji blago pogoršanje pri usporedbi STN-DBS-a s pacijentima s BMT-om i GPi-DBS-om (13, 14). Međutim, većina randomiziranih kontroliranih ispitivanja, kontroliranih kliničkih ispitivanja i opservacijskih studija nije pronašla promjene u globalnoj kogniciji, bilo kada se uspoređuju STN-DBS i GPi-DBS, ili STN-DBS s BMT-om, što ukazuje da ukupni učinak nije značajan (15-30, 46). Spomenuto dodatno potvrđuju studije koje ne pokazuju značajne razlike u poboljšanju kvalitete života pri usporedbi STN-DBS i GPi-DBS uređaja (18, 31, 32, 43). Dugoročna opservacijska studija koja je obuhvatila pacijente do 14 godina nakon operacije otkrila je pad globalnog funkcioniranja, no studija nije bila kontrolirana, a starenjem i progresijom bolesti se očekuje ukupni pad kognitivnih funkcija (77). Unatoč tome, čini se da su i STN-DBS i GPi-DBS sigurni kada je riječ o kognitivnim funkcijama, sa samo malim razlikama u performansama koje nemaju značajan utjecaj na kvalitetu života. Nadalje, ključno je naglasiti glavne zaključke o promjenama u specifičnim kognitivnim domenama. Većina citiranih studija izvijestila je o promjenama verbalne fluentnosti, pri čemu je velika većina studija, uključujući sve meta-analize, izvijestila o statistički značajnom padu semantičke ili fonemske fluentnosti kod STN-DBS pacijenata u usporedbi s pacijentima s BMT-om i GPi-DBS-om (13, 14, 18, 19, 21, 25, 27, 29, 32, 42, 43, 52-65). Još veće pogoršanje

fluentnosti opisano je pri usporedbi VIM-DBS i PPN-DBS uređaja sa STN-DBS-om, no riječ je o studijama s malim uzorkom te je nužna potreba za daljnjim istraživanjima (48, 49). Bitno je naglasiti da pogoršanje verbalne fluentnosti utječe na kvalitetu života s obzirom na komunikaciju (46), iako Contarino i sur. navode da nije imalo značajan učinak u svakodnevnom životu (19). Istraživanja vezana uz ostale specifične kognitivne funkcije pokazuju česte oprečnosti za razliku od onih vezanih uz fluentnost govora. Pogoršanje zabilježeno u dvije meta-analize, koje su uspoređivale STN-DBS i GPi-DBS te STN-DBS s BMT-om, bilo je nezatno, dok preostalih pet meta-analiza nije pokazalo statistički značajne promjene u izvršnim funkcijama (13, 14, 32, 42-44). Studije s dugotrajnijim praćenjem izvijestile su o neznačajnom pogoršanju izvršnih funkcija tijekom vremena (50, 51, 53). Usporedbom STN-DBS-a i BMT-a u brzini obrade informacija i pažnji nisu otkrivene značajne razlike (14, 27, 42), dok se uočava blago pogoršanje u usporedbi s GPi-DBS-om (13, 24, 32, 43, 51). Slično se nalazi pri analizi pamćenja i učenja, prisutne su tek manje promjene pri izravnim usporedbama, ali statistički značajne za većinu meta-analiza (13, 14, 32, 42). S druge strane, randomizirana kontrolirana ispitivanja i kontrolirana klinička ispitivanja imala su oprečne rezultate, pri čemu je većina izvijestila da nema promjena u pamćenju (18, 22, 24-26, 31, 50-57). Zanimljivo je da su studije koje su izvijestile da nema promjena općenito imale dulje vremenske okvire praćenja, a pad je bio izraženiji kod STN-DBS-a u usporedbi s GPi-DBS-om. Pri usporedbi STN-DBS-a i BMT-a nije uočen značajan učinak na vizuospacijalne funkcije (14, 22, 24, 42, 50, 52, 54), s malim razlikama pri usporedbi STN-DBS i GPi-DBS pacijenata u jednoj randomiziranoj kontroliranoj studiji (31). Tri su studije istaknule značajna poboljšanja u vizuospacijalnoj funkciji i vizuokonstruktivnom zadatku (61, 66, 67). Zaključno, spomenuto pokazuje da su učinci DBS-a na specifične kognitivne funkcije složeni i promjenjivi, te da ova vrsta

terapije gotovo uvijek rezultira blagim do umjerenim oštećenjima verbalne fluentnosti, s oprečnim nalazima za izvršne funkcije, brzinu obrade informacija, pažnju i pamćenje te bez promjena ili uz blago poboljšanje vizuospacijalnih funkcija. Promjene su manje izražene u GPi-DBS-u nego u STN-DBS-u, PPN-DBS-u ili VIM-DBS-u, od kojih posljednja dva ciljna mjesta nemaju dovoljno dostupnih podataka za donošenje čvrstih zaključaka. Drugo ključno pitanje je možemo li smanjiti vjerojatnost da će DBS imati štetan učinak na kognitivne funkcije. Witt i sur. proveli su randomizirano kontrolirano ispitivanje te su otkrili da početno granični globalni kognitivni rezultati mogu dovesti do većeg pogoršanja kognitivnog funkcioniranja nakon zahvata, time značajno pogoršavajući kvalitetu života (40). Većina pacijenata koji su opetovano ispitivani *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status* (RBANS) testom ostali su stabilni, iako su se pacijenti koji su imali poteškoća pri preoperacijskom testiranju naknadno pogoršali (39). Važnost kognitivnog probira također je istaknuta u nekoliko opservacijskih studija, budući da je niža početna globalna kognitivna funkcija bila prediktor lošijih kratkoročnih i dugoročnih ishoda (36-38, 41, 78). Sve prethodno spomenute studije temelje se na STN-DBS pacijentima s Parkinsonovom bolešću te bi u budućnosti bilo zanimljivo vidjeti može li se GPi-DBS koristiti za poboljšanje ishoda u pacijenata koji imaju blago kognitivno oštećenje prije zahvata. Važno je istaknuti potencijalno ograničenje ovog sustavnog pregleda zbog kliničke primjenjivosti rezultata, a to je potencijalna relevantnost genetskih čimbenika u kognitivnim ishodima DBS terapije. Nedavni napredak u području genetike naglašava potencijalnu važnost uobičajenog rizika i patogenih varijanti, kao što su GBA ili LRRK2, na ishode DBS terapije, budući da su nepovoljni kognitivni ishodi povezani s nositeljima GBA mutacije i određenim fenotipovima LRRK2 mutacije (79). To bi moglo omogućiti individualiziraniji pristup liječenju na temelju

genetskih specifičnosti, što bi trebalo razmotriti u budućim kliničkim ispitivanjima i meta-analizama.

5. ZAKLJUČAK

Ovaj sustavni pregled ukazuje na važnost pogoršanja kognitivnih funkcija u oboljelih od Parkinsonove bolesti te posljedičnom padu kvalitete života. Dostupna istraživanja pretežito obuhvaćaju učinke STN-DBS-a, a potom slijedi GPi-DBS. Dosadašnji dokazi pokazuju da se najveći udio oštećenja uviđa u verbalnoj fluentnosti, dok su dokazi vezani uz izvršne funkcije, pamćenje, pažnju i brzinu obrade informacija i dalje neuvjerljivi. Čini se da DBS ne utječe značajno na globalnu kogniciju, osobito ako se kognitivni probir provodi prije zahvata, budući da je niža početna kognicija povezana s lošijim ishodima. Stoga se rizik može ublažiti prilagođavanjem pristupa svakom pacijentu i testiranjem kognitivnih funkcija prije operativnog zahvata. Potrebna su dodatna randomizirana kontrolirana ispitivanja kako bi se povećala razina dokaza, osobito u slučaju GPi-DBS, PPN-DBS i VIM-DBS uređaja, te su nužne dugoročne studije za sve ciljne jezgre. Nadalje, na temelju nedavnog napretka u području genetike bitno je naglasiti potrebu za daljnjim ispitivanjima što bi moglo omogućiti individualiziraniji pristup liječenju na temelju genetskih specifičnosti.

6. SAŽETAK

PB je progresivna neurodegenerativna bolest uzrokovana degeneracijom dopaminergičkih neurona substantie nigre te ima najveću prevalenciju u populaciji starijoj od 65 godina. Mehanizam nastanka uključuje unutarstaničnu agregaciju α -sinukleina što uzrokuje stvaranje

eoziofilnih citoplazmatskih inkluzija (Lewyjeva tjelešca), te dovodi do posljedičnog gubitka dopaminergičkih neurona. U kliničkoj slici prevladavaju četiri motorička simptoma bolesti, a to su akinetički tremor, bradikineza, rigor te posturalna nestabilnost, a uz motoričke simptome razlikujemo i nemotoričke simptome bolesti koji obuhvaćaju poremećaje kognitivnih i autonomnih funkcija te poremećaje raspoloženja. Temelj liječenja u ranijim stadijima bolesti je medikamentozna terapija, dok se u uznapredovalim stadijima koriste napredne invazivne metode liječenja, odnosno ugradnja DBS uređaja koji se uspješno koristi u terapiji motoričkih simptoma bolesti, uz nešto slabiji učinak na nemotoričke simptome, pa čak i pogoršanje određenih kognitivnih funkcija. Stoga se postavljaju pitanja na koji način DBS utječe na kognitivne funkcije te kako individualizirati terapiju i smanjiti rizik od štetnih posljedica. Dosadašnja istraživanja ukazuju da se većina kognitivnih oštećenja uviđa u verbalnoj fluentnosti, dok su dokazi vezani uz izvršne funkcije, pamćenje, pažnju i brzinu obrade informacija i dalje neuvjerljivi. DBS ne utječe značajno na globalnu kogniciju, osobito ako se kognitivni probir provodi prije zahvata, budući da je niža početna kognicija povezana s lošijim ishodima. Stoga se rizik može ublažiti prilagođavanjem pristupa svakom pacijentu i testiranjem kognitivnih funkcija prije operativnog zahvata. Potrebna su dodatna randomizirana kontrolirana ispitivanja kako bi se povećala razina dokaza, osobito u slučaju GPi-DBS, PPN-DBS i VIM-DBS uređaja, te su nužne dugoročne studije za sve ciljne jezgre. Također, potrebna su daljnja ispitivanja u području genetike što bi moglo omogućiti individualiziraniji pristup liječenju na temelju gentskih specifičnosti.

Ključne riječi: Duboka mozgovna stimulacija; Kognitivni ishod; Kognicija; Sustavni pregled; Parkinsonova bolest

7. SUMMARY

PD is a progressive neurodegenerative disease caused by degeneration of dopaminergic neurons of substantia nigra and has the highest prevalence in the population over 65 years. The main pathohistological finding involves intracellular aggregation of α -synuclein, which causes the formation of eosinophilic cytoplasmic inclusions (Lewy bodies), and leads to the loss of dopaminergic neurons. PD is characterized by four main motor symptoms, those are akinetic tremor, bradykinesia, rigor and postural instability, as well as non-motor symptoms, such as sleep disorders, autonomic dysfunction, behavioral changes and cognitive deficits. Medications are the cornerstone of treatment in the early stages of the disease, although more invasive therapies may be employed in advanced stages, such as implantation of DBS which is typically used for treating motor symptoms, while it is not as effective, or even aggravating, for gait, affective and cognitive symptoms. However, as the use of DBS broadens, a few questions remain. Mainly, what are the DBS effects on cognition and how to individualize therapy and reduce the risk for adverse effects. The most common form of impairment, according to current data, is verbal fluency, whereas evidence for executive function, memory, attention, and processing speed is still equivocal. Global cognition does not appear to be significantly impacted by DBS, especially if cognitive screening is performed prior to the procedure, as lower baseline cognition is associated with worse outcomes. As a result, the risk can be mitigated by tailoring the approach to each patient and testing cognitive function prior to the treatment. More randomized controlled studies are needed to raise the level of evidence, particularly for GPi-DBS, PPN-DBS, and VIM-DBS, as well as more long-term studies for all respective targets. Also, further genetics research

is needed, which could enable a more individualized treatment approach based on personal genetic informations.

Key words: Deep brain stimulation; Cognitive outcome; Cognition; Systematic review; Parkinson's disease

Tablica 1. Citirane studije podijeljene prema vrsti studije.

| Autor | Vrsta studije | Populacija | Vrijeme praćenja | Glavni nalaz |
|---------------------|---------------|---|---|--|
| Parsons et al. 2006 | Meta-analiza | 28 studija koje obuhvaćaju samo pacijente s STN-DBS uređajem | Varijabilno praćenje, do 60 mjeseci | STN-DBS imao je blagi učinak na globalnu kogniciju. Pažnja, vizualne funkcije, brzina obrade i izvršne funkcije nisu bile značajno pogođene. Uočen je značajan pad u verbalnoj fluentnosti (i semantička i fonetska). |
| Combs et al. 2015 | Meta-analiza | 41 studija pri čemu je obuhvaćeno 1622 pacijenata (STN-DBS i GPi-DBS) | Varijabilno praćenje (minimalno 1 mjesec, maksimalno 11 godina) | STN-DBS - blago pogoršanje pamćenja, pažnje, izvršnih funkcija, brzine obrade informacija i globalne kognicije; umjereno pogoršanje semantičke i fonemske fluentnosti govora. GPi-DBS - blago pogoršanje pažnje i umjereno pogoršanje fluentnosti govora. |
| Tan et al. 2016 | Meta-analiza | 10 studija s 1034 pacijenata (STN-DBS i GPi-DBS) | 6, 12 and 24 mjeseci | GPi-DBS i STN-DBS značajno poboljšavaju simptome uznapredovale Parkinsonove bolesti, funkcionalnost i kvalitetu života. Postoji |

| | | | | |
|------------------|--------------|---|-------------------------------------|--|
| | | | | statistički značajno pogoršanje fluentnosti govora i brzine obrade informacija u STN-DBS-u u usporedbi s GPi-DBS-om. Nema promjena u izvršnim funkcijama, globalnoj kogniciji i govoru. Bolja kvaliteta života također je postignuta pri upotrebi GPi-DBS-a. |
| Wang et al. 2016 | Meta-analiza | 7 članaka koji se odnose na 4 randomizirana kontrolirana ispitivanja koja su uključivala 521 bolesnika s PB (STN-DBS i GPi-DBS pacijenti) | 36 mjeseci | Rezultati dobiveni Mattis skalom za procjenu demencije pokazali su statistički značajno pogoršanje u pacijenata sa STN-DBS-om u usporedbi s GPi-DBS-om tijekom 36 mjeseci nakon operativnog zahvata. STN-DBS pacijenti u prosjeku su bili nešto lošiji od pacijenata s GPi-DBS-om u pažnji, radnoj memoriji i brzini obrade informacija te fonemskoj fluentnosti i, bez značajnih razlika u izvršnom funkcioniranju i kvaliteti života između skupina. |
| Wang et al. 2021 | Meta-analiza | 6 članaka koja uključuju 238 pacijenata s PB (STN-DBS i BMT) | Varijabilno praćenje (6-36 mjeseci) | STN-DBS može dovesti do umjerenog pogoršanja verbalne fluentnosti, pri čemu fonemska fluentnost uvelike opada. Učenje i pamćenje pokazalo je potencijalni trend opadanja, ali nije bilo statistički značajno. Pažnja, koncentracija, |

| | | | | |
|------------------------|--|--|-------------------------------------|--|
| | | | | izvršne funkcije, brzina obrade informacija i vizuospacijalne funkcije nisu se mijenjale. Sigurnost STN-DBS uređaja prihvatljiva je za većinu pacijenata s motoričkim simptomima. |
| Xie et al. 2016 | Meta-analiza | 10 članaka koji uključuju 797 pacijenata s PB (n=414 STN-DBS, n=383 BMT) | Varijabilno praćenje (6-24 mjeseci) | STN-DBS rezultira neznatno smanjenom globalnom kognicijom, pamćenjem, verbalnom fluentnošću i izvršnom funkcijom u usporedbi s kontrolnom skupinom. Nije pronađena značajna razlika u vizuospacijalnoj funkciji, pažnji i brzini obrade informacija. STN-DBS se čini relativno sigurnim gledajući kognitivne funkcije. |
| Schuepbach et al. 2013 | Randomizirano kontrolirano ispitivanje | Uključeno je 251 pacijenata s PB (n=124 bilateralni STN-DBS, n=127 BMT) | 24 mjeseca | Nema značajnih promjena u globalnom kognitivnom funkcioniranju. Uočeno je poboljšanje ukupne kvalitete života. |
| Boel et al. 2016 | Randomizirano kontrolirano ispitivanje | Uključeno je 124 pacijenata s PB (n=62 STN-DBS, n=62 GPi-DBS) | 24 mjeseca | Nema značajne razlike između STN-DBS i GPi-DBS-a u globalnom kognitivnom funkcioniranju, izvršnim funkcijama, verbalnoj fluentnosti i vizuospacijalnim funkcijama. |
| Odekerken et al. 2016 | Randomizirano kontrolirano ispitivanje | Uključeno je 128 pacijenata s PB, a ispitivanje je završilo 90 pacijenata (n=47 bilateralni GPi- | 3 godine | Nema značajne razlike pri analizi kognicije, raspoloženja i ponašanja. |

| | | | | |
|--------------------------|--|--|------------------------|--|
| | | DBS, n=43 bilateralni STN-DBS) | | |
| Okun et al. 2009 | Randomizirano kontrolirano ispitivanje | Uključeno je 45 pacijenata s PB (n=22 bilateralni STN-DBS, n=23 bilateralni GPi-DBS) | 7 mjeseci | Nema značajne razlike između STN-DBS i GPi DBS uređaja pri praćenju kognitivnih performansi prije operativnog zahvata i 7 mjeseci nakon zahvata. STN-DBS skupina pokazala je veće pogoršanje verbalne fluentnosti i pri usporedbi s GPi-DBS skupinom. Nema značajnih promjena u globalnoj kogniciji. |
| Philips et al. 2012 | Randomizirano kontrolirano ispitivanje | Uključeno je 22 pacijenata s PB (n=11 STN-DBS, n=11 BMT) i 21 ispitanik kontrolne skupine. | 6 mjeseci | STN-DBS imao je negativan učinak na govor u ranoj fazi PB, uglavnom na gramatičku, a ne leksičku obradu. |
| Odekerken et al. 2013 | Randomizirano kontrolirano ispitivanje | Uključeno je 128 pacijenata s PB PD (n=65 bilateralni GPi-DBS, n=63 bilateralni STN-DBS) | 12 mjeseci | Nema značajne razlike pri analizi kognicije, raspoloženja i ponašanja. |
| Rothlind et al. 2015 | Randomizirano kontrolirano ispitivanje | Uključeno je 281 pacijenata s PB (n=117 BMT, n=84 bilateralni STN-DBS, n=80 bilateralni GPi-DBS) | 6 mjeseci and 2 godine | STN-DBS povezan je sa značajnim pogoršanjem brzine obrade informacija u usporedbi s GPi-DBS-om, dok je potonji povezan sa pogoršanjem učenja i pamćenja. Obje DBS skupine u usporedbi s BMT-om imaju značajno veće pogoršanje performansi na višestrukim mjerama |

| | | | | |
|------------------------|--|--|---|--|
| | | | | brzine obrade informacija i radne memorije u intervalima od 6 i 24 mjeseca, dok jezik, učenje i izvršno funkcioniranje nisu bili narušeni. |
| Witt et al. 2008 | Randomizirano kontrolirano ispitivanje | Uključena su 123 pacijenta s PB (n=63 BMT, n=60 bilateralni STN-DBS) | 6 mjeseci | STN-DBS nije smanjio globalnu kogniciju, učenje ili afektivnost, iako se mogu uočiti poremećaji semantičke i fonemske verbalne fluentnosti, Stroop 2 stopa pogreške u imenovanju boja i Stroop 4 za vrijeme imenovanja boja. |
| Tramontana et al. 2015 | Randomizirano kontrolirano ispitivanje | Uključeno je 30 pacijenata s ranom PB (n=15 BMT, n=15 bilateralni STN-DBS) | 12 i 24 mjeseca | Blago pogoršanje pažnje, izvršnih funkcija i fluentnosti govora 12 mjeseci postoperativno, koje se uvelike smanjilo nakon 24 mjeseca. Nema promjena u vizuospacijalnoj funkciji, radnoj memoriji i imenovanju objekata. |
| Temel et al. 2006 | Randomizirano kontrolirano ispitivanje | Uključeno je 39 pacijenata s PB PD (svi pacijenti bilateralni STN-DBS) | Direktno mjerenje učinka promjene stimulacija | STN-DBS poboljšava jednostavno i složeno vrijeme reakcije. |
| Wojtecki et al. 2006 | Randomizirano kontrolirano ispitivanje | Uključeno je 12 pacijenata s PB (bilateralni STN-DBS) | Minimalno 3 mjeseca | Niskofrekventni STN-DBS poboljšava verbalnu fluentnost u usporedbi s visokofrekventnim STN-DBS-om. |
| Zahodne et al. 2009b | Randomizirano kontrolirano ispitivanje | Uključena su 42 pacijenta s PB (n=20 unilateralni STN-DBS, n=22 | 6 mjeseci | Vidljivo je poboljšanje kvalitete života u svim segmentima osim socijalne podrške i komunikacije. Promjene |

| | | | | |
|--------------------|--|--|------------|--|
| | | unilateralni GPI-DBS) | | u fluentnosti govora pridonijele su smanjenju kvalitete života u komunikaciji kod STN-DBS pacijenata. |
| Weaver et al. 2009 | Randomizirano kontrolirano ispitivanje | Uključeno je 255 pacijenata s PB (n=61 GPI-DBS, n=60 STN-DBS, n=134 BMT) | 6 mjeseci | Nema značajne promjene na Mattisovoj skali za procjenu demencije, ali druga neurokognitivna testiranja otkrila su blaga pogoršanja fonemske fluentnosti, radne memorije i brzine obrade informacija za pacijente s DBS-om, dok vizuospacijalne funkcije i učenje nisu bili pogođeni. |
| Weaver et al. 2012 | Randomizirano kontrolirano ispitivanje | Uključeno je 159 pacijenata s PB (n=70 STN-DBS, n=89 GPI-DBS) | 3 godine | Poboljšana je kvaliteta života nakon zahvata u obje skupine, bez razlika među skupinama. Nešto veći pad globalne kognicije uočen je u STN-DBS nego u GPI-DBS pacijenata. Zamijećeno je pogoršanje vizuospacijalne funkcije, pamćenja i učenja u STN-DBS pacijenata. |
| Pinto et al. 2014 | Randomizirano kontrolirano ispitivanje | Uključeno je 7 pacijenata s PB (svi pacijenti s bilateralnim STN-DBS i PPN-DBS uređajem) | 12 mjeseci | PPN-DBS, kao i moguća stimulacija okolnih struktura, može pridonijeti indukciji pogoršanja govora povezanog sa stimulacijom. |
| Ehlen et al. 2014 | Randomizirano kontrolirano ispitivanje | U istraživanju je sudjelovalo 38 ispitanika, 13 s esencijalnim tremorom (ET), 14 s PB i 12 | 2 mjeseca | Verbalna fluentnost općenito je bila smanjena. Međutim, dok je VIM-DBS izazvao izrazito pogoršanje verbalne fluentnosti, |

| | | | | |
|-----------------------|--|--|------------|--|
| | | zdravih kontrolnih ispitanika. Svi ET bolesnici liječeni su VIM-DBS-om, a svi bolesnici s PB s STN-DBS-om. | | isotovremeno je došlo do suptilnog fonemskog poboljšanja. |
| Daniels et al. 2010 | Randomizirano kontrolirano ispitivanje | Uključeno je 123 pacijenata s PB (n=60 STN-DBS, n=63 BMT) | 6 mjeseci | STN-DBS uzrokovao je značajno pogoršanje izvršne funkcije i verbalne fluentnosti 6 mjeseci nakon zahvata. Globalna kognicija, učenje, radna memorija i vizuospacijalna funkcija nisu bili pogođeni. Bolesnici s višom dobi, višim početnim LED-om i/ili višim početnim aksijalnim rezultatom na UPDRS skali imaju povećan rizik od pogoršanja. |
| Odekerken et al. 2015 | Randomizirano kontrolirano ispitivanje | Uključeno je 128 pacijenata s PB (n=63 bilateralni STN-DBS, n=65 bilateralni GPi-DBS) | 12 mjeseci | Ne postoji značajna razlika u neuropsihološkom ishodu između GPi-DBS i STN-DBS uređaja 12 mjeseci nakon zahvata. |
| Witt et al. 2011 | Randomizirano kontrolirano ispitivanje | Uključeno je 119 pacijenata s PB (n=59 BMT, n=60 bilateralni STN-DBS) | 6 mjeseci | Pogoršanje kvalitete života potencijalno je povezano s graničnim početnim globalnim kognitivnim rezultatima. |
| Dafsari et al. 2020 | Kontrolirano kliničko ispitivanje | Uključeno je 60 pacijenata s PB (n=40 STN-DBS, n=20 GPi-DBS) | 6 mjeseci | Uočeno poboljšanje raspoloženja i kognicije u STN-DBS i GPi-DBS pacijenata, značajnije kod potonjih. Tijekom praćenja, STN-DBS pacijenti imali su značajnije poboljšanje pažnje i pamćenja. |

| | | | | |
|---|-----------------------------------|---|------------|---|
| You et al. 2020 | Kontrolirano kliničko ispitivanje | Uključeno je 40 pacijenata s PB (n=20 BMT, n=20 bilateralni STN-DBS) i 20 zdravih kontrolnih ispitanika. | 12 mjeseci | Značajno pogoršanje verbalne fluentnosti u STN-DBS pacijenata u usporedbi s BMT-om i kontrolnom skupinom, dok je uočeno poboljšanje vizuospacijalne funkcije nakon STN-DBS-a. Nema značajnih razlika u globalnoj kogniciji, pažnji i izvršnim funkcijama. |
| Mikos et al. 2010 Zahodne et al. 2009a (ista populacija) | Kontrolirano kliničko ispitivanje | Uključena su 43 pacijenta s PB (n=19 BMT, n=3 STN-DBS unilateralno desno, n=8 STN-DBS unilateralno lijevo, n=5 GPi-DBS unilateralno desno, n=8 GPi-DBS unilateralno lijevo) | 16 mjeseci | Pacijenti s DBS-om pokazali su veće pogoršanje u zadatku prisjećanju popisa riječi, fluentnosti govora te nekoliko testova brzine obrade informacija i izvršne funkcije. Uočene su poboljšane vizuospacijalne funkcije. |
| Saez-Zea et al. 2012 | Kontrolirano kliničko ispitivanje | Uključen je 21 pacijent s PB (n=9 STN-DBS, n=12 BMT) | 6 mjeseci | Uočeno je pogoršanje fonemske verbalne fluentnosti u usporedbi s kontrolnom skupinom. |
| Smeding et al. 2006 | Kontrolirano kliničko ispitivanje | Uključeno je 135 pacijenata s PB (n=99 bilateralni STN-DBS, n=36 BMT) | 6 mjeseci | STN-DBS skupina pokazala je značajnije pogoršanje verbalne fluentnosti, imenovanja boja, selektivne pažnje i verbalnog pamćenja u usporedbi s kontrolnom skupinom. Nema promjena u globalnoj kogniciji, izvršnim funkcijama i povećanju kvalitete života. |
| York et al. 2008 | Kontrolirano kliničko ispitivanje | Uključen je 51 pacijent s PB (n=23 STN-DBS, n=28 BMT) | 6 mjeseci | Pacijenti sa STN-DBS uređajem pokazali su značajan pad verbalnog pamćenja i trend |

| | | | | |
|-----------------------|-----------------------------------|--|------------|---|
| | | | | opadanja brzine obrade informacija 6 mjeseci nakon operacije. Nema promjena u globalnoj kogniciji, učenju, izvršnim funkcijama, verbalnoj fluentnosti i vizuospacijalnim funkcijama. |
| Rinehardt et al. 2010 | Kontrolirano kliničko ispitivanje | Uključeno je 40 pacijenata s PB (n=20 STN-DBS, n=20 BMT) | 4 mjeseca | <i>Repeatable Battery of Neuropsychological Status</i> test pokazao je da je 94% kontrolnih pacijenata i 73% pacijenata sa STN-DBS-om ostalo stabilno. Pacijenti koji su imali blage poteškoće u testiranju preoperativno, pogoršali su se postoperativno. |
| Williams et al. 2011 | Kontrolirano kliničko ispitivanje | Uključeno je 37 pacijenata s PB (n=19 bilateralni STN-DBS, n=18 BMT) | 24 mjeseca | Nisu uočene promjene u globalnom kognitivnom funkcioniranju. Pacijenti sa STN-DBS-om pokazali su pad neverbalnog pamćenja, brzine obrade informacija, leksičke i semantičke fluentnosti govora. Broj bolesnika koji su progredirali do demencije nije se razlikovao od kontrolne skupine. |
| Castelli et al. 2010 | Kontrolirano kliničko ispitivanje | Uključeno je 58 pacijenata s PB (n=27 bilateralni STN-DBS, n=31 BMT) | 12 mjeseci | Uočeno je značajno pogoršanje fonemske verbalne fluentnosti u STN-DBS skupini. Globalno kognitivno funkcioniranje, izvršne funkcije, pažnja, pamćenje i govor bili su slični među skupinama. |

| | | | | |
|-----------------------|-----------------------------------|--|--------------------|--|
| Merola et al. 2014 | Kontrolirano kliničko ispitivanje | Uključeno je 35 pacijenata s PB (n=19 STN-DBS, n=16 BMT) | Prosječno 6 godina | Slično napredovanje motoričkih funkcija i kognitivnih/bihevioralnih promjena opaženo je u obje skupine, osim fonemske verbalne fluentnosti, koja se značajno pogoršala u STN-DBS pacijenata. Pažnja i pamćenje ostali su nepromijenjeni. |
| Merola et al. 2011 | Kontrolirano kliničko ispitivanje | Uključeno je 40 pacijenata s PB (n=20 STN-DBS, n=20 Duodopa pumpa) | 15 mjeseci | STN-DBS povezan je sa značajnim pogoršanjem rezultata fonemske verbalne fluentnosti. Pamćenje i vizuospacijalne funkcije ostali su nepromijenjeni. |
| Zangaglia et al. 2009 | Kontrolirano kliničko ispitivanje | Uključeno je 65 pacijenata s PB (n=32 STN-DBS, n=33 BMT) | 3 godine | Statistički značajno pogoršanje verbalne fluentnosti i izvršnog funkcioniranja u STN-DBS pacijenata u usporedbi s kontrolnom skupinom. STN-DBS uglavnom je siguran za opće kognitivno funkcioniranje, pamćenje i pažnju. |
| Foki et al. 2017 | Kontrolirano kliničko ispitivanje | Uključena su 43 pacijenta s PB (n=18 STN-DBS, n=25 BMT, n=24 blago oštećenje kognitivne funkcije, n=12 zdrava kontrolna skupina) | 12 mjeseci | Otprilike 10% pacijenata s DBS-om pokazalo je pogoršanje fonemske fluentnosti u usporedbi s pacijentima s BMT-om. Pažnja, govor, pamćenje i izvršne funkcije ostali su nepromijenjeni. |
| Gironell et al. 2003 | Kontrolirano kliničko ispitivanje | Uključeno je 16 pacijenata s PB (n=8 unilateralna palidotomija, | 6 mjeseci | STN-DBS skupina imala je klinički značajno pogoršanje semantičke verbalne fluentnosti, dok promjene u skupini s |

| | | | | |
|---------------------|-----------------------------------|---|------------|---|
| | | n=8 bilateralni STN-DBS) | | palidotomijom nisu zamječene. Nema promjena u pamćenju, pažnji, vizuospacijalnim i izvršnim funkcijama. |
| Szlufik et al. 2020 | Kontrolirano kliničko ispitivanje | Uključeno je 54 pacijenata s PB (n=20 BMT, n=20 bilateralni STN-DBS, n=14 kasni postoperativni STN-DBS) | 30 mjeseci | Statistički značajno pogoršanje verbalne fluentnosti i radne memorije u STN-DBS skupini, dok je pogoršanje učenja i radne memorije uočeno u kasnoj postoperativnoj STN-DBS skupini. |
| Acera et al. 2019 | Opservacijsko ispitivanje | Uključeno je 50 pacijenata s PB (svi bilateralni STN-DBS) | 5 godina | Nema značajnih promjena u globalnom kognitivnom funkcioniranju. Značajan pad verbalne fluentnosti i vizuospacijalnih funkcija tijekom testiranog razdoblja. Početno kognitivno funkcioniranje bilo je najznačajniji prediktor pogoršanja. |
| Perriol et al. 2006 | Opservacijsko ispitivanje | Uključeno je 58 pacijenata s PB (svi bilateralni STN-DBS) | 12 mjeseci | 20% pacijenata pokazalo je umjereno pogoršanje, a 7% ozbiljno pogoršanje kognitivnih funkcija prema Mattis skali za procjenu demencije, uglavnom oni koji su imali povijest preoperativnih kognitivnih i psihijatrijskih komorbiditeta. |
| Volonte et al. 2021 | Opservacijsko ispitivanje | Uključeno je 18 pacijenata s PB, a 11 je završilo ispitivanje (svi STN-DBS) | 14 godina | Globalno kognitivno funkcioniranje pogoršalo se nakon 9 godina u usporedbi s početnim parametrima, ali je ostalo stabilno 14 godina |

| | | | | |
|------------------------|---------------------------|--|----------------|--|
| | | | | nakon operacije. Značajan pad semantičke i fonemske fluentnosti, bez promjena u vizuospacijalnim funkcijama. |
| Witt et al. 2004 | Opservacijsko ispitivanje | Uključeno je 23 pacijenata s PB (svi bilateralni STN-DBS) | 6 i 12 mjeseci | STN-DBS kratkotrajno je poboljšao kognitivnu fleksibilnost, ali je oslabio inhibiciju odgovora. Dugotrajna STN stimulacija nije značajno promijenila globalnu kognitivnu funkciju. |
| Klempirova et al. 2007 | Opservacijsko ispitivanje | Uključeno je 19 pacijenata s PB (svi bilateralni STN-DBS) | 12 mjeseci | Globalna kognitivna funkcija mjerena Mattis skalom za procjenu demencije nije se značajno promijenila nakon ugradnje STN-DBS-a. Logičko pamćenje i izvršne funkcije pogoršali su se nakon zahvata. |
| Tang et al. 2015 | Opservacijsko ispitivanje | Uključeno je 27 pacijenata s PB (svi bilateralni STN-DBS) | 12 mjeseci | Uočeno pogoršanje fluentnosti, a poboljšanje neposrednog prisjećanja. Nema promjena u globalnom kognitivnom funkcioniranju. |
| Fasano et al. 2010 | Opservacijsko ispitivanje | Uključena su 32 pacijenta s PB, 20 je završilo ispitivanje (svi bilateralni STN-DBS) | Do 8 godina | Blago pogoršanje verbalne fluentnosti, apstraktnog zaključivanja, pamćenja i izvršne funkcije. Dugotrajno kognitivno pogoršanje uzrokovano DBS-om nije bilo značajno. |

| | | | | |
|-------------------------|---------------------------|---|---------------------|---|
| Leimbach et al. 2019 | Opservacijsko ispitivanje | Uključeno je 5 pacijenata s PB (svi PPN-DBS) | 12 mjeseci | Nema značajnih promjena u globalnoj kogniciji, pamćenju i govoru. Jedini aspekti kognicije koji su pokazali značajno pogoršanje u jednog dijela pacijenata bili su neki indeksi brzine obrade informacija (Stroop kontrolni zadatak imenovanja boja, WAIS-III test) i verbalne fluentnosti. |
| Gruber et al. 2019 | Opservacijsko ispitivanje | Uključeno je 104 pacijenata s PB, dugoročno praćenje 37 pacijenata (svi STN-DBS) | Do 10,5 godina | 7 godina nakon ugradnje STN-DBS-a 41% pacijenata razvilo je demenciju ili blago kognitivno oštećenje s godišnjim pogoršanjem od 1,6/140/DBS-godina prema MDRS skali, dok je 18% bilo bez pogoršanja (sukladno normalnom tijeku bolesti). Kvaliteta života blago opada nakon operacije i povezana je sa smanjenom kognitivnom funkcijom. |
| Fukaya et al. 2017 | Opservacijsko ispitivanje | Uključeno je 66 pacijenata s PB (svi STN-DBS) podijeljenih u 2 grupe; n=33 neovisno funkcioniranje i n=33 ovisno funkcioniranje | Prosječno 5 godina | Globalno kognitivno funkcioniranje smanjeno je u obje skupine. Kognitivno funkcioniranje na početku bilo je prediktivni čimbenik za mogući ishod. |
| Sheng-Tzung et al. 2009 | Opservacijsko ispitivanje | Uključeno je 36 pacijenata s PB (svi STN-DBS) | Prosječno 31 mjesec | Smanjenje kognitivne funkcije (MMSE<24) prije ugradnje DBS-a korelira s lošijim ishodom. |

| | | | | |
|-----------------------|---------------------------|---|------------------|---|
| | | | | Pacijenti s dobrom kognitivnom funkcijom u početku imaju dugoročno pozitivan ishod. |
| Contarino et al. 2007 | Opservacijsko ispitivanje | Uključeno je 11 pacijenata s PB (svi bilateralni STN-DBS) | 5 godina | Pogoršanje verbalne fluentnosti uočeno 5 godina nakon ugradnje STN-DBS-a nije imalo klinički značajan utjecaj na svakodnevne životne aktivnosti i kvalitetu života. Uz stroge kriterije odabira za zahvat, nije uočeno pogoršanje globalne kognicije. |
| Schupbach et al. 2006 | Opservacijsko ispitivanje | Uključeno je 29 pacijenata s PB (svi bilateralni STN-DBS) | 18 do 24 mjeseca | Nema značajnih promjena u globalnom kognitivnom funkcioniranju mjerenom Mattis skalom za procjenu demencije. Pacijenti su imali poremećenu socijalnu prilagodbu s poteškoćama u održavanju međuljudskih odnosa. |
| Rizzone et al. 2014 | Opservacijsko ispitivanje | Uključeno je 26 pacijenata s PB (svi bilateralni STN-DBS) | Do 11 godina | 11 godina od operacije više od 70% imalo je normalno kognitivno funkcioniranje, dok je 22,7% pacijenata razvilo demenciju. Najveći broj pacijenata imao je pogoršanje u domeni izvršne funkcije. |
| Asahi et al. 2014 | Opservacijsko ispitivanje | Uključeno je 11 pacijenata s PB (svi bilateralni STN-DBS) | 12 mjeseci | DBS nije značajno promijenio globalnu kogniciju, pamćenje, vizuospacijalne i izvršne funkcije te govor. Rezultati kognitivnih |

| | | | | |
|-------------------------|---------------------------|---|-----------------|---|
| | | | | funkcija bili su usko povezani s UPDRS-III. |
| Houvenaghel et al. 2015 | Opservacijsko ispitivanje | Uključeno je 26 pacijenata s PB (svi bilateralni STN-DBS) | 3 mjeseca | Blago postoperativno oštećenje fonemske ili semantičke fluentnosti. |
| Perozzo et al. 2001 | Opservacijsko ispitivanje | Uključeno je 20 pacijenata s PB (svi STN-DBS) | 6 mjeseci | Bez značajnih promjena u pamćenju, pažnji i izvršnim funkcijama. |
| Vats et al. 2019 | Opservacijsko ispitivanje | Uključeno je 40 pacijenata s PB (svi bilateralni STN-DBS, mlađi <65 godina, stariji >65 godina) | 24 mjeseca | STN-DBS nije doveo do kognitivnog pogoršanja izmjerenog MMSE testom, bez obzira na dob. |
| Castelli et al. 2006 | Opservacijsko ispitivanje | Uključena su 72 pacijenta s PB (svi bilateralni STN-DBS) | 15 mjeseci | Statistički značajno blago pogoršanje u domeni fonemske i semantičke verbalne fluentnosti. Nema promjena u izvršnim funkcijama i brzini obrade informacija. |
| Ory-Magne et al. 2007 | Opservacijsko ispitivanje | Uključeno je 45 pacijenata s PB (svi STN-DBS) | 24 mjeseci | Nema značajnih promjena u globalnoj kogniciji, kao ni u fluentnosti govora i izvršnim funkcijama u starijih pacijenata. |
| Heo et al. 2008 | Opservacijsko ispitivanje | Uključeno je 46 pacijenata s PB (svi STN-DBS) | 6 do 12 mjeseci | Blago pogoršanje verbalnog pamćenja i fluentnosti govora, dok nije uočeno značajno pogoršanje globalne kognicije i jezika. |
| Schoenberg et al. 2008 | Opservacijsko ispitivanje | Uključeno je 20 pacijenata s PB (svi STN-DBS) | 5 mjeseci | Poboljšanje u domeni vizuokonstruktivnog zadatka, dok se semantička verbalna fluentnost blago pogoršala. Globalno kognitivno |

| | | | | |
|------------------------|---------------------------|---|-----------------------|---|
| | | | | funkcioniranje, učenje, vizuospacijalne funkcije i pažnja ostali su isti. |
| Dujardin et al. 2001 | Opservacijsko ispitivanje | Uključeno je 9 pacijenata s PB (svi bilateralni STN-DBS) | 12 mjeseci | 12 mjeseci nakon operacije većina parametara pri rješavanju zadataka nije se promjenila. Uočeno je blago oštećenje pri procjeni izvršnih funkcija. Ispitivanje pojedinačnih rezultata pokazalo je da su neki pacijenti (30% pacijenata 3 mjeseca nakon operacije) pokazali ukupno pogoršanje kognicije. |
| Higginson et al. 2009 | Opservacijsko ispitivanje | Uključena su 22 pacijenta s PB (n=17 bilateralni STN-DBS, n=5 postepena ugradnja do bilateralnog) | Prosječno 6.8 mjeseci | Udio pacijenata doživio je klinički značajno pogoršanje učenja i verbalne fluentnosti; većina pacijenata nije imala značajan pad kognitivnih sposobnosti. |
| Tir et al. 2007 | Opservacijsko ispitivanje | Uključena su 83 pacijenta s PB (svi bilateralni STN-DBS) | 12 mjeseci | Pogoršanje kognicije uočeno je u 7,7% pacijenata, značajnije pogoršanje viđeno je u pacijenata koji su imali niže početne rezultate na Mattis skali za procjenu demencije (ukupno n=14, pad u n=5, 36%) |
| Funkiewiez et al. 2004 | Opservacijsko ispitivanje | Uključeno je 77 pacijenata s PB (svi bilateralni STN-DBS) | 36 mjeseci | Uočeno je pogoršanje fluentnosti govora, te podatak da je starija dob bila prediktor za pogoršanje izvršnih funkcija. Nije uočeno pogoršanje globalne kognicije. |

8. LITERATURA

1. Brinar V. i suradnici. Neurologija za medicinare. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
2. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 23.3.2017. [citirano 13.1.2022.]; 2017;3:17013. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28332488/>
3. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. Lancet [Internet]. 12.6.2021. [citirano 13.1.2022.]; 2021;397(10291):2284–303. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33848468/>
4. Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. Brain [Internet]. 8.1999. [citirano 13.1.2022.]; 1999;122 (Pt 8):1437–48. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10430830/>
5. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging [Internet]. 3/4.2003. [citirano 13.1.2022.]; 2003;24(2):197–211. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12498954/>
6. Fang C, Lv L, Mao S, Dong H, Liu B. Cognition deficits in Parkinson's disease: Mechanisms and treatment. Parkinsons Dis [Internet]. 24.3.2020. [citirano 13.1.2022.]; 2020:2076942. Dostupno na: <https://www.hindawi.com/journals/pd/2020/2076942/>
7. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement

- Disorder Society Task Force guidelines: PD-MCI Diagnostic Criteria. *Mov Disord* [Internet]. 3.2012. [citirano 13.1.2022.]; 2012;27(3):349–56. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22275317/>
8. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: A review: A review. *JAMA* [Internet]. 11.2.2020. [citirano 13.1.2022.]; 2020;323(6):548–60. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32044947/>
 9. Lozano AM, Lipsman N, Bergman H, Brown P, Chabardes S, Chang JW, et al. Deep brain stimulation: current challenges and future directions. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 3.2019. [citirano 13.1.2022.]; 2019;15(3):148–60. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30683913/>
 10. Mehanna R, Bajwa JA, Fernandez H, Wagle Shukla AA. Cognitive impact of deep brain stimulation on Parkinson’s disease patients. *Parkinsons Dis* [Internet]. 22.11.2017. [citirano 13.1.2022.]; 2017:1–15. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/3085140>
 11. Pollak P, author; Lozano AM, Hallet M, editors. Deep brain stimulation for Parkinson’s disease - patient selection. *Handb Clin Neurol* [Internet]. 2013;116:97–105. [citirano 13.1.2022.] Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444534972000097>
 12. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 29.3.2021. [citirano 13.1.2022.]; 2021;372:n71. Dostupno na: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>

13. Combs HL, Folley BS, Berry DTR, Segerstrom SC, Han DY, Anderson-Mooney AJ, et al. Cognition and depression following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus and globus pallidus pars internus in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Neuropsychol Rev* [Internet]. 25.12.2015. [citirano 15.2.2022.]; 2015;25(4):439–54. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26459361/>
14. Xie Y, Meng X, Xiao J, Zhang J, Zhang J. Cognitive changes following bilateral deep brain stimulation of subthalamic nucleus in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Biomed Res Int* [Internet]. 23.5.2016. [citirano 15.2.2022.]; 2016;3596415. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3596415>
15. Witt K, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkmann J, Pinski MO, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* [Internet]. 7.2008. [citirano 15.2.2022.]; 2008;7(7):605–14. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18538636/>
16. Witt K, Pulkowski U, Herzog J, Lorenz D, Hamel W, Deuschl G, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves cognitive flexibility but impairs response inhibition in Parkinson disease. *Arch Neurol* [Internet]. 5.2004. [citirano 15.2.2022.]; 2004;61(5):697–700. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15148146/>
17. Schüpbach M, Gargiulo M, Welter ML, Mallet L, Béhar C, Houeto JL, et al. Neurosurgery in Parkinson disease: a distressed mind in a repaired body? *Neurology* [Internet]. 27.6.2006. [citirano 15.2.2022.]; 2006;66(12):1811–6. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16801642/>

18. Smeding HMM, Speelman JD, Koning-Haanstra M, Schuurman PR, Nijssen P, van Laar T, et al. Neuropsychological effects of bilateral STN stimulation in Parkinson disease: a controlled study. *Neurology* [Internet]. 27.6.2006. [citirano 15.2.2022.]; 2006;66(12):1830–6. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16801645/>
19. Contarino MF, Daniele A, Sibilia AH, Romito LMA, Bentivoglio AR, Gainotti G, et al. Cognitive outcome 5 years after bilateral chronic stimulation of subthalamic nucleus in patients with Parkinson’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 3.2007. [citirano 15.2.2022.]; 2007;78(3):248–52. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2005.086660>
20. Klempírová O, Jech R, Urgosík D, Klempír J, Spacková N, Roth J, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus and cognitive functions in Parkinson’s disease. *Prague Med Rep* [Internet]. 2007. [citirano 15.2.2022.]; 2007;108(4):315–23. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18780643/>
21. Heo J-H, Lee K-M, Paek SH, Kim M-J, Lee J-Y, Kim J-Y, et al. The effects of bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN DBS) on cognition in Parkinson disease. *J Neurol Sci* [Internet]. 15.10.2008. [citirano 15.2.2022.]; 2008;273(1–2):19–24. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18640690/>
22. York MK, Dulay M, Macias A, Levin HS, Grossman R, Simpson R, et al. Cognitive declines following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for the treatment of Parkinson’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 7.2008. [citirano 15.2.2022.]; 2008;79(7):789–95. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17965146/>

23. Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, Kirsch-Darrow L, Bowers D, Bova F, et al. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial. *Ann Neurol* [Internet]. 5.2009. [citirano 15.2.2022.]; 2009;65(5):586–95. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19288469/>
24. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* [Internet]. 7.1.2009. [citirano 15.2.2022.]; 2009;301(1):63. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19126811/>
25. Castelli L, Rizzi L, Zibetti M, Angrisano S, Lanotte M, Lopiano L. Neuropsychological changes 1-year after subthalamic DBS in PD patients: A prospective controlled study. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2.2010. [citirano 15.2.2022.]; 2010;16(2):115–8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19775926/>
26. Daniels C, Krack P, Volkmann J, Pinski MO, Krause M, Tronnier V, et al. Risk factors for executive dysfunction after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 15.8.2010. [citirano 15.2.2022.]; 2010;25(11):1583–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20589868/>
27. Williams AE, Arzola GM, Strutt AM, Simpson R, Jankovic J, York MK. Cognitive outcome and reliable change indices two years following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 11.2.2011. [citirano 15.2.2022.]; 2011;17(5):321–7. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.01.011>

28. Asahi T, Nakamichi N, Takaiwa A, Kashiwazaki D, Koh M, Dougu N, et al. Impact of bilateral subthalamic stimulation on motor/cognitive functions in Parkinson's disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)* [Internet]. 29.5.2014. [citirano 15.2.2022.]; 2014;54(7):529–36. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.2176/nmc.oa.2013-0364>
29. Tang V, Zhu CXL, Chan D, Lau C, Chan A, Mok V, et al. Evidence of improved immediate verbal memory and diminished category fluency following STN-DBS in Chinese-Cantonese patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neurol Sci* [Internet]. 8.2015. [citirano 15.2.2022.]; 2015;36(8):1371–7. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25708249/>
30. Vats A, Amit A, Doshi P. A comparative study of bilateral subthalamic nucleus DBS in Parkinson's disease in young versus old: A single institutional study. *J Clin Neurosci* [Internet]. 12.2019. [citirano 15.2.2022.]; 2019;70:85–91. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31481291/>
31. Weaver FM, Follett KA, Stern M, Luo P, Harris CL, Hur K, et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology* [Internet]. 3.7.2012. [citirano 15.2.2022.]; 2012;79(1):55–65. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22722632/>
32. Wang J-W, Zhang Y-Q, Zhang X-H, Wang Y-P, Li J-P, Li Y-J. Cognitive and psychiatric effects of STN versus GPi deep brain stimulation in Parkinson's disease: A meta-analysis of randomized Controlled Trials. *PLoS One* [Internet]. 1.6.2016. [citirano 15.2.2022.]; 2016;11(6):e0156721. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0156721>

33. Odekerken VJJ, Boel JA, Geurtsen GJ, Schmand BA, Dekker IP, de Haan RJ, et al. Neuropsychological outcome after deep brain stimulation for Parkinson disease. *Neurology* [Internet]. 31.3.2015. [citirano 15.2.2022.]; 2015;84(13):1355–61. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25724233/>
34. Odekerken VJJ, Boel JA, Schmand BA, de Haan RJ, Figuee M, van den Munckhof P, et al. GPi vs STN deep brain stimulation for Parkinson disease: Three-year follow-up: Three-year follow-up. *Neurology* [Internet]. 23.2.2016. [citirano 15.2.2022.]; 2016;86(8):755–61. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26819458/>
35. Odekerken VJJ, van Laar T, Staal MJ, Mosch A, Hoffmann CFE, Nijssen PCG, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 1.2013. [citirano 15.2.2022.]; 2013;12(1):37–44. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23168021/>
36. Perriol M-P, Krystkowiak P, Defebvre L, Blond S, Destée A, Dujardin K. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: cognitive and affective changes are not linked to the motor outcome. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 5.2006. [citirano 15.2.2022.]; 2006;12(4):205–10. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16549386/>
37. Tir M, Devos D, Blond S, Touzet G, Reyns N, Duhamel A, et al. Exhaustive, one-year follow-up of subthalamic nucleus deep brain stimulation in a large, single-center cohort of parkinsonian patients. *Neurosurgery* [Internet]. 8.2007. [citirano 15.2.2022.];

- 2007;61(2):297–304; discussion 304-5. Dostupno na:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17762742/>
38. Tsai S-T, Lin S-H, Chou Y-C, Pan Y-H, Hung H-Y, Li C-W, et al. Prognostic factors of subthalamic stimulation in Parkinson’s disease: a comparative study between short- and long-term effects. *Stereotact Funct Neurosurg* [Internet]. 2009. [citirano 15.2.2022.]; 2009;87(4):241–8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19556833/>
39. Rinehardt E, Duff K, Schoenberg M, Mattingly M, Bharucha K, Scott J. Cognitive change on the repeatable battery of neuropsychological status (RBANS) in Parkinson’s disease with and without bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation surgery. *Clin Neuropsychol* [Internet]. 11.2010. [citirano 15.2.2022.]; 2010;24(8):1339–54. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20967688/>
40. Witt K, Daniels C, Krack P, Volkmann J, Pinski MO, Kloss M, et al. Negative impact of borderline global cognitive scores on quality of life after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson’s disease. *J Neurol Sci* [Internet]. 11.2011. [citirano 15.2.2022.]; 2011;310(1–2):261–6. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21733529/>
41. Fukaya C, Watanabe M, Kobayashi K, Oshima H, Yoshino A, Yamamoto T. Predictive factors for long-term outcome of subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson’s disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)* [Internet]. 15.4.2017. [citirano 15.2.2022.]; 2017;57(4):166–71. Dostupno na:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28154341/>
42. Wang J, Pan R, Cui Y, Wang Z, Li Q. Effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus on neurocognitive function in patients with Parkinson’s disease compared with

- medical therapy: A meta-analysis. *Front Neurol* [Internet]. 2.3.2021. [citirano 14.3.2022.]; 2021;12:610840. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33737902/>
43. Tan Z-G, Zhou Q, Huang T, Jiang Y. Efficacies of globus pallidus stimulation and subthalamic nucleus stimulation for advanced Parkinson's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Interv Aging* [Internet]. 21.6.2016. [citirano 14.3.2022.]; 2016;11:777–86. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27382262/>
44. Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, Woods SP, Tröster AI. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol* [Internet]. 7.2006. [citirano 14.3.2022.]; 2006;5(7):578–88. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16781988/>
45. Wojtecki L, Timmermann L, Jörgens S, Südmeyer M, Maarouf M, Treuer H, et al. Frequency-dependent reciprocal modulation of verbal fluency and motor functions in subthalamic deep brain stimulation. *Arch Neurol* [Internet]. 9.2006. [citirano 14.3.2022.]; 2006;63(9):1273–6. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16966504/>
46. Zahodne LB, Okun MS, Foote KD, Fernandez HH, Rodriguez RL, Wu SS, et al. Greater improvement in quality of life following unilateral deep brain stimulation surgery in the globus pallidus as compared to the subthalamic nucleus. *J Neurol* [Internet]. 8.2009. [citirano 14.3.2022.]; 2009b;256(8):1321–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19363633/>

47. Phillips L, Litcofsky KA, Pelster M, Gelfand M, Ullman MT, Charles PD. Subthalamic nucleus deep brain stimulation impacts language in early Parkinson's disease. PLoS One [Internet]. 2012. [citirano 14.3.2022.]; 2012;7(8):e42829. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22880117/>
48. Ehlen F, Schoenecker T, Kühn AA, Klostermann F. Differential effects of deep brain stimulation on verbal fluency. Brain Lang [Internet]. 7.2014. [citirano 14.3.2022.]; 2014;134:23–33. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24815947/>
49. Pinto S, Ferraye M, Espesser R, Fraix V, Maillet A, Guirchoum J, et al. Stimulation of the pedunculopontine nucleus area in Parkinson's disease: effects on speech and intelligibility. Brain [Internet]. 10.2014. [citirano 14.3.2022.]; 2014;137(Pt 10):2759–72. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25080284/>
50. Tramontana MG, Molinari AL, Konrad PE, Davis TL, Wylie SA, Neimat JS, et al. Neuropsychological effects of deep brain stimulation in subjects with early stage Parkinson's disease in a randomized clinical trial. J Parkinsons Dis [Internet]. 2015. [citirano 14.3.2022.]; 2015;5(1):151–63. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25613351/>
51. Rothlind JC, York MK, Carlson K, Luo P, Marks WJ Jr, Weaver FM, et al. Neuropsychological changes following deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease: comparisons of treatment at pallidal and subthalamic targets versus best medical therapy. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 6.2015. [citirano 14.3.2022.]; 2015;86(6):622–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25185211/>

52. Gironell A, Kulisevsky J, Rami L, Fortuny N, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B. Effects of pallidotomy and bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. A controlled comparative study. *J Neurol* [Internet]. 8.2003. [citirano 14.3.2022.]; 2003;250(8):917–23. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12928909/>
53. Zangaglia R, Pacchetti C, Pasotti C, Mancini F, Servello D, Sinforiani E, et al. Deep brain stimulation and cognitive functions in Parkinson’s disease: A three-year controlled study. *Mov Disord* [Internet]. 15.8.2009. [citirano 14.3.2022.]; 2009;24(11):1621–8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19514093/>
54. Merola A, Zibetti M, Angrisano S, Rizzi L, Lanotte M, Lopiano L. Comparison of subthalamic nucleus deep brain stimulation and Duodopa in the treatment of advanced Parkinson’s disease: Comparison OF STN-DBS and Duodopa. *Mov Disord* [Internet]. 3.2011. [citirano 14.3.2022.]; 2011;26(4):664–70. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21469197/>
55. Merola A, Rizzi L, Zibetti M, Artusi CA, Montanaro E, Angrisano S, et al. Medical therapy and subthalamic deep brain stimulation in advanced Parkinson’s disease: a different long-term outcome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 5.2014. [citirano 14.3.2022.]; 2014;85(5):552–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23847290/>
56. Sáez-Zea C, Escamilla-Sevilla F, Katati MJ, Mínguez-Castellanos A. Cognitive effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson’s disease: a controlled study. *Eur Neurol*

- [Internet]. 2012. [citirano 14.3.2022.]; 2012;68(6):361–6. Dostupno na:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23095782/>
57. Foki T, Hitzl D, Pirker W, Novak K, Pusswald G, Auff E, et al. Assessment of individual cognitive changes after deep brain stimulation surgery in Parkinson’s disease using the Neuropsychological Test Battery Vienna short version. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 8.2017. [citirano 14.3.2022.]; 2017;129(15–16):564–71. Dostupno na:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28176003/>
58. Szlufik S, Duszyńska-Lysak K, Przybyszewski A, Laskowska-Levy I, Drzewinska A, Dutkiewicz J, et al. The potential neuromodulatory impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation on Parkinson’s disease progression. *J Clin Neurosci* [Internet]. 3.2020. [citirano 14.3.2022.]; 2020;73:150–4. Dostupno na:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32001113/>
59. Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, Krack P, Fraix V, Klingler H, et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 6.2004. [citirano 21.3.2022.]; 2004;75(6):834–9. Dostupno na:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15145995/>
60. Castelli L, Perozzo P, Zibetti M, Crivelli B, Morabito U, Lanotte M, et al. Chronic deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson’s disease: effects on cognition, mood, anxiety and personality traits. *Eur Neurol* [Internet]. 2006. [citirano 21.3.2022.]; 2006;55(3):136–44. Dostupno na:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16682797/>

61. Schoenberg MR, Mash KM, Bharucha KJ, Francel PC, Scott JG. Deep brain stimulation parameters associated with neuropsychological changes in subthalamic nucleus stimulation for refractory Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* [Internet]. 2008. [citirano 21.3.2022.]; 2008;86(6):337–44. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18854660/>
62. Higginson CI, Wheelock VL, Levine D, King DS, Pappas CTE, Sigvardt KA. The clinical significance of neuropsychological changes following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* [Internet]. 1.2009. [citirano 21.3.2022.]; 2009;31(1):65–72. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18608676/>
63. Fasano A, Romito LM, Daniele A, Piano C, Zinno M, Bentivoglio AR, et al. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain* [Internet]. 9.2010. [citirano 21.3.2022.]; 2010;133(9):2664–76. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20802207/>
64. Houvenaghel J-F, Le Jeune F, Dondaine T, Esquevin A, Robert GH, Péron J, et al. Reduced verbal fluency following subthalamic deep brain stimulation: A frontal-related cognitive deficit? *PLoS One* [Internet]. 8.10.2015. [citirano 21.3.2022.]; 2015;10(10):e0140083. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26448131/>
65. Leimbach F, Gratwicke J, Foltynie T, Limousin P, Zrinzo L, Jahanshahi M. The effects of deep brain stimulation of the pedunculo-pontine nucleus on cognition in Parkinson's disease and Progressive Supranuclear Palsy. *Clin Park Relat Disord* [Internet]. 19.8.2019.

- [citirano 21.3.2022.]; 2019;1:48–51. Dostupno na:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34316599/>
66. Zahodne LB, Okun MS, Foote KD, Fernandez HH, Rodriguez RL, Kirsch-Darrow L, et al. Cognitive declines one year after unilateral deep brain stimulation surgery in Parkinson's disease: a controlled study using reliable change. *Clin Neuropsychol* [Internet]. 4.2009. [citirano 12.4.2022.]; 2009a;23(3):385–405. Dostupno na:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18821180/>
67. Mikos A, Zahodne L, Okun MS, Foote K, Bowers D. Cognitive declines after unilateral deep brain stimulation surgery in Parkinson's disease: a controlled study using Reliable Change, part II. *Clin Neuropsychol* [Internet]. 2.2010. [citirano 12.4.2022.]; 2010;24(2):235–45. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19953428/>
68. Dujardin K, Defebvre L, Krystkowiak P, Blond S, Destée A. Influence of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on cognitive function in Parkinson's disease. *J Neurol* [Internet]. 7.2001. [citirano 12.4.2022.]; 2001;248(7):603–11. Dostupno na:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11518003/>
69. Perozzo P, Rizzone M, Bergamasco B, Castelli L, Lanotte M, Tavella A, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: comparison of pre- and postoperative neuropsychological evaluation. *J Neurol Sci* [Internet]. 15.11.2001. [citirano 12.4.2022.]; 2001;192(1–2):9–15. Dostupno na:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11701147/>
70. Ory-Magne F, Brefel-Courbon C, Simonetta-Moreau M, Fabre N, Lotterie JA, Chaynes P, et al. Does ageing influence deep brain stimulation outcomes in Parkinson's disease?

- Mov Disord [Internet]. 30.7.2007. [citirano 12.4.2022.]; 2007;22(10):1457–63. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17516457/>
71. Rizzone MG, Fasano A, Daniele A, Zibetti M, Merola A, Rizzi L, et al. Long-term outcome of subthalamic nucleus DBS in Parkinson’s disease: from the advanced phase towards the late stage of the disease? Parkinsonism Relat Disord [Internet]. 4.2014. [citirano 12.4.2022.]; 2014;20(4):376–81. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24508574/>
72. Temel Y, Blokland A, Ackermans L, Boon P, van Kranen-Mastenbroek VHJM, Beuls EAM, et al. Differential effects of subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson disease on reaction time performance. Exp Brain Res [Internet]. 3.2006. [citirano 12.4.2022.]; 2006;169(3):389–99. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16273395/>
73. Dafsari HS, Dos Santos Ghilardi MG, Visser-Vandewalle V, Rizos A, Ashkan K, Silverdale M, et al. Beneficial nonmotor effects of subthalamic and pallidal neurostimulation in Parkinson’s disease. Brain Stimul [Internet]. 11.2020. [citirano 13.5.2022.]; 2020;13(6):1697–705. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33038595/>
74. Gruber D, Calmbach L, Kühn AA, Krause P, Kopp UA, Schneider G-H, et al. Longterm outcome of cognition, affective state, and quality of life following subthalamic deep brain stimulation in Parkinson’s disease. J Neural Transm (Vienna) [Internet]. 3.2019. [citirano 13.5.2022.]; 2019;126(3):309–18. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30684055/>

75. Bratsos S, Karponis D, Saleh SN. Efficacy and safety of deep brain stimulation in the treatment of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized Controlled Trials. *Cureus* [Internet]. 22.10.2018. [citirano 13.5.2022.]; 2018;10(10):e3474. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30648026/>
76. Hitti FL, Ramayya AG, McShane BJ, Yang AI, Vaughan KA, Baltuch GH. Long-term outcomes following deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Neurosurg* [Internet]. 18.1.2019. [citirano 13.5.2022.]; 2019;1–6. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30660117/>
77. Volonté MA, Clarizio G, Galantucci S, Scamarcia PG, Cardamone R, Barzaghi LR, et al. Long term follow-up in advanced Parkinson's disease treated with DBS of the subthalamic nucleus. *J Neurol* [Internet]. 8.2021. [citirano 13.5.2022.]; 2021;268(8):2821–30. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33598766/>
78. Acera M, Molano A, Tijero B, Bilbao G, Lambarri I, Villoria R, et al. Impacto de la estimulación subtalámica a largo plazo sobre la situación cognitiva de los pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada. *Neurol (Engl Ed)* [Internet]. 11.2019. [citirano 13.5.2022.]; 2019;34(9):573–81. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28712841/>
79. Ligeard J, Sannæs J, Pihlstrøm L. Deep brain stimulation and genetic variability in Parkinson's disease: a review of the literature. *NPJ Parkinsons Dis* [Internet]. 6.9.2019. [citirano 13.5.2022.]; 2019;5(1):18. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31508488/>

80. You Z, Wu Y-Y, Wu R, Xu Z-X, Wu X, Wang X-P. Efforts of subthalamic nucleus deep brain stimulation on cognitive spectrum: From explicit to implicit changes in the patients with Parkinson's disease for 1 year. *CNS Neurosci Ther* [Internet]. 9.2020. [citirano 13.5.2022.]; 2020;26(9):972–80. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32436660/>
81. Boel JA, Odekerken VJJ, Schmand BA, Geurtsen GJ, Cath DC, Figue M, et al. Cognitive and psychiatric outcome 3 years after globus pallidus pars interna or subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 12.2016. [citirano 13.5.2022.]; 2016;33:90–5. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27688200/>
82. Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* [Internet]. 14.2.2013. [citirano 13.5.2022.]; 20138(7):610–22. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23406026/>

9. ŽIVOTOPIS

Gloria Rožmarić rođena je 25. veljače 1997. godine u Rijeci. Osnovnu školu Čavle završila je 2012. godine, potom je upisala Prvu sušačku hrvatsku gimnaziju u Rijeci te se 2014. seli u Zagreb gdje 2016. maturira na III. gimnaziji Zagreb. U akademskoj godini 2016./2017. upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicina. Osnovnoškolsko i srednjoškolsko obrazovanje završila je odličnim uspjehom, a uz nastavne aktivnosti profesionalno se bavila atletikom. Bivša je članica Hrvatske atletske reprezentacije i višestruka državna prvakinja i viceprvakinja u disciplinama 60m, 100m i 4x100m te se zbog sportskih uspjeha 2014. godine seli u Zagreb u atletske klub Dinamo-Zrinjevac. Tijekom fakultetskog obrazovanja demonstrator je na Zavodu za fiziologiju, imunologiju i patofiziologiju, Katedri za internu medicinu iz kolegija Klinička propedeutika te na Katedri za anesteziologiju, reanimatologiju, hitnu i intenzivnu medicinu. Od 2019. godine dio je studentske sekcije za neuroznanost na Klinici za neurologiju i sudjeluje u znanstveno-istraživačkim aktivnostima te je objavila nekoliko znanstvenih radova i aktivno i pasivno sudjelovala na studentskim i stručnim kongresima. Također, u siječnju 2021. volontirala je u COVID respiratornom centru 2 u KBC Rijeka.