

POSTIMULAČNÁ PSYCHÓZA U PACIENTA S BILATERÁLNOU HĽBKOVOU MOZGOVOU STIMULÁCIOU NUCLEUS SUBTHALAMICUS

kazuistika

Michal Patarák

II. Psychiatrická klinika SZU, FNŠP
F. D. Roosevelta, Banská Bystrica,
Slovenská republika

Kontaktní adresa:

MUDr. Michal Patarák
II. Psychiatrická klinika SZU
FNŠP F. D. Roosevelta
Cesta k nemocnici 1
974 01 Banská Bystrica
e-mail: patarakmichal@gmail.com

SÚHRN

Patarák M. Postimulačná psychóza u pacienta s bilaterálnou hĺbkovou mozgovou stimuláciou nucleus subthalamicus

61 ročnému pacientovi s pokročilou Parkinsonovou chorobou bola krátko po implantácii neurostimulátora spustená bilaterálna hĺbková mozgová stimulácia nucleus subthalamicus. Hneď po zapnutí stimulácie u neho došlo k psychotickému stavu, ktorý pozostával z kvalitatívnej poruchy vedomia, paranoidity a verbálnej i brachiálnej agresivity. Vzhľadom na jednoznačnú súvislosť s mozgovou stimuláciou bola psychotická porucha interpretovaná ako postimulačná psychóza, na rozdiel od prípadov, kedy psychotická epizóda nastáva bezprostredne v pooperačnom období alebo keď súvisí priamo s implantáciou elektród. V liečbe závažnej chronickej psychotickej poruchy bola kľúčová okrem úpravy neurostimulačných parametrov aj medikácia klozapínom.

Kľúčové slová: hĺbková mozgová stimulácia, Parkinsonova choroba, psychóza spojená s Parkinsonovou chorobou, nucleus subthalamicus.

SUMMARY

Patarák M. Post-stimulation psychosis in a male patient with bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus

Shortly after implantation of a neurostimulator, bilateral deep brain stimulation of subthalamic nucleus was launched in a 61-year old patient with advanced Parkinson's disease. Immediately after switching on the stimulation, the patient developed psychosis, consisting of a disturbance in the consciousness, paranoid delusions and verbal as well as brachial aggression. Due to the strong association with deep brain stimulation, a psychotic disorder has been interpreted as a post-stimulation psychosis, as opposed to cases where a psychotic episode occurs immediately in the postoperative period or when it is linked directly with the implantation of electrodes. In the treatment of severe chronic psychotic disorder, medication with clozapine was crucial alongside the adjustment of neurostimulation parameters.

Key words: deep brain stimulation, Parkinson's disease, Parkinson's disease associated psychosis, subthalamic nucleus.

ÚVOD

Hĺbková mozgová stimulácia (HMS) je jedna z najúčinnějších metód liečby Parkinsonovej choroby.¹ Ide o neurochirurgickú liečbu, ktorá nevedie k deštrukcii mozgového tkaniva, ale k selektívnej modulácii postihnutých mozgových okruhov a dráh. Jej najčastejším cieľom v rámci liečby Parkinsonovej choroby je *nucleus subthalamicus* (STN, z anglického *subthalamic nucleus*), ktoré je súčasťou subtalamu, hoci funkčne je spojené s bazálnymi gangliami.² U pacientov s pokročilou Parkinsonovou chorobou zlepšuje HMS STN jadrové motorické symptómy viac než medikácia, ale má priaznivý vplyv aj na mnohé nemotorické príznaky, ako je nálada, poruchy kontroly impulzov, spánok a niektoré autonómne funkcie, pričom zlepšuje aj celkovú kvalitu života pacientov.¹ Alternatívnym cieľom HMS môže byť *globus pallidus internus* (GPI), vnútorná časť pallida², ktorého stimulácia sprostredkováva podobné účinky ako stimulácia *nucleus subthalamicus*, na rozdiel od nej však neumožňuje redukovat dávku levodopy, čo môže byť nevýhoda pre pacientov, ktorí trpia nežiaducimi účinkami farmakologickej liečby, i keď na chôdzu a reč zas môže mať lepší vplyv.¹ Stimulácia *nucleus ventralis intermedius thalami* (VIM) sa používa u pacientov s tremor-dominantnou formou Parkinsonovej choroby,¹ pričom na ostatné príznaky Parkinsonovej choroby nemá významnejší vplyv.³ V poslednej dobe sa čoraz viac objavujú údaje o početnejších psychiatrických a behaviorálnych komplikáciách HMS STN v porovnaní s HMS GPI.^{3,4} Keďže ide o závažný neurochirurgický výkon, existuje stále silnejšia potreba porovnávať dlhodobé výsledky HMS viacerých cieľov, a to navzájom, ako aj v konfrontácii s novými terapeutickými možnosťami.⁵

PSYCHÓZA AKO KOMPLIKÁCIA HĽBKOVEJ MOZGOVEJ STIMULÁCIE NUCLEUS SUBTHALAMICUS

Parkinsonova choroba je progresívne neurodegeneratívne ochorenie, pri ktorom sa okrem motorických symptómov objavujú aj mnohé nemotorické komplikácie, ako napríklad depresia, demencia či psychóza. V poslednom prípade hovoríme o psychóze spojenjej s Parkinsonovou chorobou (*Parkinson's disease associated psychosis*), ktorá sa najčastejšie prejavuje vizuálnymi halucináciami a paranoidnými bludmi, hoci na jej diagnostiku v súčasnosti postačujú aj ilúzie, či pocity falošnej prítomnosti niekoho/niečoho neprítomného.^{6,7,8} Psychotická porucha v kontexte Parkinsonovej choroby (PCh) síce môže vzniknúť i na základe komorbidity s psychiatrickou poruchou, môže však ísť aj o psychotickú manifestáciu, vzniknutú na základe neurobiologických charakteristík PCh, ktoré presahujú rámec degenerácie dopamínových neurónov v *pars compacta substantiae nigrae*, či o iatrogénny fenomén, súvisiaci s použitou dopamínergickou či anticholinérgickou medikáciou.⁶ Psychotická porucha sa však môže vyskytnúť aj ako komplikácia hĺbkovej mozgovej stimulácie, ktorá pochopiteľne predstavuje zásah nielen do biológie mozgu, ale aj do duševnej činnosti postihnutého.

Hĺbková mozgová stimulácia STN má oproti stimulácii GPI častejšie neuropsychiatrické komplikácie. Objavuje sa zhoršenie kognitívnych funkcií, najmä deficity verbálnej fluencie, pričom u pacientov, ktorým elektróda prechádza aj cez *nucleus caudatus*, sa môžu navyše vyvinúť globálne kognitívne narušenia a deficity pracovnej pamäti.⁹ Zhoršenie fonologickej a sémantickej verbálnej fluencie môže časom progredovať, hoci sú k dispozícii aj dáta o tom, že nemajú významnejší vplyv na aktivity denného života.¹⁰ Vplyv na iné kognitívne funkcie je skôr variabilný.¹¹ Kognitívne deficity sú ale významným rizikovým faktorom vzniku psychózy spojenjej s Parkinsonovou chorobou.^{6,12,13} Častejšie psychiatrické komplikácie HMS STN majú zrejme súvislosť aj s anatomickými charakteristikami subtalamickeho jadra, ktoré je veľmi malým cieľom. V jeho blízkosti sa nachádzajú motorické, asociatívne a limbické okruhy, ľahko teda môže dôjsť k nesprávnemu umiestneniu elektród alebo k šíreniu prúdu z STN do prilahlých oblastí.¹¹ Samotné STN je aj súčasťou limbických a emocionálnych regulačných okruhov, čo sa tiež podieľa na vyššej rizikovosti jeho stimulácie v zmysle indukcie psychózy.¹⁴ Nepresné umiestnenie elektród je jedným z hlavných rizikových faktorov neuropsychiatrických komplikácií HMS STN. Je známy prípad 65 ročnej ženy, u ktorej viedlo nevhodné umiestnenie elektródy 2 mm pod *nucleus subthalamicus* (do ľavej *substantia nigra*) k akútnym depresívnym symptómom ihneď po zapnutí stimulácie.¹⁵ Súvislosť výraznejších kognitívnych deficitov pri prechode elektródy cez *nucleus caudatus* už bola zmienená.⁹

U 58 ročného pacienta sa objavila psychóza v priebehu 48 hodín od zapnutia bilaterálnej HMS v oblasti STN. Prejavovala sa najmä paranoidnými bludmi, halucináciami, zmätenosťou a výrazne agresívnym správaním. Symptomatika nebola uspokojivo zvládnutá ani po roku od vzniku ťažkostí, pričom pacient bol liečený kvetiapiénom v dávke 300 mg na deň.¹⁶ U 72 ročného muža s bilaterálnou HMS STN sa deň po chirurgickej procedúre vyvinuli typické symptómy hyperaktívneho delíria, ktoré sa prostredníctvom intramuskulárneho haloperidolu vyriešili v priebehu 24 hodín. Po niekoľkých týždňoch však u neho prepukla akútna psychóza s vizuálnymi halucináciami a paranoidne-perzekučnými bludmi. Bola liečená olanzapínom v dávke 20 mg na deň, na čo sa však objavili komplikácie v zmysle depresívnej poruchy, liečenej po vysadení olanzapínu mirtazapínom v dávke 30 mg na deň.¹⁷ U dvoch 47 ročných pacientov sa po zavedení elektród do STN objavila ešte pred zapnutím stimulácie psychóza s agitovanosťou, paranoidnými bludmi a agresívnym konaním, ktorá bola v jednom prípade liečená intramuskulárnym a neskôr perorálnym olanzapínom, v druhom prípade intravenóznym haloperidolom.¹⁴

V dvoch posledne spomenutých prípadoch išlo o psychotickú epizódu, ktorej vznik pravdepodobne sprostredkovala tkanivová odpoveď na prítomnosť elektród, ktoré ešte neboli zapnuté. V oboch prípadoch sa vyvinula do dvoch týždňov od implantácie, nie však ihneď po nej. Z klarifikačných, ale napokon aj etiopatogenetických a klinicko-psychiatrických dôvodov by sme mohli hovoriť o *post-implantačnej psychóze*. Časovými súvislosťami a priebehom sa totiž líši od psychotických porúch, vzniknutých bezprostredne po operácii, ktoré majú skôr cha-

rakter delíria, a pre ktoré by sme mohli používať termín *post-operačná psychóza*. Psychóza vzniknutá už v kontexte zapnutej neurostimulácie je v tomto zmysle *post-stimulačnou psychózou*, pričom v jej liečbe je rozhodujúca voľba najvhodnejších kontaktov elektród a čo najoptimálnejšie nastavenie stimulačných parametrov. V literatúre sa pre psychózy vzniknuté v súvislosti s implantáciou alebo zapnutím elektród HMS používa pojem *post-DBS syndróm* (DBS je skratka pre *deep brain stimulation*).¹⁷

K psychotickej poruche môže teda dôjsť aj na základe lokálnej tkanivovej reakcie na implantáciu zvodov, ešte pred elektrickou stimuláciou príslušných subkortikálnych okruhov. Táto lokálna reakcia sa nazýva *efekt lézie* (*lesion effect*), pričom mnohokrát pozostáva aj z antiparkinsonických účinkov. Dočasné zlepšenie parkinsonickej motorickej symptomatiky umožňuje v prípade psychózy aj použitie konvenčných antipsychotík, za iných okolností u pacientov s Parkinsonovou chorobou kontraindikovaných.¹⁴ Väčšina psychotických komplikácií HMS je však priamo spojená so stimuláciou, nie s efektom lézie mozgového tkaniva.^{18–20} Existujú i štúdie, ktoré síce zaznamenávajú vyšší výskyt psychóz u pacientov s Parkinsonovou chorobou po HMS, ale pooperačné psychózy u nich hodnotia ako nezávislé od implantácie elektród alebo samotnej hĺbkovej mozgovej stimulácie.²¹

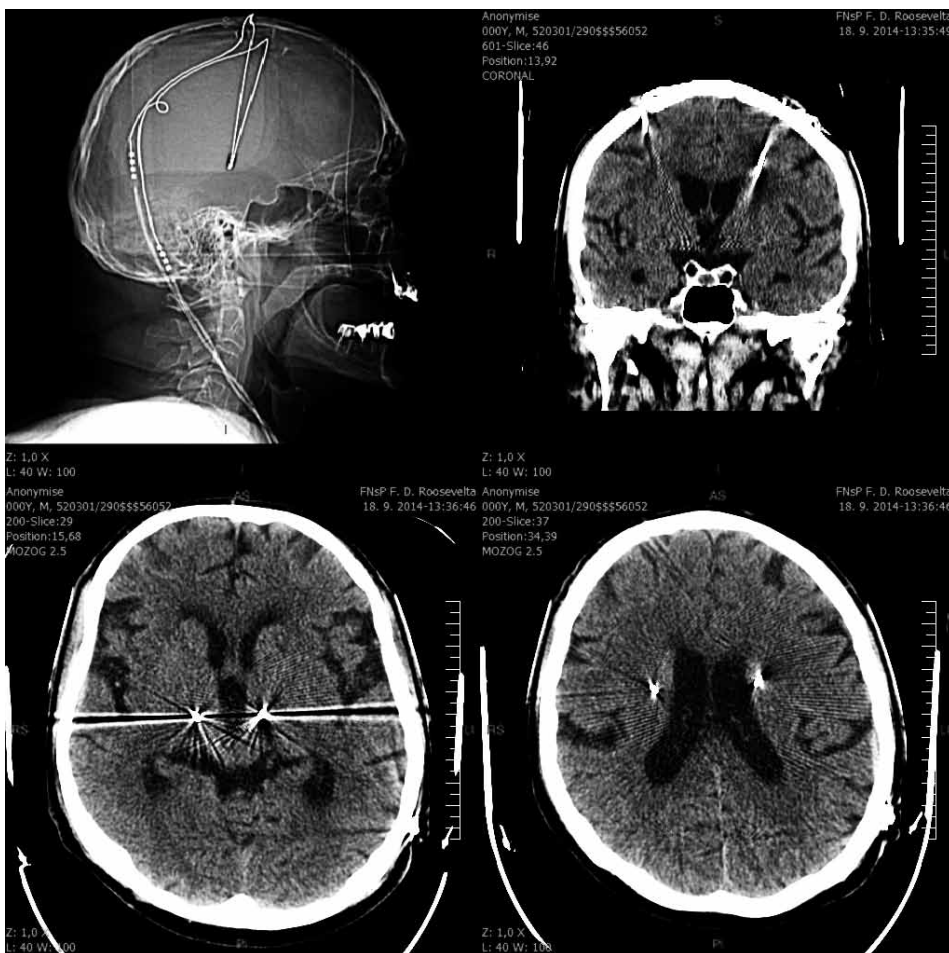
Akútna psychóza môže byť komplikáciou HMS i u osôb bez akejkoľvek psychiatrickej anamnézy. Jedinci, u ktorých sa v minulosti objavili psychiatrické poruchy alebo komplikácie, sú rizikovejší,¹⁶ nie sú však vyslovene kontraindikova-

ní pre HMS, najmä ak ide o pacientov, ktorí prekonal psychózu spojenú s liečbou dopamínogickými agonistami.^{5,22} Jednoznačnou kontraindikáciou HMS v liečbe Parkinsonovej choroby je však demencia a kognitívna dysfunkcia.²³

Ako už bolo spomenuté, základom terapeutického postupu by mala byť optimalizácia neurostimulačných parametrov, prípadne dočasné vypnutie stimulácie. Väčšinou je nutné aspoň krátkodobé nasadenie antipsychotika. V prípade výrazného efektu lézie a implantovanej, ale ešte nie spustenej HMS, možno využiť aj haloperidol alebo iné konvenčné antipsychotiká.¹⁴ Inak sa postupuje ako pri psychóze sporej s Parkinsonovou chorobou, v ktorej terapii je najúčinnjší klozapín,^{24–27} hoci z bezpečnostných dôvodov a z opatrnosti sa v klinickej praxi zvykne najprv nasadzovať kvetiapín.^{7,28–30}

KLINICKÝ PRÍPAD POSTIMULAČNEJ PSYCHÓZY U PACIENTA S HĽBKOVOU MOZGOVOU STIMULÁCIU NUCLEUS SUBTHALAMICUS

Pacient, narodený v roku 1952, mal v roku 2004 diagnostikovanú Parkinsonovu chorobu. Pracoval ako elektrotechnik, má vysokoškolské vzdelanie, štyri deti a harmonické manželstvo. V lekárskej starostlivosti bol aj pre arteriálnu



Obr. 1. Lokalizácia elektród pacienta s bilaterálnou hĺbkovou mozgovou stimuláciou nucleus subthalamicus

hypertenziu a coxartrozu. V minulosti nemal žiadnu psychiatrickú anamnézu. Neužíval psychoaktívne látky, len príležitostne pil alkohol. Pre pokročilú akineticko-rigidnú motorickú symptomatiku a nežiaduce účinky antiparkinsonickej liečby mu v apríli 2013 implantovali bilaterálnu hĺbkovú mozgovú stimuláciu do nucleus subthalamicus (obr. 1.).

Postupovalo sa tak, že deň po implantácii hĺbkových elektród pacientovi implantovali aj neurostimulátor, pričom samotná neurostimulácia bola spustená až o šesť dní neskôr. Práve v tomto čase u neho prepukla akútna psychóza, teda v jednoznačnej súvislosti so zapnutím stimulácie. Prejavovala sa paranoidnými bludmi voči personálu, s tendenciou šírenia sa na čoraz viac osôb, a verbálnou i brachiálnou agresiou, v rámci ktorej vyhazoval z okna rôzne predmety, nadával ošetroujúcim osobám a napádal ich. Stav sa musel riešiť prekladom na psychiatrickú kliniku, kde sa zvládol pomocou kvetiapínu v dávke 300 mg na deň. V tom čase mal v liečbe aj kombináciu levodopy a karbidopy (Isicom 5krát 125 mg *pro die*).

Manželka však opätovne upozorňovala na jeho zvláštne správanie a hovorenie z cesty už od mája 2014, keď už mal kvetiapín znížený na 150 mg na deň a súbežne s ním denne užíval alprazolam 0,25 mg a agomelatín 12,5 mg, údajne kvôli depresívnej symptomatike. Na psychiatrickú kliniku sa dostal až v septembri 2014, s psychotickou poruchou, ktorá pozostávala zo zvýšenej iritability, afektívnej lability, difúznej paranoidity, verbálnej aj brachiálnej agresivity a z aktívneho negativizmu, v ktorom odmietal prijímať tekutiny a stravu. Išlo o veľmi problematický stav, v ktorom sa uvažovalo aj o elektrokonvulzívnej terapii, a to napriek hĺbkovej mozgovej stimulácii. Vzhľadom na závažnosť poruchy a celkovú alteráciu pacienta bolo nutné neurostimuláciu vypnúť. Napokon psychotická porucha čiastočne odpovedala na intramuskulárnu liečbu tiapridom a diazepamom. Hneď ako to bolo možné, takže hneď ako pacient začal perorálne prijímať, mu bol opätovne úspešne nasadený kvetiapín, a to v zrýchlenej titrácii do konečnej dávky 800 mg na deň. Klinický stav pacienta sa zlepšil, avšak pre zistenú tromboflebitídu a pľúcnu embóliu (napriek prevencii nadroparínom) bol preložený na internú kliniku. Zložitý neuropsychiatrický stav sa plne doriešil až na neurologickej klinike, kde sa pre zhoršenie akineticko-rigidného syndrómu opäť zapla neurostimulácia. Počas pobytu na neurologickej klinike mal pacient ešte dva záchvaty zmätenosti a agresívneho správania, ktoré však boli omnoho miernejšie ako predtým. Išlo o krátke epizódy kvalitatívnej poruchy vedomia s následnou amnéziou, mimo ktorých pacient spolupracoval a nebolo u neho možné explorať žiadnu pozitívnu psychotickú symptomatiku. Pre zhoršenie motoriky sa redukovala dávka kvetiapínu na 600 mg a zvýšila liečba kombináciou levodopy a karbidopy (Isicom 5krát 200 mg *pro die*). Objavili sa motorické fluktuácie v zmysle *wearing off*, čo je komplikácia, pri ktorej sa vytráca efekt levodopy skôr, než sa aplikuje nasledujúca dávka (*end-of-dose failure*).³¹ Tieto fluktuácie odpovedí na levodopu majú vo všeobecnosti tendenciu k progresívnemu zhoršovaniu.³¹ Neurostimulačné parametre sa upravovali až ambulantne.

Začiatkom roka 2015 sa objavila depresívna symptomatika, pozostávajúca z mlčanlivosti, zádumčivosti,

hypospontánnosti, hypohedónie, sebaľútosti, ale aj z vyhýbavého správania, keďže si uvedomoval svoju chorobu a motorické deficity, i zhoršenie dysartrie. Okrem nej sa objavili aj *levodopou-indukované dyskinézy*, ďalšia komplikácia liečby levodopou. Negatívne ovplyvňujú kvalitu života, pričom ich hlavným rizikovým faktorom je vyššia závažnosť ochorenia, i keď niektorí autori ich dávajú do súvislosti s dlhodobou terapiou levodopou.³¹ Každopádne, pacient si ich plne uvedomoval a reagoval na ne veľmi senzitívne. Navyše, v priebehu liečby sa objavili aj depresívne bludy (že je všetkému koniec, že umiera a podobne). Z psychiatrického hľadiska bol postupne redukovaný kvetiapín (na 300 mg *pro die*) a odporúčený agomelatín 25 mg, neskôr 50 mg na noc, pričom hepatálne testy mal pacient bez patologických hodnôt. Neurológ zas upravoval parametre neurostimulácie. Tieto opatrenia však nemali významnejší dopad na klinický stav pacienta, ani z jednej, ani z druhej strany.

Po probatórnom nasadení bupropiónu v dávke 150 mg denne došlo v auguste 2015 k relapsu psychotической poruchy, ktorý bol doteraz najzávažnejší, pričom symptómy boli obdobné ako v minulosti. Je možné, že v zhoršení psychotической poruchy zohral úlohu aj dopamínergický charakter skúšaného antidepresíva. Pre výrazné agresívne správanie v domácom prostredí bola, tento raz už manželkou, neurostimulácia vypnutá, pričom opätovne bola zapnutá až na klinike po stabilizácii stavu. Vzhľadom na opakované rehospitalizácie a nedostatočnú účinnosť kvetiapínu z dlhodobého hľadiska, ako aj pre žiaduci antiagresívny efekt,³² bol pacientovi nasadený klozapín. Ide pritom o antipsychotikum, ktoré má v liečbe psychózy spojenj s Parkinsonovou chorobou pre svoju vysokú účinnosť mimoriadne postavenie.^{24–27} Dávka klozapínu bola zvyšovaná za prísnych bezpečnostných podmienok a pravidelných kontrol krvného obrazu až na 250 mg *pro die*, s výborným klinickým efektom, bez nežiaducej hypotenzie, hypersalivácie alebo výraznejšieho prejavu hypnosedatívneho pôsobenia, ako aj bez výraznejšieho motorického deficitu. Opakované kontroly diferenciálneho rozpočtu leukocytov boli v poriadku. Po zlepšení stavu, i vzhľadom na infekciu močových ciest, bola však dávka klozapínu redukovaná na 125 mg denne. Neskôr, už v ambulantných podmienkach, sa jeho dávka postupne znížila iba na 12,5 mg na noc. Doteraz nedošlo u pacienta k relapsu psychózy. Epizódy kvalitatívnej poruchy vedomia, spojené s agresiou, sa od nasadenia klozapínu nevyskytli. Hoci sa po prepustení zo psychiatrickej kliniky dala konštatovať remisia psychózy, v priebehu ambulantnej starostlivosti došlo k zhoršeniu kognitívnych funkcií. Kognitívny deficit sa prejavoval najmä spomalením psychomotorického tempa, zhoršením koncentrácie, narušením výkonu pracovnej pamäti a zhoršením zrakovo-priestorových schopností. V MMSE (*Mini Mental State Examination*) pacient dosiahol 23 bodov (z celkových 30, čo bol pokles o 6 bodov oproti výsledku spreď štyroch mesiacov) a v MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*) 20 bodov (z celkových 30, pričom išlo o sedembodové zhoršenie). Deficitný výkon pacient preukázal tiež v A aj B verzii TMT (*Trail Making Test*). Kognitívny deficit nemohol byť interpretovaný ako následok delíria či psychotической epizódy, nakoľko v čase testovania bola psychóza v remisii, ani ako následok dep-

resie, keďže v BDI (*Beck Depression Inventory*) mal v tom čase 13 bodov, čo indikuje miernu depresiu, a v SHAPS (*Snaith-Hamilton Pleasure Scale*) 0 bodov, čo znamená, že subjektívne nevnímal žiadnu anhedóniu. Manželka tiež referovala o zhoršení pamäti a sústredenosti, a sťažovala sa na nedostatočný záujem manžela. Vzhľadom na to, že kognitívne deficity boli výrazne prehĺbené a interferovali s psychosociálnym fungovaním pacienta, mu bola diagnostikovaná *demencia pri Parkinsonovej chorobe* a bol mu nasadený rivastigmín, s postupným titrovaním dávky až do 12 mg na deň. Keďže rivastigmín má v liečbe psychózy spojenej s Parkinsonovou chorobou dokumentované aj isté antipsychotické pôsobenie,^{26,33} mohol sa teoreticky podieľať na stabilizácii psychotickej poruchy a možnosti zásadne redukovať dávky klozapínu bez toho, aby došlo k opätovnému relapsu. Čo sa týka kognitívnych funkcií, manželka si všimla len veľmi mierne zlepšenie, a to v sústredení a v pamäti. Najviac jej naďalej vadil nezáujem a nedostatočná motivácia pacienta, čo však mohlo byť chápané i ako nemotorický príznak Parkinsonovej choroby.³⁴ Po šiestich mesiacoch užívania viedla terapia rivastigmínom k pozoruhodnému bodovému zlepšeniu v kognitívnych testoch (MMSE 29 a MoCA 24 bodov).

Neurostimulácia ostala zapnutá, pričom neurológom sa neustále hľadali jej optimálne nastavenia. Vypnutie

však už neprichádzalo do úvahy, keďže motorický deficit, ktorý by rezultoval z takéhoto opatrenia, by bol veľmi ťažký a prílišne obmedzujúci.

ZÁVER

S odstupom času možno opatrne konštatovať, že bilaterálna hĺbková mozgová stimulácia nucleus subthalamicus nebola pre uvedeného pacienta len jednoznačným prínosom, a že jej psychotické komplikácie boli za zlepšenia v motorike značne privysokou cenou. Na druhej strane, neurostimulácia mala pre pacienta zásadný terapeutický efekt. Jeho i jemu podobné prípady by mali prispieť k tomu, aby sme postimulačné psychózy čoraz lepšie poznali a vedeli ich čo najpromptnejšie a najefektívnejšie zvládať. Mali by sme na ne pritom myslieť už u pacientov, ktorí sú kandidátmi na neurochirurgickú liečbu Parkinsonovej choroby, a znižovať nielen prahy detekcie psychotických symptómov, ale aj aktívne pátrať po celej plejáde jednotlivých rizikových faktorov. Postimulačné psychózy sú totiž celkom zvláštnym prípadom psychóz spojených s Parkinsonovou chorobou, psychóz, v ktorých liečbe treba bdelo a uvedomelo manévrovať na hrane medzi žiaducim zlepšením psychotického stavu a hroziacim zhoršením motorických príznakov.

LITERATÚRA

1. Deuschl G, Paschen S, Witt K. Clinical outcome of deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Hanb Clin Neurol* 2013; 116: 107–128.
2. Moos T, Møller M. Basic neuroanatomy. Copenhagen: FADL's Forlag Aktieselskab 2003; 183.
3. Volkmann J. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Clin Neurophysiol* 2004; 21 (1): 6–17.
4. Fasano A, Daniele A, Albanese A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *Lancet Neurol* 2012; 11 (5): 429–442.
5. Galati S, Stefani A. Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus: All That Glitters Isn't Gold? *Mov Disord* 2015; 30 (5): 632–637.
6. Jakel RJ, Stacy M. Parkinson's disease psychosis. *Journal of Parkinsonism and Restless Legs Syndrome* 2014; 4: 41–51.
7. Patarák M. Psychóza spojená s Parkinsonovou chorobou. *Čes a slov Psychiat* 2014; 110 (4): 210–214.
8. Fénelon G, Soulas T, Zenasni F, De Langavant LC. The changing face of Parkinson's disease-associated psychosis: a cross-sectional study based on the new NINDS-NIMH criteria. *Mov Disord* 2010; 25 (6): 763–766.
9. Witt K, Granert O, Daniels C, Volkmann J, Falk D, van Eimeren T, Deuschl G. Relation of lead trajectory and electrode position to neuropsychological outcomes of subthalamic neurostimulation in Parkinson's disease: results from a randomized trial. *Brain* 2013; 136 (Pt7): 2109–2119.
10. Contarino MF, Daniele A, Sibilio AH, Romito LM, 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 and Psychiatry* 2007; 78 (3): 248–252.
11. Daniele A, Spinelli P, Piccininni C. Cognitive and Behavioural Changes After Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Parkinson's Disease. In: Signorelli F (ed.). *Explicative Cases of Controversial Issues in Neurosurgery*. InTech; 2012: 385–412.
12. Leroi I, Pantula H, McDonald K, Harbissettar V. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinson Dis* 2012; 2012: 308097.
13. Fénelon G. Psychosis in Parkinson's disease: phenomenology, frequency, risk factors, and current understanding of pathophysiologic mechanisms. *CNS Spectr* 2008; 13 (3, Suppl. 4): 18–25.
14. Widge AS, Agarwal P, Giroux M, Farris S, Kimmel RJ, Hebb AO. Psychosis from subthalamic nucleus deep brain stimulator lesion effect. *Surg Neurol Int* 2013; 4: 7. Doi: 10.4103/2152–7806.
15. Bejjani B-P, Damier P, Arnulf I, Thivard L, Bonnet A-M, Dormont D, Cornu P, Pidoux B, Samson Y, Agid Y. Transient Acute Depression Induced by High-Frequency Deep Brain Stimulation. *N Engl J Med* 1999; 340 (19): 1476–1480.
16. Piccoli S, Perini G, Pizzighello S, Vestri A, Ferri G, Toffanin T, Follador H, Martinuzzi H. A Long Term Effects of a New Onset Psychosis after DBS Treated with Quetiapine in a Patient with Parkinson's Disease. *Psychiatry Investig* 2015; 12 (1): 146–149.
17. Radziunas A, Bunevicius A, Steibliene V, Deltuva V-P, Tamasauskas A, Gleizniene R. Psychosis and depressive disorder after deep brain stimulation of subthalamic nucleus in a patient with parkinson disease: a case report. *Biological Psychiatry and Psychopharmacology* 2014; 16 (2): 85–88.

18. Temel Y, Kessels A, Tan S, Topdag A, Boon P, Visser-Vandewalle V. Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: A systematic review. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; 12 (5): 265–272.
19. Krack P, Batir A, Blercom NV, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C et al. Five-Year Follow-up of Bilateral Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Advanced Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 2003; 349 (20): 1925–1934.
20. Diederich N, Alesch F, Goetz C. Visual hallucinations induced by deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23 (5): 287–289.
21. Qureshi AA, Cheng JJ, Sunshine AN, Wu A, Pontone GM, Cascella N, Lenz FA et al. Postoperative symptoms of psychosis after deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease. *Neurosurg Focus* 2015; 38 (6): E5. Doi: 10.3171/2015.3.
22. Yamada H. The indication of DBS in Parkinson's disease (from a neurological standpoint). *Rinsho Shinkeigaku* 2012; 52 (11): 1098–1199.
23. Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2009; 8 (1): 67–81.
24. Broadstock M, Ballard C, Corbett A. Novel pharmaceuticals in the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014; 7 (6): 779–786.
25. Hack N, Fayad SM, Monari EH, Akbar U, Hardwick A, Rodriguez RL, Malaty IA, Romrell J, Shukla AAW, McFarland N, Ward HE, Okun MS. An Eight-Year Clinic Experience with Clozapine Use in a Parkinson's Disease Clinic Setting. *PLoS ONE* 2014; 9 (3): e91545.
26. Goldman JG, Vaughan C, Goetz CG. An update expert opinion on management and research strategies in Parkinson's disease psychosis. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12 (13): 2009–2024.
27. Zahodne LB, Fernandez HH. Parkinson's psychosis. *Curr Treat Options Neurol* 2010; 12 (3): 200–211.
28. Patarák M, Necpál J. Psychóza pri Parkinsonovej chorobe indukovaná dopaminovým agonistom. *Psychiatr prax* 2011; 12 (2): 50–52.
29. Shotbolt P, Samuel M, David A. Quetiapine in the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2010; 3 (6): 339–350.
30. Shotbolt P, Samuel M, Fox C, David AS. A randomized controlled trial of quetiapine for psychosis in Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; 5: 327–332.
31. Fahn S, Jankovic J. Principles and Practice of Movement Disorders. Churchill Livingstone/Elsevier 2007: 652.
32. Frogley C, Taylor D, Dickens G, Picchioni M. A systematic review of the evidence of clozapine's anti-aggressive effects. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012; 15 (9): 1351–1371.
33. Zahodne LB, Fernandez HH. A Review of the Pathophysiology and Treatment of Psychosis in Parkinson's Disease. *Drugs Aging* 2008; 25 (8): 665–682.
34. Fisher HI, Pall HS, Mitchell RD, Kausar J, Cavanna AE. Apathy in patients with Parkinson's disease following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *CNS Spectr* 2016; 6: 1–7. Doi: 10.1017/S1092852916000171.

referáty z literatury

Gentili M, Marinaccio PM, Galimberti C et al. A case of dysgraphia induced by sertraline and a review of official spontaneous adverse reaction databases

(Případ dysgrafie navozené sertralinem a přehled spontánních nepříznivých reakcí v oficiálních databázích) *J Clin Pharm Ther* 2016; 41 (1): 106–107.

Výskyt dysgrafie po sertralínu nebyl nikdy hlášen. Cílem devítičlenného italského odborného týmu (pracoviště Milano a Lecco) bylo popsat případ této nepříznivé polékové reakce a předložení přehledu podobných případů v mezinárodních databázích s diskusí o možných farmakologických mechanismech.

Autoři pozorovali 60letého muže, který zažil klidové třesy, dyskinezu a dysgrafii dva měsíce po postupném zvyšování dávek sertralínu z 50 mg na 200 mg/den.

Dysgrafie je možnou nepříznivou polékovou reakcí na sertralin. Autoři poukazují na to, že inhibice extrapyramidové dopaminové aktivity mohla být v tomto případě farmakologickým mechanismem.

McCormack PL Cariprazine: first global approval

(Cariprazin: první globální schválení) *Drugs* 2015; 75 (17): 2035–2043.

Cariprazin je perorální atypické antipsychotikum. Je silným částečným agonistou dopaminových receptorů D3 a D2, který se přednostně váže na D3 receptor. Je také aktivní jako částečný agonista serotoninových receptorů 5-HT1A. V září roku 2015 byl schválen v USA pro léčbu schizofrenie a pro akutní léčbu manických a smíšených epizod spojených s bipolární poruchou typu I. Cariprazin je také ve vývoji v různých zemích pro léčbu schizofrenie s převládajícími negativními příznaky (fáze III), jako přídatná léčba pro psychotickou depresivní poruchu (fáze II/III) a pro léčbu bipolární deprese (fáze II).

Tento článek novozélandského autora (pracoviště v Aucklandu) shrnuje milníky ve vývoji cariprazinu vedoucí k tomuto prvnímu schválení pro schizofrenii a manické nebo smíšené epizody spojené s bipolární poruchou typu I.

MUDr. Jaroslav Veselý