

Psychóza pri Parkinsonovej chorobe indukovaná dopamínovým agonistom

MUDr. Michal Patarák¹, MUDr. Ján Necpál²

¹Psychiatrické oddelenie, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

²Neurologické oddelenie, Nemocnica Zvolen a. s.

Parkinsonova choroba (PCH) je závažným neurodegeneratívnym ochorením, ktoré sa okrem motorických príznakov prejavuje širokou škálou nemotorických symptómov, medzi nimi aj psychotickou dekompenzáciou. Psychóza pri Parkinsonovej chorobe často súvisí s liečbou ochorenia, najmä s užívaním dopamínových agonistov so psychotogénnym potenciálom. Tieto farmaká stimulujú a senzitivizujú mezolimbický dopamínový systém, čo v kombinácii s inými neuropatologickými zmenami PCH môže viesť k psychóze. Jej riešenie sprevádzajú závažné neuropsychiatrické dilemy v úpravách terapie, pretože rovnováha medzi zhoršením motorických a zlepšením psychotických symptómov je veľmi krehká. V práci uvádzame klinický prípad, ktorý takéto terapeutické rozhodovanie ilustruje. Zníženie pramipexolu a nasadenie kvetiapínu viedlo k úspešnej kompenzácii psychotického pacienta s PCH v priebehu ôsmich dní.

Kľúčové slová: Parkinsonova choroba, psychóza, pramipexol, klozapín, kvetiapín.

Dopamine agonist induced psychosis in Parkinson's disease

Parkinson's disease (PD) is severe neurodegenerative disease, which is manifested in addition to motor symptoms with a wide range of non-motor symptoms, including psychotic decompensation. Psychosis associated with Parkinson's disease is significantly related to treatment of disease, particularly with use of dopamine agonist's with psychotogenic potential. These drugs stimulate and sensitize mesolimbic dopamine system, which can lead to psychosis in combination with other neuropathological changes in PD. It's solution accompany serious neuropsychiatric dilemmas in therapy adjustments, as the balance in motor impairment and improvements in psychotic symptoms is very fragile. The authors present a clinical case that illustrates such therapeutic decision-making. Reduction of pramipexole and addition of quetiapine led within eight days to a successful compensation of psychotic patient with PD.

Key words: Parkinson's disease, psychosis, pramipexole, clozapine, quetiapine.

Psychiatr. prax; 2011; 12 (2): 50–52

Poznámky k Parkinsonovej chorobe

Parkinsonova choroba (PCH) ja najčastejšia forma parkinsonizmu (idiopatická). Prvýkrát bola popísaná Jamesom Parkinsonom v roku 1817 (1). Termínom *paralysis agitans* označoval „mimovoľný roztraseňý pohyb, nevyskytujúci sa v pohybe, so zníženou svalovou silou, sklonom k ohnutiu trupu dopredu a prechodom z chôdze k bežiacemu kroku, nepostihujúci zmysly a intelekt.“(2). Približne o sto rokov bola rozpoznaná súvislosť poruchy so stratou dopamínerných buniek v substantia nigra (3) a v súčasnej dobe i fakt, že aj zmeny v senzórii a kognitívnych funkciách sú súčasťou ochorenia.

Primárna patológia PCH zodpovedná za počiatok motorických príznakov spočíva v degenerácii dopamínerných neurónov *pars compacta substantiae nigrae* (4). Okrem dopamínu sú však popísané aj iné neurotransmitterové zmeny (1). Presymptomatická fáza PCH od počiatku úbytku neurónov po prvé klinické prejavy môže byť okolo 5 rokov.

Boli opísané genetické lokusy s predispozíciou k PCH, existujú taktiež dôkazy o vplyve environmentálnych faktorov na vývin ochorenia

(herbicídy a pesticídy, ťažké kovy ako mangán, toxíny a podobne) (1).

Parkinsonizmus je syndróm manifestujúci sa kombináciou šiestich kardinálnych príznakov: pokojový tremor, rigidita, bradykinézia, strata posturálnych reflexov, flekčná postúra a zamrznutie. **Bradykinézia** je charakterizovaná spomalením pohybu, monotónnou a hypofónnou dyzartériou, hypomímiou, redukovanými synkinéziami či mikrografiou. Ako iné príznaky je závislá od emočného stavu, čoho prejavom je schopnosť pacienta prevádzať rýchle pohyby pri návale emócií (fenomén nazvaný *kinesia paradoxa*) (1). Pokojový **tremor** väčšinou prevažuje v distálnych partiách končatín (napr. *pill-rolling tremor*). Nevyskytuje sa pri pohybe a v spánku. Niektorí pacienti popisujú akýsi vnútorný tras, ktorý nie je asociovaný s viditeľným tremorom (5). Svalová **rigidita** je spojená často s posturálnymi deformitami, napr. extrémnou flexiou thorakolumbálnej chrbtice zvýraznenou počas chôdze (*camptocormia*) (1). **Zamrznutie** (*freezing, motor blocks*), jeden z najnepríjemnejších symptómov, je náhla tranzientná forma akinézie postihujúca najmä dolné, no i horné končatiny či očné viečka (6). V neskoršom priebehu ochorenia sa vyskytuje

strata posturálnych reflexov. Hoci **motorické prejavy** dominujú v obraze ochorenia, mnoho pacientov sa sťažuje na príznaky klasifikované ako **non-motorické** (7). K nim patria senzorické príznaky (bolesti, parestézie, hyposmia), autonómna dysfunkcia (poruchy mikcie, impotencia, posturálna hypotenzia, dysfágia, obštipácia, seborea, excesívne potenie), poruchy spánku, únava, depresia a anxieta, kognitívne poruchy, demencia, psychózy a iné (1).

Antiparkinsonická liečba

Dlhodobým cieľom liečby PCH je udržať funkčnú nezávislosť pacienta tak dlho ako je to možné. V skorých štádiách podľa štúdií selegilín ako ireverzibilný inhibitor MAO B oddialil symptomatickú liečbu o 9 mesiacov (8). V ďalších štádiách sa u pacientov mladších než 60 rokov odporúčajú dopa-šetriace stratégie s vyhnutím sa levodopa-indukovaným dyskinéziám a motorickým fluktuáciám – k dispozícii sú dopamínové agonisty, amantadín a anticholinergiká. Dopamínové agonisty sú z nich najpotentnejšie, avšak oproti levodope častejšie pôsobia psychotogénne a sedatívne, preto sa hlavne u starších pacientov a u pacientov s kognitívnym deficitom odporúča levodopa (1).

Psychóza pri Parkinsonovej chorobe

Psychóza je obvykle spájaná s hyperdopamínovým stavom v mezolimbickej oblasti. Vzhľadom na centrálnu patológiu Parkinsonovej choroby, ktorou je strata nigrostriatálnych dopamínových neurónov a pri ktorej naopak dochádza k hypodopamínovému stavu, je výskyt psychózy rezultujúcej z takto narušenej dopamínovej neurotransmisie málo zrozumiteľný. Avšak, psychóza pri Parkinsonovej chorobe je omnoho častejšie komplikáciou dopamínovej liečby ako samotných neurodegeneratívnych mechanizmov ochorenia. Ide najmä o dopamínové preparáty charakteru agonistov dopamínových receptorov, ktoré stimulujú alebo senzitivizujú nielen nigrostriatálny, ale aj mezolimbický systém (9). Pretože strata dopamínových neurónov je oveľa závažnejšia v nigrostriatálnom systéme, môže pôsobenie dopamínového liečiva mezolimbický systém, jednoducho povedané, dopamínom predávkovať (10). Sekundárnym výsledkom je psychóza. Medzi hlavné riziká takejto psychoticko-poruchy patrí okrem dopamínovej terapie aj skorší nástup Parkinsonovej choroby a jej dlhšie trvanie, jej závažnosť a sprievodné kognitívne poškodenie, komorbídne ochorenia (najmä demencia a depresia), či poruchy spánku (11). Psychózu pri Parkinsonovej chorobe už nedefinujeme len prítomnosťou halucinácií a bludov, ale po novom aj výskytom ilúzií a pocitov prítomnosti reálne neprítomných osôb či zvierat (12, 13). Psychotické fenomény sú rekurentné alebo trvajú aspoň jeden mesiac, vznikajú na báze Parkinsonovej choroby ako primárnej diagnózy a nemožno ich pripísať iným somatickým alebo psychiatrickým stavom (18). Takéto nové kritériá pritom výrazne zvyšujú prevalenciu psychóz pri parkinsonizme (13).

Kapur hovorí o dopamíne ako o „vete pre oheň psychózy“ (14). Hyperdopamínový stav však nie je podľa tohto autora exkluzívny, pretože sú prítomné aj zmeny iných neurotransmiterov (cholinergný a serotonínový deficit), a nie je ani primárny, čo zvlášť platí pre psychózu pri Parkinsonovej chorobe, keďže vzniká na báze neuronálnej straty v dopamínových okruhoch a následnej stimulácie ich hypersenzitívnych receptorov. Dopamín prestáva byť uvoľňovaný v závislosti od vonkajších podnetov, ale nezávisle od nich, priamou farmakologickou manipuláciou. Takéto zvýšenie dopamínu bez kontextu s vonkajšou realitou dáva vzniknúť halucináciám, ako poruchám percepcie, a neskôr i bludom, ako nápomocným konštruktom k „pochopeniu

nového sveta“. Kým halucinácie možno chápať ako (liečbou relatívne reverzibilné) preťaženie integrácie sensorických vstupov (15, 16), bludy môžu byť silno zakorenены presvedčením formovaným (o. i.) činnosťou bazálnych ganglií (17). Učenie závislé od aktivity bazálnych ganglií je pomalé (bludy vznikajú postupne), implicitné (dôvod nozoagnózie) a habituálne. Preto sú podľa autorov článku bludy vznikajúce pri psychóze v kontexte PCH omnoho ťažšie terapeuticky ovplyvniteľné ako halucinácie.

Terapia

Liečba psychózy v rámci Parkinsonovej choroby môže (za optimálnych podmienok) spočívať len v elegantnej úprave farmakoterapie (zníženie dopamínogénnej aktivity), ale môže byť aj nesmierne namáhavým úsilím dosiahnuť rovnováhu medzi nasadením antipsychoticko-terapie s možnými motorickými konkvenciami a redukciou antiparkinsonickej medikácie s možným zhoršením parkinsonických príznakov ako obetou tejto rovnováhy. Hovorí sa o psychotogénnom pôsobení dopamínových agonistov oproti levodope, hoci niektorí autori sa na takýto paušálny pohľad pozerajú skepticky (19). V liečbe máme niekoľko (opatrných) možností (podľa 21, 22):

- zmena dopamínového preparátu
- redukcia dávky dopamínového agonistu
- pridanie šetrného (vzhľadom na motorickú symptomatiku) antipsychotika, buď kvetiapínu, alebo klozapínu
- kombinácia niektorých zmienovaných postupov (ako to bolo v našom klinickom prípade, viac ďalej)
- v závažných, farmakorezistentných prípadoch psychózy v kontexte PCH je indikované i ECT

Čo sa týka zmien antiparkinsoník a redukcie ich dávky, patria do kompetencie neurológa, pre ktorého znamená takýto úkon neraz nefahkú dilemu. Redukovanie psychotických symptómov je totiž potenciálne vyvážené rizikom progresie rigidity, tremoru alebo bradykinézy a miska váh funguje pri tomto ochorení skutočne neúprosne.

Čo sa týka antipsychotík, olanzapín, ziprasidon a aripiprazol v tejto neuropsychiatrickej oblasti nespĺnili očakávania, ktoré boli na ne kladené (19). Skúšali sa aj inhibitory acetylcholinesterázy, bolo zaznamenané aj ich antipsychotické pôsobenie, z ich nasadenia však profitujú najmä pacienti s demenciou (19). Jediným antipsychotikom, ktoré signifikantne preukázalo svoju účinnosť v psychóze pri Parkinsonovej chorobe je klozapín. Napriek tomu sa uprednostňuje len u pacientov,

ktorým je možné pravidelne monitorovať krvný obraz a u ktorých riziko vyplývajúce z tejto liečby nie je až také vysoké. Pred klozapínom sa teda v praxi dáva prednosť kvetiapínu (20). Hoci v otvorených a porovnávajúcich štúdiách s klozapínom mal kvetiapín preukázanú účinnosť, randomizované kontrolované štúdie boli pre kvetiapín nikým nečakaným neúspechom (antipsychoticky účinný len v jednej z piatich štúdií). Predovšetkým však nie je spojený so zhoršením motorických parkinsonických symptómov, je relatívne bezpečný vzhľadom na profil nežiaducich účinkov a existuje množstvo kazuistických správ o jeho efektívite v tejto indikácii (táto práca je jednou z nich) (19, 20, 21, 22, 25, 26). Dôvody použitia kvetiapínu sú tak skôr konvenčného, ako *evidence-based* charakteru.

Klinický prípad

Na psychiatrické oddelenie v Banskej Bystrici bol prijatý 80-ročný muž, tri roky sledovaný neurológom pre Parkinsonovu chorobu a šesť mesiacov v starostlivosti psychiatri pre syndróm demencie. Údaje už pred piatimi mesiacmi sa objavili zvláštne obrazy, hovoril, ako ho v byte (žije s manželkou pri synovej rodine) navštevujú divní muži a pekne oblečené ženy, do perín mu ukladajú deti, na stenách vidí svietiť svetielka a v noci chodieval na „výlety“ (živé sny až nočné psychotické fenomény). Tieto zážitky naberali na intenzite a pre celkové zhoršenie stavu bol odoslaný na hospitalizáciu. Pri prijatí bol dezorientovaný, prítomné boli paranoidné bludy bez systemizácie, vizuálne halucinácie (rôznorodé, od simplexných až po scénické), spomalené psychomotorické tempo, v nálade dysfória. Somaticky, až na senilnú kataraktu, bez výraznejšej komorbidity, avšak práve vizuálna dysfunkcia (vrátane neostroti vízu) je mnohými autormi považovaná za riziko zrakových halucinácií a psychózy v staršej populácii (12, 23). V laboratórnych odberoch, až na miernu anémiu, bez hrubšej patológie. V medikácii mal:

- od psychiatri: rivastigmín 3 mg, citalopram 20 mg, tiaprid 100 mg (dávky *pro die*)
- od neurológa: levodopa 200 mg + 50 mg benserazid rozdelené do dvoch denných dávok, levodopa 150 mg + karbidopa 375 mg + 200 mg entakapon (v kombinovanom preparáte) 4x denne a pramipexol 2,1 mg jedna tabletky na ráno

Hospitalizácia trvala osem dní, počas nej pomerne promptné vymiznutie psychotických symptómatiky, pacient bol prepustený ako kompletne orientovaný, primeraný v správaní, bez akýchkoľvek halucinácií. Neurológom

bol opakovane kontrolovaný pacientov stav, bez zaznamenania zhoršenia rigidity v rámci Parkinsonovej choroby.

Už v prvé dni bol vysadený tiaprid, citalopram aj rivastigmín (i polypragmázia je popisovaná ako rizikový faktor; 11, 12) a dávka pramipexolu bola (po konzultácii s neurológom) zredukovaná na polovicu (1,05 mg). Nasadený bol kvetiapín, v rýchlej titrácii až na 600 mg, s následnou redukciami pri zlepšení stavu na 200 mg, s ktorým bol pacient (na spokojnosť svoju i svojich rodinných príslušníkov) aj prepustený domov. Okrem toho sa mu zlepšil spánok aj chuť do jedla, bol komunikatívnejší, verbálne spontánnejší a živší. V liečbe bola pritom prevedená kombinácia zmien, zahŕňajúc celkovú redukcii farmakoterapie, ktorá bola terapeutickým tímom vyhodnotená ako redundantná vzhľadom ku klinickému stavu, zníženie dávky dopamínového agonistu (pramipexol, ktorý má dokumentované psychotogénne pôsobenie; 9, 24) a nasadenie odporúčaného antipsychotika kvetiapínu.

Záver

Rizikové a predispozičné faktory psychózy (uvedené vyššie) pri PCH naznačujú multifaktoriálnu genézu psychotických symptómov, pričom dopamín nie je zďaleka jediným narušeným centrálnym neurotransmitterom. Rovnako anticholinergná medikácia v kontexte cholinergného deficitu pri PCH spojennej s demenciou môže pôsobiť ako precipitačný faktor psychotickej dekompenzácie, podobne ako polypragmázia (zrejme pre početné farmakokinetické interakcie) u starších ľudí. V terapii stavu ako je psychóza pri PCH je treba zohľadniť aj vyšší vek a polymorbiditu pacientov. Pôsobenie dopamínergnej liečby však môže byť v danej problematike obzvlášť prominujúce a jej korekcie s eventuálnym pridaním vhodného

a bezpečného antipsychotika môžu byť zlatým kľúčom k uzdraveniu, ako sme to ilustrovali na konkrétnom klinickom prípade.

Literatúra

1. Fahn S, Jankovic J. Principles and practice of movement disorders. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier 2007. 652 pp.
2. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. London: Sherwood, Neely and Jones 1817.
3. Tretiakoff C. Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques deductions relatives à la pathogenie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson (thesis). Paris: University of Paris 1919.
4. Ehringer H, Hornykiewicz O. Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system. Klin Wochenschr 1960; 38: 1236–1239.
5. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 68: 368–376.
6. Boghen D. Apraxia of lid opening: A review. Neurology 1997; 48: 1481–1503.
7. Chaudhuri KR, Healy DK, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Diagnosis and management. Lancet Neurol 2006; 5: 235–245.
8. Parkinson Study Group: Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. N Engl J Med 1993; 328: 176–183.
9. Ecker D, Unrath A, Kassubek J, Sabolek M. Dopamine Agonists and their risk to induce psychotic episodes in Parkinson's disease: a case-control study. BMC Neurology 2009; 9: 23. doi: 10.1186/1471-2377-9-23.
10. Dagher A, Robbins TW. Personality, Addiction, Dopamine: Insights from Parkinson's Disease. Neuron 2009; 61: 502–510.
11. Goldman JG. New thoughts on thought disorders in Parkinson's disease: Review of current research strategies and challenges. Parkinson's disease 2011: doi: 10.4061/2011/675630.
12. Marsch L. Psychosis in Parkinson's disease. Primary Psychiatry 2005; 12(7): 56–62.
13. 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): 755–759.
14. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: A framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. Am J Psychiatry 2003; 160: 13–23.

15. Fudge JL, Emiliano AB. The extended amygdala and the dopamine system: Another piece of the dopamine puzzle. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 2003; 15: 306–316.

16. Lavolette SR. Dopamine modulation of emotional processing in cortical and subcortical neural circuits: Evidence for a final common Pathway in schizophrenia? Schizophrenia Bulletin 2007; 33(4): 971–981.

17. Morrison PD, Murray RM. From real-world events to psychosis: The emerging neuropharmacology of delusions. Schizophrenia Bulletin 2009; 35(4): 668–674.

18. Ravina B, Marder K, Fernandez HH, et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: Report of an NINDS/NIMH Work Group. Mov Disord 2007; 22: 1061–1068.

19. Weintraub D, Hurtig HI. Presentation and management of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. Am J Psychiatry 2007; 164(10): 1491–1498.

20. Sholtz P, Samuel M, David A. Quetiapine in the treatment of psychosis in Parkinson's disease. Ther Adv Neurol Disord 2010; 3(6): 339–350.

21. Jibson MD, Tandon R. Drug treatment of secondary schizophrenia. In: (Eds) Sachdev SP, Keshavan MS. Secondary schizophrenia. Cambridge University Press 2010: 393–4.

22. Byars JA, Marsch L. Psychiatric aspects of Parkinson's disease. In: (Eds) Amos JJ, Robinson RG. Psychosomatic medicine, an introduction to consultation-liaison psychiatry. Cambridge University Press 2010: 116–125.

23. Burke W. The Charles Bonnet syndrome. In: (Eds) Sachdev SP, Keshavan MS. Secondary schizophrenia. Cambridge University Press 2010: 369–379.

24. Almeida S, Ranjith G. Using pramipexole in neuropsychiatry: A cautionary note. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2006; 18(4): 556–557.

25. Goetz CG, Fan W, Leurgans S. Antipsychotic medication treatment for mild hallucinations in Parkinson's disease: Positive impact on long-term worsening. Movement Disorders 2008; 23(11): 1541–1545.

26. Sholtz P, Samuel M, Fox C, David AS. A randomized controlled trial of quetiapine for psychosis in Parkinson's disease. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2009; 5: 327–332.

MUDr. Michal Patarák

Psychiatrické oddelenie,
FNsP F. D. Roosevelta
Cesta k nemocnici 1,
974 01 Banská Bystrica
patarakmichal@gmail.com



- Slovenská neurologická spoločnosť
- Neurologická klinika SZU
- spoločnosť SOLEN
- časopis Neurológia pre prax

organizujú

Sympóziu praktickej neurológie Neurológia PRE PRAX

21. – 22. október 2011
Hotel Partizán, Tále

5.
ročník

www.solen.sk

SOLEN
MEDICAL EDUCATION