

LÉČBA PSYCHICKÝCH KOMPLIKACÍ PARKINSONOVY NEMOCI

MUDr. Jiří Masopust¹, MUDr. Martin Vališ²

¹Psychiatrická klinika LF UK a FN Hradec Králové

²Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Péče o pacienty s Parkinsonovou nemocí vyžaduje interdisciplinární přístup neurologů a psychiatrů. V článku popisujeme základní charakteristiky nejčastěji se vyskytujících psychických komplikací Parkinsonovy nemoci. Tyto často nejsou rozpoznány, a nebo jsou nesprávně léčeny. Při výběru psychofarmaka musíme brát v úvahu věk a somatický stav nemocného, riziko lékových interakcí a možný vliv daného léku na zhoršení motorických příznaků Parkinsonovy nemoci. Podáváme souhrn nevhodnějších preparátů k léčbě psychických komplikací podle literatury i klinických zkušeností.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, psychické komplikace, psychofarmaka, extrapyramidové vedlejší účinky.

TREATMENT OF PSYCHIATRIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

A proper medical care of the patients with the Parkinson's disease requires an interdisciplinary attitude by both neurologists and psychiatrists. We describe the basic characteristics of the most common psychiatric symptoms in the Parkinson's disease. They are not always recognized by the physicians, and even in the case of a correct diagnosis they may not be treated well. We must consider the patient's age and somatic clinical state, the possible deleterious effect of the drug on motoric symptoms, and the risk of drug-drug interactions while choosing the proper psychotropic medication. We sum up the knowledge on the most suitable drugs for the treatment of psychiatric comorbidity of the Parkinson's disease based on a search of the literature, and our clinical experience.

Key words: Parkinson's disease, psychiatric symptoms, psychotropic drugs, extrapyramidal adverse effects.

Úvod

Parkinsonova nemoc (PN) je jedním z nejčastějších neurodegenerativních onemocnění.

Klinickým projevem je soubor charakteristických symptomů - akineze, rigidita a tremor.

Idiopatická Parkinsonova choroba je příčinou parkinsonského syndromu až v 80 procentech případů. Zbýlých 20% je sekundární etiologie, nebo se jedná o jiné neurodegenerativní onemocnění centrální nervové soustavy (CNS). Sekundární parkinsonské syndromy jsou nejčastěji vaskulární (multiinfarktová encefalopatie), postencefalické, polékové, toxické či posttraumatické etiologie. Mezi neurodegenerativní onemocnění CNS s projevy parkinsonského syndromu patří multisystémová atrofie, progresivní supranukleární obrna, Alzheimerova choroba a jiné demence (např. Pickova choroba). Častým diferenciativním diagnostickým problémem je rozlišení esenciálního tremoru a tremoru dominantního v počáteční fázi Parkinsonovy choroby (10).

Základním podkladem poškození CNS je degenerace dopaminergních buněk v pars compacta substantia nigra s následným deficitem dopaminu ve striatu. Jedná se tedy o presynaptickou poruchu dopaminergního přenosu. Degenerativní postižení buněk postihuje také nucleus basalis, locus coeruleus a nucleus dorsalis raphae se sekundárním narušením cholinergního, adrenergního a serotonergního systému (7). Tato dysfunkce se odráží v dalších

typických příznacích Parkinsonovy choroby. Těmi jsou posturální, vegetativní a psychické poruchy.

Léčba Parkinsonovy nemoci nespočívá pouze ve farmakoterapii. Nutností je komplexní péče o pacienta zahrnující rehabilitaci, psychoterapii, edukaci a jiné postupy. Nadále základním substitučním lékem zůstává L-DOPA, jejíž dlouhodobé podávání je však u pokročilých stavů spojeno s výskytem pozdních hybných komplikací. Další možností terapie jsou dopa agonisté, anticholinergika, inhibitory COMT (katechol-O-methyltransferáza) a amantadín. Problematický je efekt neuroprotektiv v této indikaci, zejména pro jejich možné nežádoucí účinky.

Častá je komorbidita spojená s polypragmázií. S přidáváním dalších léků je spojeno riziko lékových interakcí (12). Interakce jsou také ovlivněny změnami absorpce L-DOPA v závislosti na dietě a vyprazdňování žaludku. U každého nemocného PN musíme v prvním kroku rozhodnout stávající antiparkinsonskou terapii a jinou přídatnou medikaci. Neopodstatněné léky je třeba vysadit a v některých případech upravit dávku farmaka. Nevhodné jsou časté změny medikace (16). Při určování terapie musíme vzít v úvahu faktory spojené s věkem a tělesným stavem nemocného. Vždy začínáme malými dávkami, u pacientů s PN často účinkují již minimální dávky, a naopak běžně používané dávky mohou vyvolat silné nežádoucí účinky.

Parkinsonova nemoc je spojena s některými psychickými komplikacemi (tabulka 1). Tyto jsou nezdědka nedostatečně

diagnostikovány nebo nesprávně léčeny. Nerozpoznání a neléčení psychických komplikací je spojeno se snížením kvality života pacientů a s non-compliance. Některé stavy dokonce ohrožují nemocné na životě (suicidální chování, jednání pod vlivem psychotických prožitků apod.).

Kognitivní postižení a demence

Prevalence demence při PN se odhaduje mezi 10 a 20 %. Stoupá s věkem a se stupněm motorického postižení. Výskyt demence motorické postižení zhoršuje. Demence je převážně podkorového typu. Většinou se nevyskytují korové výpadové jevy pod obrazem fatických, praktických a gnostických poruch. Zatím nebyl prokázán často diskutovaný vliv dopaminergní léčby na vznik demence. Kognitivní deficit nedosahující kritérií demence se vyskytuje až u poloviny nemocných PN. Někdy je nesnadné odlišit pseudodemenci, to je zpomalení psychických funkcí při těžké depresi, od demence.

Předpokladem léčby demence při PN je kompenzace somatických onemocnění, správná výživa a dostatečná hydratace. V prvním kroku je nutné minimalizovat podávání anticholinergik a léků s částečným anticholinergním účinkem, jako jsou tricyklická antidepresiva. Zcela nevhodné je podávání benzodiazepinů v anxiolytické i hypnotické indikaci. Nedoporučuje se léčba vazodilatancií a nootropiky pro riziko vzniku zmatenosti nebo kardiovaskulárních komplikací (23). Prospěšné může být podání inhibitorů acetylcholinesterázy (donepezil, rivastigmin, galantamin). Byly publikovány dobré výsledky bez výrazných nežádoucích účinků při léčbě demence u PN donepezilem (12). Úspěšný byl donepezil též v léčbě psychotických komplikací PN (3). Bullock a Cameron (4) uvádějí sérii pěti kauzistik léčby demence při PN rivastigminem. Zjistili dobrý efekt i snášenlivost za podmínek užití iniciačních nízkých dávek s pomalým navyšováním. Kromě účinku na kognici měl rivastigmin pozitivní vliv na zrakové halucinace. Z pohledu inhibice jednotlivých izoform cholinesteráz se zdá pro dlouhodobou léčbu parkinsoniků nevhodnější rivastigmin, který je vysoce selektivní pro G1 izoformu. Donepezil blokuje převážně izoformy G2 a G4, pouze mírně G1, což může být spojeno s extrapyramidovými nežádoucími účinky a narušením spánku (4).

Deprese

Depresivní porucha je častou psychickou komplikací PN. Asi v jedné třetině případů deprese předchází motorickým příznakům. Hloubka deprese nekoreluje s tíží

Tabulka 1. Psychické komplikace PN

Psychická komplikace	Výskyt
Kognitivní deficit	30–60%
Demence	10–20%
Deprese	30–70%
Úzkost	40%
Poruchy spánku	až 80%
Psychotické příznaky	20–30%
Bradyfrenie (zpomalené myšlení)	neuveдено

motorického postižení. Slaughter et al. (24) analyzovali 45 studií zabývajících se výskytem depresivní poruchy u PN v letech 1922–1998. Zjistili prevalenci 31 %. Nejčastějšími příznaky deprese byly apatie, psychomotorická retardace, zhoršení paměti, pesimismus a suicidální myšlenky se suicidálním chováním. Akineze, hypomimie, flekční držení trupu a ztráta libida se podobají depresivním příznakům. Včasné a správné stanovení diagnózy depresivní poruchy při rozvinuté PN proto nemusí být vždy snadné. Neléčená deprese vede u těchto nemocných k narušení spolupráce při léčbě a rehabilitaci, snížení soběstačnosti, negativnímu ovlivnění motorických příznaků a zhoršení kvality života. Rizikem je možnost suicidálního jednání. Mánie se vyskytuje u Parkinsonovy choroby zřídka a většinou je způsobena dopaminergní léčbou.

V léčbě deprese používáme antidepresiva ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) (8). Vhodné jsou zejména citalopram a sertralin z důvodu minimální inhibice cytochromoxidázového systému CYP450, izoenzymu 2D6 a tím malého rizika farmakokinetických interakcí a také díky své receptorové čistotě. V literatuře nacházíme studii doložený dobrý efekt citalopramu bez zhoršení motorických příznaků. Popsáno bylo zhoršení motorických příznaků PN po podání fluoxetinu a paroxetinu (26). Nevýhodou je třes a další extrapyramidové projevy vyskytující se vzácně jako nežádoucí účinek SSRI. Z tohoto pohledu mohou SSRI parkinsonské příznaky zhoršit nebo vyvolat. Tyto případy jsou poměrně řídké a rozhodně nedosahují rizika spojeného s podáváním jiných antidepresiv. Možným vysvětlením je vzájemný vztah serotoninergního a dopaminergního systému v nigrostriální oblasti. Antidepresiva se serotoninergním účinkem, včetně klomipraminu, nelze kombinovat se selegilinem pro možnost vzniku serotoninového syndromu, hypertenzní krize a extrapyramidových nežádoucích účinků. Marsh (16) však uvádí, že většina nemocných tyto kombinace dobře snáší. Dodržet se musí též potřebná vymývací perioda. Na empirickém základě je podáván tianeptin v dávce 12,5 mg třikrát denně (1).

Bupropion SR (forma s prodlouženým vylučováním léku) je doporučován v léčbě deprese u PN. Bupropion je blokátorem zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu. Vzhledem k účinku na dopamin by neměl zhoršovat parkinsonský tremor. Forma SR při zachování kontraindikací nevykazuje vyšší riziko epileptických záchvatů než ostatní moderní antidepresiva (20). Duální serotoninergní a noradrenergní efekt venlafaxinu je výhodný u nemocných PN, protože se u nich vyskytuje deficit těchto neurotransmiterů. Vzestup krevního tlaku jako potenciální nežádoucí účinek venlafaxinu může přinést užitek u parkinsoniků s hypotenzí (24).

Antidepresiva ze skupiny inhibitorů monoaminoxidázy (MAO) mohou reagovat s levodopou za vzniku hypertenzní krize. Používá se však reverzibilní selektivní inhibitor MAO-A moclobemid v doporučené dávce 300 mg pro die (1). Pro svůj dopaminergní účinek je přímo v léčbě PN používán ireverzibilní selektivní inhibitor MAO-B se-

legilin. V dávkách nad 20 mg denně ztrácí svou selektivitu a má antidepresivní účinek. V léčbě deprese u PN byla použita i kombinace moclobemidu s malou dávkou selegilinu (10 mg denně). Tato kombinace je nebezpečná pro riziko vzniku serotoninového syndromu a hypertenzní krize, nezbytné je pomalé dávkování a dieta chudá na tyramin.

Mírné příznaky deprese může upravit extrakt z třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*). Kombinace třezalky a sertralinu zvyšuje dopaminergní efekt antiparkinsonské medikace (12).

Tricyklická antidepresiva (TCA) jsou účinná při léčbě deprese u PN, v současné době je však v této indikaci nepoužíváme. Účinnost a dobrá snášenlivost byla prokázána studii u imipraminu, desipraminu a nortriptylinu (14). Zkušenosti jsou s léčbou amitriptylinem a dosulepinem. Tricyklicka mohou narušovat absorpci levodopy (26). Použití TCA je vzhledem ke spektru nežádoucích účinků limitováno u starších a tělesně nemocných pacientů. Nebezpečnými nežádoucími účinky TCA u této skupiny nemocných jsou především posturální hypotenze, synkopy a pády v důsledku adrenolytického působení a poruchy paměti nebo delirium na podkladě anticholinergního působení.

Z thymoprofylaktik u nemocných s Parkinsonovou chorobou upřednostňujeme karbamazepin (26). Lithium a valproát sodný mohou i v terapeutických dávkách způsobit třes, který je těžko odlišitelný od primárního parkinsonského tremoru.

Elektrokonvulzivní terapie (ECT) je v léčbě deprese účinná a přechodně zlepšuje motoriku. Antidepresivní účinek ECT v léčbě deprese při PN je výrazný, ale často jen krátkodobý a byly rovněž zaznamenány případy deliria indukovaného elektrokonvulzivní terapií (24). ECT lze použít přímo v léčbě PN, efekt však bývá pouze dočasný (2).

Popsán je antidepresivní efekt některých agonistů dopaminu (pramipexol, pergolid).

Důležité místo v léčbě deprese zaujímá psychoterapie.

Úzkost

Anxieta často doprovází průběh onemocnění. Při PN se komorbidně vyskytuje panická porucha, generalizovaná úzkostná porucha a fobické poruchy (15). Úzkost provází také další psychické komplikace PN, nejčastěji depresi, psychotické příznaky, ale i demenci. Při výrazné fluktuaci se objevuje masivní epizodická úzkost charakteru panické ataky v hypodopaminergním „off“ stavu.

Na přechodnou dobu lze užít k potlačení úzkosti nižší dávky benzodiazepinů. V žádném případě je však nepodáváme dlouhodobě pro riziko vzniku návyku. U starších pacientů benzodiazepiny negativně ovlivňují kognitivní funkce. Příležitostně mohou benzodiazepiny působit proti účinku L-DOPA (26). U parkinsoniků nejsou benzodiazepiny vhodné též pro možnou sedaci, indukci deliria či desinhibici.

Nebenzodiazepinové anxiolytikum hydroxyzin působí dobře proti úzkosti, může však sedovat nebo vyvolat zmatenost. Proto hydroxyzin podáváme intermitentně a v co

nejnižší účinné dávce, kterou může být již 6,25 mg jednorázově (15). Pro zvládnutí chronické úzkosti nebo úzkosti spojené s depresí je vhodné použít antidepresiva ze skupiny SSRI. Úzkostní pacienti někdy hůře snášejí lehce aktivující antidepresiva jako fluoxetin, venlafaxin a bupropion (15).

Z nefarmakologických strategií se osvědčila relaxace, podpůrná psychoterapie a postupy zahrnující tělesné cvičení.

Psychotické příznaky

Psychotické příznaky se objeví u 20–30% nemocných a většinou souvisejí s antiparkinsonskou léčbou. Zvýšené riziko přináší zejména kombinace léků užívaných v léčbě PN a přítomnost demence. Vyskytují se též u pacientů, kteří nedodržují doporučené dávkování antiparkinsonik. Vývoj psychotických příznaků často začíná výskytem živých snů, nočních děsů a nočních můr. Nejčastěji se objevují zrakové halucinace nebo iluze a paranoidně perzekuční blud. Obraz halucinací objevujících se při PN je zcela osobitý. Na rozdíl od halucinací v rámci schizofrenie jsou tyto měnlivé a v počátku se objevují na velmi krátkou dobu. Sluchové halucinace se vyskytují méně často, ale většinou společně se zrakovými. Objevují se též bludné paranoidní představy a stavy zmatenosti (13).

Při výskytu psychotických příznaků v první řadě redukuje velmi častou přídatnou medikaci, vysazujeme vazoaktiva, nootropika a benzodiazepiny. V dalším kroku se zaměříme na léky používané v terapii PN. Snížení dávky nebo úplné vysazení provádíme v pořadí: anticholinergika, IMAO-B, amantadin a agonisté dopaminu. Při přetrvávání obtíží po těchto úpravách nastavíme pouze minimální účinnou dávku L-DOPA. Také podání tohoto preparátu po jídle zpomaluje jeho absorpci a může tak zmírnit psychické komplikace. Pokud popsané úpravy antiparkinsonské medikace nedostačují, přistupujeme k nasazení antipsychotik. Při zhoršení motorických obtíží znovu opatrně nasazujeme antiparkinsonika v opačném pořadí, než jaké bylo posáno při vysazování (26).

Léčba klasickými antipsychotiky je u PN absolutně kontraindikována. Při jejich podání může vzniknout akinetická krize a neuroleptický maligní syndrom.

Lékem volby jsou atypická antipsychotika s malou pohotovostí ke vzniku EPS. Atypická antipsychotika, na rozdíl od klasických, dobře kontrolují halucinace a další psychotické příznaky bez zhoršení základního onemocnění (27). Minimální výskyt EPS vykazuje klozapin. Doporučená iniciační dávka klozapinu v této indikaci je 12,5 mg denně s pozvolným navýšením. V některých případech je dostatečná velmi malá dávka 6,25–25 mg denně (12). Dávky nad 100 mg pro die jsou spojeny s vyšším výskytem nežádoucích účinků a zhoršením motoriky. Klozapin u parkinsoniků vedle potlačení psychotických příznaků zlepšuje dyskinezy a dystonie, akatizii a fluktuaci motoriky (25). Užitek mohou mít pacienti s PN z pozitivního účinku klozapinu na tremor (5, 11). Riziko agranulocytózy je při dodržení monitorovacího systému LEX-SYS 0,38% a mortalita při této komplikaci poklesla

Tabulka 2. Nejvhodnější psychofarmaka pro terapii psychických komplikací PN

Psychická komplikace	Medikace
Demence	rivastigmin, donepezil
Deprese	SSRI – citalopram, sertralin inhibitory MAO – moclobemid, selegilin další antidepressiva – bupropion, venlafaxin, ECT
Úzkost	hydroxyzin přechodně nižší dávky benzodiazepinů při dlouhodobé léčbě vhodnější SSRI
Psychotické příznaky	úprava antiparkinsonské medikace klozapin quetiapin, olanzapin risperidon, sulpirid
Poruchy spánku	zopiklon, zolpidem přechodně nitrazepam, tiaprid amitriptylin (při močové urgenci)

až na 2–3%. Podobným farmakologickým profilem bez rizika vzniku hematologických komplikací je quetiapin. Tento preparát je charakterizován minimem nežádoucích účinků. Doporučená iniciační dávka je 6,25 mg denně (15). Většinou jsou třeba dávky nad 100 mg denně (12). Účinným a dobře snášeným antipsychotikem je olanzapin. Začínáme s dávkou 1,25 mg pro die (15) a počínáme si velmi opatrně, protože i olanzapin může zhoršovat parkinsonské příznaky (6, 22). O užití risperidonu v léčbě psychóz při PN jsou rozporuplné zprávy. Někteří autoři risperidon pro vysoký výskyt extrapyramidových nežádoucích účinků v této indikaci přímo nedoporučují (6). Pokud lék použijeme, opatrně titrujeme od dávky 0,125 mg denně, nejlépe preparátem ve formě roztoku (15). Popsán byl efekt malé dávky risperidonu v léčbě levodopou indukované dyskinezy (18). Lékem volby při výskytu psychotických příznaků při PN je tedy klozapin (22). Eventualitou jsou quetiapin a olanzapin, méně vhodný je risperidon. Někteří autoři (8) doporučují pouze quetiapin nebo klozapin. Malou pohotovost k EPS vykazuje též sulpirid. Všechna atypická antipsychotika však musíme používat opatrně vzhledem k jejich potenciálnímu negativnímu účinku na motorické příznaky (17).

Při současném výskytu demence jsou psychotické příznaky dobře ovlivnitelné inhibitory acetylcholinesterázy (3, 4).

Zajímavé je, že antipsychoticky může působit ondansetron, vysoce selektivní antagonist serotoninových 5-HT₃ receptorů, používaný jako antiemetikum při cytotoxické chemoterapii a radioterapii. Může se uplatnit také anxiolyticky a v léčbě pooperačních stavů agitovanosti (15).

K tlumení akutního neklidu je vhodný tiaprid v injekční formě nebo v kapkách.

Literatura

- Allain H, Schuck S, Mauduit N. Depression in Parkinson's disease. *BMJ* 2000; 320: 1287–1288.
- Andersen K, Balldin J, Gottfries CG, et al. A double-blind evaluation of electroconvulsive therapy in Parkinson's disease with „on-off“ phenomena. *Acta Neurol Scand* 1987; 76: 191–199.

Je třeba odlišit tardivní dyskinezi při terapii neuroleptiky od dopaminem indukované dyskineze při dlouhodobé léčbě levodopou nebo od vzácné spontánní dyskineze (19, 21).

Poruchy spánku

U pacientů s PN se objevuje řada nočních problémů spojených se základním onemocněním a antiparkinsonskou terapií. Rušivě ve spánku působí zvýšený svalový tonus, pohyby, svalové kontrakce, myoklonické záškuby nebo epizody třesu. Je známo, že Parkinsonova nemoc ovlivňuje cirkadiánní rytmicitu. Setkáváme se ale i s prostou insomnií.

V léčbě nespavosti dáváme přednost hypnotikům III. generace (zopiklon, zolpidem) s minimem nežádoucích účinků a bez většího rizika vzniku závislosti. V některých případech se nelze vyhnout podání benzodiazepinového hypnotika (nitrazepam) nebo přiměřené dávky tiapridu. Marsh (16) udává dobrý efekt malé dávky (25–100 mg) trazodonu na noc. Růžička (23) popisuje úspěšné podávání amitriptylinu ve večerní dávce 25–50 mg při insomnií a nočních problémech s močovou urgencí. Předpokladem je vyloučení urologického onemocnění. Základem léčby je dodržování zásad spánkové hygieny.

Zpomalené myšlení při PN se nazývá *bradyfrenie*. Skládá se z příznaků jako je apatie, zpomalené využití dříve získaných znalostí („psychická akineze“) a poruchy pozornosti (23). Je popsána pozitivní korelace mezi noradrenergními metabolity a kognitivním výkonem u bradyfrenie, která naznačuje souvislost apatie s deficitem v katecholaminergních cestách a v locus coeruleus. Chatterjee a Fahn (9) přináší kazuistiku 82letého nemocného s PN, u kterého ustoupila apatie při léčbě 5 mg methylfenidátu denně.

Souhrnně jsou léky používané při léčbě psychických komplikací PN uvedeny v tabulce 2.

Závěr

Parkinsonova nemoc je spojena s dalšími poruchami včetně psychických komplikací. Při jejich výskytu v první řadě musíme zhodnotit antiparkinsonskou terapii a vysadit neopodstatněné přídatné léky. V současné době již máme k dispozici psychofarmaka, která jsou vhodná pro léčbu psychických komplikací PN a nezhoršují její příznaky.

Naše sdělení bylo zaměřeno na farmakoterapii psychických komplikací Parkinsonovy nemoci. Vedle medikace je nezbytná psychoterapie, edukace a spolupráce s rodinou. Důležitou roli hrají podpůrné skupiny nemocných a jejich rodinných příslušníků.

Parkinsonova nemoc, ostatně jako většina neurodegenerativních onemocnění, vyžaduje interdisciplinární spolupráci neurologů a psychiatrů.

- Bergman J, Lerner V. Successful use of donepezil for the treatment of psychotic symptoms in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25: 107–110.
- Bullock R, Cameron A. Rivastigmine for the treatment of dementia and visual hallucinations associated with Parkinson's disease: a case series. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 258–264.

5. Friedman JH, Factor SA. Atypical antipsychotics in the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15: 201-211.
6. Friedman JH, Ott BR. Should risperidone be used in Parkinson's disease? (letter). *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10: 473-474.
7. Goldman SM, Tanner C. Etiology of Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E eds. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 3rd ed. Baltimore, Md: Lippincott-Williams and Wilkins, 1998: 133-158.
8. Guttman M, Kish SJ, Furukawa Y. Current concepts in the diagnosis and management of Parkinson's disease. *CMAJ* 2003; 168: 293-301.
9. Chatterjee A, Fahn S. Methylphenidate treats apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14: 461-462.
10. Jankovic J, Marsden CD. Therapeutic strategies in Parkinson's disease. In: *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Baltimore, Md: Urban & Schwarzenberg, 1988: 95-119.
11. Jansen ENH. Clozapine in the treatment of tremor in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1994; 89: 262-265.
12. Jost WH, Brück C. Drug interactions in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol* 2002; 249 (Suppl 3): 24-29.
13. Korczyn AD. Hallucinations in Parkinson's disease. *Lancet* 2001; 358: 1031-1032.
14. Kremer J, Starkstein SE. Affective disorders in Parkinson's disease. *Int Review Psychiatry* 2000; 12: 290-297.
15. Marsh L. Anxiety disorders in Parkinson's disease. *Int Rev Psychiatry* 12; 2000: 307-318.
16. Marsh L. Neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease. *Psychosomatics* 2000; 41: 15-23.
17. Marsh L, Lyketsos C, Reich SG. Olanzapine for the treatment of psychosis in patients with Parkinson's disease and dementia. *Psychosomatics* 2001; 42: 477-481.
18. Meco G, Fabrizio E, Alessandri A, et al. Risperidone in levodopa induced dyskinesiae (letter). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 135.
19. Látalová K, Pidrman V, Bouček J. Tardivní dyskineze - patofyziologie a klinické projevy. *Neurologie pro praxi* 2002; 3: 156-159.
20. Pidrman V. První zkušenosti s užitím blokátorů zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu v léčbě deprese. *Psychiatrie pro praxi* 2002; 3: 35-37.
21. Pidrman V, Látalová K, Bouček J. Tardivní dyskineze - rizikové faktory a vlastní zkušenosti s léčbou. *Psychiatrie pro praxi* 2002; 3: 206-212.
22. Poewe W, Seppi K. Treatment options for depression and psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol* 2001; 248 (Suppl 3): III 12-21.
23. Růžička E, Roth J, Kaňovský P, et al. Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy. Praha: Galén 2000; 290.
24. Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D, Holmes SE, Martens MP. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13: 187-196.
25. Švestka J. Clozapin. Praha: Maxdorf 1998; 155.
26. Taylor D, McConnell H, McConnell D, et al. *The Maudsley Prescribing guidelines*. 6th ed. London: Martin Dunitz Ltd 2001; 221.
27. Van De Vijver DA, Roos RA, Jansen PA, Porsius AJ, De Boer A. Use of antipsychotics in Parkinson's disease in daily practice. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 551.