

# PSYCHOTICKÁ PORUCHA V PRIEBEHU ROZTRÚSENEJ SKLERÓZY

souborný článek

Radovan Hrubý

Psychiatrická ambulancia, Martin

**Kontaktní adresa:**

MUDr. Radovan Hrubý, PhD.  
Psychiatrická ambulancia  
A. Kmeťa 42  
036 01 Martin  
Slovenská republika  
e-mail: radhru@gmail.com

## SÚHRN

### Hrubý R. Psychotická porucha v priebehu roztrúsenej sklerózy

Roztrúsená skleróza je najčastejšie sa vyskytujúcim demyelinizačným ochorením. Okrem typických neurologických príznakov sa u pacientov trpiacich na roztrúsenú sklerózu často stretávame aj s neuropsychiatrickými komplikáciami. Jednou z najzávažnejších je psychotická porucha. Jej výskyt v priebehu roztrúsenej sklerózy je vzácny a vyznačuje sa určitými klinickými špecifikami. Prejavuje sa najmä pozitívnymi psychotickými príznakmi, negatívne psychotické príznaky sú vzácne, vyznačuje sa relatívne nízkym výskytom relapsov a relatívne dobrou odpoveďou na antipsychotickú liečbu. Predpokladá sa, že spoločným článkom v patogenéze demyelinizačných ochorení a psychózy by mohlo byť neurovývojové poškodenie bielej hmoty mozgov. Štrukturálna a funkčná integrita bielej hmoty je predpokladom správneho fungovania neuronálnych okruhov. Preto poškodenie/dysfunkcia bielej hmoty môže viesť k závažným neurobehaviorálnym poruchám.

**Kľúčové slová:** psychóza, roztrúsená skleróza, biela hmota mozgová, neuropsychiatria.

## SUMMARY

### Hrubý R. Psychosis during the course of multiple sclerosis

Multiple sclerosis is the most frequently occurring demyelinating disorder. Besides typical neurological symptoms, neuropsychiatric complications are very often seen in patients suffering from multiple sclerosis. Within these complications, psychosis belongs among the most serious. It occurs very rarely and when present, it goes usually with some specific clinical features. It is typically manifested with positive psychotic symptoms, negative psychotic symptoms are rare, relapses are relatively infrequent and treatment response is relatively good. It is hypothesized, common element of the pathogenesis in both demyelinating disorder and psychosis could be neurodevelopmental damage to the white matter. Structural and functional integrity of the white matter is of critical importance for an adequate functioning of neuronal circuits. Therefore, damage/dysfunction of the white matter could lead to serious neurobehavioral disturbances.

**Key words:** psychosis, multiple sclerosis, brain white matter, neuropsychiatry.

## ÚVOD

Roztrúsená skleróza (RS) je najčastejším demyelinizačným ochorením. Vytvárajúca príčina je neznáma, ale predpokladá sa, že ide o imunitne sprostredkovanú poruchu u jedincov s genetickou predispozíciou. Heterogenita klinických prejavov, patologických nálezov a odlišností v MRI (magnetická rezonancia) obraze svedčí pre viac patogenetických mechanizmov.<sup>3</sup> Pre klinický obraz RS je charakteristická prítomnosť prejavov poškodenia bielej hmoty, pričom tieto príznaky sú veľmi často topicky nesúvisiace. Bežnými príznakmi RS bývajú poruchy zraku, vertigo, parestézie, slabosť končatín, instabilita postoja, inkontinencia alebo impotencia. Typický býva menlivý klinický obraz, ktorý vyplýva z rôzneho stupňa poškodenia a meniacej sa lokalizácie demyelinizačných ložísk v jednotlivých štádiách ochorenia.<sup>15</sup> Okrem týchto príznakov sa v priebehu RS často vyskytujú aj príznaky neuropsychiatrické. Ich výskyt je známy pomerne dlho, no len v poslednej dobe sú podrobované detailnejšej analýze.<sup>17</sup> Ako najčastejšie sa uvádzajú kognitívne a mnestické poruchy, ďalej depresia, eufória, emočná labilita, demencia, a zriedkavejšie aj delirantné stavy a psychózy.<sup>3</sup> Rozvoj psychózy v priebehu RS sa uvádza ako vyslovene vzácný. Možno aj generalizovať, že v porovnaní s afekciami typicky spájanými s dysfunkciou šedej hmoty mozgovej (napr. epilepsia) sú psychotické poruchy pri postihnutí bielej hmoty (RS, leukoencefalopatie apod.) vzácnejšie. Psychózu možno definovať ako závažnú duševnú poruchu vedúcu k narušeniu integrity osobnosti, poruche kontaktu s realitou a narušenému sociálnemu fungovaniu. V neuropsychiatrickej literatúre sa zvykne psychóza definovať aj ako syndróm rôznej etiológie charakterizovaný výskytom bludov a halucinácií pri neprítomnosti výraznejšej kognitívnej dysfunkcie alebo zmätenosti.<sup>19</sup>

## PSYCHÓZA AKO PORUCHA BIELEJ HMOTY MOZGOVEJ

Predpokladá sa, že možným článkom spájajúcim psychotickú poruchu a demyelinizačné ochorenie môže byť neurovývojové (napr. vírusové, imunitné) poškodenie vo včasných štádiách vývoja vedúce k funkčnému alebo štrukturálnemu narušeniu bielej hmoty mozgovej, pričom ku klinickým prejavom dôjde až v neskorších štádiách života.<sup>6</sup> Na možnú súvislosť medzi manifestáciou psychotických príznakov a dysfunkciou/poškodením bielej hmoty poukazujú niektoré zistenia u schizofrénnych pacientov. Nové poznatky v tejto oblasti priniesli nové zobrazovacie metódy mozgu odvodené najmä od MRI. O zmenách stavu bielej hmoty u pacientov so schizofréniou svedčia napr. nálezy zníženej koncentrácie myo-inozitolu (marker dysfunkcie alebo úbytku oligodendroglie) pri použití vodíkovej magnetickej rezonančnej spektroskopie (H-MRS),<sup>2</sup> ale aj poruchy mikroštruktúry bielej hmoty vo frontálnych a temporo-okcipitálnych mozgových oblastiach detekované pri použití metódy DWI (angl. diffusion-weighted imaging).<sup>1</sup> Nové zistenia prináša metóda DTI (angl. diffusion tensor imaging) umožňujúca vizualizovať

a hodnotiť jednotlivé dráhy tvorené nervovými vláknami. S jej využitím boli pozorované abnormality fronto-temporálnych a niektorých ďalších nervových dráh u pacientov so schizofréniou.<sup>16</sup> Na možnú súvislosť medzi poškodením bielej hmoty a psychotickými prejavmi poukazujú aj afekcie spojené s poškodením bielej hmoty, ktoré sa môžu manifestovať aj ako psychóza. Ide okrem roztrúsenej sklerózy napr. aj o adultnú formu vzácneho demyelinizačného ochorenia – metachromatickej leukodystrofie vyznačujúcej sa centrálnymi parézami, hypotóniou, šlachovou areflexiou a aj psychotickými príznakmi.<sup>15</sup> Z ďalších ochorení postihujúcich bielu hmotu sa psychóza môže vyskytovať aj pri hereditárne podmienenej adrenoleukodystrofii, ale aj karentne podmienenej leukoencefalopatii pri deficícii vitamínu B12.<sup>8</sup>

## KLINICKÉ PREJAVY PSYCHÓZY V PRIEBEHU ROZTRÚSENEJ SKLERÓZY

Súčasný výskyt psychózy a RS možno označiť ako vzácný a väčšina referencií o výskyt psychózy v priebehu RS má charakter kazuistik.<sup>14</sup> Predpokladá sa, že na rozvoj psychózy v priebehu RS má vplyv lokalizácia demyelinizačných ložísk. Poukazujú na to rozdiely v MRI nálezoch medzi pacientami so súčasným výskytom psychózy pri RS a pacientami s RS bez psychózy. V skupine pacientov s psychózou boli častejšie identifikované ložiská, ktoré postihovali temporálne rohy komorového systému. Tento nález podporujú aj zistenia, ktoré ukázali, že ložiská postihujúce temporálne rohy postranných mozgových komôr boli spojené s výskytom bludov.<sup>3,7</sup> Vo všeobecnosti sa na základe doterajších poznatkov a pozorovaní predpokladá, že psychóza pri RS má odlišný charakter ako schizofrénia. Vyznačuje sa neskorším začiatkom, rýchlejšim priebehom, menším počtom relapsov a lepšou prognózou.<sup>14</sup> Feinstein<sup>6</sup> vo svojom prehľade sumarizuje, že hodnotenie psychóz (vyvolávajúcich faktorov, priebehu, typických prejavov a pod.) v priebehu RS je problematické. Vzhľadom k ich vzácnemu výskytu nemáme k dispozícii epidemiologické štúdie, ktoré by priniesli dostatočne spoľahlivé informácie o ich vzťahu a spoločnom výskyt s RS. U pacientov s výskytom psychózy v priebehu RS pozoroval, že psychotické príznaky sa objavovali s oneskorením, dochádzalo k nim priemerne po 8 rokoch od manifestácie neurologických príznakov, priemerný vek pacientov pri ich vzniku bol 36 rokov a približne v 60 % prípadov sa manifestovali bez exacerbácie neurologickej symptomatiky. Klinický obraz psychózy v priebehu RS môže nadobúdať rôzne podoby: paranoidne-halucinatórna psychóza, akútna paranoidná psychóza, ale aj psychóza s obrazom katatónie a podobne.<sup>5,18,21</sup> Podrobnejší rozbor psychotických príznakov u pacientov s RS realizovali v známej klinickej štúdii Feinstein a spol.<sup>7</sup> Zistili, že v súbore pacientov s psychózou v priebehu RS sa až v 60 % prípadov vyskytovali nešpecifické perцепčné poruchy a elementárne halucinácie. Auditórne halucinácie druhej osoby a vizuálne halucinácie identifikovali u 20 % pacientov. Častý bol aj výskyt bludov – bludy kontrolovanosti a bludy so

sexuálnym a fantastickým obsahom sa vyskytovali u jednej tretiny a bludy vzťahovosti u jednej pätiny pacientov. Detailnejší popis a analýza psychotických príznakov v priebehu RS však naďalej zostávajú limitované, keďže vychádzajú najmä z pozorovaní jednotlivých prípadov a relatívne malých súborov pacientov. S prihliadnutím k doteraz získaným poznatkom možno predbežne sumarizovať, že v klinickom obraze často dominujú bludy (najmä s perzekučným obsahom) a často aj príznaky, ktoré nie sú typické pre tzv. primárne psychotické poruchy (napr. čuchové a vizuálne halucinácie). Celkovo sa ukazuje, že pacient trpiaci na RS, u ktorého došlo k rozvoju psychózy, sa prejaví najčastejšie jedným z tzv. pozitívnych psychotických príznakov (napr. bludy, halucinácie). Výskyt tzv. negatívnych psychotických príznakov (napr. oploštenie afektivity, apatia) je vzácnosťou. Podľa kritérií MKCH-10 klinický obraz zodpovedá najmä organickej bludovej poruche, organickej halucinóze alebo organickej katatónnej poruche.<sup>6</sup> Vo vzťahu k identifikácii rizikových faktorov rozvoja psychózy v priebehu RS je literatúra taktiež limitovaná a poznatky len parciálne. Ako pomerne dobre asociované s rozvojom psychózy sa uvádzajú lokalizácia ložísk v temporálnych lalokoch (viď vyššie) alebo narušenie fronto-limbických nervových dráh.<sup>3,7,8,22</sup> Predpokladá sa, že dôležitým faktorom pre vznik psychózy by mohla byť kombinácia typu a lokalizácie patologických zmien bielej hmoty spolu s kritickým časovým intervalom, kedy k nim dochádza. Ukazuje sa, že s rozvojom psychózy sú asociované najmä ložiská difúznejšieho charakteru, a predovšetkým tie, ktoré postihujú fronto-temporálne oblasti s rozvojom patologických zmien vo včasných štádiách života.<sup>25</sup>

Z hľadiska klinickej praxe je dôležitým faktom možnosť indukcie psychotických príznakov vplyvom liečby základného ochorenia, ktorá je v súčasnosti predovšetkým imunomodulačná. Najviac psychiatrických komplikácií v priebehu liečby vyvoláva kortikosteroidná terapia, a to najmä na začiatku liečebného cyklu alebo pri zvýšení dávky. Spomedzi nežiaducich psychiatrických účinkov sa však výskyt psychózy indukovanej podávaním kortikosteroidov v porovnaní s ostatnými uvádza ako zriedkavejší.<sup>24</sup> Z ďalších farmakologických modalít pri liečbe RS sa pripúšťa vznik psychózy ako možného nežiaduceho účinku aj pri použití interferónov ( $\beta 1a$  a  $\beta 1b$ ), glatiramer acetátu alebo cytostatík (napr. cyklofosfamid), jej výskyt sa však označuje ako mimoriadne vzácný.<sup>10,11,20</sup> V týchto prípadoch sa doporučuje podľa závažnosti stavu zväziť nasadenie antipsychotickej liečby a vysadiť/zmeniť typ imunomodulačnej liečby (kortikosteroidná liečba sa vysadzuje postupným znižovaním dávky). Základné charakteristiky psychózy pri RS ukazujú tab. 1.

Tab. 1. **Typické znaky psychózy v priebehu roztrúsenej sklerózy**

- Ojedinelý, vzácný výskyt
- Prevažujú pozitívne psychotické príznaky
- Negatívne psychotické príznaky sú zriedkavé
- Relatívne menej relapsov
- Relatívne dobrá prognóza
- Vznik potenciálne indukovaný kortikosteroidnou liečbou
- Relatívne dobrá odpoveď na antipsychotickú liečbu

## LIEČBA

V súčasnosti nemáme k dispozícii spoľahlivé a jednoznačne formulované terapeutické postupy pre liečbu psychózy v priebehu RS. Samozrejmosťou by mala byť antipsychotická liečba, k dispozícii však máme len obmedzený počet systematických štúdií skúmajúcich použitie antipsychotík pri tomto type porúch.<sup>4</sup> Je známe, že pacienti s RS sa vyznačujú zvýšenou citlivosťou k rozvoju vedľajších účinkov pri antipsychotickej liečbe. Butyrofenóny môžu u pacientov s RS vzhľadom k svojmu vysokému potenciálu k vyvolaniu extrapyramídových reakcií viesť k závažnému zhoršeniu porúch rovnováhy a mobility. Fenotiazíny sa vyznačujú nižším rizikom extrapyramídových príznakov, ale nedoporučujú sa vzhľadom k svojim anticholinérgnym účinkom, ktoré môžu u pacientov s RS zvyrazňovať poruchy zraku a vyprázdňovania čriev a močového mechúra.<sup>6</sup> Celkovo je odborná literatúra zaoberajúca sa antipsychoticou liečbou u pacientov s RS limitovaná. Vzhľadom k bezpečnostnému profilu väčšina autorov doporučuje použitie atypických antipsychotík, pričom referencie o ich úspešnej aplikácii majú prevažne charakter kazuistik.<sup>9,13,14,21</sup> Na základe doterajších skúseností však jednoznačné doporučenia pre použitie konkrétneho typu atypického antipsychotika v závislosti od klinického stavu, ani dĺžku jeho podávania neexistujú. Vyplýva z nich, že v liečbe psychóz u pacientov s RS treba postupovať individuálne s ohľadom na celkový stav a príznaky pacienta, opatrne titrovať dávku a prihliadať na profil možných nežiaducich účinkov konkrétneho atypického antipsychotika. Vo vzťahu k použitiu elektrokonvulzívnej liečby sa uvádza, že prítomnosť demyelinizačného ochorenia je jej kontraindikáciou.<sup>12</sup> Zaujímavosťou sú sporadické referencie o prípadoch, keď zvýšenie dávky kortikosteroidov (liečba kortikosteroidmi môže indukovať/exacerbovať psychotické príznaky) viedlo k zmierneniu psychotických symptómov rezistentných k štandardnej antipsychotickej liečbe.<sup>23</sup>

## ZÁVER

Napriek vyššie uvedeným poznatkom sú hlbšie súvislosti medzi poškodením bielej hmoty a psychózou nejasné. Doterajšie nálezy nie sú konzistentné, napr. poruchy bielej hmoty nenachádzame u všetkých pacientov so schizofréniou, ani nedokážeme spoľahlivo posúdiť ich pôvod a význam pre patogézu psychózy. Možné súvislosti sú o to komplikovanejšie, že súčasný výskyt demyelinizačného ochorenia a psychózy je vyslovene vzácný. Napriek tomu je význam bielej hmoty mozgovej pre reguláciu neurobehaviorálnych prejavov nesporný. Jej anatomická komplexita formujúca dôležité subkortikálne okruhy je štruktúralne-funkčným základom široko distribuovaných sietí spájajúcich neuronálne populácie všetkých mozgových oblastí. Bez jej správnej funkčnosti a štruktúrálnej integrity nie je možná správna funkcia žiadneho mozgového okruhu a môže dochádzať k dysfunkcii rozsiahlych hemisferálnych regiónov. Práve preto môžu byť poškodenia/poruchy bielej hmoty spojené s výraznými neurobehaviorálnymi následkami (demencia, mentálna retardácia, poruchy nálady, zmeny osobnosti, psychózy apod.).<sup>8</sup>

Psychotická porucha v priebehu roztrúsenej sklerózy je jej závažnou neuropsychiatrickou komplikáciou. Psychiatrické a behaviorálne poruchy v priebehu neurologických ochorení sú častými a závažnými faktormi, ktoré výrazne

modifikujú ich klinický obraz, zreteľne ovplyvňujú výsledky ich liečby a kvalitu života pacientov. Ich výskumom, diagnostikou a liečbou sa zaoberá progresívny neurovedný odbor narastajúceho významu – neuropsychiatria.

## LITERATÚRA

1. Andreone N, Tansella M, Cerini R, Versace A, Rambaldelli G, Perlini C, Dusi N, Pelizza L, Balestrieri M, Barbui C, Nose M, Gasparini A, Brambilla P. Cortical white-matter microstructure in schizophrenia: Diffusion imaging study. *Br J Psychiatry* 2007; 191: 113–119.
2. Chang L, Friedman J, Ernst T, Zhong K, Tsopelas ND, Davis K. Brain Metabolite Abnormalities in the White Matter of Elderly Schizophrenic Subjects: Implication for Glial Dysfunction. *Biol Psychiatry* 2007; 62(12): 1396–1404.
3. Cummings JL, Trimble MR, eds. White matter diseases and inborn errors of metabolism. In: *Neuropsychiatry and behavioral neurology*, 2<sup>nd</sup> ed. Washington, London: American Psychiatric Publishing, Inc; 2002: 205–226.
4. Davids E, Hartwig U, Gastpar M. Antipsychotic treatment of psychosis associated with multiple sclerosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 743–744.
5. Drake ME. Acute paranoid psychosis in multiple sclerosis. *Psychosomatics* 1984; 25: 60–65.
6. Feinstein A. *The clinical neuropsychiatry of multiple sclerosis*. Cambridge: Cambridge University Press; 1999: 80–95.
7. Feinstein A, du Boulay G, Ron MA. Psychotic illness in multiple sclerosis. A clinical and magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 680–685.
8. Filley CM. White-Matter Disorders. In: Fogel BS, Schiffer RB, Rao SM, eds. *Synopsis of Neuropsychiatry*. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins; 2000: 453–468.
9. Georgopoulou E, Bornivelli C, Choustoulakis I, Alivannis P. Psychosis in a multiple sclerosis patient and antipsychotic treatment. *Ann Gen Psychiatry* 2008; 7 (Suppl. 1): S254.
10. Goëb JL, Nicolas G, Even C, Gohier B, Dubas F, Garré JB. Psychiatric side effects of Interferon-Beta-1a/1b in multiple sclerosis: A review. In: *Progress in multiple sclerosis research*. New York: Nova Science Publishers, Inc; 2005: 59–74.
11. Halko J. Cytostatiká. In: Kriška M, ed. *Riziko liekov v medicínskej praxi*. Bratislava: Slovak Academic Press; 2000: 269–285.
12. Hrdlička M. Elektrokonvulzívna liečba a jiné biologické léčebné metody. In: Raboch J, Zvolský P, eds. *Psychiatrie*. Praha: Galén; 2001: 462–466.
13. Hussain A, Belderbos S. Risperidone depot in the treatment of psychosis associated with multiple sclerosis – a case report. *J Psychopharmacol* 2008; 22: 925–926.
14. Jefferies K. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Adv Psychiatr Treat* 2006; 12: 214–220.
15. Jedlička P. Onemocnění bílé hmoty mozkomíšni. In: Jedlička P, Keller O, eds. *Speciální neurologie*. Praha: Galén; 2005: 203–212.
16. Kubicki M, Westin CF, McCarley RW, Shenton ME. The application of DTI to investigate white matter abnormalities in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1064: 134–148.
17. Lisý L. Neuropsychiatrické prejavy pri sclerosis multiplex. *Lek Obz* 2009; 58(9): 383–386.
18. Mendez MF. Multiple sclerosis presenting as catatonia. *Int J Psychiatry Med* 1999; 29(4): 431–435.
19. Moore DP. *Textbook of clinical neuropsychiatry*. London: Arnold; 2001: 285.
20. Pjrek E, Winkler D, Dervic K, Aschauer H, Kasper S. Psychosis as a possible side-effect of treatment with glatiramer acetate. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8(3): 487–488.
21. Reimer J, Aderhold V, Lambert M, Haasen C. Manifestation of multiple sclerosis with paranoid-hallucinatory psychosis. *J Neurol* 2006; 253: 531–532.
22. Reiss JP, Sam D, Sareen J. Psychosis in multiple sclerosis associated with left temporal lobe lesions on serial MRI scans. *J Clin Neurosci* 2006; 13(2): 282–284.
23. Thöne J, Kessler E. Improvement of neuropsychiatric symptoms in multiple sclerosis subsequent to high-dose corticosteroid treatment. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2008; 10(2): 163–164.
24. Warrington TP, Bostwick JM. Psychiatric adverse effects of corticosteroids. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1361–1367.
25. Walterfang M, Wood SJ, Velakoulis D, Copolov D, Pantelis C. Diseases of white matter and schizophrenia-like psychosis. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39(9): 746–756.