



อาการทางประสาทจิตเวชในภาวะสมองเสื่อมที่พบ Lewy bodies และโรคพาร์กินสันที่มีภาวะสมองเสื่อมร่วมด้วย

สุวิทย์ เจริญศักดิ์ พบ.*

บทคัดย่อ

โรคสมองเสื่อมที่มีพยาธิสภาพจาก alpha-synuclein เช่น ภาวะสมองเสื่อมที่พบ Lewy bodies และโรคพาร์กินสันที่มีภาวะสมองเสื่อมร่วมด้วย มีความสำคัญในเวชปฏิบัติทั้งทางจิตเวชและประสาทวิทยา รวมถึงเวชปฏิบัติผู้สูงอายุ โรคกลุ่มนี้มีอาการทั้งด้านระบบการเคลื่อนไหว อาการด้านภาวะการรู้คิด พฤติกรรม อาการด้านระบบประสาทอัตโนมัติ อาการไวต่อผลข้างเคียงจากยารักษาโรคจิตและอาการทางประสาทจิตเวช เช่น ปัญหาการนอนหลับ อาการเห็นภาพหลอน อาการหลงผิด อาการซึมเศร้า อาการวิตกกังวล เป็นต้น

แพทย์ผู้รักษาควรมีความรู้เกี่ยวกับโรคกลุ่มนี้และการดูแลรักษาอาการของผู้ป่วยให้ครบทุกด้าน ให้การดูแลรักษาทั้งแบบไม่ใช้ยาและการรักษาด้วยยา การให้ยารักษาอาการด้านการเคลื่อนไหวเช่น L-dopa อาจทำให้มีอาการทางจิตเพิ่มขึ้น การใช้ยากลุ่ม SSRI เพื่อรักษาอาการซึมเศร้าสามารถทำให้อาการด้านการเคลื่อนไหวเป็นมากขึ้นได้ ดังนั้นการมีความรู้ถึงผลกระทบของการรักษาอาการต่างๆ จะช่วยใช้แพทย์วางแผน ปรับการรักษาผู้ป่วยได้อย่างครอบคลุมเพื่อให้ได้ผลการรักษาดีและไม่ให้เกิดผลเสียในอีกด้านหนึ่ง

คำสำคัญ อาการทางประสาทจิตเวช ภาวะสมองเสื่อม โรคพาร์กินสัน Lewy bodies

วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2555; 57(3): 259-270

* ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ 10700



Neuropsychiatric Symptoms in Dementia with Lewy Bodies and Parkinson's Disease with Dementia

Suwit Charoensak M.D.*

ABSTRACT

Dementia with synucleinopathies, such as dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia, are important in clinical practice of psychiatry and neurology including geriatric practice. The diseases causes motor, cognitive, behavioral, and autonomic dysfunction, neuroleptic sensitivity and neuropsychiatric symptoms such sleep problems, visual hallucination, delusion, depression and anxiety.

Psychiatrists should have knowledge about these diseases and provide treatment in all aspect of patient's symptoms. Treatment includes both non-pharmacological treatment and pharmacological treatment. Pharmacological treatment of motor symptoms such as L-dopa can worsening psychosis. Antidepressant drugs such as SSRI can increase amount of motor disability. Therefore, knowledge about adverse effect of pharmacological treatment of patient's symptoms could help physician in planning and adjusting treatment in order to receiving optimal results and not worsening other symptoms.

Keywords: neuropsychiatric symptoms, dementia, Parkinson disease, dementia with Lewy bodies

J Psychiatr Assoc Thailand 2012; 57(3): 259-270

* Department of Psychiatry, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700

บทนำ

ภาวะสมองเสื่อมที่พบ Lewy bodies (Dementia with Lewy Bodies, DLB) และโรคพาร์กินสันที่มีภาวะสมองเสื่อมร่วมด้วย (Parkinson's disease with dementia, PDD) เป็นภาวะสมองเสื่อมที่แม้จะพบได้ไม่บ่อยเท่าโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer disease, AD) แต่ก็มีผลสำคัญในทางเวชปฏิบัติ โรคทั้งสองมีพยาธิสภาพจาก alpha-synuclein เหมือนกัน จากการศึกษาพบว่า DLB พบประมาณร้อยละ 20 ของโรคสมองเสื่อมทั้งหมด และเป็นโรคสมองเสื่อมที่มีกลุ่มอาการพาร์กินสัน (parkinsonism) ที่พบบ่อยเป็นอันดับแรก¹

ผู้ป่วย DLB และ PDD จะมีอาการด้านพฤติกรรม อาการทางจิต อารมณ์ อาการด้านอารมณ์ที่พบร่วมกับอาการทางด้านความจำและภาวะการรู้คิดบกพร่อง การมีความรู้เกี่ยวกับโรคกลุ่มนี้จะทำให้สามารถให้การวินิจฉัยโรคได้ถูกต้องและรวดเร็ว ซึ่งส่งผลต่อการรักษาโรคและการดำเนินโรค เช่น อาการหนึ่งของ DLB และ PDD คือมีความไวต่อยารักษาโรคจิต (antipsychotic drug) ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมาพบแพทย์ด้วยอาการเห็นภาพหลอน อาการหลงผิด ถ้าจิตแพทย์สามารถให้การวินิจฉัยได้ว่าผู้ป่วยเป็น DLB หรือ PDD การให้ยารักษาโรคจิตที่ถูกต้องจะช่วยลดผลเสียที่จะตามมาได้

Synucleinopathies คืออะไร

Synucleinopathies คือ กลุ่มโรคที่มีความเสื่อมของระบบประสาทเกิดจากพยาธิสภาพที่เหมือนกัน คือมีการสะสมของโปรตีน α -synuclein ในเซลล์ประสาทบริเวณสมองส่วนต่างๆ ทำให้เกิดโรคและอาการทางระบบประสาทได้แก่ ภาวะสมองเสื่อมที่พบ Lewy bodies โรคพาร์กินสัน multiple system atrophy, pure autonomic atrophy เป็นต้น การสะสมของ α -synuclein มีผลต่ออาการของระบบประสาทตามตำแหน่งที่ไปสะสม Synucleins เป็นโปรตีนที่พบได้ในเซลล์ประสาท มีชนิด

α , β , γ มีหน้าที่ในการควบคุมการหลั่ง vesicle และ lipid membrane แต่การสะสมของ synuclein ที่ก่อให้เกิดปัญหาจะเกิดจากการสะสมของ α -synuclein ในเซลล์ประสาทของคนเราจนเกิดเป็น Lewy bodies และทำให้เซลล์ประสาทเสื่อม การกระจายของการสะสม synuclein จะขึ้นกับชนิดของโรค เช่น ถ้าสะสมมากบริเวณ neocortex และ limbic จะเกิดโรค DLB ถ้าพยาธิสภาพมากที่ substantia nigra ก็เกิดโรคพาร์กินสัน ถ้าสะสมมากที่สมองน้อยและก้านสมองเกิดโรค multiple system atrophy เป็นต้น แต่ในที่สุด α -synuclein จะมีการสะสมไปทั่วสมอง โรคอื่นๆ ที่พบมีพยาธิสภาพ synuclein เช่น โรคอัลไซเมอร์ pure autonomic atrophy, Down syndrome, neurodegeneration with brain iron accumulation, amyotrophic lateral sclerosis, Pick disease, Creutzfeldt-Jakob disease เป็นต้น

อาการของโรคกลุ่มนี้จะมีความคล้ายคลึงกันในอาการและอาการแสดง แต่อาจมีความรุนแรงในแต่ละระยะของโรคต่างกัน อาการบางอย่างอาจพบในโรคหนึ่ง ในระยะหนึ่งที่แตกต่างกัน เช่น อาการทางการเคลื่อนไหวจะพบในโรคพาร์กินสันในระยะต้น ต่อมาจึงจะมีอาการของสมองเสื่อม ส่วนใน DLB พบอาการทางการเคลื่อนไหวในระยะที่โรคดำเนินมาแล้วสักระยะหนึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับโรคพาร์กินสัน อาการของกลุ่มโรคนี้ได้แก่

1. อาการเกี่ยวกับภาวะการรู้คิด (cognitive function) ได้แก่ ความจำ, ความสามารถในการบริหารจัดการ (executive function) ความจดจ่อ (attention) visuospatial
2. อาการด้านระบบการเคลื่อนไหว ผู้ป่วยมีกลุ่มอาการพาร์กินสันซึ่งมีสาเหตุจากพยาธิสภาพใน substantia nigra

3. อาการด้านประสาทจิตเวช (neuropsychiatric symptoms) ได้แก่ ปัญหาการนอน เช่น พฤติกรรมผิดปกติขณะนอนหลับระยะเคลื่อนไหวนัยน์ตารวดเร็ว (REM sleep behavior disorder, RBD) อาการเห็นภาพหลอน อาการหลงผิด

4. อาการด้านระบบประสาทอัตโนมัติ เช่น ความดันต่ำเมื่อเปลี่ยนอิริยาบถ หหมดสติชั่วคราว (syncope) ล้ม

Dementia with Lewy bodies (DLB)

โรค DLB พบบ่อยเป็นอันดับ 3 ในกลุ่มโรคสมองเสื่อม² แต่พบเป็นอันดับสองในโรคสมองเสื่อมที่เกิดจาก neurodegenerative disease (เพราะ vascular dementia อาจนับเป็น static encephalopathy) และเป็นโรคสมองเสื่อมที่มีกลุ่มอาการพาร์กินสันเป็นอันดับแรก¹ และสามารถพบพยาธิสภาพของ α -synuclein ร่วมกับพยาธิสภาพของ AD ได้บ่อย โดยพบว่าร้อยละ 70 ของผู้ป่วย DLB ที่ทำการตรวจศพมีพยาธิสภาพร่วมกับ AD¹

พยาธิวิทยาและพยาธิกำเนิดของ DLB

จะพบ Lewy bodies มากในบริเวณ limbic และ neocortex ต่อมาเมื่อการดำเนินโรคมากขึ้นจะมีการแพร่กระจายของ Lewy bodies จาก neocortex และ limbic ไป subcortical structure และก้านสมอง จึงทำให้อาการแสดงของ DLB มาด้วยอาการด้านภาวะการรู้คิด ความจำและสมาธิ ก่อนที่จะเกิดอาการด้านระบบการเคลื่อนไหว โดย cortical Lewy bodies จะพบในบริเวณ the cingulate, entorhinal temporal cortex, the hypothalamus, basal forebrain และ amygdala ส่วน subcortical Lewy bodies จะพบในบริเวณ dorsal motor nucleus ของ vagus, the medullary magnocellular reticular nuclei, locus ceruleus, raphe nucleus และ midbrain tegmentum นอกจากนี้ยังพบที่ central autonomic nuclei และ peripheral

postganglionic autonomic neuron³ ซึ่งเป็นสาเหตุของอาการทางด้านระบบประสาทอัตโนมัติของผู้ป่วย

อาการแสดงทางคลินิกของ DLB

1. อาการด้านภาวะการรู้คิด พบว่าความผิดปกติของภาวะการรู้คิดใน DLB ในระยะแรกเกิดจากความผิดปกติบริเวณ frontal-striatal loop ทำให้ผู้ป่วยมีความผิดปกติด้านความสามารถในการบริหารจัดการ อาทิ การตัดสินใจ การวางแผน การจัดระเบียบ นำมาก่อน ร่วมกับขาดความจดจ่อในการทดสอบ digit span, อาการด้าน visuospatial ทั้ง visuoperceptual และ visuomotor ที่ผิดปกติ การทดสอบพบ constructional apraxia ส่วนด้านภาษาพบความผิดปกติของ verbal fluency ได้ ส่วนปัญหาด้านความจำมักจะพบความจำบกพร่องโดยเฉพาะความผิดปกติในการดึงข้อมูล (retrieval) มากกว่าซึ่งเป็นลักษณะของ subcortical dementia ซึ่งแตกต่างกับ AD ที่ไม่สามารถใช้ประโยชน์จากการให้คำใบ้ (cue) กับผู้ป่วย เพราะผู้ป่วย AD จะเสียตั้งแต่ encoding ข้อมูล ทำให้ไม่สามารถจำได้ตั้งแต่ต้นเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วย AD ผู้ป่วย AD จะมาด้วยอาการ cortical symptom ก่อนมากกว่าจะเป็น subcortical หรือ frontal-subcortical symptom ดังเช่น DLB ต่อมาเมื่อโรคดำเนินไปจากการที่พยาธิสภาพของ Lewy bodies กระจายไปจึงพบความผิดปกติของ cortical deficit มากขึ้นได้แก่ การใช้ภาษาผิดปกติ (aphasia), apraxia แต่ด้วยพยาธิสภาพของ DLB จะพบพยาธิสภาพของ AD ร่วมด้วยได้มากถึงร้อยละ 70-90 จึงพบว่าผู้ป่วย DLB อาจถูกวินิจฉัยเป็น AD ได้บ่อย⁴ จึงต้องใช้ความระมัดระวังโดยใช้อาการอื่นประกอบในการวินิจฉัยผู้ป่วย DLB

ความผิดปกติข้างต้นถ้าเราใช้เครื่องมือคัดกรองทั่วไปเช่น MMSE หรือ TMSE ในการตรวจจะพบว่าไม่สามารถตรวจพบความผิดปกติได้ในระยะแรกของโรค จึงควรทำการทดสอบโดยใช้แบบทดสอบทางประสาทจิตวิทยาในการตรวจหาผู้ป่วย

2. อาการด้านประสาทจิตเวช อาการทางด้านประสาทจิตเวชที่พบบ่อยใน DLB ได้แก่ อาการเห็นภาพหลอน, ปัญหาด้านการนอน เช่น พฤติกรรมผิดปกติขณะนอนหลับระยะเคลื่อนไหวอย่างรวดเร็ว อาการซึมเศร้าและวิตกกังวล อาการเห็นภาพหลอนพบได้ร้อยละ 59-85⁵ โดยพบบ่อยในระยะเริ่มแรกและอาจเป็นได้ตลอดการดำเนินโรค ลักษณะของอาการเห็นภาพหลอนจะเห็นเป็นรูปร่างของคน, สัตว์ หรือสิ่งของที่มีลักษณะและรายละเอียดชัดเจน มีสีและเห็นได้เป็น 3 มิติ⁶ อาการหูแว่วพบได้ร้อยละ 13-30⁷ ส่วนอาการหลงผิดพบได้ร้อยละ 56⁷ โดยอาการหลงผิดจะเป็นแบบเกี่ยวพันเชื่อมโยงเรื่องราวในทางเดียวกัน (systematized fixed complex) ที่แตกต่างกับอาการหลงผิดที่พบใน AD ที่มักจะไม่ใช่ซับซ้อนหรือเชื่อมโยงกันมากเท่า DLB นอกจากนี้การนี้อาการซึมเศร้า พบได้ถึงร้อยละ 50 ในผู้ป่วย DLB โดยถ้าเปรียบเทียบกับอาการซึมเศร้าในโรคพาร์กินสัน และ AD จะพบได้ร้อยละ 58 และ 14 ตามลำดับ⁸ นอกจากนี้อาการด้านประสาทจิตเวชอื่นๆ ที่พบได้ เช่น อาการเฉยเมย (apathy) การแปลสิ่งเร้าผิด (illusion), Capgras syndrome

3. อาการหรือปัญหาการนอนของ DLB พบปัญหาการนอนใน DLB ได้บ่อย ได้แก่ อาการง่วงนอนตอนกลางวัน และพฤติกรรมผิดปกติขณะนอนหลับระยะเคลื่อนไหวอย่างรวดเร็ว สาเหตุของ RBD เกิดจากความเสียหายของ the descending pontine-medullary reticular formation หรือ sublaterodorsal nucleus ทำให้ขาดการยับยั้งของ spinal alpha motor neuron เวลานอนในช่วง REM ทำให้ผู้ป่วย DLB มีการเคลื่อนไหวร่างกายได้ในระยะ REM sleep ซึ่งปกติแล้วจะมี muscle atonia ดังนั้นผู้ป่วยจะออกท่าทางเคลื่อนไหวร่างกายจนอาจเป็นพฤติกรรมที่ซับซ้อนได้ เช่น ลุกเดิน ทำกิจกรรมต่างๆ ทำร้ายตนเอง

4. อาการอื่น ๆ ที่สำคัญใน DLB

4.1 Cognitive fluctuation พบได้ร้อยละ 15-80 และเป็นหนึ่งในอาการหลักของการวินิจฉัย DLB⁹ อาการของผู้ป่วยอาจเป็นๆ หายๆ ในระยะเวลาสั้นๆ เป็นนาที่จนถึงวัน มี episode ของภาวะสับสน, inattention, hypersomnolence, incoherent, staring into space หรือ daze, mute เนื่องจากอาการดังกล่าวมีความหลากหลายมาก การซักประวัติธรรมดาอาจไม่สามารถตรวจพบได้ มีการใช้ rating scale อาทิ the Clinician Assessment of Fluctuation และ the One Day Fluctuation Assessment Scale and the Mayo Fluctuation Questionnaire ช่วยในการวินิจฉัยอาการดังกล่าว

4.2 อาการด้านระบบการเคลื่อนไหว อาการด้านการเคลื่อนไหวเป็นอาการที่สำคัญในผู้ป่วยสมองเสื่อมที่มีสาเหตุจาก Lewy bodies โดยมีความแตกต่างกัน ในระยะเวลาการเกิดกลุ่มอาการพาร์กินสัน ระหว่าง DLB และ PDD ในหัวเรื่อง “เกณฑ์ 1 ปี” ที่พบกลุ่มอาการพาร์กินสัน ก่อนอาการสมองเสื่อมมานานมากกว่า 1 ปี จะวินิจฉัย PDD¹⁰ ถ้าน้อยกว่า 1 ปี จะวินิจฉัย DLB กลุ่มอาการพาร์กินสันใน DLB ได้แก่ asymmetric akinetic-rigidity syndrome อาการสั่น (tremor) จะพบบ่อยกว่าการเคลื่อนไหวช้า (bradykinesia), ลักษณะหน้าตาย (facial masking) และกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง (rigidity) โดยอาการจะเป็นมาหลายเวลาเคลื่อนไหวมากกว่า ขณะอยู่นิ่ง นอกจากนี้อาการเสียสมดุลทรงตัว (postural instability) และ gait difficulty จะเป็นรุนแรงในผู้ป่วย DLB และ PDD มากกว่า ผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน อาการดังกล่าวอาจเกิดจาก DLB และ PDD มีการขาดโดปามีนมากกว่า อีกทั้งยังทำให้การรักษาด้วยยากกลุ่มโดปามีนมักไม่ค่อยตอบสนองใน DLB เมื่อเทียบกับผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน

4.3 อาการไวต่อผลข้างเคียงของยารักษาโรคจิต (neuroleptic sensitivity) พบว่าแม้กระทั่งขนาดน้อยๆ ของยารักษาโรคจิตกลุ่มเก่าและกลุ่มใหม่บางตัวก็สามารถส่งผลที่สำคัญต่อผู้ป่วยได้ พบว่าร้อยละ 57 ของ DLB ร้อยละ 39 ของ PDD และร้อยละ 27 ของผู้ป่วยโรคพาร์กินสันเกิดอาการไวขึ้นรุนแรงต่อผลข้างเคียงของยารักษาโรคจิต¹¹ โดยเฉพาะกับยารักษาโรคจิตที่มีผลต่อดopamine-2 (D₂) antagonist

4.4 อาการทางด้านระบบประสาทอัตโนมัติ พบบ่อยในผู้ป่วยกลุ่ม synucleinopathies เช่น DLB, PDD และโรคพาร์กินสัน และเป็นอาการที่อยู่ในเกณฑ์ช่วยในการวินิจฉัยโรค DLB อาการที่พบ ได้แก่ หกล้มบ่อย อาการหมดสติ ความดันต่ำเมื่อเปลี่ยนอิริยาบถ ซึ่งเป็นอาการที่มีอันตรายมากต่อผู้ป่วย นอกจากนี้ยังพบอาการอื่นๆ เช่น เหงื่อออกน้อยลง heat intolerance ท้องผูกหรือท้องเสีย ปัญหา erectile dysfunction

Parkinson's disease with Dementia (PDD)

การศึกษาเริ่มแรกในโรคพาร์กินสัน จะอธิบายอาการด้านระบบการเคลื่อนไหวในผู้ป่วยเป็นส่วนใหญ่ แต่พบว่าอาการด้านภาวะการรู้คิดและด้านอารมณ์ ก็เป็นอาการที่พบได้ในผู้ป่วยตั้งแต่ระยะเริ่มแรก สามารถพบโรคพาร์กินสัน ได้ 1 ใน 100 ราย ที่มีอายุมากกว่า 60 ปี¹² และในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 85 ปี พบได้ร้อยละ 4-5 ส่วน PDD พบได้ร้อยละ 3 ในคนอายุ 65 ปี และเพิ่มมากขึ้นเป็นร้อยละ 14 ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 70 ปี¹³⁻¹⁵ และความชุกของ PDD เพิ่ม 2-6 เท่าในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน เมื่อเทียบกับคนที่กลุ่มอายุเดียวกันที่ไม่มีโรคพาร์กินสัน^{14,16}

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิด PDD พบว่าผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่มีอาการเห็นภาพหลอนตั้งแต่ในระยะเริ่มแรกจากการที่ได้ L-dopa หรือไม่ได้ก็ตาม¹⁷ มีความเสี่ยง

เพิ่มมากขึ้นในการเกิดภาวะสมองเสื่อม นอกจากนี้อายุที่มากขึ้น มีอาการ advanced axial EPS เช่น การเคลื่อนไหวช้า กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง หรืออาการเสียสมดุลทรงตัว ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงในโรคพาร์กินสันที่จะเกิดภาวะสมองเสื่อม¹⁸ และถ้าตรวจพบว่าผู้ป่วยมีอัตราการแย่งลงเร็วของภาวะการรู้คิด มีการแย่งลงเร็วของอาการด้านระบบการเคลื่อนไหวหรือมีการตอบสนองต่อ L-dopa ลดลง ก็จะช่วยทำนายการเกิดภาวะสมองเสื่อมได้¹⁹

พยาธิวิทยาและพยาธิกำเนิดของ PDD

PDD มีพยาธิสภาพของการสะสม Lewy bodies เริ่มต้นที่บริเวณ substantia nigra และก้านสมอง โดยจะพบ Lewy bodies และ neuron loss ในบริเวณดังกล่าว เมื่อการดำเนินโรคมกขึ้นจะพบพยาธิสภาพเพิ่มมากขึ้นในบริเวณ neocortex และ limbic ในระยะเวลาต่อมา

อาการแสดงทางคลินิกของ PDD

1. อาการด้านภาวะการรู้คิดของ PDD จะคล้ายคลึงกับ DLB คือมีความบกพร่องของการบริหารจัดการ เช่น การวางแผน การจัดลำดับ การจัดระเบียบ ส่งผลให้ผู้ป่วยมีความผิดพลาดในการวางแผน การแก้ปัญหา ส่งผลต่อสมาธิและความจดจ่อ ความจำมักจะเสีย semantic และ episodic memory โดยที่ recognition ยังปกติ ถ้าให้คำใบ้ผู้ป่วยจะสามารถจำได้ในการทดสอบความจำในระยะสั้น การตรวจหาความผิดปกติด้านภาวะการรู้คิดในผู้ป่วยอาจจำเป็นต้องใช้การทดสอบโดยส่งตรวจแบบทดสอบทางประสาทจิตวิทยามากกว่าที่จะใช้แบบทดสอบคัดกรองทั่วไป

2. อาการด้านระบบการเคลื่อนไหวใน PDD ก็จะเป็นลักษณะกลุ่มอาการพาร์กินสันที่พบได้ในโรคพาร์กินสัน

3. อาการด้านประสาทจิตเวช อาการที่พบบ่อย ได้แก่ อาการเห็นภาพหลอนพบได้ร้อยละ 27 อาการหลงผิดพบได้ร้อยละ 6 อาการซึมเศร้าพบได้ร้อยละ 38

อาการวิตกกังวลพบได้ร้อยละ 40 ปัญหาการนอนหลับพบได้ร้อยละ 60-90 และปัญหาพฤติกรรมทางเพศพบร้อยละ 5-10¹ อาการเห็นภาพหลอนจะพบได้ทั้งใน PDD และโรคพาร์กินสันได้บ่อย โดยทั่วไปพบในผู้ป่วยประมาณร้อยละ 50 อาการเห็นภาพหลอนอาจเป็นผลจากทั้งการรักษาด้วยยาโคลีนโดปามีนและจากพยาธิสภาพของโรคเอง การพบอาการเห็นภาพหลอนมีผลต่อการเกิดภาวะสมองเสื่อม โดยพบว่าผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่มีอาการเห็นภาพหลอนจะเสี่ยงต่อการเกิดภาวะสมองเสื่อมถึง 20 เท่า¹⁸ และการมีภาวะการรู้คิดบกพร่องก็เป็นปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดอาการเห็นภาพหลอนในโรคพาร์กินสันเช่นกัน¹⁷ อาการหลงผิด เช่น jealousy delusion, paranoid delusion ก็พบได้ อาการซึมเศร้าในโรคพาร์กินสันพบได้บ่อย โดยพบได้ร้อยละ 20-70²⁰ และพบอาการวิตกกังวลร่วมกับอาการซึมเศร้าได้มากถึงร้อยละ 40 ของผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน^{21,22} นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคพาร์กินสันพบอาการเฉยเมยได้ถึงร้อยละ 15²³

การตรวจหาอาการซึมเศร้า มีความสำคัญในการดูแลผู้ป่วยโรคพาร์กินสันเพราะผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่มีอาการซึมเศร้า จะพบว่ามีการแย่งลงของภาวะการรู้คิดและอาการด้านระบบการเคลื่อนไหวมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่ไม่มีอาการซึมเศร้า

4. อาการอื่นๆ ได้แก่ อาการทางระบบประสาทอัตโนมัติ อาการไวต่อผลข้างเคียงจากยารักษาโรคจิต, อาการ fluctuation ของภาวะการรู้คิด ปัญหาด้านการนอนซึ่งมีอาการคล้ายกับโรคกลุ่ม synucleinopathies อื่น

อาการทางระบบประสาทอัตโนมัติ มักจะพบอาการนี้ในระยะหลังๆ ของผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน เช่น ความดันต่ำเมื่อเปลี่ยนอิริยาบถ จะพบได้เมื่อมีการดำเนินโรคมาสู่ระยะ อาจพบภาวะอื่น เช่น gastrointestinal motility, bladder dysfunction อาการท้องผูกพบบ่อยในโรคพาร์กินสัน ซึ่งอาจทำให้เกิดเป็นภาวะลำไส้อุดตัน

นอกจากนี้จะพบได้ว่าผู้ป่วยอาจมีภาวะบกพร่องทางเพศ เช่น erectile dysfunction, decrease libido ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน

การดูแลผู้ป่วย สามารถแบ่งการดูแลผู้ป่วยได้เป็น

1. การดูแลด้านภาวะการรู้คิด พบว่าการให้ยากกลุ่ม cholinesterase inhibitors มีประโยชน์ทั้ง DLB และ PDD แม้ว่าจะมีการศึกษาไม่มากในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม และยังไม่เห็นหลักฐานแน่ชัดที่จะบอกได้ว่า ยาตัวใดดีกว่ากัน จากการศึกษาในผู้ป่วย DLB 120 คน แบบ double-blind, placebo-controlled, multicenter โดยใช้ยา rivastigmine 12 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 20 สัปดาห์ พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นในการทดสอบ attention, working memory และ episodic memory มากกว่าการให้ยาหลอก²⁴ และการศึกษา 24 weeks open label โดยใช้ galantamine ในผู้ป่วย 50 ราย พบว่ามีการดีขึ้นของอาการเห็นภาพหลอน, night time behavior และอาการ fluctuation ของภาวะการรู้คิดบกพร่อง และมีผลดีเรื่องปัญหาการนอนหลับ เช่น RBD²⁵

การศึกษาโดยให้ยา donepezil มีการศึกษาแบบ RCT โดยใช้ยา donepezil ในผู้ป่วย 16 รายที่วินิจฉัย PDD²⁶ โดยพบว่าในการทดสอบ memory subscale มีการดีขึ้นอย่างชัดเจน และ มีการดีขึ้นใน psychomotor speed และความจดจำ แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงในอาการทางจิตเวช อาการทางด้านการเคลื่อนไหว และการดำเนินกิจวัตรประจำวัน เมื่อเทียบกับ baseline เดิมและเมื่อเทียบกับยาหลอก นอกจากนี้พบว่าร้อยละ 25 ของ ผู้ป่วยกลุ่มนี้ถอนตัวออกจากการทดสอบจากอาการข้างเคียงของยา และจากอาการแย่งลงของกลุ่มอาการพาร์กินสัน ในอีกการศึกษาหนึ่งแบบ double-blind, placebo-controlled crossover ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน จำนวน 22 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ donepezil สามารถทนต่อยา และไม่พบอาการแย่งลง

ของอาการด้านการเคลื่อนไหว แต่พบว่า ภาวะการรู้คิดมีการดีขึ้นที่จำกัดในการทดสอบ MMSE²⁷

The American Academy of Neurology แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม cholinesterase inhibitors ในการรักษา PDD²⁸ โดยจากการศึกษา meta-analysis การให้ยา donepezil, rivastigmine, galantamine ใน PDD พบว่าร้อยละ 5.3 ของผู้ป่วยมีการดีขึ้น ในด้านภาวะการรู้คิด, พฤติกรรมโดยรวม ขณะที่ร้อยละ 10.1 ของผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกมีอาการแย่ลง²⁹

2. การดูแลด้านการนอน พบว่ายา clonazepam สามารถใช้ในการรักษา RBD ที่ขนาดยา 0.25-0.5 มิลลิกรัมต่อคืน และอาจให้ได้สูงถึง 1 มิลลิกรัม นอกจากนี้การให้ยา melatonin แบบ monotherapy หรือใช้ร่วมกับ clonazepam สามารถลดการเกิด REM behavior disorder ได้³⁰ ยาอื่นๆ ที่พบในการรักษา REM behavior disorder เช่น pramipexole, donepezil, L-dopa, carbamazepine, triazolam, clozapine, quetiapine

การรักษาภาวะนอนไม่หลับ พบว่าสามารถใช้ยา benzodiazepine ในขนาดต่ำ zolpidem หรือ trazodone ส่วนอาการง่วงซึมในเวลากลางวัน (excessive day time sleeping) ยังมีการศึกษาน้อย การใช้ยาที่พบบ่อย ได้แก่ bupropion, modafinil หรือ ยาในกลุ่ม psychostimulants

3. การดูแลด้านระบบการเคลื่อนไหว โดยการให้ยา L-dopa รักษาอาการด้านระบบการเคลื่อนไหวในโรคพาร์กินสัน และ DLB แต่การรักษาด้วย L-dopa ก็มีผลข้างเคียงในการเกิดอาการทางประสาทจิตเวช เช่น มีอาการทางจิต เพราะฉะนั้นการใช้ยา L-dopa ในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจจะต้องเพิ่มยาที่ละน้อย และเปรียบเทียบขนาดยาและประโยชน์ที่ได้ในผู้ป่วยตลอดเวลา

4. การดูแลด้านประสาทจิตเวช

4.1 การรักษาแบบไม่ใช้ยา

ควรเริ่มจากการรักษาแบบไม่ใช้ยาก่อนเสมอ การหาสาเหตุที่กระตุ้นให้มีอาการและแก้ไขสาเหตุนั้น

อาทิ มีปัจจัยภายนอกที่กระตุ้นผู้ป่วยสมองเสื่อมหลายอย่าง สภาวะแวดล้อม ความร้อนหนาว สภาวะภายในผู้ป่วย เช่น อาการปวด ท้องผูก ถ้าพยายามหาต้นเหตุที่แก้ไขได้ก็จะลดการเกิดอาการและลดการใช้ยาในผู้ป่วยได้

การรักษาแบบไม่ใช้ยาที่สำคัญอีกรูปแบบหนึ่งได้แก่ การให้ความรู้แก่ผู้ดูแลมีส่วนร่วมสำคัญในการให้ผู้ดูแลรู้วิธีและมองหาสาเหตุกระตุ้นให้ผู้ป่วย และผู้ดูแลสามารถปรับเปลี่ยนหรือกำจัดสาเหตุดังกล่าว การตอบสนองต่ออาการของผู้ป่วยโดยผู้ดูแลสามารถให้ความมั่นใจ, หลีกเลี่ยงการถกเถียงกับผู้ป่วย การปรับเปลี่ยนสิ่งแวดล้อม เช่น บ้าน ให้เหมาะสมกับผู้ป่วย ก็จะช่วยให้ผู้ป่วยลดพฤติกรรมหรืออาการที่ไม่พึงประสงค์ได้

4.2 การรักษาโดยใช้ยา

จากหลักฐานและการศึกษาการใช้ยาในกลุ่ม cholinesterase inhibitors ในผู้ป่วย AD พบว่าการศึกษาแบบ meta-analysis ใน 6 large trial ในผู้ป่วย AD พบมีประโยชน์จากการให้ยา cholinesterase inhibitors ในการรักษาอาการทางจิตประสาท ใน AD เช่น อาการทางจิต อาการกระสับกระส่าย wondering ทำให้สามารถนำข้อมูลดังกล่าวมาใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ ส่วนการศึกษาการใช้ยา cholinesterase inhibitors ใน PDD พบมีการศึกษาน้อยกว่า การศึกษาการใช้ยาในกลุ่ม cholinesterase inhibitors เช่น rivastigmine ใน DLB ใน large multicenter trial²⁴ พบว่าผู้ป่วยมีอาการทางจิตประสาทจิตเวชดีขึ้นจากระดับก่อนรักษา เช่น การลดลงของอาการวิตกกังวล อาการหลงผิด และอาการประสาทหลอน และมีรายงานผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นของ RBD ในการใช้ rivastigmine ใน PDD

การใช้ยารักษาโรคจิต การให้ยากลับนี้มักมาจากการศึกษาในผู้ป่วย AD พบว่าการให้ยากลับนี้ช่วยลดอาการทางจิตหรือปัญหาพฤติกรรมในผู้ป่วย AD แต่การศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีน้อย

ในการดูแลผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมที่มีพยาธิสภาพจาก alpha-synuclein ที่มีอาการทางจิต ในขั้นแรกต้องประเมินการได้รับยารักษาโรคพาร์กินสันของผู้ป่วย เช่น ยากลุ่มโดปามีน หากสามารถลดขนาดยาดังกล่าวได้ ก็จะลดการเกิดอาการทางจิตได้ ถ้าจำเป็นต้องใช้ยาควรหลีกเลี่ยงยากลุ่ม typical antipsychotic และยากลุ่ม atypical antipsychotic บางตัว เช่น risperidone, olanzapine เพราะอาจทำให้อาการด้านระบบการเคลื่อนไหวของผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้น การใช้ยา risperidone หรือ olanzapine แม้ขนาดน้อยเช่น risperidone 0.5 มิลลิกรัม หรือ olanzapine 2.5 มิลลิกรัม อาจกระตุ้นให้เกิด extrapyramidal symptoms (EPS) อย่างรุนแรงในผู้ป่วย DLB ได้³¹ เพราะฉะนั้นยาที่เหมาะสม ได้แก่ clozapine และ quetiapine ยา quetiapine ใช้บ่อยในการรักษาอาการทางจิต และพบว่ามีประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่ดี ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันและ DLB^{32,33} แต่มีข้อควรระวังในการใช้ยารักษาโรคจิตในผู้ป่วยโรคสมองเสื่อม และผู้ป่วยสูงอายุ จากการที่องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา มีคำเตือนถึงการเพิ่มขึ้นของอัตราการตาย จากการใช้ยารักษาโรคจิต นอกจากนี้ต้องระวังผลข้างเคียงด้านความเสี่ยงในการเพิ่มการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอีกด้วย

การใช้ยาแก้มึซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมที่มีพยาธิสภาพจาก alpha-synuclein ที่มีอาการซึมเศร้าวิตกกังวล ซึ่งเป็นอาการทางประสาทจิตเวชที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ในโรคพาร์กินสันอาการซึมเศร้าเป็นอาการที่พบได้บ่อยที่สุด รองลงมาคืออาการวิตกกังวล ยังไม่มีข้อสรุปในการใช้ยาต้านโรคซึมเศร้าว่า ยากลุ่มใดดีที่สุดในการรักษาอาการซึมเศร้าหรืออาการวิตกกังวล ในโรคพาร์กินสัน หรือ DLB จากการที่ยังไม่มีหลักฐานชัดเจน การเลือกใช้ยาจึงเลือกยาตามหลักการใช้ยาในผู้สูงอายุ ประเมินผลข้างเคียง ข้อดีข้อเสีย พบว่าการใช้ยาแก้มึซึมเศร้ากลุ่ม SSRI ในผู้ป่วยกลุ่มนี้น่าจะปลอดภัย

มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาแก้มึซึมเศร้ากลุ่มอื่น เช่น TCA

การใช้ยาแก้มึซึมเศร้ากลุ่ม SSRI ในผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการพาร์กินสันมีข้อควรระวังได้แก่

1. ยาดังกล่าวสามารถทำให้อาการด้านระบบการเคลื่อนไหวเป็นมากขึ้น อาการ EPS เช่น ภาวะกล้ามเนื้อเกร็งบิด (dystonia) อาการนั่งไม่ติดที่ (akathisia) อาการสั่น กลุ่มอาการพาร์กินสันเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มนี้ ซึ่งน่าจะเป็นผลจากการเพิ่มขึ้นของ serotonin มีผลในการยับยั้งการหลั่งโดปามีนในบริเวณ substantia nigra³⁴ และมีรายงานผู้ป่วยถึงอาการด้านระบบการเคลื่อนไหวในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่ได้รับยา SSRI^{35,36} ยากลุ่ม SSRI ที่มีผลต่ออาการด้านระบบการเคลื่อนไหวมากที่สุดได้แก่ fluoxetine และ paroxetine ส่วนยาที่มีผลน้อยที่สุดได้แก่ sertraline^{37,38}

2. serotonin syndrome ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม MAO-B inhibitor เช่น selegiline ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่ม SSRI เพราะจะทำให้ระดับของ serotonin เพิ่มขึ้น มีความเสี่ยงต่อการเกิด serotonin syndrome การได้ยา selegiline ในขนาดสูง (10 มิลลิกรัมต่อวัน) มีโอกาสเกิด serotonin syndrome ได้มากถ้าได้ยา SSRI ร่วมด้วย

สรุป

โรคสมองเสื่อมที่มีพยาธิสภาพจาก alpha-synuclein ได้แก่ DLB โรคพาร์กินสัน PDD มีความสำคัญในเวชปฏิบัติทั้งทางจิตเวชและประสาทวิทยา หรือเวชปฏิบัติผู้สูงอายุอื่นๆ โรคกลุ่มนี้มีอาการทั้งด้านระบบการเคลื่อนไหว พฤติกรรม อารมณ์ ความคิด อาการทางประสาทจิตเวช และอาการทางกายอื่นๆ เช่น อาการด้านระบบประสาทอัตโนมัติ การดูแลผู้ป่วยต้องดูแลอาการของผู้ป่วยครบทุกด้าน เพราะการมีอาการในด้านใดด้านหนึ่งสามารถส่งผลต่อคุณภาพชีวิตและกระทบถึงผู้ดูแลในวงกว้าง

การดูแลผู้ป่วยทั้งด้านภาวะการรู้คิด อาการทางประสาทจิตเวช และอาการด้านการเคลื่อนไหว ส่งผลกระทบซึ่งกันและกัน อาทิ การรักษาอาการด้านการเคลื่อนไหวอาจทำให้อาการทางจิตเพิ่มขึ้น การรักษาอาการซึมเศร้าส่งผลถึงอาการด้านระบบการเคลื่อนไหว ดังนั้นการมีความรู้ถึงผลกระทบของแต่ละอาการจะช่วยให้แพทย์วางแผน ปรับการรักษาผู้ป่วยได้อย่างครอบคลุมเพื่อไม่ให้เกิดผลเสียในอีกด้านหนึ่ง

เอกสารอ้างอิง

1. Tarawneh R, Galvin JE. Dementia with Lewy bodies and other synucleinopathies. In: Weiner MF, Lipton AM, editors. Alzheimer disease and other dementias. Washington, D.C.: American Psychiatric Publishing; 2009:195-217.
2. Rahkonen T, Eloniemi-Sulkava U, Rissanen S, Vatanen A, Viramo P, Sulkava R. Dementia with Lewy bodies according to the consensus criteria in a general population aged 75 years or older. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74:720-4.
3. Tiroboschi P, Hansen LA, Alford M, Sabbagh MN, Schoos B, Masliah E, et al. Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies. Neurology 2000; 54:407-11.
4. Lippa CF, Smith TW, Swearer JM. Alzheimer's disease and Lewy body disease: a comparative clinicopathological study. Ann Neurol 1994; 35:81-8.
5. Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. Brain 2002; 125:391-403.
6. McKeith IG, Fairbairn AF, Perry RH, Thompson P. The clinical diagnosis and misdiagnosis of senile dementia of Lewy body type (SDLT). Br J Psychiatry 1994; 165:324-32.
7. McKeith IG. Spectrum of Parkinson's disease, Parkinson's dementia, and Lewy body dementia. Neurol Clin 2000; 18:865-902.
8. Klatka LA, Louis ED, Schiffer RB. Psychiatric features in diffuse Lewy body disease: a clinicopathologic study using Alzheimer's disease and Parkinson's disease comparison groups. Neurology 1996; 47:1148-52.
9. Ballard CG, Aarsland D, McKeith I, O'Brien J, Gray A, Cormack F, et al. Fluctuation in attention: PD dementia vs. DLB with parkinsonism. Neurology 2002; 59:1714-20.
10. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. Neurology 1996; 47:1113-24.
11. Aarsland D, Perry R, Larsen JP, McKeith IG, O'Brien JT, Perry EK, et al. Neuroleptic sensitivity in Parkinson's disease and parkinsonian dementias. J Clin Psychiatry 2005; 66:633-7.
12. Galvin JE, Lee VM, Trojanowski JQ. Synucleinopathies : clinical and pathological implications. Arch Neurol 2001; 58:186-90.
13. Aarsland D, Anderson K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. Neurology 2001; 56:730-6.

14. Aarsland D, Anderson K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003; 60:387-92.
15. Hughes TA, Ross HF, Musa S, Bhattacharjee S, Nathan RN, Mindham RH, et al. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 54:1596-602.
16. Galvin JE. Cognitive change in Parkinson disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006; 20:302-10.
17. Fenelon G, Goetz CG, Karenberg A. Hallucinations in Parkinson disease in the prelevodopa era. *Neurology* 2006; 66:93-8.
18. Galvin JE, Pollack J, Morris JC. Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. *Neurology* 2006; 67:1605-11.
19. Padovani A, Costanzi C, Gilberti N, Borroni B. Parkinson's disease and dementia. *Neurol Sci* 2006; 27(Suppl 1):S40-3.
20. Sono M, Stern Y, Williams J, Coté L, Rosenstein R, Mayeux R. Coexisting dementia and depression in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1989; 46:1284-6.
21. Henderson R, Kurlan R, Kersun JM, Como P. Preliminary examination of the comorbidity of anxiety and depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992; 4:257-64.
22. Menza MA, Robertson-Hoffman DE, Bonapace AS. Parkinson's disease and anxiety: comorbidity with depression. *Biol Psychiatry* 1993; 34:465-70.
23. Aarsland D, Larsen JP, Cummings JL, Laake K. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson disease : a community-based study. *Arch Neurol* 1999; 56:595-601.
24. McKeith IG, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000; 356:2031-6.
25. Edwards K, Royall D, Hershey L, Lichter D, Hake A, Farlow M, et al. Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 24-week open-label study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23:401-5.
26. Leroi I, Brandt J, Reich SG, Lyketsos CG, Grill S, Thompson R, et al. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in cognitive impairment in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19:1-8.
27. Ravina B, Putt M, Siderowf A, Farrar JT, Gillespie M, Crawley A, et al. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:934-9.
28. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, Kleiner-Fisman G, Anderson K, et al. Practice parameter : evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66:996-1002.

29. Maidment I, Fox C, Boustani M. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; I:CD004747.
30. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; 17:146-57.
31. Walker Z, Grace J, Overshot R, Satarasinghe S, Swan A, Katona CL, et al. Olanzapine in dementia with Lewy bodies: a clinical study. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14:459-66.
32. Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, Friedman JH. Quetiapine for psychosis in Parkinson's disease versus dementia with Lewy bodies. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:513-5.
33. Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, Jacques C, Friedman JH. Long-term outcome of quetiapine use for psychosis among Parkinsonian patients. *Mov Disord* 2003; 18:510-4.
34. Kapur S, Remington G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153:466-76.
35. Steur EN. Increase of Parkinson disability after fluoxetine medication. *Neurology* 1993; 43(1):211-3.
36. Jiménez-Jiménez FJ, Tejeiro J, Martínez-Junquera G, Cabrera-Valdivia F, Alarcón J, García-Albea E. Parkinsonism exacerbated by paroxetine. *Neurology* 1994; 44:2406.
37. Jiménez-Jiménez FJ, Molina JA. Extrapiramidal symptoms associated with selective serotonin reuptake inhibitors: epidemiology, mechanisms and management. *CNS Drugs* 2000; 14:367-79.
38. Gerber PE, Lynd LD. Selective serotonin-reuptake inhibitor-induced movement disorders. *Ann Pharmacother* 1998; 32:692-8.