

RIZIKA PŘI LÉČBĚ LITHIEM

MUDr. Petr Augustin

Psychiatrická léčebna, Opava

Východiskem práce je zvýšený výskyt nežádoucích účinků a příznaků toxicity při terapii lithiem v současnosti. Cílem prezentovaných sdělení je upozornění, že problematika se netýká pouze ústavní psychiatrie. Problém tkví v diferenciální diagnostice na úrovni praktických lékařů, ambulantních psychiatrů i nemocničních specialistů (internistů, nefrologů, endokrinologů, neurologů, urologů aj.). Připomenutím nechť nám jsou jednotlivé druhy nežádoucích účinků (podle orgánových soustav), potažmo projevů intoxikace lithiem, neboť někdy jsou od sebe těžko odlišitelné (malé terapeutické „okno“). Přes veškerá rizika při léčbě lithiem, zůstává tento lék nejčastěji užívaným profylaktikem, který splňuje nejvíce kritérií pro normoforika. Práce by měla být obhajobou nasazování lithia psychiatry s vědomím rizik.

Úvod

Lithium se užívá v léčbě akutní bipolární mánie již 55 let. Přestože bylo zavedeno do psychiatrické léčby už v roce 1949 (Cade) a následným systematickým výzkumem byla potvrzena jeho účinnost (Schou), racionální používání lithia trvá necelé tři desítky let (9). Lithium tlumí manickou fázi a snižuje frekvenci výskytu a hloubku dalších fází onemocnění (7). Příčinou manické nálady může být maniodepresivní psychóza, její manická forma nebo organické poškození (progresivní paralýza, ale i při senilní demenci), méně častou příčinou jsou psychogenní faktory. Dnes se s tímto syndromem v různé intenzitě setkáváme častěji i u drogově závislých (2).

Lithium je monovalentní kationt s antimaničnou, antipsychotickou a antidepressivní aktivitou. V monoterapii může příznaky schizofrenie zhoršovat. Naopak jako adjuvantní medikace může posilovat účinnost antipsychotik u rezistentních nemocných, zlepšovat afektivní symptomy a kontrolovat impulzivitu a násilné chování (11).

Lithiová toxicita, kterou se chceme podrobněji zabývat, je úzce spjata se sérovými hladinami lithia. S hladinami nižšími než 1,5 mmol/l byly zachyceny tyto nežádoucí symptomy: nauzea, zvracení, průjem, polyurie, polydipsie, třes, přírůstek hmotnosti, leukocytóza, trombocytóza, hyperkalcémie a hyperkalémie. Na hladinách 1,5–2 mmol/l se objevily navíc těžší GI potíže a neurotoxické účinky (ospalost, třesy, hypertonus, setřelá řeč). S hladinami vyššími než 2 mmol/l se objevuje KV toxicita (arytmie, AV bloky, bradykardie, myokarditis), dále křeče, kóma a smrt. **Chromické užívání** může vyvolat hypothyroidismus a méně často renální tubulární nekrózu (10). Tato práce, i když hovoří především o rizicích léčby, představuje skrytá doporučení pro maximální podporu užívání lithia a minimalizaci nežádoucích účinků spojených s lithiem.

Vlastní případy

Kazuistika 1

Dvašedesátiletý starobní důchodce, vyučený kovář–zámečník, od roku 1988 byl umístěn

v domově důchodců (dále jen DD). Poslední dobou byla zjištěna chronická renální insuficience (dále jen CHRI), CHICHS a DM II. typu na dietě, žádnou interní medikaci však nebral. Kuřák, denně si dal asi 2 piva. Předchozí 3 pobyty v PL absolvoval v rozmezí let 1978–1981 pro maniodepresivní onemocnění, poté až do současnosti byl kvalitně kompenzován v ambulantní péči. Byl léčen řadou klasických antipsychotik, poslední roky chlorpromazinem 200 mg pro die a melperonem 50 mg pro die, ale hlavně od prvních let retardovaným přípravkem lithia (dále jen Li), a to dávkou 1 500 mg pro die. Po celých 25 let lithioterapie v celkem vysoké dávce se nikdy nežádoucí účinky neobjevily, pacient si na nic nestěžoval.

V polovině prosince 2003 v DD zkolaboval, náhle se objevily tlaky na hrudi. Při příjezdu RZP byl pacient bradypsychický, bradykardie 20/min, neměřitelný TK, převezzen tedy na interní oddělení nemocnice. Zde byla srdeční akce 40/min, TK 65/50 mmHg, pacient byl při vědomí, ale psychomotorické tempo bylo stále zpomalené, na EKG je A-V blok III. stupně, laboratoří zjištěno navýšování N-láték v organizmu (urea = 21 mmol/l, kreatinin = 195) a elevace transamináz (ALT 4.2). Zavedena externí stimulace srdce jícnovou sondou.

Po pěti dnech je stabilní srdeční frekvence 95/min, TK se dále normalizuje na hodnoty kolem 140/90 mmHg, externí stimulace byla tedy úspěšná, proto 6. den hospitalizace na interně byla elektroda vytažena.

Za příčinu AVB považována psychiatrická medikace – jmenovitě neuroleptika, které pacient bral dlouhodobě stejně jako lithium. Ověřeno a potvrzeno také v Toxikologickém informačním středisku (dále jen TIS) Praha, konzultován i žurnální psychiatr, který doporučil vysadit neuroleptickou medikaci a ponechat „Lithium v dávce 3 × 1 tbl. za kontrol hladin dle zvyklostí“! Takže pacient i po této příhodě nadále bral Li v dávce 1 500 mg pro die.

Od Vánoc pacient přestává komunikovat s personálem, odmítá jídlo, nespouští, je apatický, negativistický, zakrývá se dekou celý

i s obličejem. Předpokládá se rozvoj depresivní fáze onemocnění.

Proto byl **po třech dnech** přeložen do Psychiatrické léčebny v Opavě, na žurnále řekl pouze potichu své jméno, nadále pak byl mutistický, oční kontakt navázel, celkově měl úzkostnou vizáž, ale svalovou rigiditu neměl, pohyby byly pasivní, ale volné. Na oddělení nespouštěl, neodpovídal na dotazy, byl nepohyblivý, apatický. Stav imponoval jako těžká deprese se semistuporem. Pro vzrůstající hodnoty renálních parametrů v séru (urea = 22 mmol/l, kreatinin = 216 mmol/l) a již aktivní negativismus co se týče příjmu tekutin, stravy a léků byla nasazena infuzní rehydratační terapie. Neuroleptika a Li již byly vysazeny.

Druhý den se postupně zhoršovala pacientova vigilita, byl somnolentní, strojovitě dýchal, potřeboval veškerou ošetrovatelskou péči (i. v. linku, permanentní močový katétr, antidekubitální lůžko, nazogastrickou sondu). Ráno mu byla odebrána krev na vyšetření lithémie (podotýká, že poprvé po 11 dnech od kardiální příhody). Kromě elevace jaterních transamináz a N-láték byly také zjevné další parametry hemokoncentrace (osmolalita = 237 mosmol/l, hypernatrémie, polycytémie). Večer byl pacient již soporózní, na algické podněty reagoval zcela nepatrně, zornice byly miotické, obleněná reakce na osvit – sloužící lékař konstatoval v. s. edém mozku, nasadil proto antiedematózní terapii.

Další den byl nadále v soporu, nově se objevily febrilie, na EKG bez pozoruhodností, neurologicky bez lateralizace, amenin-geální. Až kolem poledne byla zjištěna včerejší ranní hladina lithia = 2,66 mmol/l. Dle TIS Praha se jednalo o středně těžkou až těžkou otravu (2,5–3,5 mmol/l). Nebyla doporučena forsírovaná ani osmotická diuréza z důvodu zhoršených ledvinových funkcí s možností prohloubení dehydratace, hyperkalémie a kardiálních komplikací. Metodou volby byla zvolena hemodialýza. Proto domluven ihned překlad zpět do nemocnice na hemodialyzační jednotku. Tento den ráno lithémie klesla na hodnotu

2,17 mmol/l (12. den pobytu ve zdravotnických zařízeních).

Následující den se v nemocnici dialýza nakonec neprovedla, pečlivě byly monitorovány ionty, které se stabilizovaly, včetně lithémie.

Za tři dny byl pacient přeložen na standardní interní lůžko, za tři dny od překladu je pacient stále v soporu, hemokoncentrace trvala, hyperosmolalita byla stále vysoká – kolem 350 při opakovaných odběrech. Dle internistů se jednalo o ictus bez odezvy na CT, klinicky diabetes insipidus, v tomto případě projevující se polyurií.

Za další tři dny pacient zemřel pro „centrální selhání regulací“ na základě metabolické ho rozvratu (celkově 20. den hospitalizace).

Komentář 1

Tato kazuistika vypovídá o akutní otravě lithiem při chronickém podávání. Diferenciálně diagnostické rozpaky nastaly tehdy, když se působením lithia v subintoxikační dávce objevily příznaky jako útlum, dysartrie až mutismus, negativismus a nechutenství – tato symptomatologie může **simulovat depresivní syndrom**. Hlavním rozlišovacím kritériem je v tomto případě jedině sérová hladina lithia, někdy je nutné ji zjistit i opakovaně v rozmezí jednoho dne pro existenci tzv. sekundárních vrcholů hladin lithia. Druhou úvahou internistů, která jim byla potvrzena i v TIS Praha, byla **intoxikace neuroleptiky**. Klinický nález jen doplňoval tuto hypotézu – bradykardie, AVB III. stupně, hypotenze až ortostatický kolaps. Avšak z pohledu psychiatrů je u pacienta, který se léčí již 20 let pro maniodepresivitu chlorpromazinem 200 mg pro die a melperonem 50 mg pro die, tato představa poněkud méně pravděpodobná. U této otravy bývá spíše zácpa, parkinsonský tremor, dyskinézy, retence moči a eventuálně poruchy akomodace. Navíc výše uvedené příznaky kardiopatie, především a-v disociace, zapadají více do obrazu lithiové intoxikace. Třetí diferenciálně diagnostickou rozvahou je **otázka iktu**. Co se týče akutních cévních onemocnění mozku, chyběla u našeho pacienta ložisková symptomatika, známky lateralizace, eventuálně meningizmu a další neurologické symptomy. Pro úplnost je třeba dodat čtvrtou možnost, která byla zvažována – **hepatorenální syndrom**. Proti hovoří malé navýšení jaterních transamináz a chybění ikteru. Zkomplikovat nám to může i zjištění, že tento syndrom zřídka vzniká jako důsledek chronické intoxikace lithiem. Na úplný závěr se musíme zmínit o **hypotyreóze**. Chyběla zde však celá řada typických známek jako suchá kůže, zácpa, retence moči, struma.

Během historie nemoci našeho pacienta bylo vystopováno několik chyb, kterých se bude nutné do budoucna vyvarovat:

1. celkem vysoké dávkování (1 500 mg retard. formy) s vědomím nefropatie v ambulantní péči
2. kontrola lithémie a ledvinových funkcí velmi zřídka, prakticky vůbec ne (minimálně: každých 6 měsíců hladina Li, funkce ledvin a štítnice každých 6–12 měsíců)!!
3. za celou desetidenní hospitalizaci na interně neodebrána lithémie
4. kardiální nežádoucí účinky připsány neuroleptikům
5. pokračováno v lithioterapii v nezměněné dávce i po konzultaci s psychiatrem.

Kazuistika 2

Osmatřicetiletá matka ročního dítěte, v současné době žijící s druhem – otcem dítěte. Absolvovala střední pedagogickou školu, pracovala jako vychovatelka, nyní je na MD. Před 9 lety byla léčena pro NH-lymfom, od té doby remise. Letos v úvodu roku onemocněla bilaterální pyelonefritidou a začala se léčit na endokrinologii pro hypotyreotickou strumu. Psychiatrická anamnéza začala roku 1987 na PO Svitavy, kde byla léčena pro schizoaferktivní psychózu. Od roku 1988 již léčena v PL Opava pro bipolární afektivní poruchu (BAP), které bylo zpočátku zvládáno neuroleptiky a elektrokonvulzemi.

Od roku 1992 je již stabilizována retardovaným přípravkem lithia, zpočátku 750 mg pro die, a uzavřeno opět jako schizoaferktivní psychóza. Během tohoto pobytu se nezjistily žádné nežádoucí účinky (dále jen NÚ) a také sérové hladiny Li se pohybovaly v referenčních mezích (příklady naměřených hladin: 0,48; 0,61; 0,35 mmol/l).

Další (4.) psychiatrický pobyt, tentokrát opět pro BAP, proběhl až v letošním roce, tzn. po 12 letech. Celé mezidobí byla relativně stabilizovaná na lithiu. Novum bylo: 1. dítě narozené v dubnu 2003 (v době těhotenství byla veškerá medikace, vč. lithia, vysazena), a 2. somatické choroby uvedené v anamnéze.

V únoru 2004 – přijata do léčebny pro středně těžkou depresivní fázi. Při úvodní exploraci uvedeno, že po porodu byla zastavena laktace a „i při obnovení medikace se začíná objevovat zpočátku oscilující, ale postupně se prohlubující deprese“. Nezvládala péči o syna i běžné denní aktivity, narůstalo sebeobviňování a úvahy o tom, zda má takový život cenu. Lithium nově nasazeno v dávce 1 000 mg pro die.

Za tři dny při přešetření popsány v podélném průřezu klasické manické epizody, nyní příznaky odpovídají spíše endogenní depresi. Úvahy o schizoaferktivním onemocnění bylo nutné potlačit, protože opakovaným psychologickým vyšetřením a podrobným prostudováním dokumentace jsme zjistili, že schizofrenní symptomy nebyly průkazné.

Po dalších třech dnech na EKG zjištěn prodloužený QT interval a blok levého Tawarova raménka (LTR), uvažováno také o anteroseptálním IM. Zatím klinicky bez korelátu, pacientka se cítí dobře. Dokonce odchází s manželem na celodenní vycházku: „klidná, usměvavá, bez potíží, forie projasněna“.

Za tři týdny bylo vysazeno Li z důvodu přetrvávajících změn na EKG. Následné EKG záznamy nevykazují známky patologie. Ergometrie i echokardiografie jsou bez průkazného nálezu insuficience LK či koronární léze.

Od vysazení lithia nechodí na vycházky, necítí se dobře, od rána je plačtivá, posmutnělá, bez nálad. Cítí se slabá, má obavy z nevytvoření, má černé myšlenky – „o dítě by se postaral partner a jí by se ulevilo“. Nutné ji zvýšit sledovat, zintenzivněny i kontroly lékařem a psychologem.

Po dvou dnech – interní kontrola: „Nelze vyvrátit ani potvrdit, že změny na EKG souvisí s terapií lithiem“. Předchozí sérové hladiny Li jsou v referenčních mezích: 0,59; 0,91; 0,36 mmol/l.

Následující den bylo proto znovu nasazeno Li postupně až do původní dávky za kontrol EKG, iontogramu a N-látek 1x měsíčně. Zanedlouho se pacientka znovu cítí lépe, útlum zmizel, chce domů, aby mohla být se synem.

Jednapadesátý den hospitalizace byla propuštěna v uspokojivém stavu pouze na mirtazapinu, l-thyroxinu a retardovaném lithiu. Záhy následuje ještě jedna krátká hospitalizace pro situační subkompenzaci, Li ponecháno, k tomu quetiapin, AD vysazena (hladiny Li v 5. pobytu – 0,72; 0,70; 0,87; 0,57 mmol/l).

Komentář 2

Pacientka byla léčena pro non-Hodgkinův lymfom po několikaletém podávání lithia, v letošním roce se dokonce objevila hypotyreotická struma. Je obecně známo, že Li ovlivňuje funkci štítné žlázy, nejčastěji způsobuje právě hypofunkci. Podobně i celotělové ozáření spolu s onkologickou terapií může způsobit hypotyreózu. Dalším aspektem, kterého jsme si všimli a který byl přímým důvodem (krátkodobého) vysazení lithia, jsou změny na EKG. Prodloužení QT intervalu a blok LTR jsou časté nálezy na EKG u pacientů dlouhodobě medikujících lithiem. V literatuře je popsána práce českých autorů, která se věnovala srovnání profylaktických přípravků v léčbě BAP v remisi. Porovnávaly se TCA, SSRI a Li. Obecně největší efekt na parametry EKG měl dosulepin, depolarizační změny BSPM (= body surface potential maps, což je jeden z faktorů, který byl sledován) byly nejvíce vyjádřeny u pacientů s citalopramem, lithium v dlouhodobé profylaxi ukázalo jen minimální změny na EKG (12).

Tabulka 1. Účinnost tymostabilizérů (2003)

	mánie	deprese	profylaxe	prevence manické epizody	prevence depresivní epizody	léčba rychlého cyklování	antisuicid. účinek
lithium	+++	+	+++	+++	+	+ -	+++
karbamazepin	+	+	+	+	+	+	0
valproáty	+++	?	+++	+++	?	+	0
lamotrigin	0	+++	+++	0	+++	++	0
olanzapin	+++	+	+++	+++	+	++	0

Třetím aspektem, který je třeba okomentovat u této kazuistiky, je teratogenita lithia. Ne nadarmo patří těhotenství a laktace mezi jednoznačné kontraindikace léčby lithiem. Tato tvrzení jsou dostatečně podložena literaturou, která uvádí KV malformace (např. Ebsteinova anomálie), celou škálu nevyléčitelných arytmí, hypotonii plodu, těžký hypotyreoidismus, cyanózu a další. Zcela správně u pacientky, která otěhotněla, byla vysazena veškerá medikace včetně lithia (těhotná žena by neměla brát lithium v prvním trimestru, výjimkou mohou být pacientky, které trpí maligní formou bipolární choroby a které nemohou být léčeny jiným způsobem) (10).

Dotkneme se již známého a v literatuře hojně podloženého antisuicidálního efektu lithia, který výborně analyzoval Hanzlíček (1978). Nutno uvažovat o mechanismu autoagrese, což je jeden ze základních faktorů deprese. Vzhledem k tomu, že ústup sebevražedné aktivity lze pozorovat i u těch nemocných, kde nedošlo k plné úpravě základní afektivní poruchy, je nasnadě, že se zde uplatňuje antiagresivní vliv lithia (3). Prakticky lze tyto faktory spatřit u naší pacientky v době po vysazení („černé myšlenky“) a znovunasazení přípravku, kdy došlo k promptnímu zlepšení celkového stavu.

Ještě na jedno nebezpečí je třeba upozornit, a to kombinace léků, které vedou k nárůstu hmotnosti – např. olanzapin a lithium. V literatuře je popsána kontrolovaná studie hodnotící změnu hmotnosti, resp. BMI při medikaci valproátu, lithia a topiramátu. Ve skupinách valproátu a lithia došlo k signifikantnímu nárůstu hmotnosti proti skupině s topiramátem. U pacientů 3. skupiny došlo dokonce k redukci BMI. Tato výhoda topiramátu je příslibem k lepší terapeutické adherenci psychiatrických nemocných a možnému snížení rizikových faktorů spojených s obezitou. O to více je třeba sledovat lipidový metabolismus a průběžně kontrolovat hmotnost u pacientů dlouhodobě léčených lithiem (8).

Diskuze

Stále výsadní postavení lithia mezi tymoprofylaktiky dokumentuje Calabrese et al. v tabulce 1 o účinnosti tymostabilizérů z roku 2003 (4).

Pacienti s rychlým cyklováním mohou být relativně rezistentní k léčbě lithiem, což

je zapříčiněno jeho nízkou účinností v léčbě depresivních příznaků, přestože jeho účinnost v léčbě manických je výrazná. Dá se tedy předpokládat, že v rychlém cyklování převažují především depresivní epizody (1).

I když se v úvodu hovoří o zvýšeném výskytu lithiové toxicity na našem pracovišti (z kapacitních důvodů uvedeny pouze dvě kazuistiky), můžu svědomitě říci, že kromě prvního případu se jednalo o komplikace zvládnutelné buď včasným vysazením, snížením dávky nebo ponecháním ve stejné dávce za přísnějších somatických kontrol. Celkově možno shrnout – komplikace při lithioterapii nastaly z několika důvodů. Za prvé – malá informovanost somatických lékařů i psychiatrů o indikacích, toxicitě a preventivních opatřeních při dlouhodobém podávání lithia. Za druhé – nepravidelné kontroly somatických funkcí při lithioterapii. Za třetí – nedůsledné sledování sérových hladin lithia především při změně somatického stavu, hlavně vylučování.

Závěr

Většina pacientů medikujících lithiem se léčí pro bipolární poruchu, protože jeho základní indikací je profylaxe patologického afektivního kolísání. Dalšími indikacemi jsou samotné ma-

nické fáze či schizoaferktivní poruchy, a také se využívá k augmentaci farmakorezistentní deprese. Okrajově se zkouší u eretické formy mentální retardace, agresivní psychopatie, rezistentní Meniérově chorobě a u parafilií (6). Lithium carbonát je zmíněn jako výrazně efektivní u chronického stádia bolestí hlavy typu „cluster headache“, ale vedlejší účinky jsou často obtěžující (13).

Nejzávažnější komplikací lithiové léčby je otrava. Ta se může vyvinout, když pacient buď bere dávku vyšší, než vylučováním může zvládnout, nebo když vylučovací schopnost lithia je snížena. Diagnóza lithiové intoxikace je založena jak na přítomnosti charakteristických klinických příznaků, tak na vysoké hladině lithia v séru. Léčbou volby je hemodialýza (14).

Aby k vedlejším účinkům a intoxikacím nedocházelo, je nutné dodržovat určitá preventivní opatření. Před zahájením terapie zjistit funkční schopnost ledvin (vyšetření clearance), zaměřit se dále na KVS (EKG, TK) a v neposlední řadě vyšetřit funkce thyroideální (fT3, TSH). Během užívání pečlivě monitorovat hladinu Li, sledovat známky počínající toxicity, které se mohou objevit již v normálním rozmezí. Dávkování – pokud možno 2x denně i u neretardovaných forem (5).

Pokud se budou dodržovat výše uvedená doporučení a při lithioterapii budeme myslet na možnost intoxikace, bude Li stále významným pomocníkem v léčbě poruch bipolárního spektra.

Poděkování za pomoc při anglických překladech MUDr. J. Dohnalové, za konzultace a cenné rady doc. MUDr. Karlu Duškovi, CSc. a za úpravy k publikování doc. MUDr. Jaroslavu Bašteckému, CSc.

Literatura

1. Doubek P, Zrzavecká I. Terapeutický problém: Rychlé cyklování u bipolární afektivní poruchy. *Psychiatrie pro praxi*, 2004, č. 3, s. 154–158.
2. Dušek K. Intenzivní péče v psychiatrii. Praha 1988: Avicenum. 150 s. Edice Zdravotnické aktuality '88, svazek 215.
3. Hanuš H, Túma I. Ovlivnění sebevražedné aktivity nemocných s afektivními poruchami lithioprofylaxi. *Československá psychiatrie*, 1992; roč. 88, č. 2: 113–118.
4. Herman E. Valproát v léčbě bipolární poruchy. Praha 2002, Sanofi-Synthelabo s.r.o. 24 stran.
5. Herman E. Diagnostika a léčba bipolární poruchy. Praha 4: Maxdorf s.r.o. 2003: 80 s. ISBN 80-85912-93-7.
6. Höschl C. *Psychiatrie pro praktické lékaře*. Praha: HaH 1996.
7. Hynie S. *Psychofarmakologie v praxi*. Praha: Galén 1995: 320 s. ISBN 80-85824-17-5.
8. Chengappa KNR, Chalasani L, Brar JS, Parepally H. Changes in body weight and body mass index among psychiatric patients receiving lithium, valproate, or topiramate: An open-label, nonrandomized chart review. *Clinical Therapeutics*, 2002; Vol. 24(10): 1576–1584.
9. Mahnkopf A, Rahn E. *Psychiatrie, učebnice pro studium a praxi*. Praha 7: Grada Publishing 2000: 468 stran. ISBN 80-7169-964-0.
10. Micromedex Healthcare Series, Outline: DrugDex Drug Evaluations: Lithium. Page 1 of 131 – čl. 0.0 OVERVIEW. http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_PR/Drugs/PFPUI/57974088/ND_PG/Pri... 20. 7. 2004
11. Mohr P. Schizofrenie. In: Horáček J, a kol. *Psychotické stavy v klinické praxi*, Amepra s.r.o. 2003, s. 31–55.
12. Paclt I, Slaviček J. Electrocardiographic dose-dependent changes in prophylactic doses of dosulepine, lithium and citalopram. *Physiological Research*, 2003; Vol. 52(3): p. 311–317.
13. Pradalier A, Baudesson G, Vincent D, Imberty-Campinos C. Treatment of the cluster headache. *Revue de Médecine Interne*, 2001, Vol. 22(2), p. 151–162.
14. Švestka J, Grof P, Höschl C. Tymoprofylaktika. In: Höschl, C. aj. *Psychiatrie*, Praha, Tigris 2002: 726–732.