

Zaburzenia kontroli impulsów w chorobie Parkinsona

Impulse control disorders in Parkinson's disease

Katedra i Klinika Neurologii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice, Polska

Adres do korespondencji: Mateusz Toś, Katedra i Klinika Neurologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, tel.: +48 32 789 46 01; faks: +48 32 789 45 55,

e-mail: mateusz.tos@sum.edu.pl

Streszczenie

Choroba Parkinsona należy do chorób neurodegeneracyjnych i charakteryzuje się typowymi objawami ruchowymi oraz szeregiem objawów pozaruchowych, spośród których coraz większe zainteresowanie badaczy zyskują zaburzenia kontroli impulsów, cechujące się niemożnością oparcia się pokusom, impulsom lub popędom, mimo ich możliwej szkodliwości dla chorego lub osób w jego otoczeniu. Do najczęściej podejmowanych czynności kompulsywnych należą: patologiczny hazard, hiperseksualność, zakupoholizm oraz nadmierne objadanie się. Częstość występowania zaburzeń kontroli impulsów jest bardzo zróżnicowana w zależności od kraju, w którym przeprowadzono badanie, co może wynikać zarówno z czynników kulturowych, socjoekonomicznych, jak i z zastosowanych metod badawczych. Za główne czynniki ryzyka rozwoju zaburzeń kontroli impulsów uważa się stosowanie nieergotaminowych agonistów dopaminy, a w mniejszym stopniu L-dopy w dużych dawkach i innych leków przeciwparkinsonowskich. Również młody wiek chorych, płeć męska oraz wczesny wiek zachorowania na chorobę Parkinsona zwiększają ryzyko rozwoju zaburzeń tego typu. Prawdopodobnym podłożem zaburzeń kontroli impulsów jest stan nadmiernej stymulacji dopaminergicznej w obrębie szlaku mezolimbicznego i sieci czołowo-prążkowiowej. Postępowanie w zaburzeniach kontroli impulsów jest szczególnie trudne ze względu na możliwe pogorszenie objawów ruchowych choroby Parkinsona. Podstawową strategią pozostaje zmniejszenie dawki, odstawienie lub zmiana agonisty dopaminy na inny lek. W razie braku skuteczności interwencji tego rodzaju wskazane jest dołączenie do terapii atypowych leków przeciwpsychotycznych lub leków przeciwpadaczkowych. Biorąc pod uwagę niską wykrywalność zaburzeń kontroli impulsów i ich potencjalnie katastrofalny wpływ na życie osobiste i rodzinne chorych, każdy lekarz prowadzący pacjentów z chorobą Parkinsona powinien zachować szczególną czujność pod kątem występowania zaburzeń tego typu.

Słowa kluczowe: zaburzenia kontroli impulsów, ICD, choroba Parkinsona, objawy pozaruchowe, agoniści dopaminy

Abstract

Parkinson's disease is a neurodegenerative disease characterised by typical motor symptoms and a range of non-motor symptoms, among which impulse control disorders, defined by an inability to resist temptations, impulses or urges, despite them being potentially harmful to the patient or caregivers, are gaining an increasing research interest. The most common compulsive activities include pathological gambling, hyper-sexuality, compulsive buying, and binge eating. The prevalence of impulse control disorders varies greatly depending on the country where the study was conducted, probably due to cultural and socioeconomic factors or the research methods used. Non-ergotamine dopamine agonists, and to a lesser extent high-dose L-dopa and other antiparkinsonian drugs, are considered to be major risk factors for the development of impulse control disorders. Young age of patients, male gender, and early age of disease onset also increase the risk of developing this type of disorder. A probable cause of impulse control disorders is a state of dopaminergic overstimulation within the mesolimbic pathway and frontal-striatal circuit. The management of impulse control disorders is particularly challenging in view of the possible worsening of motor symptoms. The primary strategy remains dose reduction, discontinuation or switching from a dopamine agonist to another drug. If this type of intervention has failed, it is advisable to add atypical antipsychotics or antiepileptic drugs. Because of the low detection rate of impulse control disorders and their potentially devastating impact on patients' personal and family lives, every clinician managing patients with Parkinson's disease should be particularly vigilant for the presence of such disorders.

Keywords: impulse control disorders, ICD, Parkinson's disease, non-motor symptoms, dopamine agonists

WSTĘP

Choroba Parkinsona (*Parkinson's disease*, PD) jest drugą pod względem częstości występowania chorobą neurozwyrodnieniową, na którą cierpi ponad 10 milionów osób na świecie. Zaburzeniom ruchowym typowym dla PD, takim jak spowolnienie, sztywność, drżenie czy zaburzenia posturalne, często towarzyszą objawy pozaruchowe, mogące w znaczący sposób obniżyć jakość życia chorych. Do objawów pozaruchowych należą m.in.: zaburzenia poznawcze, sercowo-naczyniowe, autonomiczne, snu oraz zaburzenia kontroli impulsów (*impulse control disorders*, ICD). ICD to grupa zaburzeń psychicznych charakteryzująca się niemożnością oparcia się pokusom, impulsom lub popędowi, mimo ich możliwej szkodliwości dla chorego lub osób w jego otoczeniu (Schreiber *et al.*, 2011). Chorzy z tymi zaburzeniami kompulsywnie podejmują aktywności oparte na systemie nagrody, bez zwracania uwagi na potencjalne konsekwencje osobiste i interpersonalne. Do najczęściej podejmowanych czynności kompulsywnych należą: patologiczny hazard, hiperseksualność, zakupoholizm oraz nadmierne objadanie się:

1. **Patologiczny hazard** zgodnie z klasyfikacją DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition*) definiowany jest jako problematyczne zachowania związane z hazardem, prowadzące do znacznego upośledzenia codziennego funkcjonowania, charakteryzujące się m.in.: potrzebą gry z rosnącą stawką, niepokojem lub zdenerwowaniem przy próbie zmniejszenia lub rezygnacji z uprawiania hazardu, uprawianiem hazardu w sytuacjach stresowych oraz narażaniem się na utratę pracy, związków czy też możliwości edukacyjnych z powodu gier hazardowych.
2. **Hiperseksualność** możemy określić jako zbyt intensywne myśli i zachowania o tematyce seksualnej lub nietypową zmianę nawyków seksualnych w stosunku do stanu wcześniejszego, powodujące upośledzenie funkcjonowania społecznego oraz zawodowego. Zachowania te mogą się objawiać jako nadmierne żądania seksualne w stosunku do partnerów, kompulsywna masturbacja, rozwój parafilii, korzystanie z sekstelefonów czy innych płatnych usług seksualnych.
3. **Zakupoholizm** cechuje się nadmierną aktywnością skoncentrowaną na zakupach, która koliduje z funkcjonowaniem społecznym lub zawodowym i może prowadzić do problemów finansowych. Chorzy odczuwają natrętne i nieodparte impulsy, które skutkują kupowaniem rzeczy, na które ich nie stać lub które nie są im potrzebne.
4. **Nadmierne objadanie się** zgodnie z klasyfikacją DSM-5 cechuje się nawracającymi epizodami spożywania w krótkim czasie takiej ilości pożywienia, która zdecydowanie przekracza ilość, jaką większość ludzi zjadłaby w podobnym czasie i podobnych okolicznościach, oraz poczuciem braku kontroli nad jedzeniem w czasie takich epizodów. Jednak w przeciwieństwie do bulimii epizodom objadania nie towarzyszą żadne zachowania kompensacyjne

(np. wywoływanie wymiotów), a ich charakter jest bardziej fluktuujący, z epizodami zaostrzeń i remisji.

Dodatkowo możemy wyróżnić zachowania z kręgu zaburzeń kontroli impulsów (*ICD-related behaviours*, ICD-RB), do których należy między innymi zespół dysregulacji dopaminergicznej (*dopamin dysregulation syndrome*, DDS), polegający na stosowaniu większych, niż wymaga tego stan funkcjonalny, ilości dawek leków dopaminergicznych (głównie L-dopy). Innymi zachowaniami zaliczonymi do ICD-RB mogą być: *punding*, czyli kompulsywne powtarzanie bezużytecznych czynności (np. układanie przedmiotów, składanie i rozkładanie urządzeń), *hobbizm*, czyli nadmierne zainteresowanie określonymi aktywnościami, patologiczne zbieractwo oraz bezcelowe, nasilone wędrowanie. Zaburzenia kontroli impulsów są w pewnych aspektach podobne do zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych (*obsessive-compulsive disorder*, OCD), ponieważ w obu tych jednostkach chorzy doświadczają trudności z opanowaniem potrzeby angażowania się w pewne specyficzne czynności, zakłócające ich codzienną aktywność. Zaburzenia kontroli impulsów mają również cechy wspólne z zaburzeniami związanymi z uzależnieniem od alkoholu i narkotyków; u chorych w obu tych grupach obserwujemy zjawisko rozwoju tolerancji oraz zespołów abstynencyjnych. W przeciwieństwie do OCD, patologiczne zachowania w ICD mają zwykle charakter egosyntoniczny, czyli są postrzegane przez chorych jako akceptowalne oraz niewymagające zmian. Jednak motywacja do ich podejmowania może się zmieniać w toku choroby, stając się mniej zorientowana na poszukiwanie przyjemności, a bardziej na złagodzenie napięcia i stresu.

EPIDEMIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA

Zachowania z kręgu ICD występują w populacji ogólnej, ale wielokrotnie rzadziej niż w populacji chorych na PD. Dyskusyjny do tej pory pozostaje natomiast fakt, czy chorzy na PD niepoddani jeszcze leczeniu dopaminergicznemu cechują się wyższym ryzykiem wystąpienia ICD niż populacja ogólna. Częstość występowania ICD, jak również ich najczęstsze rodzaje są znacznie zróżnicowane w zależności od kraju, w którym zostały przeprowadzone badania. W badaniu DOMINION (Weintraub *et al.*, 2010), dotyczącym populacji północnoamerykańskiej, które było jednocześnie pierwszym i największym do tej pory badaniem na temat ICD, przynajmniej jedno z tych zaburzeń zostało stwierdzone u 13,6% chorych (w tym patologiczny hazard u 5%, hiperseksualność u 3,5%, zakupoholizm u 5,7%, nadmierne objadanie się u 4,3%). Natomiast prospektywne badanie wielośrodkowe ICARUS (Antonini *et al.*, 2017), dotyczące populacji włoskiej i obejmujące ponad 1000 chorych, wykazało występowanie ICD początkowo u 28,6%, po roku u 29,3%, a po 2 latach u 26,5% badanych. Najczęstszym zaburzeniem było nadmierne objadanie się (odpowiednio 9,9%, 11,4%, 10,6%), następnie hiperseksualność (9,7%, 14,6%, 9%), patologiczny hazard (5,3%, 5,4%, 4,9%) oraz zakupoholizm (6,5%, 6,1%, 10,1%). W innych badaniach, przeprowadzonych w populacjach

europjskich, częstość ICD wahała się od 23,48% w populacji hiszpańskiej (Sáez--Francàs *et al.*, 2016), poprzez 25% w populacji francuskiej (Perez-Lloret *et al.*, 2012), do nawet 34,8% w populacji fińskiej (Joutsa *et al.*, 2012). Natomiast w dużym badaniu, tym razem dotyczącym populacji Korei Południowej (Lee *et al.*, 2010), ICD były opisywane tylko u 7,6% chorych, przy czym nadmierne objadanie się występowało u 3,4%, hiperseksualność u 2,8%, zakupoholizm u 2,5%, a patologiczny hazard jedynie u 1,3% badanych. Zdecydowanie słabiej znana jest częstość występowania DDS i ICD-RB, np. w zależności od badania kryteria pundingu spełniało 1,4–30% chorych.

Tak duże rozbieżności w częstości występowania ICD mogą wynikać – poza szerokością geograficzną i krajem, w którym wykonano badanie – zarówno z typu przeprowadzonych badań, źródeł informacji o ICD (pacjenci lub opiekunowie), użytych kwestionariuszy przesiewowych, kryteriów rozpoznania, jak i z różnych kryteriów włączenia i wyłączenia chorych. Znaczenie mają też prawdopodobnie czynniki kulturowe i demograficzne, np. większa dostępność kasyn i większe możliwości uprawiania hazardu w Stanach Zjednoczonych niż w krajach europejskich i azjatyckich. Brak do tej pory opublikowanych badań na temat częstości występowania ICD i ICD-RB w populacji polskiej.

Najlepiej udokumentowanymi czynnikami ryzyka rozwoju ICD w PD jest stosowanie leków dopaminergicznych. Przy czym największe znaczenie ma tutaj grupa agonistów dopaminy (*dopamine agonist*, DA) drugiej generacji selektywnych dla receptora D₂. Spośród nich najczęściej stosowane są pramipeksol i ropinirol, między którymi nie zaobserwowano znaczącej różnicy, jeśli chodzi o wpływ na rozwój ICD. Niektóre badania wskazują, że postaci DA o przedłużonym uwalnianiu, postaci transdermalne oraz podawane w ciągłym wlewie za pomocą pompy wiążą się z mniejszym ryzykiem ICD w porównaniu z formami standardowymi. Innymi lekami dopaminergicznymi uważanymi za potencjalne czynniki ryzyka rozwoju ICD są inhibitory monoaminoooksydazy typu B (*monoamine oxidase-B*, MAO-B) (Vitale *et al.*, 2013) oraz amantadyna (Walsh i Lang, 2012), jednak w tym przypadku wyniki badań są niejednoznaczne.

Rola L-dopy w rozwoju ICD także nie jest zupełnie jasna. Niektórzy badacze uważają, że sama L-dopa, zwłaszcza w większych dawkach (powyżej 1500 mg/dobę), jest niezależnym czynnikiem rozwoju ICD (Pontieri *et al.*, 2015). Część badań wskazuje natomiast, że L-dopa zwiększa ryzyko rozwoju tych zaburzeń dopiero w połączeniu z DA i innymi lekami przeciwparkinsonowskimi. U chorych stosujących jednocześnie L-dopę i DA ryzyko rozwoju ICD może być nawet o 50% wyższe w porównaniu z chorymi leczonymi DA w monoterapii. Jeżeli chodzi o DDS, to jego występowanie jest ściśle związane ze stosowaniem zarówno krótko- i średnio- działających postaci L-dopy, jak i apomorfiny.

Kolejnymi dobrze udokumentowanymi czynnikami ryzyka rozwoju ICD są: płeć męska, młodszy wiek, wywiad w kierunku chorób psychicznych, wczesny początek PD i bardziej zaawansowana postać choroby z towarzyszącymi powikła-

niami ruchowymi, a zwłaszcza dyskinezami szczytu dawki. Za niezależny czynnik rozwoju ICD uważa się również wywiad osobisty lub rodzinny dotyczący palenia papierosów, hazardu i alkoholizmu oraz zaburzeń snu fazy REM.

Chorzy z PD i ICD opisywani są jako bardziej impulsywni, nieśmiały ze słabo rozwiniętymi umiejętnościami społecznymi oraz niską samooceną (Garlovsky *et al.*, 2016). Bardziej negatywnie postrzegają obraz swojej choroby i mają problemy z wyrażaniem i identyfikacją uczuć.

Do tej pory za dosyć kontrowersyjny uważano wpływ głębokiej stymulacji mózgu (*deep brain stimulation*, DBS) na rozwój i nasilenie ICD. Zależność pomiędzy ICD a DBS ma złożony charakter i doniesienia z wielu badań są ze sobą sprzeczne. Implantacja systemu DBS do jądra niskowzgórzowego (*subthalamic nucleus*, DBS-STN) miałyby zmniejszać ryzyko wystąpienia ICD u osób niedoświadczających ich przed zabiegiem oraz redukować nasilenie objawów ICD u osób, u których w okresie przedoperacyjnym te zaburzenia występowały, głównie w kontekście stosowania wysokich dawek dobowych leków dopaminergicznych (Santini *et al.*, 2021). Uważa się, że dolegliwości z zakresu ICD zmniejszają się po zabiegu DBS-STN, pośrednio dzięki możliwości stopniowej redukcji przyjmowanych dawek leków dopaminergicznych, zwłaszcza L-dopy (nawet o około 40%), przy utrzymującej się poprawie klinicznej w zakresie objawów ruchowych. Retrospektywne badania prowadzone w małych grupach chorych dawały szeroki zakres rezultatów – od poprawy objawów z kręgu ICD po implantacji systemu DBS, poprzez brak wpływu zabiegu DBS-STN, po pogorszenie lub rozwój ICD *de novo* (Kim *et al.*, 2013). W ostatnich latach opublikowano jednak wiele prospektywnych badań randomizowanych wskazujących na korzystne oddziaływanie DBS-STN na zmniejszenie objawów ICD (Scherrer *et al.*, 2020). Jeszcze mniej jasny wydaje się wpływ na rozwój ICD implantacji DBS do części wewnętrznej gałki bladej (*internal globus pallidus*, DBS-GPi), aczkolwiek w nielicznych opublikowanych do tej pory doniesieniach obserwowano tylko pojedyncze przypadki rozwoju tego schorzenia po wszczepieniu DBS-GPi (Moum *et al.*, 2012). Wpływ leczenia za pomocą DBS na występowanie ICD zależy od takich czynników, jak długość i zaawansowanie choroby, wcześniejszy stan psychiczny, stosowane leki oraz programowanie DBS, a chorzy kwalifikowani do implantacji powinni być uważnie oceniani także pod kątem czynników ryzyka i pierwszych, często dyskretnych, objawów ICD.

PATOFIZJOLOGIA

U osób z indywidualną, osobniczą podatnością u podłoża ICD leży interakcja czynników środowiskowych z leczeniem dopaminergicznym. Wiele badań sugeruje, że stan nadmiernej stymulacji dopaminergicznej ma kluczowe znaczenie w rozwoju ICD u chorych z PD. Neurony dopaminergiczne występują w dużej ilości nie tylko w szlaku nigrostriatalnym, ale również w szlakach mezolimbicznym i meзокortykalnym. Szlaki te łączą korowe i podkorowe obszary mózgu, w tym korę przedczołową, brzuszną

część wzgórza, pole brzuszne nakrywki oraz ciało migdałowe. Anatomiczne podłoże rozwoju ICD wydaje się podobne do tego, które występuje w przypadku uzależnień fizycznych, zwanych też fizjologicznymi, i wiąże się z zaburzeniami w układzie nagrody w szlakach mezolimbicznym i mezo-kortykalnym. U chorych z PD neurony dopaminergiczne w brzusznej części prążkowania są stosunkowo dobrze zachowane w porównaniu z neuronami leżącymi w jego części grzbietowej. Zmniejszonej liczbie neuronów dopaminergicznych u chorych z PD towarzyszy zmniejszona gęstość receptorów D_2/D_3 , co prowadzi do ich nadmiernej wrażliwości zarówno na egzogenną, jak i endogenną dopaminę, co z kolei podczas stosowania leczenia dopaminergicznego prowadzi do nadmiernego pobudzenia postsynaptycznych receptorów D_2/D_3 , które występują obficie w brzusznej części prążkowania. Nadmierne pobudzenie neuronów w tej części szlaku mezolimbicznego wywołuje nieprawidłowe interakcje z korą przedczołową, co prowadzi do zaburzeń przetwarzania wartości nagrody oraz utrudnia dostrzeganie negatywnych konsekwencji własnych działań (Voon *et al.*, 2017).

Uważa się, że przekąźnikiem, który także odgrywa istotną rolę w rozwoju zaburzeń zachowania w PD, takich jak depresja czy apatia, jest serotonina. W połączeniu z dopaminą jest ona zaangażowana w kontrolowanie impulsów, podejmowanie ryzyka oraz procesy decyzyjne. Można więc przypuszczać, że wpływ DA na receptory serotoninowe również może mieć udział w patogenezie ICD.

W ostatnich latach neuroobrazowanie, zwłaszcza dotyczące układu dopaminergicznego, przyczyniło się do zwiększenia wiedzy na temat neurobiologicznych czynników rozwoju ICD. W mózgu chorych na PD ze zdiagnozowanym ICD w rezonansie magnetycznym uwidaczniano selektywny zanik w obrębie kory czołowo-oczołowej oraz przedniej części zakrętu obręczy (Tessitore *et al.*, 2016). Natomiast funkcjonalny rezonans magnetyczny pozwalał wykazać u tych chorych zaburzenia metabolizmu w zakręcie obręczy, ciele migdałowatym i jądrze półleżącym. Kolejnym odkryciem stwierdzonym dzięki neuroobrazowaniu jest zmniejszone wiązanie transportera dopaminy (*dopamine transporter*, DAT) w prążkowie widoczne w tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu u chorych z ICD w porównaniu z osobami bez ICD oraz zdrową grupą kontrolną (Smith *et al.*, 2016). DAT jest białkiem biorącym udział w obrocie dopaminy, jego zmniejszone wiązanie rozważa się ostatnio jako potencjalny biomarker ryzyka rozwoju objawów ICD. Przedstawione wyniki badań wskazują na zaburzenia w obrębie szlaku mezolimbicznego i sieci czołowo-prążkowiej sugerujące nieprawidłową plastyczność synaptyczną pod wpływem niefizjologicznej stymulacji dopaminergicznej.

DIAGNOSTYKA

Diagnostyka ICD jest szczególnie trudna ze względu na niską zgłaszalność objawów. Chorzy z ich opiekunowie często nie wiążą pojawiających się dolegliwości z PD, wstydzą się ich lub nie wiedzą o możliwości ich leczenia. Dodatkowo

diagnostykę utrudnia brak usystematyzowanych i ogólnie przyjętych kryteriów diagnostycznych ICD i ICD-RB. Wprawdzie klasyfikacja DSM-5 uwzględnia zaburzenia z tej grupy, jednak brak w niej kryteriów diagnostycznych dla hiperseksualności, zakupoholizmu oraz pundingu. Mimo że „złotym standardem” w diagnostyce ICD nadal pozostaje dokładnie zebrany, usystematyzowany i zorientowany na te zaburzenia wywiad lekarski, to podjęto wiele prób stworzenia narzędzi do ich przesiewowego wykrywania oraz oceny nasilenia. Efektem tych dążeń jest opracowanie wielu kwestionariuszy różniących się zarówno konstrukcją, jak i czułością oraz powtarzalnością otrzymywanych wyników. W 2018 roku zespół badaczy skupiony przy International Parkinson and Movement Disorder Society (IPMDS) (Evans *et al.*, 2019) przeanalizował przydatność i jakość dostępnych kwestionariuszy; podobną próbę podjęli niezależnie badacze włoscy (Izzo *et al.*, 2019). Za najlepsze kwestionariusze do przesiewowego wykrywania ICD uznano Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease (QUIP) (Weintraub *et al.*, 2009) oraz Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease – Rating Scale (QUIP-RS) (Weintraub *et al.*, 2012). QUIP jest kwestionariuszem wypełnianym samodzielnie przez pacjenta lub jego opiekuna, opartym na klasyfikacji DSM-IV. Składa się z trzech sekcji zawierających pytania (z wprowadzającym opisem zaburzenia) dotyczące ICD oraz najczęstszych ICD-RB. Badanie jest szybkie i łatwe do przeprowadzenia, cechuje się wysoką czułością wykrywania ICD oraz powtarzalnością odpowiedzi. QUIP ma polską wersję językową, jednak ze względu na swoją konstrukcję nie pozwala na ocenę nasilenia objawów. Rozbudowaną wersję tego kwestionariusza stanowi składający się z 28 pytań QUIP-RS, w którym pacjent określa nasilenie objawów z grupy ICD i ICD-RB w 5-stopniowej skali. QUIP-RS jest rekomendowany zarówno do diagnostyki przesiewowej, jak i oceny nasilenia ICD.

Kolejnymi polecanymi przez IPMDS kwestionariuszami są Ardouin Scale of Behavior in Parkinson's Disease (ASBPD) oraz Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – Psychiatric Complication (SCOPA-PC), nie skupiają się one jednak wyłącznie na ICD, lecz zawierają szeroki wachlarz pytań na temat innych objawów pozaruchowych i zaburzeń psychiatrycznych. Dodatkowo ASBPD ma walidację jedynie w przypadku, gdy jest przeprowadzany przez odpowiednio przeszkolonych psychiatrów lub psychologów.

Natomiast, co ciekawe, dosyć powszechnie używany w badaniach naukowych kwestionariusz Minnesota Impulsive Disorders Interview (MIDI) nie uzyskał rekomendacji żadnego z zespołów ze względu na brak odpowiedniej walidacji wśród chorych na PD.

LECZENIE

Biorąc pod uwagę negatywny, a czasem wręcz katastrofalny wpływ zaburzeń z grupy ICD na codzienne funkcjonowanie chorych, obniżenie ich jakości życia oraz zwiększone obciążenie

opiekunów, za ważny element opieki nad osobami z PD należy uznać skuteczne zapobieganie wystąpieniu, opanowanie lub przynajmniej zmniejszenie nasilenia objawów ICD.

Odpowiednie leczenie zaburzeń kontroli impulsów stanowi duże wyzwanie dla lekarza ze względu na nadal niejednoznaczne wytyczne postępowania, dużą zmienność w zakresie postaci i nasilenia zachowań kompulsywnych, ale przede wszystkim z uwagi na ryzyko pogorszenia objawów ruchowych PD.

Podstawową strategią postępowania w ICD jest zmniejszenie dawki, odstawienie lub zmiana DA na inny lek. W większości przypadków zrezygnowanie z DA lub zmniejszenie jego dawki zapewnia skuteczną remisję objawów ICD lub przynajmniej ich znaczną redukcję (Kopka, 2017). Niestety interwencja ta wiąże się z ryzykiem pogorszenia sprawności ruchowej u chorych, występowaniem dysforii związanej ze stanami wyłączenia (*off*) lub rozwojem zespołu odstawienia DA (*dopamine agonist withdrawal syndrome*, DAWS). Innym zalecanym postępowaniem w sytuacji, gdy ICD lub DDS wystąpiły w trakcie monoterapii L-dopą, jest zmiana preparatów krótkodziałających na te o działaniu przedłużonym, co ze względu na odmienną farmakokinetykę pozwala w części przypadków na opanowanie objawów ICD przy jednoczesnej dobrej kontroli objawów ruchowych.

Za jedną z przyczyn rozwoju ICD uznaje się nagłe wydzielenie dopaminy w brzusznej części wzgórza, wywołane pulsacyjnym podawaniem leków dopaminergicznych. Część badań wykazała skuteczność dojelitowego podawania L-dopy w postaci ciągłego wlewu w zmniejszeniu nasilenia objawów ICD (Lopiano *et al.*, 2019). Dojelitowe stosowanie L-dopy zapewnia stabilniejsze stężenie leku w surowicy w porównaniu z preparatami doustnymi, teoretycznie eliminując pulsacyjną stymulację dopaminergiczną. Mimo obiecujących wstępnych wyników niektórzy badacze obserwowali rozwój DDS lub ICD po rozpoczęciu leczenia dojelitowego L-dopą u pewnej części chorych, zwłaszcza z wcześniejszym wywiadem w kierunku chorób psychicznych oraz przyjmujących większe sumaryczne dawki L-dopy. Na podobnej zasadzie miałyby działać rotygotyna – nieergolinowy agonista receptorów dopaminergicznych stosowany w postaci systemu transdermalnego, umożliwiającego ciągle dostarczanie leku z liniowym profilem wchłaniania, co redukuje ryzyko nieprawidłowego uwalniania dopaminy z brzusznej części wzgórza. Jednak biorąc pod uwagę trudność w powiązaniu konkretnej dawki z efektem terapeutycznym oraz fakt, że rotygotyna w większości przypadków jest stosowana w skojarzeniu z innymi lekami, trudno jest oszacować jej dokładny wpływ na ICD (Antonini *et al.*, 2016).

W sytuacji nieskuteczności interwencji opartych na modyfikacji form podawania i dawek leków dopaminergicznych należy rozważyć dołączenie dodatkowego leku. Szczególnie zastosowanie znajdują w tym przypadku atypowe leki przeciwpsychotyczne oraz leki przeciwpadaczkowe.

Zgodnie z opiniami ekspertów w pierwszej kolejności zaleca się dołączenie do terapii kłozapiny (12,5–100 mg/dobę) lub kwetiapiny (25–200 mg/dobę) w najmniejszej skutecznej dawce (Raja i Bentivoglio, 2012). Kłozapina wymaga stałego monitorowania morfologii krwi ze względu na

ryzyko rozwoju agranulocytozy, zwykle jednak nie nasila objawów parkinsonowskich, działając przede wszystkim na szlak mezolimbiczny oraz na receptory D₃ i D₄. Natomiast chorzy leczeni kwetiapiną, zwłaszcza w wyższych dawkach, powinni być uważnie obserwowani pod kątem możliwego pogorszenia objawów ruchowych.

Do tej pory zbadano kilka leków przeciwpadaczkowych w kierunku możliwości ich zastosowania w leczeniu ICD w PD ze względu na ich skuteczność w terapii zachowań kompulsywnych w populacji ogólnej. W większości badań obserwowano poprawę w zakresie zmniejszenia nasilenia ICD i DDS przy stosowaniu kwasu walproinowego o przedłużonym uwalnianiu (*extended release*, ER) w dawkach 250–1000 mg/dobę, bez jednoznacznego negatywnego wpływu na objawy ruchowe (Epstein *et al.*, 2014). Wykazano również pewną skuteczność topiramatu (200 mg/dobę) (Bermejo, 2008) oraz zonisamidu (25–200 mg/dobę) (Li *et al.*, 2020), także bez pogorszenia w zakresie objawów parkinsonowskich, co wskazuje, że leki z tej grupy mogą mieć duże znaczenie w postępowaniu w trudnych do opanowania ICD.

Istnieją wstępne dowody wskazujące na znaczną poprawę w zakresie objawów ICD przy stosowaniu antagonisty receptorów opioidowych – naltreksonu – w dawkach 50–100 mg na dobę, przy jednoczesnej dobrej tolerancji (Bosco *et al.*, 2012). Wymagane są jednak dalsze badania, by lek ten mógł być rekomendowany.

Opisywano też przypadki zmniejszenia nasilenia ICD u chorych, u których do terapii włączono antyandrogeny. W jednym niewielkim badaniu stosowanie finasterydu – inhibitora 5-alfa reduktazy – doprowadziło do ogromnej poprawy w zakresie ICD u 2 mężczyzn, natomiast odstawienie leku spowodowało drastyczny nawrót objawów (Bortolato *et al.*, 2012). Wydaje się, że inhibitory 5-alfa reduktazy stanowią bezpieczną, niepowodującą pogorszenia ruchowego opcję terapeutyczną w ICD w męskiej części populacji osób z PD.

W zmniejszaniu wpływu zgubnych skutków ICD na życie chorych i ich rodzin pomocne może być także postępowanie niefarmakologiczne, polegające na ograniczeniu chorym dostępu do kart kredytowych, konta w banku czy internetu. W prospektywnym badaniu klinicznym wykazano skuteczność trwających pół roku sesji psychoterapii poznawczo-behawioralnej w porównaniu z brakiem takiej interwencji (Okai *et al.*, 2013). Ponadto, jak już wspomniano, lęk, stres czy depresja są czynnikami ryzyka rozwoju zaburzeń z kręgu ICD, a ich skuteczne zmniejszenie może prowadzić do remisji objawów.

Mimo wielu możliwych opcji terapeutycznych brakuje dużych randomizowanych badań, które mogłyby stanowić podstawę do stworzenia wytycznych postępowania w zaburzeniach kontroli impulsów oraz w zespole dysregulacji dopaminergicznej w PD. Przy próbie opanowania objawów ICD w każdym przypadku konieczne jest indywidualne podejście do chorego z uwzględnieniem postaci zaburzeń, ich wpływu na codzienne życie pacjenta oraz odpowiedzi na leczenie. Kluczowe znaczenie ma także współpraca z rodziną chorego, która może pomóc ocenić skuteczność terapii przy częstym braku wglądu u pacjenta.

PODSUMOWANIE

Przyjmowanie leków stosowanych w PD, a szczególnie leków bezpośrednio wpływających na receptory dopaminergiczne, wiąże się z wysokim ryzykiem rozwoju ICD, jak również ICD-RB. Podatność na rozwój tych zaburzeń jest uwarunkowana współwystępowaniem dodatkowych demograficznych, psychologicznych i kulturowych czynników ryzyka. Nierozpoznane lub nieodpowiednio leczone ICD mogą prowadzić do poważnych konsekwencji osobistych, rodzinnych i finansowych, a w niektórych przypadkach wywierają drugoczący wpływ na życie chorych. Opieka nad pacjentami z PD w kontekście ICD stanowi duże wyzwanie ze względu na możliwe pogorszenie stanu ruchowego chorych przy próbie redukcji dawek leków dopaminergicznych, niski poziom rozpoznawalności tych zaburzeń oraz brak jasno określonych wytycznych dotyczących postępowania. Problem ten wydaje się szczególnie istotny w polskiej populacji chorych ze względu na fakt, że do tej pory brak jest opublikowanych badań na temat tych zaburzeń. Każdy pacjent z PD, a zwłaszcza leczony DA, wymaga podczas wizyt w gabinecie lekarskim zwrócenia uwagi na możliwość występowania ICD. Cenną pomocą w wykrywaniu tych zaburzeń w codziennej praktyce lekarskiej mogą być wypełniane samodzielnie przez pacjenta lub jego opiekunów kwestionariusze przesiewowe, takie jak QUIP.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

Antonini A, Barone P, Bonuccelli U et al.: ICARUS study: Prevalence and clinical features of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 317–324.

Antonini A, Chaudhuri KR, Boroojerdi B et al.: Impulse control disorder related behaviours during long-term rotigotine treatment: a post hoc analysis. *Eur J Neurol* 2016; 23: 1556–1565.

Bermejo PE: Topiramate in managing impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14: 448–449.

Bortolato M, Cannas A, Solla P et al.: Finasteride attenuates pathological gambling in patients with parkinson disease. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 424–425.

Bosco D, Plastino M, Colica C et al.: Opioid antagonist naltrexone for the treatment of pathological gambling in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2012; 35: 118–120.

Epstein J, Madiedo CJ, Lai L et al.: Successful treatment of dopamine dysregulation syndrome with valproic acid. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2014; 26: E3.

Evans AH, Okai D, Weintraub D et al.; Members of the International Parkinson and Movement Disorder Society (IPMDS) Rating Scales Review Committee: Scales to assess impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2019; 34: 791–798.

Garlovsky JK, Simpson J, Grünewald RA et al.: Impulse control disorders in Parkinson's disease: predominant role of psychological determinants. *Psychol Health* 2016; 31: 1391–1414.

Izzo VA, Donati MA, Ramat S et al.: Impulse control disorders in Parkinson's disease: a systematic review on the psychometric properties of the existing measures. *PLoS One* 2019; 14: e0217700.

Joutsa J, Martikainen K, Vahlberg T et al.: Impulse control disorders and depression in Finnish patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 155–160.

Kim YE, Kim HJ, Kim HJ et al.: Impulse control and related behaviors after bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2013; 20: 964–969.

Kopka M: [Hypersexuality in Parkinson's disease]. *Aktualn Neurol* 2017; 17: 158–161.

Lee JY, Kim JM, Kim JW et al.: Association between the dose of dopaminergic medication and the behavioral disturbances in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 202–207.

Li C, Xue L, Liu Y et al.: Zonisamide for the treatment of Parkinson disease: a current update. *Front Neurosci* 2020; 14: 574652.

Lopiano L, Modugno N, Marano P et al.: Motor and non-motor outcomes in patients with advanced Parkinson's disease treated with levodopa/carbidopa intestinal gel: final results of the GREENFIELD observational study. *J Neurol* 2019; 266: 2164–2176.

Moum SJ, Price CC, Limotai N et al.: Effects of STN and GPI deep brain stimulation on impulse control disorders and dopamine dysregulation syndrome. *PLoS One* 2012; 7: e29768.

Okai D, Askey-Jones S, Samuel M et al.: Trial of CBT for impulse control behaviors affecting Parkinson patients and their caregivers. *Neurology* 2013; 80: 792–799.

Perez-Lloret S, Rey MV, Fabre N et al.: Prevalence and pharmacological factors associated with impulse-control disorder symptoms in patients with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2012; 35: 261–265.

Pontieri FE, Assogna F, Pellicano C et al.: Sociodemographic, neuropsychiatric and cognitive characteristics of pathological gambling and impulse control disorders NOS in Parkinson's disease. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25: 69–76.

Raja M, Bentivoglio AR: Impulsive and compulsive behaviors during dopamine replacement treatment in Parkinson's disease and other disorders. *Curr Drug Saf* 2012; 7: 63–75.

Sáez-Francàs N, Martí Andrés G, Ramírez N et al.: [Clinical and psychopathological factors associated with impulse control disorders in Parkinson's disease]. *Neurologia* 2016; 31: 231–238.

Santin MDN, Voulleminot P, Vrillon A et al.: Impact of subthalamic deep brain stimulation on impulse control disorders in Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord* 2021; 36: 750–757.

Scherrer S, Smith AH, Gowatsky J et al.: Impulsivity and compulsivity after subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Front Behav Neurosci* 2020; 14: 47.

Schreiber L, Odlaug BL, Grant JE: Impulse control disorders: updated review of clinical characteristics and pharmacological management. *Front Psychiatry* 2011; 2: 1.

Smith KM, Xie SX, Weintraub D: Incident impulse control disorder symptoms and dopamine transporter imaging in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 864–870.

Tessitore A, Santangelo G, De Micco R et al.: Cortical thickness changes in patients with Parkinson's disease and impulse control disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 24: 119–125.

Vitale C, Santangelo G, Erro R et al.: Impulse control disorders induced by rasagiline as adjunctive therapy for Parkinson's disease: report of 2 cases. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19: 483–484.

Voon V, Napier TC, Frank MJ et al.: Impulse control disorders and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: an update. *Lancet Neurol* 2017; 16: 238–250.

Walsh RA, Lang AE: Multiple impulse control disorders developing in Parkinson's disease after initiation of amantadine. *Mov Disord* 2012; 27: 326.

Weintraub D, Hoops S, Shea JA et al.: Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1461–1467.

Weintraub D, Koester J, Potenza MN et al.: Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010; 67: 589–595.

Weintraub D, Mamikonyan E, Papay K et al.: Questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale. *Mov Disord* 2012; 27: 242–247.